

EDITORIAL



EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA AXILA EN CÁNCER DE MAMA ESTADIOS INICIALES SIN NEOADYUVANCIA

Has recorrido muchacha un largo camino

Desde mis comienzos en la práctica de la mastología he vivido cambios sustanciales en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama y de la axila. Desde participar en cirugías agresivas como una mastectomía radical con disección de la cadena mamaria interna (operación de Urban) hasta evaluar si es necesario o no realizar la técnica de ganglio centinela en tumores iniciales (Sound, Insema). También he visto realizar linfadenectomía de los tres niveles axilares por carcinoma intraductal cuando hoy prácticamente la única indicación es cuando se efectúa una mastectomía.

El objetivo principal del desescalamiento en el tratamiento quirúrgico de la axila es reducir la morbilidad que conlleva una linfadenectomía axilar sin comprometer la seguridad oncológica.

Históricamente la axila era considerada un lugar de tránsito entre la mama y las metástasis a distancia y se creía que la exéresis de los ganglios axilares era necesaria para evitar las mismas. A medida que fue evolucionando el tratamiento del cáncer de mama se comprobó que la linfadenectomía axilar no influía en la evolución de las pacientes pero seguía siendo útil para la estadificación y para el pronóstico. La identificación de metástasis axilares impactaba en la decisión del tratamiento adyuvante. Esto no sucede en la actualidad debido al advenimiento de los subtipos moleculares tumorales que son los que marcan en la actualidad el tratamiento de las pacientes. El uso cada vez más frecuente de la neoadyuvancia en cáncer de mama en estadios iniciales a cambiado el paradigma del tratamiento

quirúrgico tanto en pacientes con axila clínicamente negativa como positiva. En este editorial no incluiré los estudios de ganglio centinela y neoadyuvancia.

Empecemos con la historia...

En la década del 80 se publicaron los resultados del NSABP B-04. Protocolo prospectivo randomizado cuyo objetivo principal fue determinar si no tratar la axila era tan efectivo como tratarla. 1079 pacientes con axila clínicamente negativa fueron randomizadas a mastectomía con linfadenectomía axilar, solo mastectomía o mastectomía con radioterapia. 40% de las paciente con linfadenectomía axilar presentaron metástasis axilares, pero solo el 18.6% de las pacientes a las cuales no se efectuó tratamiento en la axila tuvieron recidivas loco regionales. Este dato es importante ya que indica que dejar ganglios metastásicos en la axila sin cirugía o radioterapia no aumenta significativamente el índice de metástasis a distancia o la mortalidad por cáncer de mama. Este estudio no mostró diferencias en términos de sobrevida global y sobrevida libre de metástasis a distancia. El último seguimiento de este protocolo, que fue publicado en el 2002, mostró los mismos resultados con un seguimiento de 25 años.¹

En la década del 1990 comienzan los estudios de investigación de la técnica de ganglio centinela para pacientes con estadios iniciales y axila clínicamente negativa. Básicamente en estos protocolos se realizaba la técnica de ganglio centinela y cuando este no presentaba metástasis se las randomizaba en 2 ramas: linfadenectomía axilar o solo ganglio centinela. Estos protocolos (Milán Trial, Almanac, NSABP B32) demostraron que la recurrencia local y la sobrevida global eran estadísticamente equivalentes con o sin linfadenectomía cuando el ganglio centinela era negativo.

Uno de los protocolos más importante a mí entender es el NSABP B 32 (1999-2004). Es un estudio randomizado, prospectivo y multicéntrico que incluyó 5611 pacientes con T1,T2, axila clínicamente negativa. Este protocolo demostró que la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad es igual con o sin linfadenectomía cuando el ganglio centinela es negativo. A las pacientes a las cuales se les realizaba la linfadenectomía axilar por ganglio centinela positivo en el 61,5% de los casos fue el único positivo.

