

Disertación del Dr. Luis Barbera

Secretario General de la Sociedad Argentina de Mastología
Jefe de Mastología del Hospital Italiano de La Plata y Clínica Breast.

- **The role of sentinel lymph node biopsy before versus after neoadjuvant chemotherapy.**
Lisa A. Newman, MD, MPH, FACS. University of Michigan Comprehensive Cancer Center. Ann Arbor, MI.
- **Local-regional management issues for the radiation. Oncologist in the neoadjuvant chemotherapy setting.**
Barbara Fowble, MD, FACT, FASTRO. University of California San Francisco. San Francisco, CA.

Voy a hablar sobre dos charlas que, como ven, tienen muchas cosas en común; las dos son sobre quimioterapia neoadyuvante. Una de ellas más enfocada a su relación con la biopsia de ganglio centinela y que la dio Newman, que es Jefa de Cirugía de la Universidad de Michigan. La otra fue sobre el manejo de la axila, de la Dra. Fowble, Jefa de Radioterapia de la Universidad de San Francisco.

Un montón de temas de las charlas fueron muy similares; así que los uní para tratar de hacer todo en una sola y dejando para el final las cosas individuales de cada una.

Primero se observa una evolución sobre la quimioterapia neoadyuvante, donde ya hay una experiencia extensa en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Hoy ya se considera también como para mejorar los criterios de operable en tumores, que ya podrían ser quirúrgicos y valorar en vivo la sensibilidad de estos tumores, de acuerdo a la disminución de tamaño o el *downstaging* para con las distintas drogas, y ver rápidamente la quimiorresistencia de estos tumores.

Mientras se fue haciendo este tránsito estaba el temor al riesgo, de que se pierda la posibilidad de pacientes que eran pasibles de tratamiento quirúrgico; con estos tratamientos perder hasta esa posibilidad.

Pero rápidamente y desde inicios del 2000, se comprobó que tanto la quimioterapia pretratamiento como la de postratamiento quirúrgico, en términos de sobrevida, como se puede ver en rojo, eran muy similares. Así que esto consolidó a la quimioterapia neoadyuvante como un pro-

cedimiento estándar (Figura 1).

Por otro lado, está el manejo en la axila. Con los primeros pasos que fue la disección axilar, haciendo hincapié en las complicaciones que tiene la disección axilar como el linfedema, las parestesias, surgió la biopsia de ganglio centinela intentando minimizar estas complicaciones del vaciamiento, sin modificar las posibilidades de estadificación y de tratamiento hasta ahora, donde la aceptación de la biopsia de ganglio centinela negativo como método de estadificación ya fue concluyente.

Quimioterapia neoadyuvante y manejo de la axila en su evolución podía ser distinta, porque todos estos trabajos siempre fueron establecidos, sobre todo los de la biopsia de ganglio centinela, en tumores pequeños. El riesgo estaba en los tumores grandes, ya que podía haber cambios en la morfología de los vasos linfáticos intramamarios y eso podía llevar a tasas de identificación de falsos negativos con mucho error. Sin embargo, también los trabajos que ustedes pueden

PreOp Vs PostOp QtN: Trials randomizados					
STUDY	ESTADÍO	BCS		Overall Survival	
		Pre	Post	Pre	Post
Institut Curie	2-3	82%	77%	86%	78%
Royal Marsden	1-3	89%	78%	80%	80%
NSABP B18	1-3	68%	60%	69%	70%

Figura 1

BGC
Sensibilidad en tumores T2 / T3

¿Qué pasa con los vasos linfáticos intramamarios cuando el tumor primario crece?
¿Las tasas de identificación de GC y Falsos Negativos son similares en tumores voluminosos?

STUDY	Year	Tumor Size	N	Findings	
				ID Rate	FN Rate
Bedrosian	2000	= 2 cm	104	99%	3%
Chung	2001	= 5 cm	41	100%	3%

Figura 2

observar en la Figura 2, muestran que para tumores grandes igual hubo un alto índice de identificación y también un muy bajo porcentaje de falsos negativos. Así que esto también se consolidó para estos tumores, que son en los que generalmente se indica el tratamiento neoadyuvante.

Newman presentó un trabajo suyo del año 2002, donde con la quimioterapia neoadyuvante había provocado un descenso de aproximadamente un cuarto de las pacientes, en las que se había expresado la axila negativa por causa de la quimioterapia.

