

## MANEJO DE LA AXILA CLÍNICAMENTE NEGATIVA

**Dra. Ana Mariela Motta**

Escuela Argentina de Mastología  
XXX Curso anual de mastología para graduados (2004)

*Rev Arg Mastol* 2005; 24(82):38-59

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama representa un problema de gran importancia médico-social, principalmente en las regiones más desarrolladas. Constituye la causa de mortalidad más frecuente en las mujeres de 35 a 55 años. Los avances en el diagnóstico y tratamientos adyuvantes han mejorado el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global por cáncer de mama; aunque se observa un aumento progresivo en el número de mujeres que padecen esta enfermedad. En la República Argentina no existe un registro de nuevos casos de cáncer de mama, esto impide el conocimiento exacto de la morbilidad/mortalidad. En general la incidencia de cáncer de mama varía entre 20 y 80 por 100.000 y aumenta en todos los países con una media de 2% por año.<sup>1,2</sup> La mayor parte de los países presentan una tendencia ascendente en el número global y en las tasas de muerte por cáncer de mama.

Actualmente se estudian, se analizan y se replantean los factores de riesgo y los factores de pronóstico relacionados con esta enfermedad neoplásica. Dentro de los factores de pronóstico uno de los más importantes es el compromiso axilar. El manejo de la axila se encuentra en per-

manente revisión, ya que varía según el estado hormonal de la paciente (pre- o posmenopáusicas), los factores de histopronóstico, la cantidad de ganglios axilares comprometidos, el tamaño tumoral y por supuesto, de acuerdo al estadio en que se presenta la paciente.<sup>1</sup> El manejo óptimo de la axila para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama invasor es un área en permanente debate y evolución.<sup>9,10</sup>

Como la detección clínica de compromiso axilar es poco confiable,<sup>12,13</sup> el método tradicional para obtener esta información ha sido el estudio histopatológico. Sin embargo, en la actualidad hay quien defiende la eliminación de la disección axilar en pacientes seleccionadas,<sup>14,15</sup> y los que abogan por la limpieza total axilar de rutina en todos los casos.<sup>6,7,16</sup>

En la medida que se diagnostiquen más cánceres de mama pequeños,<sup>8</sup> y que se traten más pacientes con conservación de la mama, el papel de la disección axilar será aún más analizado; y se intentará definir qué subgrupos pueden no necesitar cirugía axilar, ya sea porque no hay efectos sobre los resultados o porque la quimioterapia se indica en todos los casos, sin tener en cuenta el estado ganglionar axilar.

## OBJETIVOS

- Describir los principales aspectos epidemiológicos, anatomopatológicos y clínicos con que se presenta el cáncer de mama.
- Describir las técnicas para el diagnóstico del cáncer de mama.
- Examinar el papel actual de la disección axilar; revisar las definiciones y los tipos de disección axilar.
- Analizar otras formas de predecir el estado ganglionar axilar.
- Discutir el rol y el manejo actual de la disección axilar en la axila clínicamente negativa.

## CÁNCER DE MAMA

### EPIDEMIOLOGÍA

La densidad de población es muy heterogénea en la Argentina, en 4 de 24 provincias se registran más del 80% de los cánceres de mama (Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, Mendoza). En los Estados Unidos los casos nuevos en 1994 fueron de 182.000 entre las mujeres y de 1.000 entre los hombres.<sup>2</sup>

La posibilidad de padecer cáncer de mama sería apreciablemente distinta en diferentes países del mundo. El caso más notorio es la gran diferencia que existe entre la mujer norteamericana y la mujer japonesa. En la mujer norteamericana la incidencia es de 80/100.000 y de 20/100.000 en la japonesa.<sup>1</sup> En la Argentina no existen aún datos fidedignos.

Los estudios sobre las poblaciones migratorias tienden a establecer si la repercusión de los factores genéticos es mayor que la de los factores ambientales.

### ETIOLOGÍA • FACTORES DE RIESGO

Factores que aumentan el riesgo:

- Historia familiar de cáncer de mama.
- Menopausia tardía.
- Nuliparidad.
- Mayor edad del primer embarazo.
- Ausencia o breve período de lactancia.
- Tratamientos prolongados con estrógenos.
- Ciclos monofásicos.
- Enfermedades mamarias benignas.
- Carcinoma de endometrio o de la otra mama.
- Obesidad.

