

## Adaptando la cirugía axilar en pacientes con ganglios positivos.

*Henry Kuerer, MD, PhD.*

Buenos días a todos y muchas gracias por el honor de venir a hablar con ustedes esta mañana sobre cómo manejamos la axila en el cáncer de mama con ganglios positivos.

Creo que todos en esta sala saben que, en la cirugía del cáncer de mama, la disección axilar proporciona el impacto más negativo en nuestras pacientes con respecto a la morbilidad y calidad de vida, por lo que a lo largo de los años estamos tratando de reducir el tipo de cirugía que realizamos en la axila.

En los próximos 20 minutos me gustaría repasar el manejo axilar del cáncer de mama con ganglios patológicos positivos:

- luego de la terapia sistémica neoadyuvante, es decir, sabemos que tienen metástasis que hemos comprobado mediante biopsia; cómo nos estamos manejando ahora y los nuevos procedimientos como la disección axilar dirigida que nos ayudan a minimizar esa cirugía,
- vamos a hablar de las pacientes con ganglios clínicos negativos que requieren una mastectomía y luego se descubre que tienen uno o dos ganglios positivos, algunos datos nuevos al respecto,
- por último, también me gustaría hablar brevemente de las formas en que podemos preservar la anatomía linfática o corregirla, como el bypass linfovenoso, que en los Estados Unidos se está convirtiendo en un procedimiento que se realiza cada vez más cuando hacemos disecciones de ganglios linfáticos axilares.

Ahora, volviendo a la axila en el cáncer de mama con ganglios positivos, durante los últimos 35 años en el MD Anderson estamos haciendo ecografías de las áreas linfáticas incluida la axila y biopsias

de ganglios linfáticos anormales, para saber qué pacientes tienen cáncer de mama con ganglios positivos.

Ha pasado mucho tiempo y sabemos que las quimioterapias cada vez son mejores. Hace más de 20 años, solo podíamos convertir un ganglio positivo en negativo en el momento de la cirugía, en aproximadamente un 25%. Más adelante, considerando por ejemplo el cáncer de mama HER2+, podemos convertir metástasis ganglionares en aproximadamente el 75% de los casos. Por lo tanto, pasamos algunas décadas tratando de averiguar cómo identificar a estas pacientes de manera segura para poder dejar de hacerles la disección axilar.

El problema, en este escenario, con la biopsia de ganglio centinela es que hay una tasa más alta de falsos negativos, es decir, no estamos detectando el ganglio positivo en esas pacientes en las que estamos dejando enfermedad, probablemente en alrededor del 15% de las veces, por lo que en el MD Anderson no nos sentimos cómodos haciendo después solamente un centinela.

Desde 2011 estamos colocando un clip en el ganglio linfático después de que la biopsia nos muestra cáncer. Nuestra hipótesis era que no tendría sentido analizar el ganglio linfático con cáncer después de la quimioterapia para reflejar si el tratamiento funcionó o no.

Los ganglios linfáticos se pueden ver fácilmente con estos clips usando ultrasonido y otra tecnología que mencionaré.

En el MD Anderson diseñamos un procedimiento llamado Disección Axilar Dirigida (TAD). La probamos y obtuvimos los resultados que mostraron una tasa de falsos negativos muy baja e implementamos este procedimiento en 2016. Todas las pacientes que tenían cáncer de mama con ganglios positivos antes se habrían sometido a una disección de ganglios axilares. Así que ahora podemos omitir eso en aproximadamente el 40% de nuestras pacientes para permitir una menor morbilidad.

¿En qué consiste este procedimiento? Como pueden ver hacemos un mapeo linfático con colorante azul y con radioisótopo, podemos ver el clip en el ganglio, colocamos una semilla para poder identificar el ganglio y luego lo extraemos en el momento de la cirugía y hacemos una radiografía. También extirpamos cualquier otro ganglio centinela y esto nos permite realizar una cirugía en menos.

En nuestra experiencia de estas pruebas, la razón por la que tenemos una tasa de falsos negativos más alta es porque en alrededor del 23% de las pacientes no podemos encontrar el ganglio centinela, debido probablemente a fibrosis u obstrucción linfática relacionada con el cáncer.

Asimismo, la tasa de falsos negativos de este procedimiento llamado TAD, que en inglés significa un poquito, una cirugía pequeña, está en el rango de solo 2%. Esto ha cambiado nuestra práctica y otras perso-

nas han mirado el metaanálisis. Si solo hacemos el ganglio centinela, la tasa de falsos negativos es de aproximadamente el 17% en comparación con el 2% de este nuevo procedimiento.

