

ABORDAJE AXILAR EN 2013

Virgilio Sacchini *

Una primera pregunta es, ¿por qué todavía estamos hablando acerca del rol terapéutico de la disección axilar?, cuando hace más de 25 años los estudios clínicos *randomizados* demostraron que no había diferencias en pacientes que tenían mastectomía o mastectomía más disección axilar, con respecto a la sobrevida general. Pero en los ganglios positivos y negativos, hacían hincapié en que la disección axilar era únicamente para propósitos de estadificación.

Pero el estudio clínico NSABP B-04 fue muy criticado en los años posteriores, del mismo modo que estamos criticando ahora el Z11 por el poder estadístico que tiene. Además, un tercio de las pacientes con mastectomía sólo tenían 10 ganglios linfáticos disecados. Por último, el 18% de las pacientes que recaían, tenían un mal pronóstico; el 85% morían de cáncer de mama. ¿Por qué el Z11 está dando la sobrevida general

exactamente igual en las pacientes con o sin disección axilar? Nosotros tenemos una baja recaída axilar. Por lo menos en un 27% de las pacientes, alguno de los ganglios fueron dejados en la axila durante la cirugía. ¿Estos resultados lo único que hacen, es ser coincidentes?

Las diferentes críticas que hubo para con estos tejidos, los pro y contras, había una muestra reducida con muy pequeño número de eventos, que el seguimiento era demasiado corto, y nuevamente el tema de la selección de las pacientes. En este estudio sólo fueron enroladas las pacientes de buen pronóstico. ¿Qué pasaba con la minoría de triple negativo, donde el tratamiento de radiación y quimioterapia es menos efectivo y ellas pueden tener más que perder, en casos de presencia de enfermedad residual.

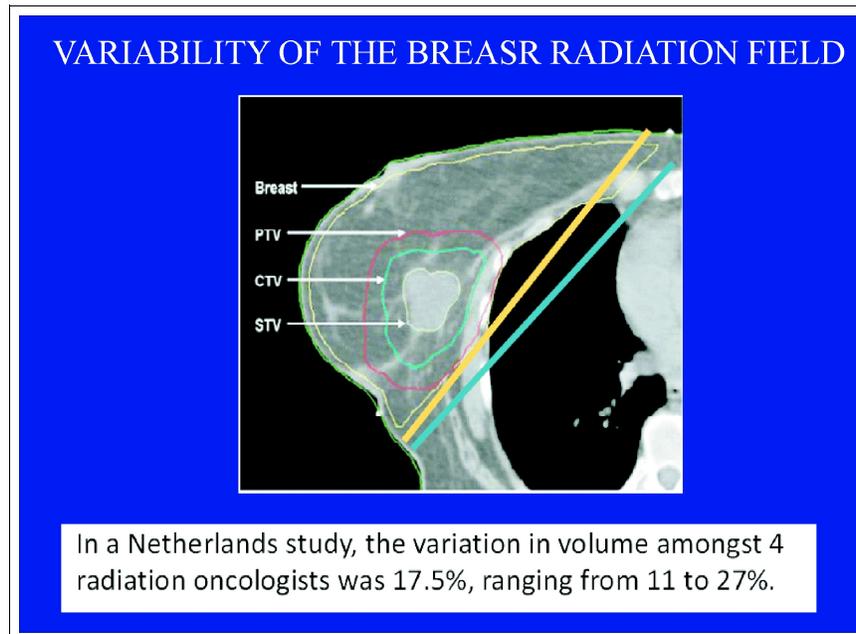
En términos del seguimiento podríamos decir que 16 meses es suficiente si se compara con

Patient Characteristics: ACOSOG Z11 and Current Series			
	MSKCC n = 287/2157 (13%)	ACOSOG Z11 n = 856	
	SN only	SN only	ALND
Age (median)	58	54	56
T size	1.6	1.6	1.7
ER+	91%	83%	83%
Nuclear grade			
1	9%	26%	22%
2	57%	47%	49%
3	34%	27%	29%
Additional + nodes	34%*	–	27%

* Nomogram prediction
Lynn Dengel et Al: ASO, in press

Cuadro 1

* Breast Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.



