

¿LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA ES ACONSEJABLE DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE?

Dra. Kelly Hunt *

Transcripción de la videograbación de la conferencia

Rev Arg Mastol 2003; 22(77):436-446

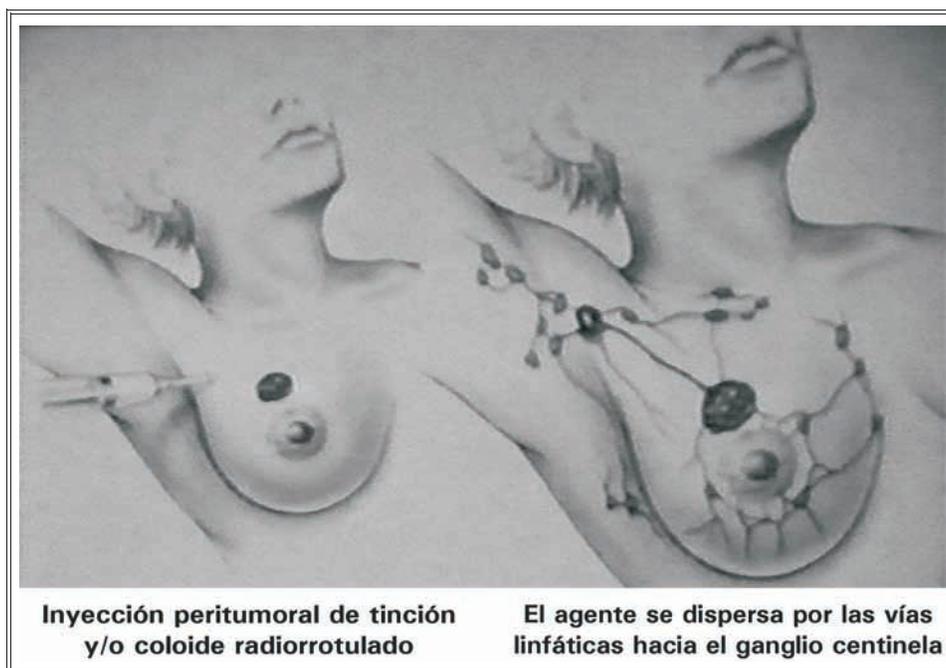
Hoy quería hablar del uso de cirugía del ganglio centinela después de quimioterapia neoadyuvante. Para hacer esto, primero conviene que repasemos la situación actual de la cirugía de ganglio centinela en cáncer de mama en general; y para ver qué información esto nos ofrece, cuáles son las restricciones que todo esto implica.

Esto nos ayudará a poner en contexto el uso de esto en pacientes con cáncer de mama más avanzado que ya han sido tratadas con quimioterapia. Creo que es muy caro para muchos de nosotros que la condición ganglionar sigue siendo el factor de pronóstico más importante que tenemos al alcance de la mano. Hay muchos indicadores de pronóstico que están disponibles. Si evaluamos el tumor primario, el tamaño tumoral en primer lugar; pero aun así, la presencia de metástasis ganglionares y la cantidad de las mismas, es el mejor factor de pronóstico con el cual contamos. La resección axilar se ha utilizado por muchos años para el tratamiento del cáncer de mama y uno de los objetivos principales es ofrecer una estadificación precisa; pero otro objetivo es hacer un control local-regional en el tratamiento del cáncer de mama.

En este contexto esperamos poder minimizar la morbilidad de nuestros tratamientos y en de-

finitiva, mejorar la sobrevida; aunque la sobrevida después de la remoción de los ganglios linfáticos sigue siendo un tema muy controvertido. Así que el uso de la biopsia del ganglio centinela se ha introducido para reemplazar la cirugía axilar, para minimizar la morbilidad, buscando mantener los indicadores de pronóstico. Esto se puede hacer de varias formas, como saben (Cuadro 1). Muchos centros usan radioisótopos, otros usan una tinción azul, pero frecuentemente la combinación resultó lo más exitoso. En el M. D. Anderson trabajamos con material radiomarcado alrededor del tumor primario; además de la tinción azul, hacemos linfocentellografía para identificar el ganglio centinela, y utilizando pequeñas incisiones sacamos el tumor primario y el ganglio centinela. La paciente después puede ser tratada en forma ambulatoria con cirugía muy corta con mínima morbilidad. Como dije, preferimos utilizar linfocentellografía como parte del tratamiento de la cirugía axilar, porque nos ayuda en la identificación de la cuenca ganglionar con riesgo y para saber cuántos ganglios hay que anticipar en el momento de la operación. Cuando la paciente está bajo anestesia, inyectamos el colorante azul alrededor del tumor, con la sonda en nuestra mano indicamos el punto caliente donde hacemos la incisión, ya sea en la axila o a lo largo de los ganglios de la mamaria interna.