¿Realmente importa que tengamos una tasa de falsos negativos del 10% o 15%, esto va a impactar en el paciente? Bueno, esto fue examinado y presentado en el San Antonio Breast Cancer Meeting del año pasado, en un esfuerzo por ver cómo les va a estas pacientes con el centinela solo en comparación con esta nueva técnica. Es un procedimiento extra para que las pacientes tengan una biopsia, se les tiene que colocar un clip, tenemos que extraer ese ganglio linfático y tomar una radiografía durante la cirugía.

¿Qué dicen los grupos de consenso? Publicamos nuestra disección axilar dirigida en 2015 en nuestra American Society of Breast Surgeons y aún no sabíamos si la reducción de los falsos negativos al 2% realmente iba a ayudar a las pacientes, pero sí sabíamos que iba a reducir la morbilidad con respecto a las disecciones de ganglios linfáticos. En 2017 nuestra National Comprehensive Cancer Network dijo, si tiene un ganglio linfático con cáncer, coloque un clip y reséquelo, y en St. Gallen también en 2021 se dijo que ese es el mejor método para obtener precisión. Pero la cuestión es que realmente no sabemos si esto ayuda al paciente. ¿Podríamos hacer un ganglio centinela en estos casos y evitar todas estas cirugías adicionales?

Así fue como mis colegas del Memorial Sloan Kettering recopilaron datos de todo el mundo, analizando la disección axilar dirigida y de ganglio centinela. Porque fuimos el primer grupo en realizar la disección axilar dirigida, muchos de nuestras pacientes estaban en el estudio. El objetivo de este estudio era muy simple, ¿dónde está el resultado?, ¿cuál es la recidiva locorregional de la disección axilar dirigida versus ganglio centinela solamente?

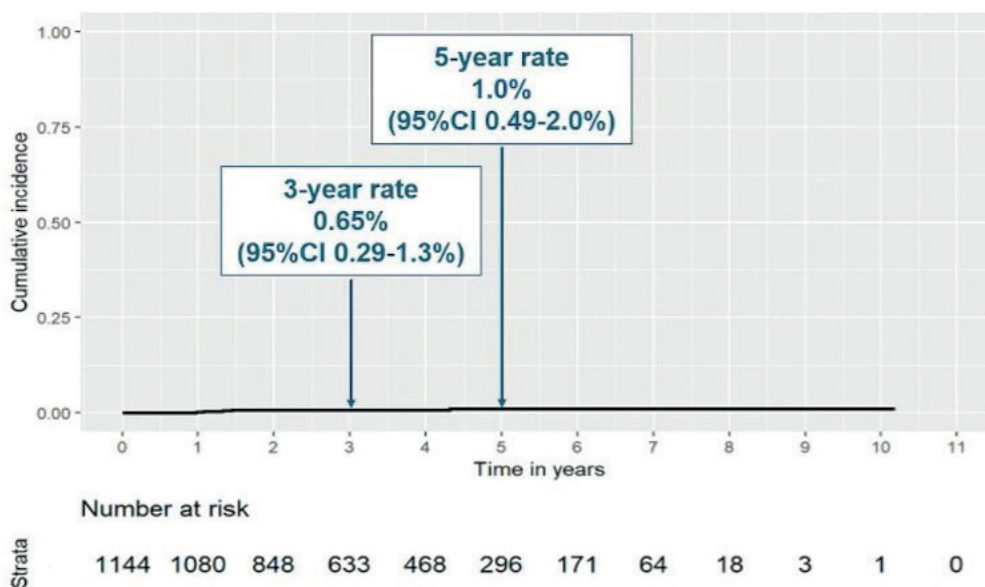
Una vez más, para recordarles, a todas estas pacientes se les hizo una biopsia del ganglio, por lo que sabíamos que tenían un ganglio positivo. Para ser elegibles para este estudio de análisis retrospectivo, debían tener una respuesta patológica completa, ya sea por ganglio centinela o disección axilar dirigida. Este es un estudio muy grande, con pacientes de todo el mundo en muchos entornos diferentes. Hubo alrededor de 1.100 pacientes, 666 con ganglios centinelas, 478 con disección axilar dirigida.