Cuadro 2

otros ensayos clínicos, mastectomía, conservación de la mama, sin disección axilar, en los cuales el tiempo promedio de recaída local fue entre 14,8 y 30,6 meses. En especial, en los casos triple negativos, las recaídas aparecen a los 20 meses. Después de esto las pacientes pueden no desarrollar recaída en toda su vida.

¿Qué pasa con la selección de las pacientes? En el Cuadro 1 se pueden ver los resultados de un estudio que se hizo en el Memorial. Se tomaron los criterios del Z11 y analizamos las características de las pacientes que ingresaban en el Z11. Se puede ver que la distribución del cáncer, el grado nuclear, es muy similar al estudio Z11. Los criterios del Z11 se aplicaron en un 13% de las pacientes. Cuando estos criterios se aplicaron, la distribución de las pacientes era la misma, significando que la población del Z11 es una población real, es la población actual que manejamos nosotros en este tipo de pacientes. Esta publicación está en prensa.

Pero qué hay de cierto en el Z11, porque lo que está mostrando son los mismos resultados en un determinado grupo de pacientes. El Z11

está introduciendo un nuevo concepto; es el concepto del tratamiento adyuvante que se encarga de la enfermedad residual. Por supuesto estamos hablando de la radiación que le dimos a las pacientes, además de la terapia sistémica.

Hay algo de variación en el volumen de la terapia radiante en la situación normal. El Cuadro 2 muestra un estudio muy interesante que se hizo en Holanda, donde cuatro cirujanos se reunieron y mostraron que tenían 17,5% de diferencia en el campo de radiación elegido, que iba entre 11% y 27%. Ellos elegían tener una diferencia de ángulo de más o menos 3 mm, que se puede traducir en 2 cm más de tejido irradiado. No podemos descartar que el investigador, el oncólogo radiólogo del Z11, al final del camino fue bastante generoso utilizando una variación más amplia en el campo irradiado.

Sabemos que el tratamiento sistémico puede reducir la recaída local/regional. Cuando se hace quimioterapia neoadyuvante se puede subestimar la axila. Se puede decir por un estudio clínico *randomizado*, que por lo menos 40% de la enfermedad en la axila se destruye con la qui-

ADJUVANT TREATMENT DISTRIBUTION Z0011				
Therapy	ALND Arm (n = 403 96%)		SNB Arm (n = 423 97%)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
None	23	8	24	9
Endocrine therapy	195	46.4	203	46.6
Chemotherapy	243	57.9	253	58.0

Chemotherapy: Anthracycline and Taxane-based

Giuliano et Al, Ann of Surgery, 2007

Cuadro 3

miotterapia neoadyuvante. Nuevamente, el valor del tratamiento es mucho en la destrucción de la enfermedad residual en la axila.

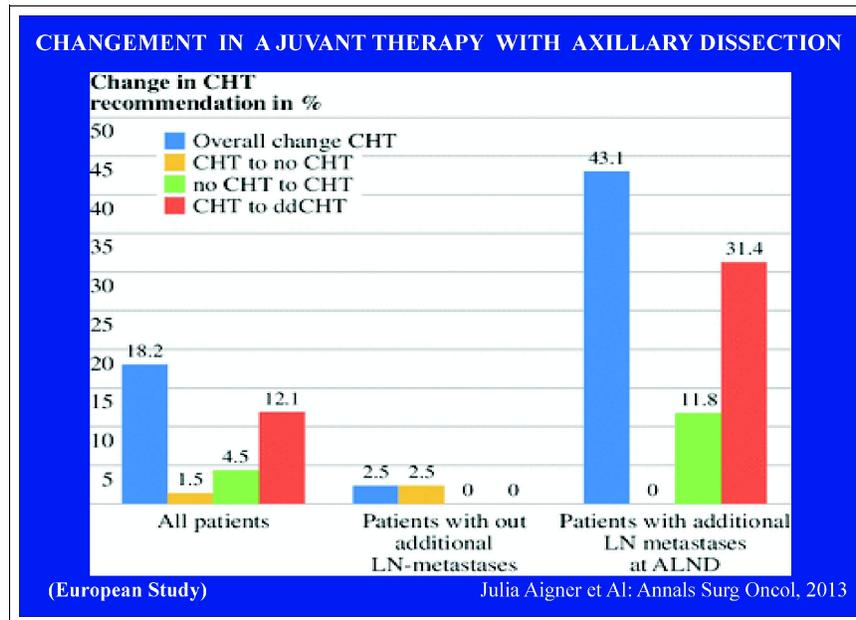
¿Cuánto podemos confiar en este tratamiento adyuvante, la radiación y la quimioterapia? Desde el punto de vista cuantitativo, ¿cuánta enfermedad residual podemos dejar y confiar en el tratamiento adyuvante que se va a encargar de la misma? Quizás hay algunas variaciones o implicancias anatómicas y otras biológicas; también depende de la sensibilidad de las células al tratamiento. Pero sabemos que cuando aplicamos los criterios del Z11, deberíamos estar lo suficientemente seguros. El Z11 tiene algunas confirmaciones a través de estudios de niveles de evidencia II y III sobre grandes bases de datos, mostrando exactamente lo mismo; es decir, el riesgo de recurrencia local que es muy bajo.