Entonces la controversia es en las conferencias, si la integración de la biopsia de ganglio centinela a la quimioterapia neoadyuvante podía realizarse y en qué momento sería el ideal para realizarla, preoperatoria después de la qui-

BGC Pre QtN

STUDY	N	Pre Qt		Post Qt	
		GC Id	GC (+)	VA	VA (-)
Zirngibl 2002	15	93%	43%	Solo GC +	100%
Sabel 2003	24	100%	42%	Solo GC +	30%
Ollila 2003	22	100%	45%	Todas Ptes	12 ptes GC- 100% 10 ptes GC+ 60%

Figura 3

BGC Post QtN

STUDY	N	ID	FN	MTX LIMITADAS AL GC
Breslin 2000	51	85%	12%	40%
Nason 2000	15	87%	33%	NR
ID > 85% FN 0% a 40%				
Pioto 2003	42	98%	17%	0%
Balch 2003	32	97%	5%	56%
Schwartz 2003	21	100%	9%	64%
Reistamer 2003	30	87%	7%	53%
Mamounas 2005	428	85%	11%	50%
Tanaka 2006	70	90%	5%	42%

Figura 4

mioterapia, o antes y después. Estos estudios muestran lo que ya estaba aceptado. La biopsia de ganglio centinela antes de la quimioterapia tiene una gran capacidad de identificación. Pero en estas pacientes, que generalmente se trata de tumores más grandes y por eso iban a quimioterapia neoadyuvante, se vio que (por supuesto, no era de extrañar), tenían un alto número de ganglios centinela positivos. Después de la biopsia de ganglio centinela, le hicieron la quimioterapia y luego le hicieron el vaciamiento axilar. Comprobaron que había una gran variación, pero que verdaderamente la quimioterapia neoadyuvante esterilizaba una gran parte de estos tumores ganglionares.

Pero claro, eran pacientes que perdían la posibilidad de ver si realmente la quimioterapia iba a llevar a una remisión completa, porque ya le habían extirpado el ganglio, entonces lo ideal sería hacerlo en la posquimioterapia (Figura 3).

Pero el problema que hubo en todas esas series, que las resumí, es que si bien la identificación del ganglio centinela posquimioterapia fue aceptable, los porcentajes de falsos negativos eran demasiado variables. Esto para cualquier cirujano crea una gran incomodidad en la interpretación de los datos y por eso es que no se consideraba un manejo útil hacer el ganglio centinela después de la quimioterapia (Figura 4).



Figura 5

Las dos consideraron que era muy importante aunar esfuerzos, para buscar la mejor manera de poder identificar la axila antes de hacer una biopsia de ganglio centinela y tratar de evitar la cantidad de falsos negativos, para poder hacerla después de la quimioterapia.

Ambas hicieron hincapié en los dos trabajos, que son el ACOSOG Z1071 y el SENTINA; y dentro del SENTINA, el brazo C que son todas pacientes con axila positiva. A esas pacientes se les hizo la axila positiva, confirmada la mayoría de las veces por biopsia percutánea, aunque hubo variaciones que ahora las vamos a ver. Luego se les hizo quimioterapia y después se les hizo la biopsia del ganglio centinela y el vaciamiento axilar, para ver si de esta manera se podían disminuir los falsos negativos (Figura 5).

El Z1071 mostró que utilizar primero dos agentes en el mapeo fue mucho mejor que usar un solo agente. Ese fue uno de los datos más importantes y en el que hicieron hincapié las dos; y después, que si en la búsqueda de los ganglios se encontraban 3 o más. Eso verdaderamente fue lo que bajó más las posibilidades de falsos negativos. Lógicamente que esto no va a pasar en todas las pacientes, no es inventar el ganglio, es tratar de encontrar 3 ganglios. Éstas eran las pacientes que se podían seleccionar para considerar que este estudio era el más cercano al verdadero estado de la axila después de la quimioterapia (Figura 6).

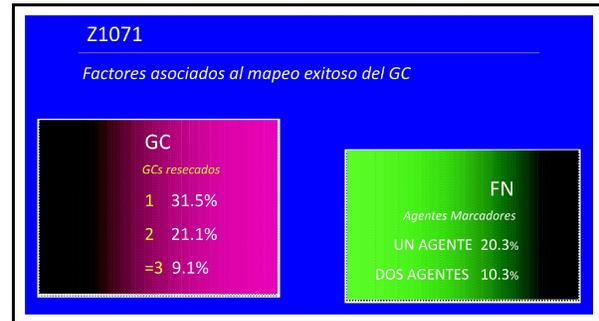


Figura 6

Es importante determinar los ganglios positivos por vía percutánea más que por biopsia de ganglio centinela. Solamente utilizar la biopsia de ganglio centinela si no había ningún dato, si parecía todo una axila negativa. Pero acá había que confirmar que la axila sea positiva, pero intentando por todos los medios hacerlo por vía percutánea guiada por ultrasonido. Utilizar los dos agentes y hacer la resección, si es posible, como mínimo de 3 ganglios.