* Profesora Asociada de Cirugía. Jefa de la Sección Cirugía Mamaria, Departamento de Cirugía Oncológica. Instituto M. D. Anderson, Houston, Universidad de Texas, EE.UU.



Cuadro 1

Identificamos el ganglio con tinción azul y confirmamos la remoción de ganglios calientes utilizando los recuentos de las ondas gama que tenemos en la mano.

Para que la cirugía del ganglio centinela reemplace a la resección axilar, hay varias preguntas que tenemos que formular. Una sería, ¿hasta qué grado se acierta con la cirugía de este ganglio centinela? ¿Cuántos identificamos, cuántos falsos negativos tenemos, si seguimos ofreciendo una estadificación axilar equiparable? Porque ésta es la razón más importante por la cual hacemos toda esta técnica. Es útil para ver el control local-regional, aunque esta técnica no hace mucho tiempo que la consideramos, así que no tenemos mucha información al respecto. Del mismo modo la morbilidad hoy por hoy no se ha revelado plenamente con este procedimiento.

Por último, queremos evaluar esto en el contexto de la quimioterapia neoadyuvante, ya que ésta es una condición especial de las pacientes. Algunos datos preliminares de ciertos centros

sugerirían que la técnica no es precisa o exacta en pacientes que han tenido este tipo de terapia neoadyuvante. Así que para empezar, para evaluar la tasa de identificación y de falso negativo, como dijimos, parte de esto depende del tipo de inyección que se realiza. En el M. D. Anderson hemos utilizado una inyección peritumoral, porque creemos que ésta es la forma de drenaje linfático más preciso desde el tumor primario en sí, aunque muchos centros utilizan inyecciones subareolares o dérmicas, ya que tiene una captación más rápida a través de los canales linfáticos que cuando utilizamos otras técnicas como subdérmica, no veremos evidencia alguna de drenaje en los ganglios de la mamaria interna, y sabemos que hay una proporción significativa de pacientes que tendrán drenaje a los ganglios linfáticos mamarios internos.

En el Cuadro 2 se ve un listado de algo que tenemos estadísticamente publicado sobre técnicas diagnósticas utilizando isótopos y tinción azul, combinados. Hay distintas poblaciones en las series informadas aquí. Hoy por hoy, hay se-

TÉCNICAS DE BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA					
Estudios que usan isótopos radioactivos y tinción azul					
Autor	n	Dosis (mCi)	Drenaje IMC (%)	ID (%)	Falsos negativos (%)
O'Hea	59	0,3	11	93	13
Chatterjee	60	0,4	2	97	5
Albertini	62	0,4	0	92	0
van der Ent	70	10,0	34	100	4
Jaderborg	79	0,3	NS	81	5
Bedrosian	104	1,0	> 1	99	3
Hill	104	0,3	17	93	11
Doting	136	1,4	15	93	5
Bass	186	0,5	NS	93	11
Cox	466	0,5	NS	94	1

Cuadro 2

ries más grandes a nuestra disposición pero es útil evaluar esta información y ver que la dosis de isótopo utilizado varía notablemente entre distintos centros. El porcentaje de drenaje a la cadena mamaria interna también varía notablemente desde muy bajo (0%) hasta alto (34%); pacientes con algo de drenaje en forma aislada o combinada con drenaje a otros sitios. Así que al evaluar la literatura en cuanto al uso de estas técnicas, es difícil hacer una genuina comparación entre estos distintos estudios, porque utilizan distintas técnicas de inyección. Pero, en general, la tasa de identificación se publica como hasta un 100% y falsos negativos de 0% al 13%, en un extremo y el otro. La mayoría piensa que la tasa inaceptablemente alta de falsos negativos sea del 5% para participar en los ensayos de los grupos cooperativos en EE.UU. Los cirujanos tienen que realizar 20 biopsias en ganglios centrales con disección axilar y tener sus resultados evaluados, antes de poder participar en los ensayos del grupo cooperativo. Cox evaluó la experiencia de la curva de aprendizaje con las biopsias centrales y llegó a la conclusión de que hacían falta unos 23 casos antes que el cirujano llegase a esta tasa de 10% de fracasos y requirió más de 50 casos para llegar a un 5% de tasa de fracasos.