En general, cuando se ponen todos estos datos juntos en un metaanálisis, en un análisis agrupado, considerando la morbilidad de la disección axilar y el aumento de la recidiva local, la no disección axilar favorece a este tipo de pacientes. Otra consideración importante es si el Z11 es válido en todas partes del mundo, significando que éste es un estudio clínico que se ha

hecho en Estados Unidos con los estándares de cuidados que allí se tienen y puede ser exportado a todos lados.

El Z11 funcionó muy bien como un ensayo de estadificación, porque la distribución del tratamiento adyuvante era igual en ambos brazos. El ganglio centinela en el Z11 para la estadificación funcionó muy bien. En el Cuadro 3 se puede observar que la distribución es exactamente equiparable. Lo que es bastante interesante es el tipo de quimioterapia que fue utilizado en el Z11, antraciclinas y taxanos. Considerando que el 83% de las pacientes fueron receptoras hormonales positivas, quizás no sea el cuidado estándar en todo el mundo, especialmente en Europa.

El Cuadro 4 muestra un estudio europeo muy interesante, en el cual la quimioterapia adyuvante se decidió sabiendo el estado del centinela y después se hizo otra evaluación posterior a la disección axilar, donde se puede ver cómo la información acerca de la disección axilar pudo cambiar la indicación terapéutica para el tratamiento adyuvante en un 18% de las pacientes. Quimioterapia *versus* no quimioterapia, quimioterapia *versus* otro tipo de quimioterapia,



Cuadro 4

con taxanos, o quimioterapia de altas dosis. Entonces, la disección axilar en el estudio europeo, de acuerdo con las propuestas de la reunión de St. Gallen, pudo cambiar las indicaciones. También se pudieron cambiar las indicaciones para la terapia radiante, como consecuencia de la diferencia entre el antes y el después de tener la información acerca de la disección axilar.

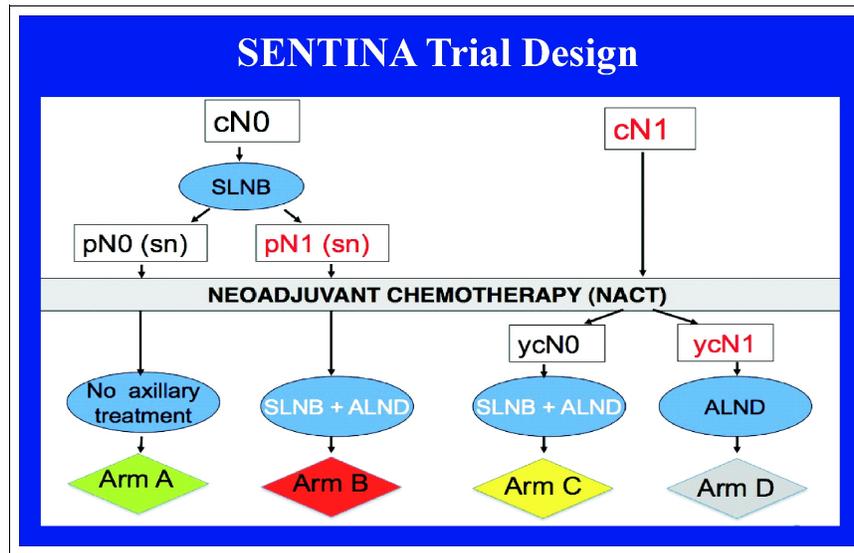
La siguiente pregunta, después del Z11, es si este estudio clínico está listo para ser exportado y ser aplicado en otras poblaciones de pacientes, especialmente en pacientes con mastectomía sin radiación, porque el determinante es la radiación. La diferencia entre la mastectomía y la terapia conservadora, es la radiación. Se puede exportar hacia la quimioterapia neoadyuvante cuando la enfermedad en la axila es más importante o en las terapias de radiación parcial.