Factores que disminuyen el riesgo:

- Ausencia de antecedentes familiares.
- Menopausia temprana.
- Multiparidad.
- Edad temprana del primer embarazo.
- Lactancia prolongada.
- Ooforectomía bilateral en edad fértil.

### CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LOS CARCINOMAS DE MAMA

El carcinoma de mama presenta una diversidad de tipos histológicos, de los cuales la mayoría se originan en los conductos y con menor frecuencia, en los lobulillos. Luego de una etapa intraductal invaden el estroma y se convierten en carcinomas infiltrantes. Además, existen una serie de tipos histológicos de carcinomas infiltrantes, probablemente de origen ductal y de observación menos frecuente, que se separan de los anteriores por sus características especiales, y se denominan carcinomas especiales de la mama. Lo mismo ocurre con la enfermedad de Paget del pezón, que tiene cualidades propias que la individualizan del resto de los carcinomas mamaros. Pueden asociarse dos o más tipos histológicos en un mismo caso, aunque generalmente existe un tipo predominante.

La clasificación histológica propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1981, es la más utilizada (Cuadro I).

Cuadro I

<p><b>TUMORES NO INVASORES</b>  Carcinoma intraductal.  Carcinoma lobulillar in situ.</p>
<p><b>TUMORES INVASORES</b>  Carcinoma ductal invasor.  Carcinoma lobulillar invasor.  Carcinoma ductal infiltrante con componente intraductal predominante.  Carcinoma mucinoso.  Carcinoma medular.  Carcinoma papilar.  Carcinoma tubular.  Carcinoma adenoquístico.  Carcinoma apocrino.  Carcinoma secretorio (juvenil).  Carcinoma metaplásico (tipo pavimentoso, de células fusiformes, óseo y cartilaginoso).</p>
<p><b>ENFERMEDAD DE PAGET</b></p>

## DIAGNÓSTICO

En todas las pacientes portadoras de una lesión susceptible de tratarse de un carcinoma se deberá efectuar un minucioso examen clínico, complementado con el uso de distintos medios instrumentales, a fin de certificar o descartar el diagnóstico de carcinoma y en el caso de confirmarse éste, delimitar su estadio clínico evolutivo para su correcto tratamiento.

Es importante destacar que el control sugerido de la población femenina sana, detecta lesiones subclínicas, en cuyo caso también deben adoptarse todos los procedimientos para el diagnóstico correcto.

## Examen clínico

### ANAMNESIS

Debe ser detallada y exhaustiva. Aspectos a tener en cuenta:

- Antecedentes familiares.
- Antecedentes personales: edad; antecedente de cáncer de mama; mastopatías preexistentes, cuya concomitancia con el cáncer es posible (hiperplasia lobulillar o ductal atípica, lesiones proliferativas, etc.); antecedentes ginecológicos, principalmente menarca temprana (<11 años) y menopausia tardía (>55 años); antecedentes obstétricos, nuliparidad, primer embarazo a término luego de los 30 años; aumento de peso, obesidad en la posmenopausia; terapia de reemplazo hormonal; abuso de alcohol; exposición a radiación ionizante; susceptibilidad genética por la presencia del gen BRCA 1 y BRCA 2.

## SEMIOLOGÍA

La paciente consulta por diferentes motivos, de los cuales el más importante y de mayor jerarquía clínica es la presencia de un tumor unilateral o bilateral. Su descubrimiento es generalmente accidental: lo hace la mujer afectada al higienizarse, bañarse, etc., y otras veces por el autoexamen mamario (Figura 1).

El avance del diagnóstico por imágenes (ultrasonografía, mamografía) permite detectar lesiones mamarias subclínicas.



Figura 1

Siguen a la aparición del tumor: la retracción de la areola o el pezón; el derrame por el pezón; alteraciones en la piel de la mama (ulceración, eritema, retracción); adenopatía axilar; etc.

El conocimiento de los síntomas en sus etapas iniciales contribuye al diagnóstico precoz y, por lo tanto, a mayor posibilidades de curación.

