

GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO INICIAL: ¿GAME OVER?

Dra. María Dolores Mansilla Figueroa

En el apasionante campo de la medicina, la constante innovación y el continuo cuestionamiento son fundamentales para impulsar el progreso. En este contexto, la biopsia de ganglio centinela, una técnica revolucionaria en su momento para el tratamiento del cáncer de mama, se encuentra desde hace varios años bajo escrutinio. ¿Es realmente necesario? ¿Podrían las imágenes ser clave para reemplazar la cirugía en esta área?. Hace 12 años, el destacado investigador italiano Oreste Gentilini y su equipo plantearon estas hipótesis al iniciar el ensayo SOUND, estudio que surge en medio de la agitación generada por el ensayo Z0011 y el fuerte cuestionamiento a la utilidad de la biopsia de ganglio centinela.

Tras más de una década de rigurosa investigación, el 17 de marzo de 2023, durante la 18ª Conferencia Internacional de Cáncer de Mama de St. Gallen en Viena, finalmente se revelaron los esperados resultados a 5 años del ensayo SOUND (Sentinel node vs Observation after axillary UltrasouND). Este estudio prospectivo, aleatorizado y controlado reclutó a mujeres mayores de 18 años con cáncer de mama en estadio inicial y candidatas a cirugía conservadora de mama más radioterapia. Las pacientes, con tumores menores a 2 cm y una evaluación ecográfica preoperatoria negativa de la axila, fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos de tratamiento: biopsia de ganglio centinela +/- disección axilar versus no realización de estadificación quirúrgica axilar.

Los objetivos principales de este estudio eran tres: en primer lugar, determinar si en presencia de una evaluación axilar preoperatoria negativa, era posible evitar por completo la realización de la biopsia de ganglio centinela. Segundo, explorar si la decisión sobre el tratamiento médico adyuvante podía basarse únicamente en la biología del tumor, sin necesidad de la información patológica obtenida a través del ganglio centinela sobre el estado ganglionar. Por último, se investigaba si una evaluación axilar preoperatoria negativa podía mejorar la calidad de vida de las pacientes mediante un procedimiento quirúrgico menos invasivo. El ensayo estableció la supervivencia libre de enfermedad a distancia como el indicador clave para evaluar la eficacia de los tratamientos, ya que permite obtener resultados fiables en un período de tiempo más corto en comparación con la supervivencia global.

En Viena, frente a una audiencia expectante, Oreste Gentilini anunció los resultados del ensayo SOUND. Participaron aproximadamente 700 pacientes en cada grupo del estudio, con características similares en ambas ramas. La edad promedio de las pacientes fue de 60 años, el tamaño tumoral promedio fue de 1,2 cm y casi el 90% de las pacientes presentaban receptores hormonales positivos/HER2 negativo. En el grupo quirúrgico, el 84,6% de las pacientes tuvieron ganglio centinela negativo, el 13% presentó de 1 a 3 ganglios positivos, y solo se observaron 4 casos con más de 3 ganglios positivos en el vaciamiento axilar. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al tratamiento adyuvante recomendado (endpoint secundario) ya sea uso de quimioterapia (20% en el grupo del ganglio centinela frente al 17% en el grupo sin cirugía), tratamiento endocrino o radioterapia. En el seguimiento a 5 años, Gentilini reportó 3 casos de recurrencia axilar aislada en la rama del ganglio centinela y 5 casos en la rama sin cirugía axilar, representando estos últimos un 0,7% de los casos. Se registraron 2 pacientes con recurrencia mamaria y axilar en el grupo del ganglio centinela, sin reportarse eventos de este tipo en el grupo sin cirugía. No se observaron diferencias significativas en recurrencias mamarias (1%), metástasis a distancia (2%), ni en muertes por cáncer de mama. A los 5 años, la supervivencia libre de enfermedad a distancia (endpoint primario del ensayo) fue del 97,7% en el grupo del ganglio centinela y del 98% en el grupo sin cirugía, demostrando la ausencia de diferencias significativas entre ambas ramas.