Muchos otros grupos también han estudiado curvas de aprendizaje o los grandes registros de Louisville y de la ciudad de East Carolina, también para lograr una tasa de identificación de 85%; acá ponemos 10 casos, hasta 20 casos serían necesarios (Cuadro 3). Pero algo quizás más importante, es la tasa de falsos negativos de un 5% y ha sido informado que entre 10 y 20 casos serían necesarios, antes que un cirujano acceda a este nivel.

En los últimos 6 u 8 años realizamos en el M. D. Anderson 2.300 procedimientos de mapeo linfático utilizando la combinación de tinción azul y coloides. Tenemos 8 cirujanos dedicados a estos procedimientos mamarios y tienen una tasa de identificación de más del 95%. Habíamos mantenido nuestra tasa de falsos negativos por debajo del 5%.

¿Qué ocurre con la estadificación axilar, qué podemos decir de esto? Ante esta técnica creo que Giuliano (Cuadro 4) fue la primera persona que sugirió que esto quizás ofrece una estadificación más exacta. Cuando él comparó pacientes que tenían disección ganglionar axilar estándar con pacientes con biopsia del ganglio centinela,

BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA CURVA DE APRENDIZAJE		
Institución	Porcentaje de identificación 85% (n)	Porcentaje de falsos negativos 5% (n)
Moffitt	15	No informado
Northwestern	20	No informado
Memorial Sloan Kettering	16	15
ECU Registry	10	10
Louisville Registry	10	20
Simmons, <i>J Am Coll Surg</i> 2001.		

Cuadro 3

BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA MEJOR ESTADIFICACIÓN AXILAR	
Disección axilar estándar (134 pac.) ↓ 39 pac. (29,1%) con ganglios positivos ↓ 4 de 39 (10,3%) micrometástasis	Disección axilar más biopsia del ganglio centinela (162 pac.) ↓ 68 pac. (42,0%) con ganglios positivos ↓ 26 de 68 (38,2%) micrometástasis
(p < 0,0005)	Giuliano y col. 1995.

Cuadro 4

además de la anterior, observó que había una tasa más alta de metástasis en pacientes con procedimientos sobre el ganglio centinela; la mayoría son micrometástasis. Pero lo que está ocurriendo es que el patólogo está identificando los ganglios con más peligro de metástasis; es decir, está estudiando estos ganglios con más atención. Podríamos debatir si estas micrometástasis son o no de importancia. Así que la técnica exacta de análisis patológico ha sido puesta en el tapete. ¿Cuántas veces hay que cortar el ganglio a la inmunohistoquímica? Es importante ésta y otras preguntas.

En nuestro centro tratamos de responder esta

inquietud. Una forma de hacerlo fue desafiando a nuestro patólogo, decirle que determine cuál sería la forma más exacta de identificar micrometástasis. Los patólogos lo hicieron tomando 307 ganglios centinela de 98 pacientes, que especificaron como ganglios negativos. Con tinción estándar H y E hicieron cortes seriados por 10 niveles e inmunohistoquímica con tinción para citocreatina a 2 niveles. Lo que encontraron fue en estas pacientes supuestamente ganglio negativo, encontraron 21 pacientes que en realidad tenían metástasis; pero lograron identificar estas metástasis en más del 95% en los dos primeros cortes seriados con una única tinción de citocreatina. Así que hemos aprovechado esto como el estándar.

dar de evaluación patológica en el M. D. Anderson. Lo que hacemos es cortes seriados, el ganglio linfático a 3 ó 4 mm de intervalo en el eje corto del ganglio y después lo incluimos en los tacos de parafina. Después el patólogo toma el primer y tercer corte para tinción con H y E; después se hace una técnica histoquímica en el segundo corte y se reservan los otros cortes por las dudas que los requieran. Esto es muy preciso para identificar patología metastásica.

Muchas veces tenemos un ganglio que no identifica evidencia alguna de trastornos en los cortes estándar; pero con los seriados se empiezan a ver algunas células con aspecto anormal y después, con el uso de tinción inmunohistoquímica para citoqueratina, el cúmulo de células anormales pasa a ser muy evidente. Utilizamos citología de *imprint* en el momento de la cirugía, para facilitar la conversión de pacientes que podrían tener ganglios positivos a disección axilar, que se completaría en la misma operación. Pero encontramos que esta técnica no es tan precisa en pacientes que tienen tumores T1. Así que hoy por hoy reservamos la citología de *imprint* o *touch imprint*, únicamente para pacientes con T2 o tumores más grandes.