Los ganglios centinelas eran estudiados solo con la técnica de Hematoxilina Eosina. En 3989 pacientes el ganglio centinela fue negativo. Estos ganglios negativos fueron estudiados nuevamente con técnicas de inmunohistoquímica y el 15,9% de los ganglios tenían metástasis ocultas (células tumorales aisladas y micrometástasis). Si bien en estas pacientes la sobrevida global fue menor (95.8% sin microme-

tástasis vs 94.6% con micrometástasis) esta diferencia no fue clínicamente significativa.²

Un protocolo poco nombrado por la mayoría de nosotros es el Z0010 (1999-2003). Es un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional y no randomizado que incluyó 5119 pacientes con T1 T2 axila clínicamente negativa a las cuales se les realizaría cirugía conservadora. Los objetivos fueron determinar la prevalencia y significancia pronóstica de metástasis ocultas en el ganglio centinela y en médula ósea (3%) y proveer un mecanismo para identificar mujeres con metástasis en el ganglio centinela detectadas por hematoxilina eosina que podían ser candidatas para el Z0011. En 3904 pacientes el ganglio centinela fue negativo con la técnica de hematoxilina eosina y el 10.5% presentaron metástasis ocultas con inmunohistoquímica. La sobrevida global y libre de enfermedad fue igual con o sin metástasis ocultas.³

Tenemos que destacar dos resultados importantes de estos protocolos que dieron el puntapié inicial para los estudios sin linfadenectomía axilar con ganglio centinela positivo:

1. Las micrometástasis no aumentan el porcentaje de recidivas axilares y no empeoran la sobrevida.

2. En el 61.5% de las pacientes el ganglio centinela fue el único positivo. Basados en estos resultados comenzaron a efectuarse los estudios de investigación que expondré.

En la década del 2000 se desarrollaron los protocolos que cambiaron la conducta frente al ganglio centinela positivo.

El IBCSG 23-01 (2001- 2010) es un estudio multicéntrico, prospectivo randomizado que incluyó a 934 pacientes con cirugía conservadora o mastectomía (9%). Tumores hasta 5 cm con axila clínicamente negativa y ganglio centinela con micrometástasis. Randomización en dos ramas: linfadenectomía axilar o solo ganglio centinela. 69% de las micrometástasis eran menores a 1 mm y 29 medían entre 1.1 a 2 mm, en el 2% las metástasis eran mayores a 2mm. El 92% de los tumores medían menos de 3 cm. En las pacientes con linfadenectomía se encontraron ganglios positivos adicionales en el 13% de las pacientes. Luego de un seguimiento de 9.7 años no hubo diferencia en la sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global y recurrencias. Este estudio demuestra que las micrometástasis no impactan en la sobrevida y que la linfadenectomía axilar no está justificada en pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela que realizarán tratamiento conservador y tratamiento adyuvante sistémico.⁴

El estudio AATRM 048/13 que randomizaba pacientes con tumores menores a 3.5 cm y micrometástasis en el ganglio centinela a linfadenectomía axilar versus solo ganglio centinela reportó los mismos resultados.⁵

En febrero del 2012 se publicó en la revista JAMA el protocolo ACO-SOG Z0011 (1999–2004) que cambió la conducta frente al ganglio centinela positivo.⁶ Estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico que incluyó 891 pacientes T1,T2 N0 M0 a las cuales se les realizaría tratamiento conservador. Las pacientes con 1 o 2 ganglios centinela positivos fueron randomizadas intraoperatoriamente o en el postoperatorio a linfadenectomía o solo ganglio centinela. Todas las pacientes debían ser tratadas con radioterapia postoperatoria del volumen mamario y recibir tratamiento sistémico. Las pacientes con metástasis identificadas solo por inmunohistoquímica, con 3 o más ganglios positivos, con ruptura capsular, con conglomerado axilar metastásico y con neoadyuvancia no eran elegibles. La sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad fue igual para las dos ramas de tratamiento. Este estudio en su primera publicación fue muy criticado: seguimiento corto, no incluyó la cantidad de pacientes programadas, pacientes con tumores pequeños, campos de radioterapia más altos para incluir la irradiación de la axila, etc. Sin embargo a pesar de todas estas críticas las sociedades científicas como ASCO, NCCN, ESMO, Sociedad Americana de Cirujanos de Mama avalan no realizar la linfadenectomía axilar si se cumplen los criterios del Z0011. La última actualización del Z0011 es de 10 años y demuestra los mismos resultados: sobrevida global de 86.3% para la rama ganglio centinela solo y 83.6% para la rama linfadenectomía ($p = .02$), sobrevida libre de enfermedad de 80.2 % ganglio centinela solo y 78.2% para linfadenectomía ($p = .32$), recurrencia axilar 1.5% en la rama de ganglio centinela solo y 0.5% en la de linfadenectomía axilar ($p = .28$).⁷