En el Z1071 observaron que hubo casi un 40% de pacientes que disminuyeron el estadio (de N_1 pasaron a N_0). En el SENTINA, utilizaron el brazo B, donde a todas las pacientes en vez de hacerle biopsia percutánea le hicieron ganglio centinela previo y posterior, la cantidad de axila negativa fue de un 70%. Pero es lo que decimos, estas pacientes tenían ya enfermedad axilar que fue extirpada. En las de Z1071 fue la acción exclusivamente de la quimioterapia. En el SENTINA fue la acción de la cirugía y también de la quimioterapia (Figura 7).

Hasta aquí fue todo en común. Después, lo que encontré de individual en cada una fue primero lo de Newman, que fue la que más insistió en hacer todo el esfuerzo por identificar a las pacientes. Identificar el estado de la axila a todas aquellas pacientes que se les propone quimioterapia neoadyuvante y si es posible, toda guiada por vía percutánea. Si no hay ningún elemento y el ultrasonido es negativo, hacerles la biopsia de ganglio centinela. Lo importante es

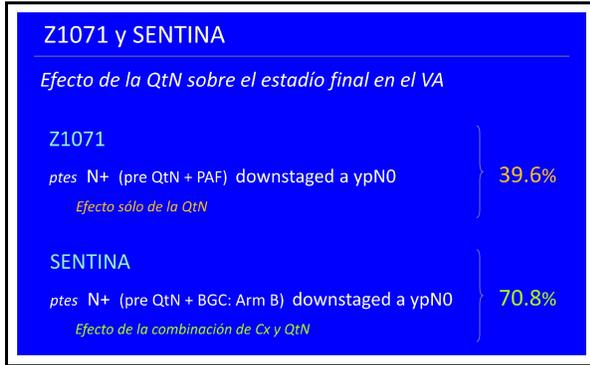


Figura 7

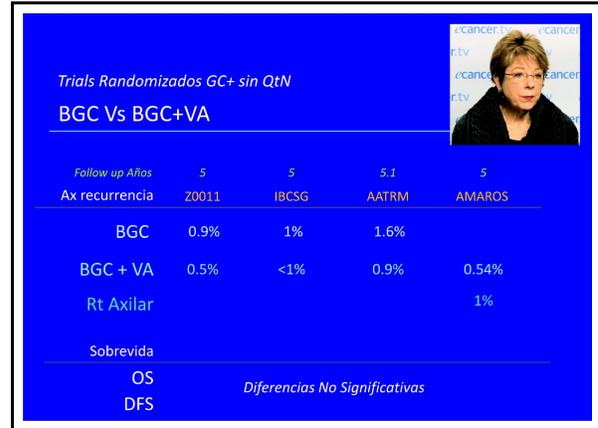


Figura 9

saber cómo está la axila antes de hacerle la quimioterapia. Luego a las pacientes que eran ganglio negativo, no se les hizo nada en la axila. Las pacientes que fueron ganglio positivo, biopsia de ganglio centinela y vaciamiento axilar.

Esto permite estadificar a las pacientes en tres categorías: pacientes definitivamente N0, cuando son N0 de entrada y entonces se sabe que no va a cambiar con la quimioterapia y a esas pacientes no se les va a hacer ningún otro tratamiento; pacientes que hicieron el *downstaging*, es decir, bajaron de ser un N1 a N0 por el tratamiento con quimioterapia; y pacientes quimiorresistentes donde la axila quedó siendo positiva.

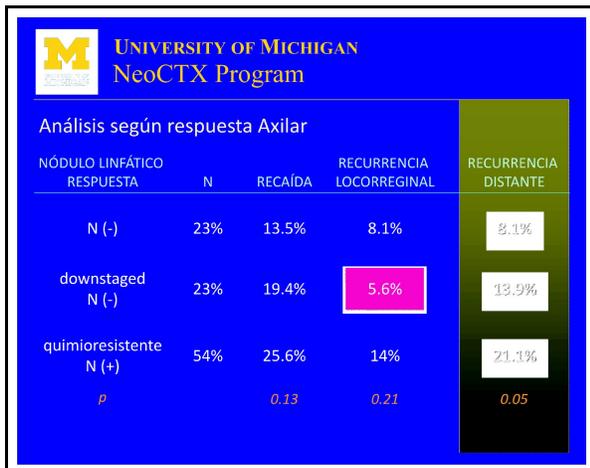


Figura 8

La pregunta era entonces, si era necesario distinguir las pacientes que presentan enfermedad ganglionar negativa de las pacientes que expresan los ganglios negativos después de la quimioterapia. Porque si fuera lo mismo para qué hacer toda esa búsqueda previa, si total después la biopsia de ganglio centinela va a decir si es un N0 o un N+.