En cuanto al control local, hay datos disponibles de Giuliano y su grupo, que estudiando pacientes después de biopsias de ganglio centinela, en las pacientes con ganglios positivos con disección, que se completa con ganglios que serían negativos, no se proseguía con la cirugía axilar. Informes precoces sugieren que no hay recurrencias axilares. Hay un par de informes - que también surgieron en la literatura, que sugieren que en las pacientes que tienen ganglio centinela negativo hay muy pocos fracasos axilares en este grupo. Una razón que explica esto podría ser que muchas de nuestras pacientes hoy por hoy, optan por cirugía conservadora y radioterapia; y en nuestro grupo investigamos los campos que se incluyen con irradiación tangencial. Los oncólogos radiólogos dicen que como

dejamos los clip en el sitio de la biopsia de los ganglios centinela, podían ver en las placas dónde se había hecho la cirugía y podían ver que la región de los ganglios centinela recibían una media del 98% de la dosis prescrita. Si hubieran planeado irradiar a los ganglios, muchos del nivel 1 y de la axila nivel 2 se incluyen en el campo tangencial mamario.

En cuanto a las pacientes que tienen ganglio centinela positivo, yo creo que el estándar de atención sigue siendo la disección axilar completa. Sin embargo, muchos empiezan a poner en tela de juicio si en estadios precoces este tipo de escisión axilar se justifica. Giuliano y su grupo destacaron que una línea de corte de 2 mm, significa paciente de muy alto riesgo para tener ganglios adicionales positivos con metástasis. Con menos de 2 mm, era poco factible que tuviera ganglios positivos adicionales.

Muchos autores investigaron también esto y el Cuadro 5 muestra datos de nuestro grupo en el M. D. Anderson, 131 mujeres llegaron con ganglios linfáticos axilares positivos, 41% tenían patología axilar adicional. Cuando estudiamos factores clínicos, tumores primarios y factores de biopsia del ganglio per se, observamos que podíamos predecir quienes tendrían ganglios positivos adicionales estudiando el tamaño del tumor primario, la cantidad de ganglios centinela retirados, el tamaño de la metástasis, ganglio centinela y si había o no invasión linfovascular. Luego desarrollamos un algoritmo por el cual asignamos un índice numérico a cada uno de estos factores, y después podíamos decirle a la paciente, con cierto grado de certeza (es decir, anticipamos o no), que tendrá ganglios linfáticos positivos adicionales.

En cuanto a la morbilidad, todos anticipan que sería menor con cirugía del ganglio central, y estos dos del grupo Giuliano también (Cuadro 6). Son 125 pacientes, 57 con ganglio centinela positivo; es decir, se completó la disección

PROBABILIDAD DE GANGLIOS POSITIVOS ADICIONALES DESPUÉS DE GANGLIOS CENTINELA POSITIVOS		
Autor	Número de pacientes con ganglios centinela positivos	Porcentaje de pacientes con enfermedad axilar adicional
Turner	194	45%
Reynolds	60	47%
Krag	101	40%
Veronesi	168	58%
Hwang	131	41%

Buchholz y col. *Surg Clin N Am* 2002.

Cuadro 5

MORBILIDAD		
125 pacientes con disección de ganglio centinela desde 1995 a 1997		
↙		↘
57 pac. con ganglio centinela positivo		67 pac. con ganglio centinela negativo
↓		↓
Disección axilar completada		Disección axilar no completada
↓		↓
20 pac. (35%) con complicaciones	p = 0,001	2 pac. (3%) con complicaciones

Giuliano y col. *J Clin Oncol* 2000.

Cuadro 6

axilar y hubo un 35% de tasa de complicaciones. Pacientes sin completar la disección tenían un 3% de tasa de complicaciones. Así que es mucho más baja la tasa de hematomas y seromas, y también una tasa mucho más baja de linfedemas. Pero una de las complicaciones que nosotros encontramos, que no habíamos citado antes, fue anafilaxia severa o reacciones anafilactoides, quizás al colorante azul, no sabemos exactamente cuál es el mecanismo de la reacción, pero muchas pacientes tienen síntomas, urticaria, edema, incluso hipotensión y *shock*.

En nuestras primeras 639 pacientes, en el

M. D. Anderson, que sometimos a mapeo linfático, había 7 pacientes que presentaron reacción de anafilaxia. La tasa global fue de 1,1%. En forma ulterior iniciamos un protocolo de tratamiento para tratar de minimizar la incidencia de anafilaxia por ese colorante azul.