Otro protocolo importante es el AMAROS (2001-2010) prospectivo, multicéntrico y randomizado.⁸ Se analizaron 1425 pacientes con cáncer de mama T1,T2 N0 con por lo menos un ganglio centinela metastásico. Las pacientes fueron randomizadas a linfadenectomía axilar o a radioterapia axilar. Con un seguimiento de 6 años no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos con referencia a la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Las recidivas axilares fueron 0.43% en la rama de linfadenectomía y 1.19% en la de radioterapia. 33% de las pacientes con linfadenectomía tuvieron ganglios no centinelas metastásicos. Las pacientes tratadas con radioterapia tuvieron menos linfedema (11%) que con linfadenectomía (23%). Esto no implica que la radioterapia axilar esté siempre indicada en pacientes con ganglio centinela positivo. Es más, el rol de la radioterapia en ganglios positivos es un tema de permanente debate. Existen pocos datos acerca del manejo de las pacientes con mastectomía y con ganglios centinelas metastásicos. En el AMAROS a 248 pacientes se les realizó una mastectomía. A pesar de que el número

es pequeño la recurrencia axilar fue semejante con la linfadenectomía axilar o con radioterapia.

Ante la evidencia científica que nos demuestra que en ganglio centinela positivo la linfadenectomía axilar se puede obviar en casos seleccionados la Sociedad Argentina de Mastología propuso realizar un consenso de ganglio centinela positivo dentro del Programa Nacional de Consensos inter Sociedades.⁹ Este se publicó en el año 2018. Las principales conclusiones fueron:

1. La linfadenectomía axilar puede ser omitida en las pacientes con células tumorales aisladas y micrometástasis en el ganglio centinela a las cuales se les realizará tratamiento conservador y podría ser omitida en los casos de mastectomía.
2. Sugiere omitir la linfadenectomía axilar en casos seleccionados de cáncer de mama con axila clínicamente negativa, T1T2 con 1 o 2 ganglios centinelas positivos, con tratamiento conservador y adyuvancia sistémica que cumplan con los criterios del Z0011.
3. La linfadenectomía axilar debe ser el estándar de cuidado en pacientes con mastectomía y macrometástasis.

En los casos en que el ganglio centinela sea positivo en la biopsia diferida el equipo actuante puede optar por radioterapia axilar.

Un estudio post Z0011 demostró que la mayoría de los oncólogos en Estados Unidos tratan la axila con radioterapia en los casos con ganglios centinelas positivos a las cuales no se les realizó la linfadenectomía. Sin embargo, todavía no es claro el rol de la radioterapia axilar en ganglios centinelas con macrometástasis.

Existen estudios prospectivos en curso que incluyen pacientes con mastectomía y ganglios centinelas positivos con macrometástasis. Por ejemplo, el POSNOC en el cual se randomizan a las pacientes en 2 ramas: a) tratamiento adyuvante y no hacer ninguna cirugía en la axila b) tratamiento adyuvante y radioterapia o linfadenectomía axilar.

