

EDITORIAL

MANEJO DE LA PACIENTE CON GANGLIO CENTINELA POSITIVO DESPUÉS DEL ACOSOG Z0011 TRIAL ¿ESTÁ CERRADO EL DEBATE?

Durante muchos años la disección de los ganglios linfáticos axilares ha sido una herramienta fundamental para el diagnóstico, pronóstico y control de enfermedad en el tratamiento del cáncer de mama. Innumerables trabajos describen que la disección de los ganglios axilares mantiene el control local, pero su impacto en la sobrevida pareciera ser controvertido.

El primer ensayo aleatorio para validar la biopsia del ganglio centinela (BGC) en el cáncer de mama fue publicado en 2001. Este ensayo y otros confirmaron que la BGC indica con precisión el estado axilar. Cuando el ganglio centinela (GC) es negativo, los otros ganglios axilares probablemente también lo serán.¹ Así, la BGC se convirtió muy rápidamente en parte integral del tratamiento conservador del cáncer de mama, ya que permite evitar la linfadenectomía axilar (LA) en una gran proporción de pacientes con diagnóstico precoz de cáncer de mama, sin dejar de ofrecer información para guiar el tratamiento adyuvante. Esto llevó a estudiar en detalle el ganglio centinela, descubriendo la presencia de micrometástasis de 0,2 a 2 mm, y también de células tumorales aisladas, éstas con significado de pronóstico incierto.

Como la población de mujeres diagnosticadas con pequeño volumen de enfermedad axilar fue en aumento, se estableció un segundo debate acerca del óptimo tratamiento para estas pacientes con cáncer de mama temprano con ganglio centinela positivo. Si bien la Sociedad Americana de Oncología Clínica y el Nacional Comprehensive Cancer Network recomendaban la linfadenectomía axilar en estos casos,² un metaanálisis reveló que un 47% de pacientes con ganglios centinela positivos, no tenían enfermedad residual en las piezas de linfadenectomía axilar; y que era muy poco probable que la remoción de los ganglios negativos mejorara la sobrevida.³

Con la hipótesis que en pacientes con micrometástasis o mayores, pero de tamaño limitado en la BGC, podría no efectuarse la LA con igual seguridad, es que se diseñaron diferentes estudios para determinar el abandono de la misma. Los estudios fueron diseñados para comparar los resultados con BGC positiva tratada con LA y compararlos con un grupo que no recibieron tratamiento adicional en la axila.

El objetivo principal del estudio fue comparar supervivencia libre de enfermedad (SLE) y también las tasas de recurrencia axilar y de complicaciones de la cirugía. Con este objetivo el Grupo del Colegio Americano de Cirujanos Oncológicos creó un ensayo, el Z0011, un estudio en fase 3 realizado en 115 sitios. Las pacientes eran mujeres con tumores T1-T2 de cáncer de mama invasivo, sin adenopatía palpable y con 1 a 2 ganglios centinela con metástasis identificadas por sección por congelación, impronta y tinción con hematoxilina-eosina. A todas las pacientes se les efectuó tumorectomía y radioterapia tangencial del volumen mamario, especificándose que no debiera ser utilizado un tercer campo directo de irradiación ganglionar.⁴

Aquellas con metástasis en los ganglios centinela identificados fueron aleatoriamente divididas en dos ramas: linfadenectomía axilar o no disección axilar. Con un seguimiento medio de 6,3 años no se encontraron diferencias en la sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad (SLE), ni en la recurrencia local/regional (RLR).⁴

Los hallazgos del Z0011 provocaron un fuerte impacto no sólo respecto al tratamiento quirúrgico de la axila, como no efectuar linfadenectomía axilar o abandonar (en algunos centros como el MD Anderson Cancer Center de Houston), la biopsia por congelación del ganglio centinela y esperar la biopsia definitiva diferida, sino también en el tratamiento radiante de la axila.⁵

Aunque en el estudio no se permitió un tercer campo de irradiación axilar, la práctica de efectuar campos tangenciales altos, que aumentan la irradiación de la axila, no permitió monitorear adecuadamente la irradiación administrada.⁶ Así, un póster presentado en el Simposio de Cáncer de Mama de San Antonio en diciembre de 2013, actualizó información de la irradiación entregada a un subgrupo de pacientes tratadas en el estudio Z0011. Se recolectaron datos de 605 casos de las 856 pacientes incluidas en el primer informe del estudio: 89% recibieron irradiación mamaria y 11% no recibieron irradiación, con un 15% recibiendo además irradiación supraclavicular. Se pudieron revisar los planes de irradiación de 228 pacientes: 124 en el grupo de GC solo y 104 en el de LA. Esto representa el 30% del brazo GC solo y el 26% del brazo de LA. El 81% de las pacientes recibió solamente campos tangenciales, con altos campos tangenciales en la mitad de los casos y con igual proporción de altos campos en los dos grupos. Algunas pacientes recibieron irradiación axilar directa, vía tercer campo. En el grupo de GC, 16,9% recibieron campo supraclavicular directo y 21,0% en el grupo de LA. En estas pacientes en las que se pudieron revisar los registros de irradiación, se comprobó que los mayores índices de irradiación ganglionar directa fueron en las pacientes que tuvieron múltiples ganglios comprometidos.⁶