Si nos fijamos en los diferentes grupos quirúrgicos, se puede ver que utilizando la técnica que consiste en colocar el clip, pudieron encontrar ese ganglio linfático que tenía el cáncer un 99%. Por lo tanto, este procedimiento parece estar funcionando mediante varios métodos para la localización. No estaban exactamente equilibrados en muchos sentidos porque es una técnica nueva: la mediana de seguimiento del TAD fue de solo 2,7 años y la del centinela fue de 4,2 años.

¿Qué más podemos decir? Hubo algunas diferencias, principalmente debidas a la diversidad de países que enrolaron pacientes. La diferenciación en algunos de los regímenes neoadyuvantes fue significativamente diferente dependiendo del lugar de residencia del paciente. Así que aquí está realmente el meollo de la situación. Con el ganglio centinela solo, extirpamos significativamente más ganglios linfáticos en comparación con la disección axilar dirigida. Hubo algunas diferencias con respecto a la radiación ganglionar en distintas regiones. Ahora bien, la radiación es muy eficaz en las metástasis y, en particular, en las metástasis ganglionares. Eso es lo que tenemos que pensar en este escenario, y es que las pacientes también, además de la radiación, pueden tener más terapia sistémica adyuvante, como se administró con más frecuencia en los Estados Unidos. Ya saben, el TDM-1 y pembrolizumab; para esas pacientes BRCA, olaparib. Para poder enfocarnos, esto es comparar el centinela estándar en el cáncer de mama con ganglios positivos frente a la disección axilar dirigida, como se puede ver, durante todo el período de tiempo, la tasa de recidiva axilar fue extremadamente baja. Si nos fijamos en la tasa a 3 años, que tiene unos intervalos de confianza muy buenos, de nuevo fue muy baja, inferior al 2%, sin diferencia con este procedimiento. Figura 1.

Figura 1.

## Any Axillary Recurrence



Solo hubo dos recidivas aisladas en cada grupo. Se trata de cuatro pacientes que presentaron recidivas y, curiosamente, ninguna de ellas recibió la radioterapia adecuada. Por lo tanto, las recidivas locorreccionales no fueron diferentes, así como cualquier recidiva invasiva.

Hubo fortalezas en este estudio, participaron muchísimos centros de todo el mundo, así como limitaciones también, es retrospectivo, hay diferencias en la mediana de seguimiento, y también es posible que noten que, aunque en el grupo centinela no se hizo una cirugía en particular para extirpar el ganglio clipado, en realidad le hicieron una radiografía al centinela y demostraron que se extirpó. Por lo tanto, no son exactamente equilibrados de esa manera.

Entonces ¿Qué hacemos como médicos ante este escenario? Creo que, si las pacientes van a recibir radioterapia después del tratamiento sistémico podemos estar bastante seguros de que la recidiva ganglionar será bastante baja, incluso si solo hacemos el procedimiento centinela.