También se ha informado linfedema, esto se publicó en *Cancer* hace un par de años, con un seguimiento a corto plazo, y muchos de estos estudios son de muy corto plazo. Así que es difícil hacer la evaluación a pleno de lo que está pasando. Pero en pacientes con cirugía de ganglio centinela había un 3% de tasa de linfedema ver-

sus 17% de tasa en pacientes que tenían disección axilar.

Viendo todo esto en perspectiva, parecería ser que en los estadios primarios la cirugía del ganglio centinela es de criterio del cirujano, sigue el protocolo estándar, es completa la curva de aprendizaje y da la impresión que la estadificación se debe preservar y es aún mejor con cirugía del ganglio centinela. Parece ser que la tasa de complicaciones no es demasiado preocupante, aunque hay algunas complicaciones nuevas, como reacciones alérgicas, que no habíamos anticipado. La morbilidad parece ser aceptable.

Entonces podemos extender la biopsia del ganglio centinela al grupo de pacientes que han tenido quimioterapia neoadyuvante o quirúrgica. Las indicaciones para quimioterapia neoadyuvante son bastante estándar para patología localmente avanzada. La mayoría de estas pacientes tendrán compromiso ganglionar.

La pregunta es, ¿si podemos o no utilizar esta técnica en el cáncer mamario inflamatorio? Es un subgrupo de pacientes difícil, que frecuentemente tienen compromiso ganglionar; así que quizás en grupos donde más podemos aprovechar esto, son las pacientes con grandes cánceres mamarios primarios. Tratarlas con quimioterapia preoperatoria para facilitar la conservación mamaria. No es muy útil en el cáncer mamario estadio I, porque muy pocas de estas pacientes serán tratadas con quimioterapia neoadyuvante.

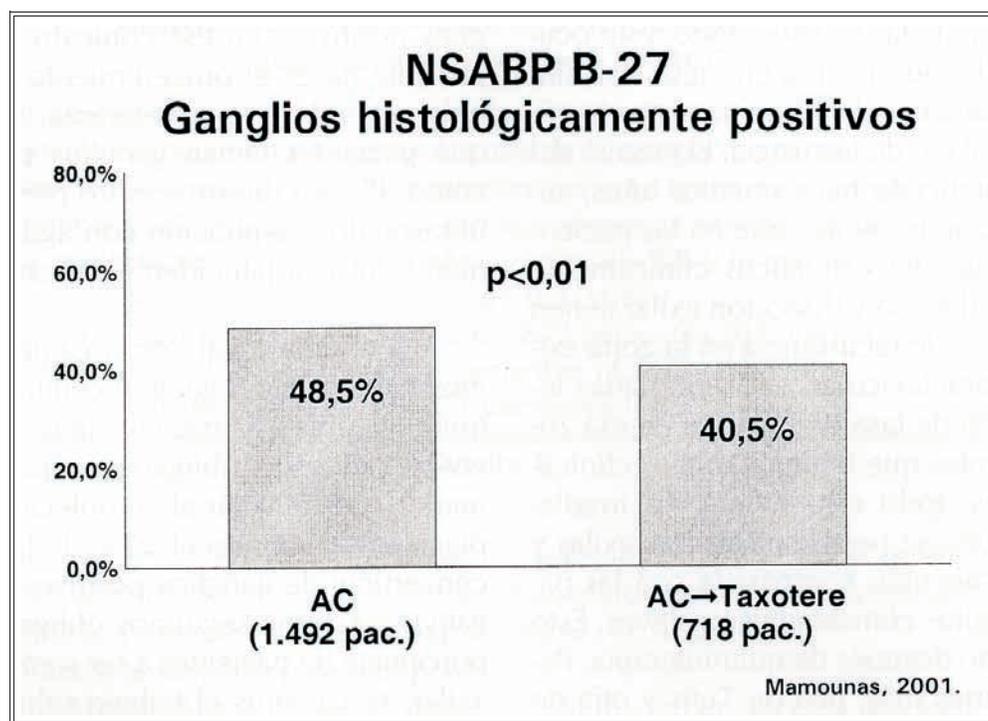
Así que, primero damos el fundamento teórico de la cirugía axilar después de quimioterapia neoadyuvante. Lamentablemente la evaluación clínica-radiográfica de la condición ganglionar, en general, no es algo muy precisa. En el M. D. Anderson utilizamos no sólo el examen físico, sino también examen ultrasonográfico para facilitar la evaluación de las cuencas ganglionares regionales. Esto incluye mamas, ganglios

axilares infra- y supraclaviculares, y también ganglios de la mamaria interna.