Entonces, ¿es el fin del juego para la biopsia de ganglio centinela a raíz de estos resultados? Gentilini se plantea esta pregunta y rápidamente lleva la discusión sobre varios ejes: 1. La información pato-

lógica proporcionada por el estado ganglionar se tiene en cuenta al decidir el tratamiento postoperatorio en pacientes jóvenes, especialmente en mujeres premenopáusicas y el carecer de estos datos podría afectar la elección del tratamiento postquirúrgico en este grupo de pacientes. 2. En el grupo de pacientes con HER2 positivo y triple negativo que se someten a cirugía primaria, la información sobre el estado ganglionar resulta relevante para las estrategias posteriores y la no cirugía axilar podría llevar a un infra o sobre tratamiento en estas pacientes. 3. La elección de duración del tratamiento endocrino adyuvante se adapta según el riesgo estimado y generalmente se prolonga después de 5 años en pacientes con enfermedad ganglionar. Por otro lado, la información del status axilar podría permitir la desescalada del tratamiento hormonal, especialmente en caso de efectos secundarios que afecten sustancialmente la calidad de vida. 4. Los tratamientos radiantes se adaptan con frecuencia en mujeres con compromiso nodal como complemento de la radioterapia mamaria, así como pacientes mayores de 70 años con axila negativa pueden evitar la irradiación sin que esto afecte su sobrevida, por lo cual la falta de estadificación quirúrgica de la axila podría dificultar la planeación del tratamiento radiante posterior a cirugía.

Ante los resultados presentados y luego de analizar sus fortalezas y limitaciones, los autores concluyen que omitir la cirugía axilar no es inferior a la realización de la biopsia de ganglio centinela en pacientes con tumores menores a 2 cm y axila ecográficamente negativa, siempre y cuando la falta de información patológica de la axila no afecte el tratamiento postoperatorio. Asimismo, destacan la excelente evolución de los pacientes del ensayo SOUND durante el seguimiento a 5 años, con un número extremadamente bajo de eventos relacionados con el cáncer de mama. Gentilini plantea también la necesidad de continuar investigando para mejorar los métodos de imágenes utilizados, respaldando además la reproducibilidad de la ecografía como un método simple y económico que debería aplicarse, a su entender, en todos los pacientes con cáncer de mama.

Como cierre de su presentación, el autor destaca que los datos del ensayo SOUND deben considerarse en el manejo multidisciplinario del paciente y en la toma de decisiones, con el fin de identificar aquellos pacientes que pueden omitir la realización de la biopsia de ganglio centinela sin afectar el plan de tratamiento posterior. Los resultados respaldan la seguridad de omitir la cirugía axilar al menos en mujeres añosas, postmenopáusicas, RH+Her2- que cumplen los criterios del ensayo SOUND, siendo este grupo de mujeres más del 25% de las afectadas por cáncer de mama a nivel mundial y abogan-

do por la incorporación de estos datos a las guías internacionales de manejo, con el objetivo de reducir la necesidad de recursos humanos e infraestructura, sin afectar la seguridad oncológica.

El debate está abierto. La evidencia del SOUND se encuentra en línea con las múltiples guías internacionales que recomiendan omitir la biopsia de ganglio centinela en pacientes mayores de 70 años con cánceres luminales de pequeño tamaño cuyo plan de tratamiento adyuvante es claro y no incluye la adición de quimioterapia al tratamiento endocrino, así también como en pacientes que tienen tumores particularmente favorables, pacientes para quienes es poco probable que se vea impactada la selección de tratamiento adyuvante y/o radioterapia, o aquellos con condiciones comórbidas graves. Cabe aquí preguntarnos: ¿Podremos omitir la biopsia de ganglio centinela en pacientes mayores a 60 años, luminales que cumplan criterios SOUND? ¿Qué otro grupo de pacientes se ve impactado por los resultados de este ensayo? ¿Se restringe el SOUND a solo apoyar evidencia que ya teníamos?