Desde la presentación de los resultados del ensayo Z0011 se ha debatido mucho cómo deben ser actualmente planeados los campos de irradiación de las pacientes tratadas en ese estudio o cómo algunos radioterapeutas ajustaron los planes de irradiación para cubrir los campos axilares o supraclaviculares, cuando tratan pacientes con ganglio centinela positivo a quienes no se efectuó linfadenectomía axilar. Sin embargo, la forma de irradiación ideal para estas pacientes se encuentra en gran debate, particularmente dados los resultados recientes del MA20, cuyos datos fueron presentados en la reunión anual de ASCO en 2012, que mostró valor en el uso de irradiación en los ganglios regionales en pacientes con cáncer de mama, con alto riesgo, ganglio negativo y ganglio positivo, demostrando una mejoría en la sobrevida libre de enfermedad, control local/regional y metástasis a distancia en pacientes que recibieron irradiación en áreas ganglionares.⁷ La linfadenectomía axilar en las micrometástasis es controversial. Existen publicaciones que demuestran que la tasa de recurrencia axilar en las micrometástasis en el GC varía de un 0% a 3% en pacientes recibiendo radioterapia y tratamiento adyuvante sistémico. Estas cifras son aceptables, ya que la tasa de falla local en la LA es de un 0% a 2%. No está claro si la linfadenectomía axilar confiere una ventaja en la sobrevida o es un indicador de probabilidad de sobrevida.⁶

El IBSG Trial 23-01 fue diseñado para evaluar la no realización de la linfadenectomía axilar en pacientes con micrometástasis en el GC en tumores menores de 5 cm.⁸ Fueron evaluadas 934 pacientes, 464 casos en el grupo de linfadenectomía y 467 casos en el grupo de GC solo. Tras una media de seguimiento de 5 años no hubo diferencias en la SLE ni en la RLR y más complicaciones en el brazo de la LA. Concluyen que no debe efectuarse LA cuando el GC está mínimamente afectado, evitando complicaciones, sin afectar la sobrevida global.

El AMAROS Trial investigó 1.125 pacientes con ganglio centinela positivo (82% de las cuales cumplían con los requisitos del Z0011) que fueron *randomizadas* después de la biopsia positiva del ganglio centinela a linfadenectomía axilar o radioterapia axilar. Con un seguimiento medio de 4,61 años hubo un 0,43% de recurrencias axilares en el grupo de LA y 1,10% en el de radioterapia. La sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global fueron idénticas.⁹

El NSABP B04 y el Early Breast Cancer Trialists Cooperative Group (EBCTCG) falló en demostrar ventaja en la sobrevida del cáncer de mama operable con la linfadenectomía axilar. Sin embargo, ésta provee una relevante información pronóstica en cuanto a estadificación de la enfermedad. Seguramente será posible que esta información (y tal vez predicción terapéutica) pueda ser obtenida de fuentes alternativas, especialmente en esta nueva era de la genómica.¹⁰

En conclusión, el estudio ACOSOG Z0011 y el anterior (Z0010), fueron ensayos que cambiaron las prácticas y que tuvieron y tendrán fuerte impacto en un gran número de mujeres con cáncer de mama operable.¹¹ Vemos así que un gran porcentaje de ganglios centinela positivos son los únicos encontrados con enfermedad en la axila, y la irradiación de la mama y de la axila, conjuntamente con las terapias adyuvantes sistémicas, en una gran mayoría de casos, serán seguramente las responsables de mantener la igualdad de resultados con cirugías menos agresivas. Del análisis de estos nuevos estudios *randomizados* se vislumbra la pérdida de protagonismo del vaciamiento axilar completo en el tratamiento y control del cáncer de mama invasivo.

Los resultados de los nuevos ensayos, cuyos debates no terminaron aún, debieran ser incorporados con seriedad y con cautela a la práctica clínica, con el objeto de personalizar en la mayor medida posible, el tratamiento a ofrecer a las pacientes con estados tempranos de cáncer de mama.

Dr. Luciano F. Cassab
Subdirector de Publicaciones

Dr. José Dávalos Michel
Director de Publicaciones

Referencias

1. Kem KA. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium 99m colloid. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 467-475.
2. Lyman GH, Giuliano AE., Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-7720.
3. Kim T, Giuliano EE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106: 4-16.
4. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(6): 569-575.
5. Mittendorf EA, Hunt KK. Clinical practice implementation of findings from the American College of Surgeons Oncology Group Z0010 and Z0011 trials. *Breast Diseases* 2011; 22(2): 115-118.
6. Boughey JC. Implications for axillary radiation following review of the ACOSOG Z-11 trial. 31 Miami Breast Cancer Conference. Miami Beach. USA. Marzo 2014. Libro de resúmenes. Pág.56.
7. Whelan TJ, Olivetto J, Ackerman I, et al. An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011.
8. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, et al. IBCSG 23-01 randomised controlled trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases. *Lancet Oncol* 2013; 14(4): 297-305.
9. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1854-1861.
10. Sacchini V. Re-evaluating axillary dissection. 30 Miami Breast Cancer Conference. Miami Beach. USA. Marco 2013. Libro de resúmenes. Pág. 62.
11. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252(3): 426-432.