Tendemos a utilizar evaluación clínico-radiográfica después de la quimioterapia, para control local-regional de la patología. Pero, así como hacemos en las patologías de estadios precoces, preferimos respetar a las pacientes que no tienen la patología en las cuencas nodales. Encontramos también que la cantidad de ganglios comprometidos después de quimioterapia, sigue siendo una predicción importante del resultado y un factor de pronóstico muy importante.

Así que sería útil tener alguna indicación de la condición de los ganglios axilares después de la quimioterapia. Creo que también es importante que evaluemos datos acerca de la respuesta axilar; la patología residual que permanece puede afectar la sobrevida. Así que la cirugía axilar es quizás, aún hoy, importante comenzarla con la quimioterapia o después de la quimioterapia; pero es importante en pacientes que van a recibir radioterapia. Frecuentemente las pacientes tendrán radioterapia importante en las cuencas y la pared torácica.

Otra pregunta es, ¿si todas las pacientes con patologías y estadios más tempranos pueden requerir disección axilar después de quimioterapia? Y nuevamente, ¿la patología residual en la axila modifica la sobrevida? En efecto, la quimioterapia neoadyuvante sobre los ganglios axilares es bastante significativa. Como mostré ayer, el NSABP B-18 encontró que si comparamos quimioterapia posquirúrgica *versus* quimioterapia quirúrgica, hay una reducción significativa en la incidencia de ganglios axilares patológicamente positivos, después de 4 a 5 ciclos de AC; en el NSABP B-27 (Cuadro 7) utilizaron AC seguido por taxotere. Después, mostraron también que había reducción significativa en la incidencia de ganglios positivos *versus* pacientes que tuvieron AC. Así que hubo una ulterior mejora cuando AC y taxotere se combinaron.



Cuadro 7

En el M. D. Anderson, como dije, usamos ultrasonido y la aspiración por aguja fina, para evaluar los ganglios linfáticos. Y estudiamos una serie de pacientes que tenían ganglios positivos, confirmados por aspiración con aguja fina, después de 4 ciclos de AC encontramos que 43 pacientes tenían ganglios patológicamente negativos al completar la disección axilar. Es decir, que el 23% de las pacientes pueden ser convertidas de ganglios positivos a ganglios negativos. Ésta es una cantidad significativa de pacientes en las que se puede ahorrar cirugía axilar. El impacto de la disección axilar es importante en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad; y en las pacientes sin patología nodal, después de quimioterapia tendrán una supervivencia claramente mejor, comparadas con las que tienen patología nodal residual.

¿Cómo averiguamos qué pacientes puede seguir con patología nodal residual? La cirugía del ganglio centinela puede ser una forma de hacer-

lo, pero también podemos estudiar la respuesta del tumor primario per se. Sobre más datos nuestros del M. D. Anderson, encontramos que pacientes que presentan un tumor primario que responde completamente, es muy factible que tuvieran cero ganglios positivos, al hacerle cirugía axilar; mientras que si había una respuesta incompleta, era más factible que entren en la teoría de 1, 3 o más de 4 ganglios positivos. Esto puede ser un mayor sustituto, pero sabemos que el tumor primario frecuentemente con radio o quimioterapia puede achicarse, pero frecuentemente puede desdoblarse en múltiples focos tumorales. Esto quizás esté ocurriendo dentro de la cuenca ganglionar regional. Tengamos esto en mente cuando hacemos la evaluación de cirugía del ganglio centinela, en este contexto.

La respuesta en cada uno de los ganglios axilares, ¿es la misma? Podemos anticipar esto, quizás no; pero quizás podríamos aprovechar la respuesta del tumor primario como sustituto, para

hacer la correcta identificación de las pacientes que puedan ser tratadas de este modo. Esto ocurre con el uso de radioterapia en metástasis linfáticas. La irradiación axilar es un tratamiento eficaz como reemplazo de la cirugía. El ensayo del NSABP B-04 publicado hace muchos años, sugiere que bien puede ser así; que en las pacientes que tienen ganglios linfáticos clínicamente negativos, la irradiación y disección axilar tienen tasas comparables de recurrencia en la zona axilar y la fosa supraclavicular. Las no tratadas tenían casi un 21% de tasa de fracasos en esa zona. En las pacientes que tienen ganglios clínicamente negativos, todo esto difiere. La irradiación no era tan eficaz para controlar las axilas y la zona supraclavicular, comparada con las pacientes con ganglios clínicamente positivos. Esto puede ser distinto después de quimioterapia. Pero un par de series más, una de Tufts y otra de Yale, donde estudiaron irradiación de mama y ganglios regionales, mostraron que para pacientes ganglio negativo, hubo muy pocos fracasos en el seguimiento a largo plazo. En la serie de Yale se realizó un control ganglionar a 5 años de 97%. Así que es posible que la radioterapia puede ser un buen sustituto de la cirugía en estas pacientes. Tiene una alta eficacia, aparentemente hay una tasa muy baja de recurrencia axilar; pero se requiere más información acerca de cómo diseñar los campos. En la morbilidad relacionada con la radioterapia, tenemos que indicar qué pacientes son adecuadas para este tratamiento.