Las limitaciones del estudio y el análisis de los datos que surgieron durante la presentación llevaron a la Dra. Mónica Morrow a destacar la falta de información sobre la radioterapia a la que fueron sometidas estas pacientes, ante lo cual el Dr. Gentilini responde que considera esa falta de información específica una limitación de su trabajo pero que, en su visión, no importa qué radioterapia hicieran, los pacientes del SOUND tuvieron una excelente evolución. Cuando analizamos este aspecto tengamos en cuenta que los trabajos que sostienen la observación de la axila son sobre pacientes con cirugía conservadora y tratamiento radiante. Esta misma observación se le hizo al ACOSOG Z0011 al momento de su presentación. ¿No estamos simplemente cambiando un tratamiento por otro en lugar de desescalar verdaderamente el tratamiento de la axila? ¿Estamos tratando las axilas con radioterapia?

Otra limitación del ensayo podría asentarse en la fuerte dependencia del operador en la realización de la ecografía axilar. ¿Se puede extrapolar la excelente evaluación de la axila de este trial evidenciada en la bajísima positividad de ganglios no centinelas positivos a ecografías realizadas en centros no especializados? ¿Tendremos algún otro método que no dependa tanto del factor humano para decidir qué axila es positiva y cuál no? ¿Los costos de la ecografía en determinados países pueden ir en detrimento de la realización de ecografía axilar en todos los pacientes con cáncer de mama? Gentilini explicó que está trabajando con su equipo en diferentes métodos imagenológicos para evaluar la axila, pero que considera a la ecografía la pie-

dra angular de la evaluación imagenológica de la axila y que se debe entrenar a especialistas para sacar el mayor provecho del método. En la Argentina tenemos una larga tradición de especialistas en ecografía y una amplia experiencia en este dominio, debemos apoyarnos en ellos.

Es de destacar también que la presentación careció de datos de calidad de vida, uno de los objetivos planteados al iniciar el ensayo y unos de los principales impulsores de desescalar la cirugía a nivel axilar. En publicaciones previas los autores analizaron los primeros 180 pacientes del SOUND reclutados utilizando cuestionarios especializados en la evaluación del miembro superior demostrando, tal como se esperaba, que los pacientes sometidos a biopsia de ganglio centinela tuvieron una mayor afectación en el postoperatorio temprano en comparación con los pacientes sin biopsia de ganglio centinela y los pacientes con vaciamiento axilar tuvieron una afectación mayor durante el período de seguimiento. Aguardamos los datos finales de morbilidad en el seguimiento a 5 años. ¿Qué alteraciones físicas presentaron las pacientes sometidas a biopsia de ganglio centinela? ¿Podemos encontrar un balance entre evitar morbilidad y no exponer a los pacientes a nuevos eventos oncológicos?

Mientras esperamos la presentación de nuevos estudios en la temática, como INSEMA a finales de 2024, junto a SOAPET en China, BOOG 2013-08 de Países Bajos y NAUTILUS de Corea para 2027, la comunidad médica se sumerge en una profunda reflexión sobre el impacto de los datos presentados, esperando ansiosamente los próximos avances en esta fascinante área de la medicina.

El SOUND fue recibido tibiamente en una sala repleta de especialistas poco adeptos a abandonar una maniobra tan elegante, simple y amada como el ganglio centinela. Pero tranquilos, ¡el juego no ha llegado a su fin! El avance científico implica tener una mente abierta a los nuevos desarrollos y cambios de paradigmas.

REFERENCIAS

Presentación Oral - 18ª Conferencia Internacional de Cáncer de Mama de St. Gallen - Viena Viernes 17 de marzo 2023 10:00–11:00 - Session 7: Controversies in the treatment of the axilla - SA 7.1

Omission of surgical staging of the axilla - O. D. Gentilini¹. - Breast Surgery, San Raffaele University and Research Hospital, Milano, Italy.

Gentilini O, Botteri E, Dadda P, et al. Physical function of the upper limb after breast cancer surgery. Results from the SOUND (Sentinel node vs. Observation after axillary Ultra-souND) trial. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(5):685-9.

Reimer T. Omission of axillary sentinel lymph node biopsy in early invasive breast cancer. *Breast.* 2023;67:124-128.

Hersh EH, King TA. De-escalating axillary surgery in early-stage breast cancer. *Breast.* 2022;62 Suppl 1(Suppl 1):S43-S49.