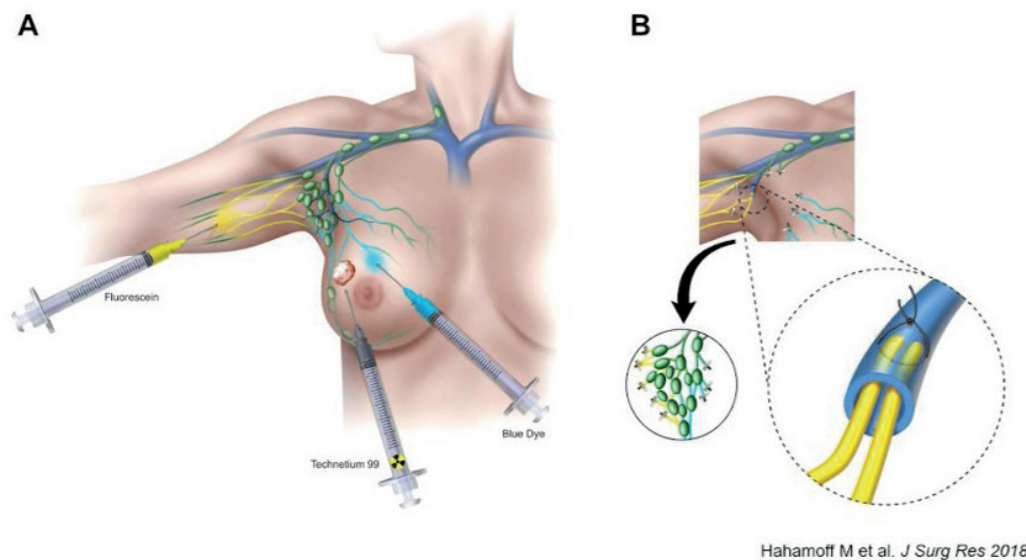
Estos resultados apoyan la omisión de la disección de los ganglios axilares en pacientes que logran una respuesta patológica completa. Entonces ¿Qué hacemos en el MD Anderson Cancer Center de Houston, Texas? Nos hacemos esta pregunta ¿si tenemos un paciente con quimioterapia neoadyuvante, tomamos un centinela y es positivo; con qué frecuencia cuando hacemos la disección vamos a encontrar metástasis ganglionares? En el 50% de las pacientes no hay nada de todos modos. Pero también están las pacientes en las que encontramos enfermedad N2 o más de tres ganglios linfáticos en el 25% de los casos. Por lo tanto, en el MD Anderson seguimos prefiriendo hacer la disección axilar dirigida para asegurarnos de que no se nos pierdan estas pacientes, porque si es positivo después, el estándar es la disección de ganglios linfáticos axilares. Aún si esta técnica es el futuro o no, no estamos seguros de que haya estudios que evalúen que tal vez podríamos hacer una radiación ganglionar en este escenario. Entonces, ¿qué se hace? Se tiene que trabajar multidisciplinariamente con su radioterapeuta, oncólogo clínico, cirujano y radiólogo, para determinar qué es lo mejor para el interés de sus pacientes, pero pueden estar seguros de que probablemente habrá bajas tasas de recidiva locorreccionales en la mayoría de los escenarios.

¿Cuándo vamos a hacer la disección axilar? Definitivamente con cáncer de mama inflamatorio, con recidivas axilares, ya les dije que si hay metástasis ganglionares después de neoadyuvancia nuestro estándar actual es hacer una disección axilar.

Sabemos muy claramente que eso causa linfedema en una gran proporción de pacientes, alrededor del 19%, cuando hacemos el seguimiento de estas pacientes para el tratamiento del linfedema.

Figura 2.

## Immediate Lymphovenous Bypass

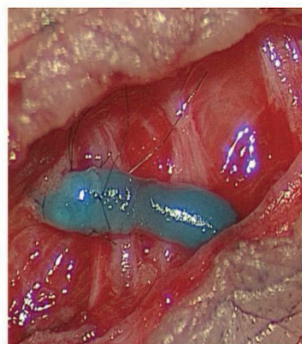
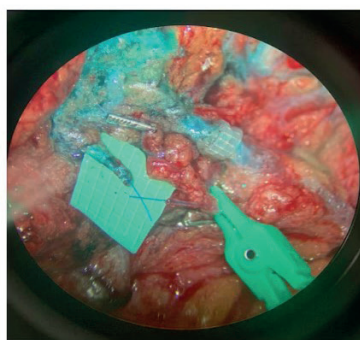


Hemos estado usando un nuevo procedimiento, no realmente nuevo, pero descrito por Suzanne Klimberg, en el que inyectamos el brazo para ver a los linfáticos yendo a la axila.

Con este procedimiento, el cirujano de mama preserva el linfático y podemos verlo, lo marcamos para el cirujano microvascular y éste luego realiza un bypass linfovenoso. Figura 2.

Figura 3.

## Lymphovenous Bypass Procedure



Carrie Chu, MD 2021 MDACC; Chang DW et al *Plast Reconstr Surg* 2013

Estos son pequeños, son linfáticos de 6 mm. Pueden ver a su derecha ese círculo, que es un microscopio, el brazo viene de la derecha y se ve que hay dos linfáticos, uno ha sido anastomosado, con ese pequeño conector plástico que se puede usar para unirlos y es de aproximadamente 1.5 mm. Pero el otro linfático que se ve en la parte inferior de una paciente mía mide menos de 1 mm y como se puede ver, esos cuadraditos pequeños en el blanco son de 1 mm. Figura 3.

Por lo tanto, para hacer la anastomosis necesitan un microscopio y usar Prolene 6.0. Así que, de nuevo, esto es añadir una hora, una hora y media al procedimiento. ¿Funciona esto?

¿Cuál es la evidencia? Hasta este mes solo teníamos metaanálisis retrospectivos, pero estaba muy claro que las pacientes que se sometieron a este procedimiento estaban recibiendo menos tratamientos para el linfedema.