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL TUMOR

- Localización: el cuadrante superior externo es la zona mamaria donde asienta más del 40% de los carcinomas.
- Tamaño: desde el comienzo de su desarrollo hasta que adquiere un diámetro entre los 5 mm y 1 cm no es perceptible a la palpación; es decir, que cursa una etapa preclínica. El volumen de la neoplasia en el momento del examen oscila dentro de límites muy amplios; pero es importante tener en cuenta que se trata del tamaño clínico, el cual es muchas veces superior en 2-3 cm al tamaño real del tumor por espesor de la piel y los tejidos interpuestos.
- Forma: es poco definida, muy irregular, aunque puede ser esférica u ovoide.
- Superficie: como consecuencia de su carácter infiltrante, la superficie suele ser irregular y mal delimitada, a veces con límites difusos e indistinguibles del tejido glandular.
- Consistencia: generalmente es dura, leñosa, pero puede variar según su localización, su estructura histopatológica y la reacción del tejido peritumoral.
- Movilidad y fijación: el cáncer reemplaza al tejido mamario normal y como es de menor volumen que el parénquima glandular reemplazado, se pone en evidencia por una depresión más que por un abultamiento tumoral; esta característica es de gran importancia para el diagnóstico diferencial de benignidad o malignidad. El tumor benigno puede ser desplazado dentro de la glándula, a veces en todas las direcciones, mientras que el tu-

mor maligno sólo es movilizado junto con la glándula. La retracción provocada del pezón (signo de Benzadon) cuando se presenta como único signo y sin tumor palpable, en un signo precoz de lesión maligna.

- Derrame por el pezón: espontáneo o provocado. En caso positivo, se tendrán en cuenta sus características.

El examen clínico de las mamas debe complementarse con un cuidadoso examen de las regiones axilar y supraclavicular de ambos lados en busca de posibles adenopatías.

#### Métodos complementarios

La aplicación de distintos métodos complementarios es necesaria para completar o profundizar la presentación clínica de carcinoma (mamografía, ultrasonografía, citología, etc.), para certificarla (biopsia), para conocer la posible hormonodependencia del tumor (estudio de receptores hormonales), para conocer la agresividad del tumor (PCNA, ki67, p53, HER-2/neu, etc.).

#### MAMOGRAFÍA

En la actualidad el uso de la mamografía per-



Figura 2

Cuadro II

Propiedades		Benignos	Malignos
Primarios	Opacidad	Circunscripta	Circunscripta o no
	Densidad	Homogénea	No homogénea
	Bordes	Netos	Irregulares
	Halo seguridad	Si-No	No
	Espículas	No	Sí
	Microcalcificaciones agrupadas, irregulares, heterogéneas, numerosas, de diferente densidad, etc.	No	Sí
Secundarios	Vascularidad	No	Aumentada
	Edema de la piel	No	Sí, focalizada
	Retracción de la piel	No	Sí, focalizada

mite detectar carcinomas subclínicos en un porcentaje que se aproxima al 25%, siendo la mayoría menor de 1 cm (Figura 2).

#### SIGNOS MAMOGRÁFICOS (Cuadro II)

#### ULTRASONOGRAFÍA

El avance tecnológico permite usar ecógrafos de alta resolución con transductores de alta frecuencia, no inferior a 7,5 MHz (Figura 3).

#### SIGNOS ECOGRÁFICOS CON SOSPECHA DE MALIGNIDAD

- Bordes irregulares, mal definidos, difusos, a veces espiculados.
- Ecoestructura interna hipoecoica y heterogénea; con sombra acústica posterior (signo de la chimenea), que al igual que el nódulo es heterogénea (Figura 4).

#### BIOPSIA

Es el único método que da la certificación del diagnóstico de carcinoma y es imprescindible

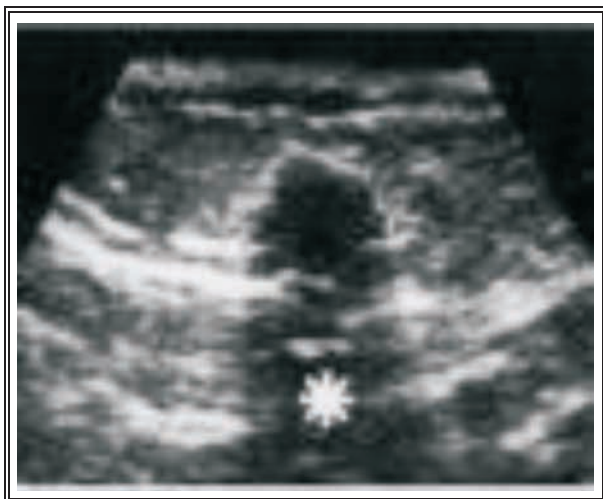
antes de instituir cualquier tipo de tratamiento. Consiste en la extracción de un fragmento o de toda la lesión, para su estudio anatomopatológico. Puede ser según:

- Material obtenido: citológica o histológica.
- Técnica de obtención por punción: punción con aguja fina (PAAF); punción con aguja gruesa (*core biopsy*, *mamotome*); quirúrgica (escisional o incisional).
- Momento de obtención: intraoperatoria (por congelación) o diferida.



Figura 3





**Figura 4**

- Localización: piel, pezón, parénquima mamario, ganglio linfático.
- Tipo de lesión: en las lesiones no palpables se requiere marcación de la lesión, previo a la realización de la biopsia; biopsia radioquirúrgica.

#### ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

La planificación del tratamiento del cáncer de mama requiere como condición previa, una clasificación previa de su estado evolutivo.

Por consenso internacional, el cáncer de mama se clasifica por el sistema TNM, y rige el ordenamiento establecido por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el American Joint Committee for Cancer Research (AJC), la cual tuvo su última modificación en el año 2002, con vigencia a partir de enero del 2004.<sup>70</sup>

La clasificación clínica procurará determinar:

- La extensión de la lesión.
- El estado de la axila.
- La existencia de metástasis a distancia.

Correlación entre la clasificación clínica TNM y la clasificación por estadios (Cuadro III).

#### FACTORES DE PRONÓSTICO

Los factores de pronóstico aportan datos sobre el comportamiento biológico del tumor, permitiendo establecer una estrategia de tratamiento. Se subdividen en:

##### Clínicos

La edad de la paciente tiene importancia ya que constituye un factor de pronóstico independiente de alto riesgo. El cáncer de mama en mujeres jóvenes (menores de 35 años) se asocia con alto grado nuclear, alto índice mitótico, fase S elevada, invasión ganglionar y receptores hormonales negativos, todo esto se asocia a cáncer de mal pronóstico.

##### Anatomopatológicos

Los factores anatomopatológicos más importantes son:

- Tamaño tumoral. Existe una relación directa entre el tamaño tumoral y la sobrevida de la paciente.
- Grado tumoral. Surge de evaluar el grado de diferenciación, el grado nuclear, y el índice mitótico.
- Estado de la axila. El grado de compromiso axilar es el factor de pronóstico más importante para establecer el pronóstico y la estrategia terapéutica. Debe reconocerse si existe metástasis macro- o microscópica, invasión de la cápsula y cantidad de ganglios comprometidos. Para una correcta estadificación se establecen subgrupos de pronóstico: a) ganglios negativos; b) 1 a 3 ganglios positivos; c) 4 a 10 ganglios positivos; d) más de 10 ganglios positivos.

##### Crecimiento tumoral

Existen posibilidades técnicas de medir la fase de proliferación, lo que indica la velocidad de

Cuadro III

Estadio	
I	Tumores de hasta 2 cm y axila negativa.
II	Tumores de hasta 2 cm con ganglios axilares ipsilaterales comprometidos; o tumores de 2 a 5 cm con o sin compromiso axilar; o tumores de más de 5 cm sin compromiso axilar.
III	Tumores que, independientemente del tamaño, presentan extensión a estructuras vecinas (músculos intercostales y/o piel) y/o axila clínicamente comprometida.
IV	Metástasis a distancia (excluyendo el compromiso ganglionar supra e infraclavicular ipsilateral).

crecimiento y agresividad tumoral. La proliferación celular se expresa como porcentaje de células neoplásicas que son inmunomarcadas.

Formas de estudio de la proliferación celular son: mitosis; índice de marcación con timidina (TLI); bromo-desoxiuridina (BrDU); citometría de flujo; regiones organizadoras nucleares (AgNOR); Ki67; PCNA; DNA polimerasa alfa.