Con respecto a la mastectomía tenemos algo de información proveniente de la base de datos nacionales, en la cual 6.400 pacientes recibieron mastectomía sin disección axilar; el 15% mastectomía sin terapia radiante. Esto es lo que queríamos estudiar cuando el riesgo general de

recaída axilar era 0,9% del total, que representaba 59 pacientes. El estudio no nos da la distribución de estas pacientes en mastectomía con o sin radiación, en el caso de las recaídas locales. Asumamos por un momento que todas las recaídas se dieron únicamente en las pacientes que no recibieron radiación y esto representaría 960 pacientes con una tasa de recaída local en la axila del 6%; esto es puramente especulativo y es un poco más alta que la tasa de recaída normal que vemos en la población general.

Después se hizo otro estudio en el Memorial donde se analizó la recaída local en pacientes con cirugía conservadora de mama, comparada con las pacientes con mastectomía sin disección axilar con ganglios positivos, que no recibieron radioterapia en la mastectomía. La distribución en ambos grupos fue bastante uniforme con respecto al volumen tumoral, la distribución en las que eran positivas por inmunohistoquímica, el porcentaje de micrometástasis y con respecto a la calificación en el nomograma del Memorial.

Si se compara con o sin disección axilar en la mastectomía, se aprecia que hay un poco de



Cuadro 5

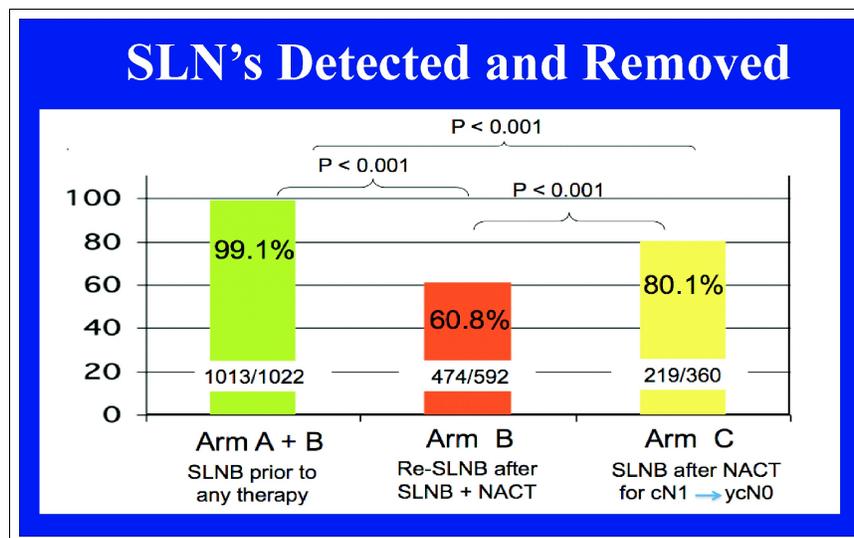
riesgo aumentado en la recurrencia local, en el grupo de la mastectomía. Cuando se excluyen las micrometástasis, se puede notar que el riesgo es definitivamente más alto en el grupo de mastectomía, comparado con la cirugía conservadora que recibió terapia radiante.

La conclusión es que las cifras de recaídas locales son pequeñas, el seguimiento no es muy largo. Se podría llegar a esperar algo de diferen-