¿Qué pasa si usamos cirugía de ganglio centinela para pacientes con quimioterapia? Muchos han puesto en el tapete, si usamos esto en pacientes que reciben quimioterapia. ¿Cuál sería la cronología correcta? ¿Hay que actuar antes de la quimioterapia o después de quimioterapia? Yo pienso que depende de dos cosas. Por un lado, con una terapia sistémica se vería modificada. En nuestro centro las pacientes son candidatas a tratamiento con doxorubicina y taxanos; se da esta quimioterapia sea cual fuere la condición ganglionar. En algunos centros los taxanos se pue-

den utilizar únicamente para pacientes con ganglios positivos. En ese contexto quizás sea importante hacer el procedimiento sobre el centinela antes de la quimioterapia, para identificar qué pacientes tienen ganglios positivos. Pero, como dije, en nuestro centro preferimos utilizar ultrasonido y aspiración con aguja fina, por ser menos invasor para identificar estas pacientes.

¿La terapia local cómo cambiaría? Si hacemos la biopsia del ganglio centinela antes de la quimioterapia, y la paciente tiene ganglios positivos, esto después obligaría a la paciente a recibir una disección axilar al completar la quimioterapia; y sabemos que el 23% de las pacientes se convertirán de ganglios positivos a ganglios negativos. Así que seguimos obligando a un gran porcentaje de pacientes a ser sometidas a cirugía axilar, si hacemos el trabajo sobre ganglio centinela antes; y es nuestra opinión en el M. D. Anderson, que posiblemente la radioterapia se podría aprovechar en pacientes que tienen la patología con ganglios positivos residuales.

Vemos la serie de biopsias del ganglio centinela después de quimioterapia y evaluamos los datos correspondientes. Nuestro hospital fue el primero que publicó esto en la revista *J. Clin. Oncology*, hace ya 3 años. En esa época evaluamos a pacientes con cáncer mamario estadio II o III, que tuvieron quimioterapia preoperatoria.

Esta dualidad seguía estando desde las primeras etapas de la cirugía de los ganglios centinela en nuestro centro. Así que estábamos evaluando estas pacientes en el contexto de nuestra curva de aprendizaje con la cirugía del ganglio centinela. Observamos que la tasa de identificación era de 84% más o menos, que es parecido en realidad a muchas series de cáncer precoz cuando los cirujanos están avanzando en su curva de aprendizaje. Pero la tasa de identificación global creció a 94% cuando seguimos con nuestro aprendizaje. Encontramos que de las pacientes donde exitosamente identificábamos el gan-

GANGLIO CENTINELA DESPUÉS DE QUIMIOTERAPIA Resultados actualizados - MDACC
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con cáncer de mama estadio I, II o III tratadas, que tuvieron ganglios clínicamente negativos antes de la cirugía mamaria. • Desde 1994 a 2002, 2.222 pacientes tuvieron biopsia del ganglio centinela; 327 fueron tratadas con quimioterapia preoperatoria. • La mediana de edad fue 51,5 años (rango 25-77) y la mediana de seguimiento fue de 23 meses (rango 0,1-106). • T1 en 77 pacientes (23,5%); T2 en 203 pacientes (62,1%); T3 en 31 pacientes (9,5%); T4 en 16 pacientes (4,9%). • Se realizó disección axilar en 157 pacientes (48%).

Cuadro 8

glio, el 50% tenían ganglios centinela positivos; que es mucho más alto que lo que hubiéramos anticipado en patología precoz, pero más bajo que lo que hubiéramos anticipado para este porcentaje de pacientes con cáncer mamario estadio II y III. Había 3 pacientes con falsos negativos. Estaban estos falsos negativos en nuestra serie cuando hicimos un procesamiento adicional con cortes seriados e inmunohistoquímica, identificamos metástasis ocultas en 4 pacientes. Así que nuevamente, el procesamiento del ganglio centinela es importante.