### Histomoleculares

Existen numerosos factores que predicen el comportamiento biológico de un tumor, así como también la respuesta al tratamiento. Los factores de pronóstico histomoleculares son:

- Receptores hormonales (para estrógeno y progesterona).
- Oncogén HER-2/neu.
- Antioncogén p53.
- Factor de crecimiento epidérmico.
- NM23.
- pS2.
- Receptor de factor de crecimiento insulino-símil (IFG).
- Factores relacionados con la angiogénesis.

Los hallazgos y resultados clínicos, en algunos de estos factores son contradictorios. Los considerados internacionalmente como más importantes son: receptores hormonales (para estró-

geno y progesterona); oncogén HER-2/neu; anti-oncogén p53. Si bien hubo un avance en el conocimiento de los factores de pronóstico, hay consenso acerca de que los clínicos, anatómopatológicos y receptores hormonales, son suficientes para establecer un pronóstico y diseñar una terapéutica para el cáncer de mama.

### TRATAMIENTO

Para el tratamiento de cáncer de mama se dispone de dos tipos de recursos terapéuticos:

- Locales/regionales: cirugía y radioterapia.
- Sistémicos: quimioterapia y endocrinoterapia.

La aplicación de los mismos dependerá del estadio y de los factores de pronóstico del tumor y de la paciente.

### MANEJO DE LA AXILA CLÍNICAMENTE NEGATIVA

El manejo óptimo de la axila para el tratamiento del cáncer de mama invasor es un área de debate y evolución activo.<sup>9,10</sup>

El tamaño tumoral y la condición positiva de los ganglios son considerados los dos factores de pronóstico más importantes de resultado en el largo plazo e independientes en el cáncer de mama invasor.<sup>11</sup> Como la detección clínica de

compromiso de ganglios axilares es poco confiable,<sup>12,13</sup> el único método tradicional para obtener información del estado axilar ha sido el estudio anatomopatológico de los ganglios axilares obtenidos por disección quirúrgica de la axila. Sin embargo, actualmente se plantea la eliminación de la disección axilar en pacientes seleccionadas,<sup>14,15</sup> en contraposición con la limpieza total axilar de rutina en todos los casos.<sup>6,7,16</sup>

La mayoría de las pacientes tratadas por cáncer de mama invasor son sometidas a vaciamiento axilar,<sup>17-19</sup> e inclusive a la irradiación axilar.<sup>20</sup> La disección axilar es usada habitualmente para determinar la necesidad de realizar tratamientos adyuvantes. También el tratamiento de la axila, ya sea quirúrgico o actínico, permite la reducción del número de recidivas axilares y probablemente incrementa la sobrevida.<sup>21,22</sup>

Estas técnicas tienen un gran número de efectos no deseados, el más importante sin duda es el linfedema. Esta complicación es más frecuente en las pacientes que son sometidas a tratamiento quirúrgico y radiante, luego del diagnóstico de cáncer de mama.<sup>23</sup>

En la medida que se diagnostiquen más cánceres de mama pequeños,<sup>8</sup> y en que se traten más pacientes con conservación de la mama, el papel de la disección axilar será aún más analizado, intentando definir qué subgrupos pueden no necesitar cirugía axilar porque no hay efectos sobre los resultados o porque la quimioterapia se da a todos, sin tener en cuenta el estado de los ganglios. Actualmente existe cierta confusión y controversia en relación con el rol de la disección axilar.

#### **PAPEL DE LA DISECCIÓN DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS AXILARES**

La disección axilar puede considerarse una herramienta que proporciona información pro-

nóstica y terapéutica. Ésta puede ser la prevención de la recidiva local o a distancia. El estado microscópico de los ganglios linfáticos axilares se considera el factor de pronóstico más relevante de la historia natural del cáncer de mama.<sup>25,26</sup> Existían hasta la actualidad dos razones que justificaban la realización de la disección axilar y/o la irradiación.

#### **Tratamiento de la enfermedad axilar**

Las células cancerosas del tumor migran por los linfáticos de la mama hacia los ganglios axilares. Por lo tanto si la lesión se ha extendido a dicho sistema, el tratamiento quirúrgico y radiante de la mama no es suficiente para controlar la enfermedad axilar. La recidiva en la región axilar podría afectar la sobrevida de la paciente.<sup>21</sup> En consecuencia, el papel terapéutico de la disección axilar y/o la irradiación axilar es lograr el control regional para prevenir la recidiva local, así como la recidiva a distancia.