Esto fue publicado en nuestra revista *Annals of Surgery* hace una semana y media. Los colegas del Memorial Sloan Kettering realizaron el primer estudio randomizado e incluso en este seguimiento temprano se puede ver que el linfedema disminuyó significativamente del 32% en el grupo de control al 9,5% y hubo una disminución del dolor y aumento de la calidad de vida de las pacientes que se sometieron al procedimiento. Realmente creo que esto es algo que va a crecer a partir del interés de las pacientes que no se someterían a la cirugía a menos que pudieran tener esto para prevenir esa situación. El problema es que los cirujanos microvasculares son muy difíciles de encontrar, no hay tantos.

Tenemos un estudio en ALLIANCE en el que decimos que, usando este mapeo reverso axilar, tal vez los cirujanos de mama puedan tratar de preservar ese linfático y no necesariamente hacer la anastomosis y a lo mejor eso también reduzca la tasa de linfedema. Este estudio está reclutando y aún no tenemos los resultados. Pero esta es un área candente en la cirugía del cáncer de mama.

En otro orden, tomemos a una paciente estándar, que elige la mastectomía por cualquier motivo cuando tiene un cáncer de mama pequeño. No necesita quimioterapia neoadyuvante, su tumor mide menos de 5 cm, no sabemos si tiene metástasis, el examen es normal, la llevamos a cirugía y encontramos un ganglio centinela positivo. Esto no es para quimioterapia, esta paciente fue directamente a cirugía. ¿Realmente necesitamos hacer disección axilar también en estos casos?

Hay mucha controversia en esto porque hay algunos estudios, como el IBCSG 23-01, el AMAROS y una publicación reciente del año pasado llamada SINODAR-ONE, que tuvieron algunas pacientes, un número bajo del 9%, 18% y 20%, respectivamente, que tenían micro o macrometástasis mínimas que no se sometieron a la terapia conservadora de mama, el tipo de paciente Z0011.

Queríamos estudiar estos casos en el MD Anderson y repito, se trata de una revisión retrospectiva. Formamos parte de un equipo multidisciplinario, trabajamos juntos y tomamos decisiones para las pacientes en base a sus deseos, pero también, lo que es seguro desde el punto de vista de todas nuestras disciplinas, cirugía, oncología, ra-

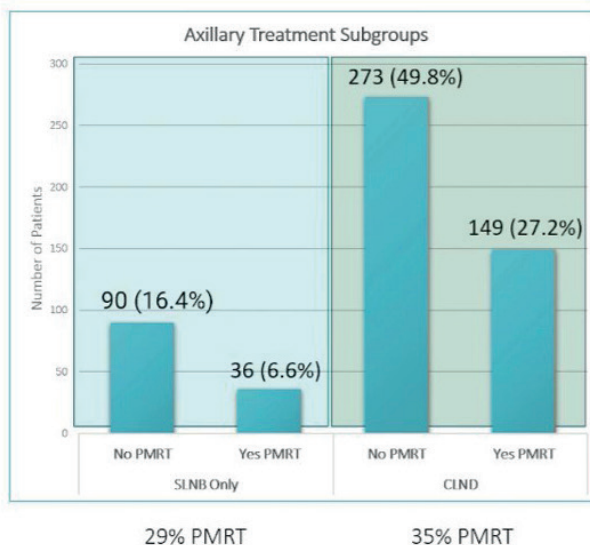
dioterapia, etc. Queríamos comparar las pacientes con mastectomía, que sí y que no se les había hecho la disección axilar por tener 1 o 2 ganglios positivos.

Tuvimos más de 500 pacientes que eran como se muestra. Para poner las cosas en perspectiva, a alrededor de un cuarto de las pacientes no se les hizo la disección axilar. Nos preguntamos ¿Cómo es que nosotros como médicos decidimos quiénes son las pacientes a quienes se les hace el vaciamiento axilar completo? ¿Cómo anduvieron? Como pueden ver, en el grupo que se le hizo ganglio centinela, alrededor del 30% recibió radioterapia postmastectomía y en el grupo de disección axilar un poquito más 35%. Figura 4.

Figura 4.