En la era del 2010 surgen los estudios prospectivos europeos cuyo objetivo es verificar la utilidad de la técnica del ganglio centinela en pacientes de bajo riesgo (SOUND, INSEMA y BOOG 2013-08) y evaluar si la falta del conocimiento del estado patológico axilar puede influir en la decisión del tratamiento adyuvante sistémico. El SOUND (2012-2017) es un estudio prospectivo, randomizado y multicéntrico que compara la técnica de ganglio centinela versus no cirugía axilar en pacientes con tumores hasta 2 cm con axila clínicamente negativa, con ecografía axilar negativa o con punción citológica de ganglio sospechoso negativa. Se incluyeron 1463 pacientes. En la rama con ganglio centinela tuvieron micrometástasis el 5.1% y el 8.6% macrometástasis. Todavía están en evaluación la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.¹⁰

Futuro

¿No más ganglio centinela en carcinoma intraductal con microinvasión? El porcentaje de metástasis en estos casos es entre el 2 y el 20%. El bajo riesgo de macrometástasis (1.9%) sin modificación de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad sugiere que la técnica de ganglio centinela podría no ser necesaria en los casos de carcinoma intraductal con microinvasión.¹¹

¿No más ganglio centinela en pacientes de bajo riesgo?

¿Utilizaremos solo la ecografía axilar u otro método diagnóstico para estadificar la axila? Esperamos los resultados del Sound y del Insema.

¿Seguiremos realizando linfadenectomía axilar en pacientes que no cumplan con los criterios del Z0011 o con macrometástasis y mastectomía?

¿Cuál será el rol de la radioterapia en el tratamiento de la axila?

Mensajes para llevar a casa

Uno debe tener la mente abierta para todos estos cambios, sin embargo no tenemos que poner en peligro lo que se logró en el tratamiento quirúrgico de la axila en los últimos 40 años.

Realicemos un balance entre los riesgos de recaída y la disminución de los efectos colaterales. La cirugía aún en el siglo 21 sigue siendo un tratamiento con intención curativa muy importante y quizás el menos agresivo. Ni la mejor radioterapia ni el mejor tratamiento sistémico pueden suplantar una cirugía insuficiente o inadecuada. El desescalamiento debe ser avalado por protocolos clínicos.

En la década de los 80 el tratamiento quirúrgico de la axila era fácil para los médicos ya que en todos los estadios realizábamos la linfadenectomía pero era muy traumática para las pacientes. En la década del 2020 es mucho menos traumático para las pacientes pero la elección del mismo es más difícil para los médicos.

REFERENCIAS

1. Fisher B, Jeong J, Anderson S, Bryant J, Fisher E, Wolmark. Twenty five year follow – up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy and total mastectomy followed by radiation. *N England J Med* 2002, 347 (8): 567 – 75. ◀
2. Krag DN, Anderson S, Julian T, et al. Sentinel node resection compared with conventional axillary lymph node dissection in clinically node negative patients with breast cancer: NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11 (10): 927-33. ◀
3. Giuliano A, Hawes D, Ballman K, et al. Association of occult metastasis in sentinel node and bone marrow with survival among women with early stage invasive breast cancer. *JAMA* 2011,306(4): 386-93. ◀
4. Galimberti V, Cole B, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel nodes micrometastasis : (IBCSG 23-01) : 10 years follow-up of a randomised control trial.*Lancet oncology* 2018: 19(10): 1385-93. ◀
5. Sola M, Alberro J, Fraile M et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow up in breast cancer patients with sentinel node micrometastases: final results from the multicentric clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol* 2013: 20 (1):120-7. ◀
6. Giuliano A, Hunt K, Ballman K. 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- 75. ◀
7. Giuliano A, Ballman K, McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10 years overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the Z0011 randomized clinical trial. *JAMA* 2017:318. 918-36. ◀
8. Donker M, van Tienhoven G, Straver M, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981- 22023 AMAROS): a randomized, multicentre open label phase 3 non inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014, 15 (12): 1303- 10. ◀
9. Ganglio Centinela positivo en estadios iniciales de cáncer de mama. Consenso Intersociedades. *Revista Argentina de Mastología* 2018;(36):12-56. ◀
10. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of oncology of Milan. *Sound Trial. Breast* 2012; 21: 678-81 ◀
11. Magnoni, F, Galimberti V, Corso G, Intra M, Sacchini V, Veronesi P. Axillary Surgery in breast cancer. An update historical perspective. *Seminars in Oncology.* 2020;(23):15-30 ◀