La insistencia en tratar de reconocerlo antes era porque en el análisis que hicieron de su trabajo, desde el punto de vista de recurrencia sistémica, se observó lo que se esperaba (última columna). Las pacientes N0 de entrada fueron las que menos recurrieron, las que fueron N0 por la quimioterapia tuvieron una recurrencia intermedia y, las de N+ el de peor pronóstico (Figura 8).

Pero lo importante fue en la recurrencia local/regional, donde vieron que las pacientes que ya habían sido reconocidas como que su estadio bajó comparando a las que hicieron radioterapia con las que no hicieron. Observaron que la disminución de la recurrencia en las pacientes que hicieron radioterapia fue mucho más importante, por eso cuando las pacientes hacen un *downstaging* habría que agregar la radioterapia.

Fowble hizo un enfoque más asociado con la radioterapia. Incluso preguntó si había muchos radioterapeutas en la sala. El trabajo que

FN en BGC N ₁ Clínico Post QtN		
	FN	
	MDA	YONSEI UNIV
Luminal A		19%
Luminal B		40%
Her2+	33%	29%
Her2-	18%	
TN		7%

Alvarado R Ann Surg Oncol 2012 No Trastuzumab
Park S Ann Surg Oncol 2013

Figura 10

presentó fue el que todos conocemos del Z0011, el trabajo de Milán. En realidad son todas pacientes con axila clínicamente negativa en las que el centinela no tiene nada que ver con el tratamiento neoadyuvante (Figura 9).

Las pacientes tenían ganglio centinela positivo, y para ver si había algún cambio en la supervivencia haciéndole nada más que el ganglio centinela o haciéndole el centinela y el vaciamiento axilar. Fue exactamente igual, como ya todos conocemos. Si bien hubo un poco más de recurrencias en las pacientes a las que no se les hizo el vaciamiento axilar, la recurrencia en la axila fue tan baja, que hoy se considera que no es necesario hacer el vaciamiento axilar. Pero insistió en que las pacientes que van a hacer tratamiento neoadyuvante, es otra categoría donde la mayoría de las veces son tumores más grandes y la carga de la enfermedad puede ser mayor.

Consideró que la disminución del rol del vaciamiento axilar por la emergente biopsia de ganglio centinela, como único procedimiento axilar, creó un dilema para los radioterapeutas.

Ella le sigue dando mucha importancia para decidir la conducta al tamaño tumoral, porque dice que cuanto más grande es el tamaño tumoral, más riesgo hay de falsos negativos, hasta tal punto, que ella considera que pacientes con tumores G3 jóvenes receptores hormonales ne-

MDA Nomograma para predecir G (+) si el GC es positivo Post QtN	
· Factores	IDC, ILC, Mixto, otros
· Histología	
· Tamaño tumoral	
· N° Nódulos Resecados GC y NGC	
· N° de GC(+)	
· Tamaño de Mts en GC	
· ECE	
· LVI	

www3.mdanderson.org/app/medcalc/bc_nomogram/index.cfm?pagename=nsln

Figura 11

gativos, aunque sean NO, hay que hacerles radioterapia a nivel de la axila.

No solamente al tamaño tumoral, sino también le dio importancia a la clasificación molecular, donde encontró mucha diferencia entre los falsos negativos que puede haber en el luminal B que son muy altos y en el triple negativo que son muy bajos, porque la quimioterapia puede tener una importante acción (Figura 10).

Por esa razón, en todas estas pacientes ellos utilizan el nomograma, para predecir ganglios no centinela después de la quimioterapia (Figura 11).

A eso le dan mucha importancia y de ahí toman la decisión de hacer los campos de radioterapia, que puede ser el tangencial, que es el clásico de la cirugía conservadora; el tangencial alto que incluye la cabeza del húmero, con lo que aumenta la posibilidad de irradiar mejor el nivel II.

Cuando estos nomogramas le dan de pensar que la paciente puede tener más de 4 ganglios, le hacen también la radioterapia sobre la región supraclavicular.

Una cosa que también me pareció muy importante, fue que dijo que la quimioterapia en los triple negativos era donde daba mejor resultado, pero era muy importante estar seguros. Habría que tener una muy buena evaluación para saber que no se deja enfermedad residual.

Si hay riesgo de que se deje enfermedad residual, se sabe que la quimioterapia y la radioterapia no son equivalentes al vaciamiento axilar. Si hay dudas, propone el vaciamiento axilar.

Como resumen, axila definitivamente negati-

va, no hacer nada. Axila definitivamente positiva hacer el vaciamiento axilar, y en el medio todas estas variaciones realmente armaron un debate muy interesante, que en lo personal me dejó bastantes enseñanzas. Gracias.