## Results: T1/T2 1 or 2 positive SLN

- **Total of 548 patients eligible for analysis**
  - 126 (23%) underwent SLN alone (CLND omitted)
  - 422 (77%) underwent CLND
- 440 (80.3%) had 1 positive SLN
- 108 (19.7%) had 2 positive SLNs
- Median age at diagnosis: 52 years
- Median follow-up: 84 months



Aquí tenemos las pacientes que fueron seleccionadas, donde se evitó el vaciamiento, aquellas con mayor número de ganglios, con tumores de mayor tamaño, el tamaño de las metástasis y el uso planificado de quimioterapia adyuvante. Estas son las pacientes que tenían más probabilidad que se les hiciera el vaciamiento o la linfadenectomía axilar.

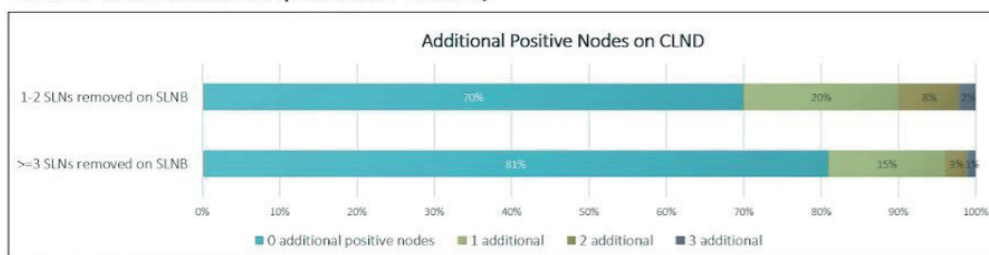
¿Para las pacientes que se les hizo la linfadenectomía, con qué frecuencia se encuentran más metástasis?: 24%. Se podría haber predicho esto, sabíamos que la posibilidad de encontrar más ganglios era menor en las pacientes cuando se removían más de 3 ganglios centinela. En ese escenario solamente 4% tenía más de 1 ganglio positivo adicional. Figura 5.



Figura 5.

## Results

- **Additional Positive Nodes on CLND:**
  - 24.6% had additional positive nodes on CLND
  - Presence of additional pos nodes varied based on number of SLNs removed
    - 1-2 SLNs removed: 30% had additional positive nodes
    - >3 SLNs removed: 19% had additional positive nodes (only 4% had more than 1 additional positive node)



Son pocas pacientes, pero de cualquier manera queríamos ver el resultado final con respecto a recidiva axilar a los 5 años, recidivas a nivel de la pared torácica y locorregional. No hubo diferencias significativas en estas pacientes, observen los valores. Esto no es un estudio prospectivo, esto fue trabajando juntos para decidir qué tipo de terapia recibirían estas pacientes. Figura 6.

Figura 6.

## Results: Local regional recurrence

- **Outcomes**
  - Only 2 local-regional recurrences were identified in the SLNB alone group (1 axillary)
  - The 5-year cumulative incidence rate of axillary recurrence was not significantly different for those with and without CLND (0.2 vs. 0.0%,  $p=0.3$ )

	SLNB Only	CLND	<i>p</i> -value
5-year Axillary Recurrence	0.8%	0.0%	0.2635
5-year Local Chest wall Recurrence	0.9%	1.3%	0.6346
5-year Local-regional Recurrence	1.8%	1.3%	0.9319

Aún en este momento y en base a este estudio, pensamos que deberíamos esperar y no apresurarnos a hacer el corte por congelación en el momento de la mastectomía si la paciente llega con un tumor de menos de 5 cm y clínicamente normal, porque queremos tomar la decisión en grupo después de la cirugía. Si requiere más cirugía

o no, si va a recibir radioterapia planificada si o no y si tomamos la decisión de hacer un vaciamiento ganglionar axilar tengo que programar la cirugía con el cirujano microvascular, que puede hacer la anastomosis para prevenir linfedema. Teníamos muy bajas tasas en pacientes bien seleccionadas, por supuesto, por un equipo multidisciplinario.

En conclusión, hay muchas cosas que han estado pasando, actualmente hay muchos estudios en curso, sabemos que estos procedimientos nuevos como la disección axilar dirigida limita la necesidad de cirugía. El ganglio centinela podría ser suficiente, claro que necesitamos muchos más datos.

El mensaje que quiero dar es que tenemos que seguir trabajando en un grupo multidisciplinario, un equipo centrado en las pacientes, con otras disciplinas, radiólogos, patólogos, cirujanos, oncólogos. ¿Por qué? Para tomar la mejor decisión posible. Estoy convencido de que menos morbilidad es importante y que se va a lograr con menos cirugía axilar.

Muchas gracias.