#### **Estadificación de la enfermedad**

La disección axilar ha sido empleada para determinar si la enfermedad se ha extendido o no a la axila y saber cuál es el número de ganglios comprometidos. Esta información permite identificar la necesidad de utilizar tratamiento sistémico y, además, conocer el factor de pronóstico más exacto de la enfermedad.<sup>20</sup>

Actualmente se presenta una paradoja, ya que hasta hace poco tiempo sólo recibían tratamiento sistémico las pacientes con ganglios axilares positivos. Sin embargo, la quimioterapia, la hormonoterapia o ambos, en el presente se ofrecen también en muchas pacientes con ganglios negativos.<sup>27-29</sup> El estado de los ganglios linfáticos axilares puede, por consiguiente, no ser crucial en todos los casos para la selección de tratamiento adyuvante, y sólo cumpliría el propósito de la estadificación.



Cuadro IV

Pared anterior	Pectoral mayor y menor, músculo subclavio y fascia clavipectoral.
Pared media	Músculo serrato y pared torácica.
Pared lateral	Húmero (parte superior) y músculo braquial.
Pared posterior	Dorsal ancho, redondo mayor y subescapular.
Base	Fascia axilar.
Vértice	Formado por el borde superior de la primera costilla, la clavícula y la escápula.

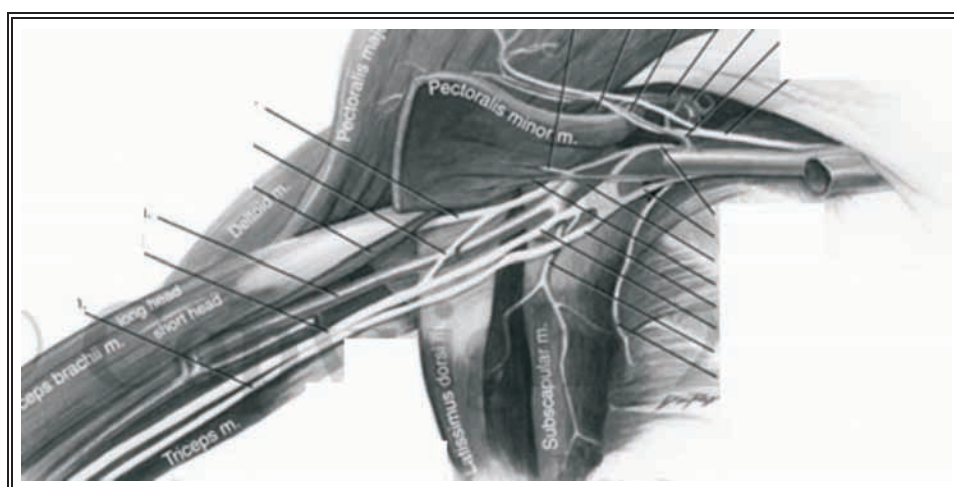


Figura 5

### Consideraciones sobre la cirugía axilar

Existe una amplia variación en la extensión de la cirugía axilar con relación al tratamiento del cáncer de mama. Ésta varía entre la no intervención quirúrgica, la remoción de sólo algunos ganglios como muestreo, la biopsia del ganglio centinela y la exhaustiva disección hasta el vértice de la axila. Los límites de la disección axilar se observan en la Cuadro IV y Figura 5.

La axila ha sido dividida por convención en tres niveles anatoquirúrgicos, teniendo como referencia el músculo pectoral menor.<sup>45</sup> Los mismos son:

- Nivel I: Se lo define como disección axilar

baja, incluye todos los tejidos comprendidos desde la vena axilar, entre el borde externo del pectoral menor por dentro hasta el tendón del dorsal ancho por fuera.

- Nivel II: Esta disección incluye el nivel I más todo el tejido que se encuentra por detrás del pectoral menor, hasta el borde interno. La disección de este nivel implica la movilización del pectoral menor, lo que produce morbilidad adicional.
- Nivel III: Disección del vértice. Aquí la remoción del tejido axilar es completa y llega hasta el borde de la primera costilla y el ligamento costoclavicular (ligamento del Halsted) (Figura 6).