La NSABP también recientemente publicó información acerca de biopsias de ganglio centinela después de quimioterapia neoadyuvante, el ensayo B-27. En este ensayo hay tres grupos de pacientes: AC *versus* AC más taxotere *versus* AC y cirugía y taxotere. Estas pacientes eran evaluadas para cirugía de ganglios centinela al momento de la estadificación. La biopsia del ganglio centinela se intentó en pacientes a discreción del cirujano; no era obligatorio dentro del contexto del protocolo. Vieron que en el 83% de las instancias lograron identificar los ganglios centinela (esto fue muy parecido a la serie que informamos del M. D. Anderson). El ganglio centinela fue el único positivo en el 58% de las pacientes y se encontraron 11% de falsos negativos. Nuevamente, esto fue parecido a lo que encontramos nosotros en el M. D. Anderson.

Después aparecieron múltiples series y se publicaron, además de la NSABP y nuestra serie del M. D. Anderson.

El mapeo linfático, si funciona en cáncer mamario en etapas precoces, ¿por qué no funciona después de quimioterapia? Hay algunas justificaciones o razones que hemos notado y hay una fibrosis en exceso a nivel del tumor primario y de los ganglios linfáticos. Este exceso de fibrosis puede dificultar el flujo de los materiales que utilizamos para el procedimiento de mapeo. También exista quizás bloqueo del canal linfático con material celular (células de tumores muertas o viables) y pueden ser difíciles las curvas de aprendizaje para el cirujano, porque el procedimiento es algo distinto.

Recientemente actualizamos los resultados en el M. D. Anderson, como se puede observar en el Cuadro 8. Recientemente completamos este análisis. Esto cubre 8 años, más de 2.000 pacientes, con biopsia de ganglio centinela. Encontramos 327 casos de pacientes con quimioterapia preoperatoria; edad mediana 51,5 años; seguimiento mediano 23 meses, es corto. Si vemos el tamaño tumoral: T1 en 77 casos; T2 en 203 casos; pero tuvimos algunas T3 y también T4. Realizamos disección axilar en más o menos la mitad de estos casos, porque la mayoría de ellas fueron tratadas según el protocolo. Observamos

que la tasa de identificación del ganglio centinela (93%) es más baja que en las pacientes con estadios más precoces, pero sigue siendo más que aceptable. En general la tasa de falsos negativos es del 8,7%; la mayoría de estos falsos negativos fueron eventos muy precoces en nuestra serie (en esta primera serie de 50 pacientes que informamos).

Con un seguimiento muy corto, la mayoría de las pacientes tenían recurrencias sistémicas. Vimos 4 recurrencias locales y 4 recurrencias ganglionares regionales (una es en la axila, una infraclavicular, otra supraclavicular y otra en la mamaria interna). Así que yo creo que es muy aceptable como resultado.

El protocolo en evolución es después de quimioterapia y evaluamos pacientes con examen físico y ultrasonido axilar. Si los ganglios son positivos, hacemos una disección axilar; pero si aparentemente son negativos, basados en esta rigurosa evaluación, hacemos biopsia del ganglio centinela. Si el ganglio centinela es negativo, no hacemos cirugía axilar. Si el ganglio centinela es positivo, no hacemos cirugía axilar, pero las pacientes son tratadas con radioterapia.

La evaluación de los ganglios de la mamaria interna también es importante. No entraré en detalles, pero simplemente para decirles que utili-

zamos linfocentellografía para identificar a estas pacientes que tienen drenaje dual, a la axila y a los ganglios de la mamaria interna. Esto es muy importante en los campos de tratamiento radiante y es pauta en nuestro protocolo.

Con la expansión del rol de la quimioterapia neoadyuvante habría que tratar tumores más grandes que ayer, con quimioterapia neoadyuvante y utilizando tumorectomía en vez de mastectomía. Actualmente estudiamos a pacientes que incluso tienen ganglios positivos. En vez de hacer disecciones axilares, podemos utilizar quimioterapia neoadyuvante y convertir a muchas de estas pacientes en elegibles para biopsia de ganglio centinela.

Como conclusión, yo creo que el mapeo linfático sería una forma segura de orientar el tratamiento axilar después de quimioterapia. Creo que la cirugía del ganglio centinela permite cirugías menos invasivas, menos radicales, incluso para pacientes que llegan inicialmente con ganglios positivos, pero cuyo tumor responde a la quimioterapia. Pacientes que tienen metástasis en el ganglio centinela después de quimioterapia, deben ser sometidas a disección axilar o ser consideradas para radioterapia, como parte de un protocolo prospectivo. Quiero agradecerles por su atención y por la oportunidad de hacer esta presentación ante ustedes.