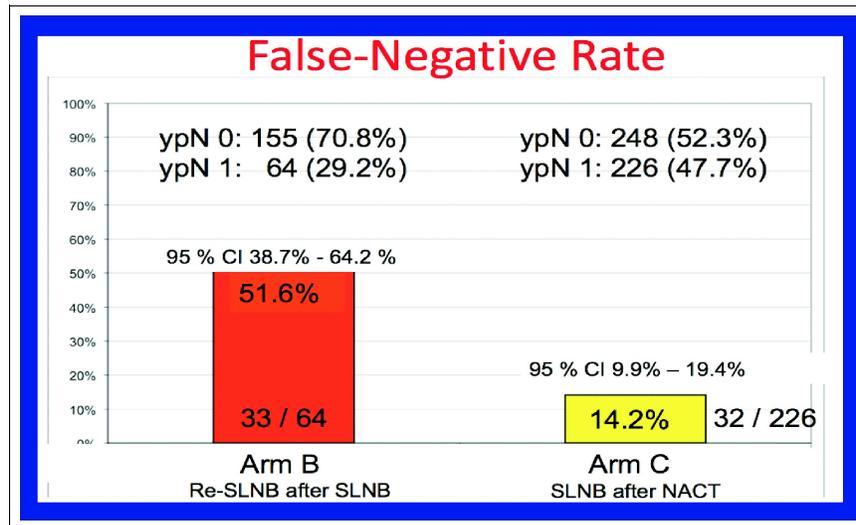
cia en el grupo de mastectomía, cuando no se hizo la radioterapia. Las mismas consideraciones se aplican a la terapia radiante parcial, donde la axila baja no es irradiada. Son todas especulaciones sin ningún dato definitivo.

Otro tema muy controvertido es el ganglio centinela para la terapia neoadyuvante.

El estudio SENTINA fue publicado *online* en Lancet Oncology. Es un estudio con cuatro bra-



Cuadro 6



Cuadro 7

zos, multicéntrico, con más de 103 instituciones en Alemania y Austria, que evaluaban la tasa de detección del ganglio centinela, los falsos positivos, se corrige, y la tasa de los falsos negativos en las pacientes.

El Cuadro 5 muestra la distribución de las pacientes. Pacientes cN0, ganglio centinela prequirúrgico, pN0 no tratamiento de la axila, es el brazo A. Pacientes pN1 antes de la quimioterapia, ganglio centinela positivo, otra vez ganglio centinela más disección de axila, es el brazo B. Pacientes positivas cN1, quimioterapia neoadyuvante, ycN0 en la evaluación clínica o por ecografía, ganglio centinela más disección axilar, es el brazo C. Por último, ganglio centinela positivo después de la quimioterapia adyuvante, disección axilar, es el brazo D. Este estudio se hizo para ver si se podía confiar en el ganglio centinela, evaluando la quimioterapia y cómo había funcionado en la axila.

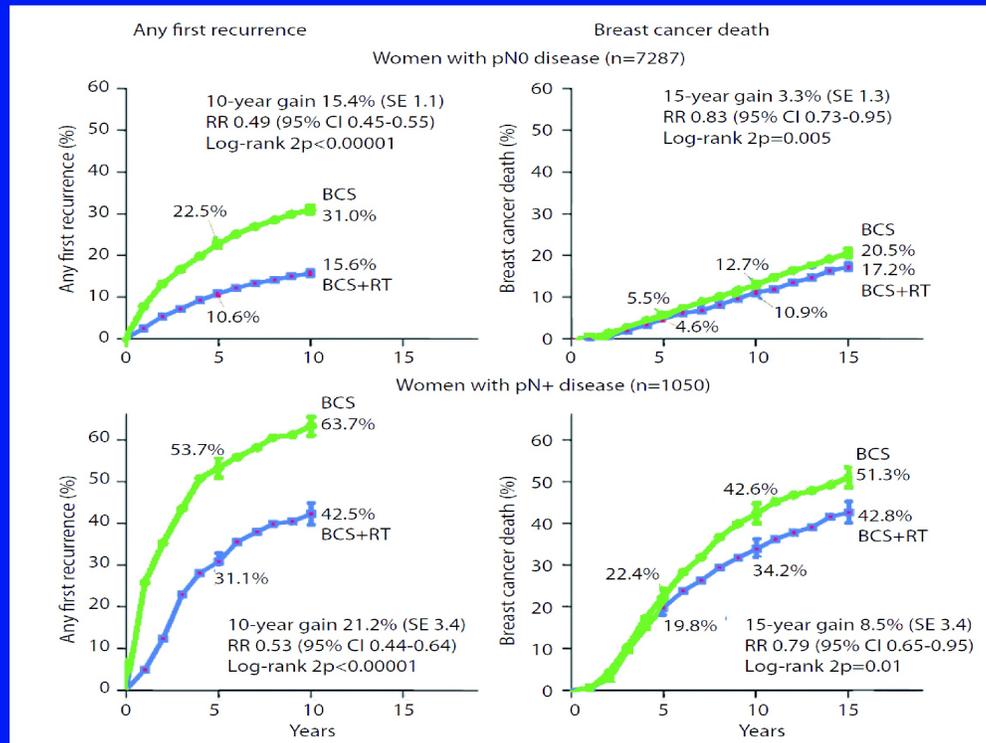
Se volcaron los datos en un gráfico de barras (Cuadro 6). Se vio que la detección del centinela es muy buena antes de la quimioterapia neoadyuvante, 99%, pero es muy mala después de la quimioterapia, cuando el centinela se hizo al comienzo. Entonces, la biopsia del primer ganglio centinela previo a la quimioterapia, pu-

do disminuir la tasa de detección de ganglios linfáticos. Un poco mejor cuando el ganglio linfático no se realizó previo a la quimioterapia, porque las pacientes eran positivas, y se realizó después de quimioterapia.

Los datos importantes en la tasa de falsos positivos y negativos se muestran en el Cuadro 7. Lamentablemente no podemos confiar en el ganglio linfático que se haga en un segundo tiempo, cuando los ganglios linfáticos fueron positivos en una primera instancia, porque el riesgo de falsos negativos es extremadamente alto, 51%. Podemos confiar en el ganglio linfático si no se hizo en primera instancia y se lo hizo después de quimioterapia. Se puede apreciar en este caso que la tasa de falsos negativos es bastante aceptable, pero más alta en comparación al procedimiento de detección del ganglio centinela en un contexto de no tratamiento neoadyuvante.

Resultados similares se vieron en el Z1071 hecho con los mismos criterios, ganglios positivos y después ganglio centinela. Fue un poco mejor cuando más de un ganglio linfático fue diseccionado y cuando la tinción con azul de metileno y el radioisótopo se hicieron en un mismo tiempo. Mi opinión es que se trata de un mues-

Impact of Local Control on Survival



Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Lancet 2011;378:1707

Cuadro 8

treo más de la axila en vez de una biopsia del ganglio centinela. Por supuesto que si hace una disección de más cantidad de ganglios, empieza a tener el muestreo de toda la axila y disminuye la tasa de falsos negativos.

Las conclusiones con respecto al contexto neoadyuvante son que el centinela antes de la terapia neoadyuvante es mejor en términos de detección del ganglio centinela y la posible tasa de falsos negativos. No podemos confiar al centinela en una segunda instancia, si hicimos una biopsia de ganglio centinela y resultó positiva, porque en esta instancia habría que chequear la acción de la quimioterapia.

Otras de las conclusiones respecto al abordaje de la axila en el 2013, es que podemos confiar en el Z11, con el límite de la estandarización que tenemos en EE.UU., que puede llegar a ser distinta, comparada con otras partes del mundo, con respecto a la indicación de la quimioterapia y terapia radiante. No podemos confiar en el Z11 para la mastectomía sin radiación o la terapia radiante parcial, porque la axila no recibiría la cantidad mínima necesaria de irradiación para limpiar la posible enfermedad residual. Diferente para el tratamiento adyuvante, porque en la terapia neoadyuvante, por lo menos en EE.UU., son tumores más grandes y

los criterios para hacer la radiación es de tumores de más de 5 cm. Las pacientes van a recibir radiación en la axila además del tratamiento neoadyuvante, y esto va a disminuir la posibilidad de recaída local.

Quisiera concluir con el Cuadro 8 que muestra que hay un impacto en la recaída local y en la sobrevida. Estos datos provienen del estudio de Oxford publicados en el 2011, que son una actualización del 2005. Se puede ver la tasa de recaída local que tiene un impacto en el pronós-

tico. Es el deber del cirujano reducir lo máximo que se pueda el riesgo de recaída local que va a impactar en el pronóstico de las pacientes. Aun una pequeña diferencia, por la gran incidencia del carcinoma mamario en el mundo, puede traducirse en grandes números. Por supuesto, es un equilibrio que debemos alcanzar entre el sobretratamiento y el subtratamiento de las pacientes. A veces este intervalo es demasiado estrecho.

Les agradezco la atención que me prestaron.