Existe una amplia variación en el número de

ganglios disecados en cada uno de los niveles de la linfadenectomía axilar; los vaciamientos completos varían entre 8 y 60 ganglios axilares disecados. El promedio de ganglios disecados por nivel es de:<sup>46,47</sup>

- Nivel I solo: 9-15.
- Nivel II solo: 5-10.
- Nivel III solo: 2-8.

Cuando un cáncer se desarrolla en la mama, el compromiso axilar en general es secuencial; es decir, que primero se compromete el nivel I, luego el nivel II y finalmente, el nivel III. Pero puede ocurrir el compromiso aislado del nivel II y/o del III, esto se denomina *skip involvement*. El compromiso único del nivel III es muy raro y ocurre en menos del 3% de las pacientes.

### Muestreo axilar

Este procedimiento fue descrito por Steele y col.,<sup>52</sup> investiga un mínimo de 4 ganglios, lo que permite establecer de manera cualitativa si la axila está comprometida. No es una disección anatómica de la axila. En esta técnica se remueve la porción más baja de la axila. La disección se limita, en la mayoría de los casos, a la cola de la axila y sus tejidos adyacentes, donde se encuentra un limitado número de ganglios.<sup>46,48</sup> Este procedimiento tiene como referencia un límite superior en la disección, esto es el nervio intercostal. La diferencia con la disección del nivel I axilar, es que no se disecciona la porción lateral, ni la fosa subescapular. Por lo tanto no se identifican durante la operación los nervios del dorsal ancho y del serrato.<sup>49</sup>

El muestreo ganglionar podría emplearse en aquellas pacientes con tumores pequeños y de bajo grado, donde el número de ganglios comprometidos es bajo y no va a influir en la elección del tratamiento sistémico; por ejemplo, en pacientes añosas. La ventaja del muestreo axilar es que la morbilidad es mucho más baja.<sup>55</sup>

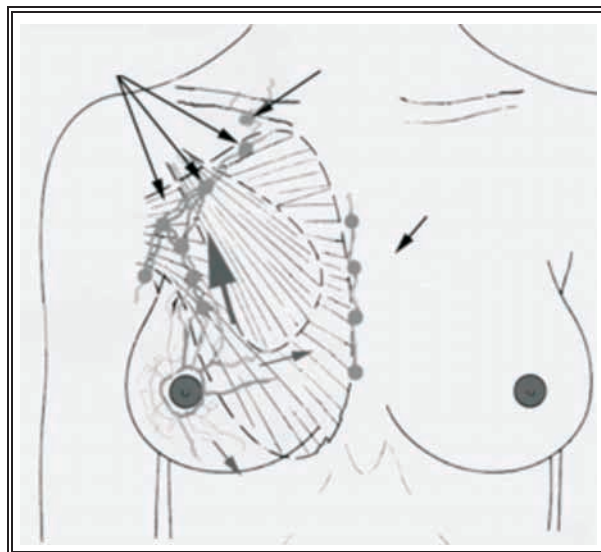


Figura 6

### Rol de la disección axilar en la obtención de información pronóstica

En el presente, el estado de los ganglios axilares, junto con el tamaño del tumor, son los factores de pronóstico más importantes para la predicción del resultado del tratamiento del carcinoma de mama, dado que se plantea que la presencia de enfermedad metastásica regional funciona como marcador de los tumores capaces de causar compromiso sistémico.<sup>35</sup>

El papel de los ganglios linfáticos como factor de pronóstico central, sin embargo, se cuestiona porque está lejos de ser una predicción en forma consistente;<sup>36</sup> dado que su estado no es un factor de pronóstico neto binomio, por sí o por no, que divida a las pacientes en dos grupos distintos. Por otra parte poco se sabe acerca de cómo evaluar la virulencia de las metástasis en los ganglios linfáticos, además de su mera presencia. No obstante existen factores diferentes a la condición positiva ganglionar que impactan en la supervivencia en cáncer de mama.

Se han planteado a lo largo de la historia diferentes teorías sobre la diseminación del cáncer

de mama. Bartholino fue el primer anatomista en hacer referencia a la existencia de los linfáticos en el año 1653. Luego, durante un largo período, se fue dilucidando el complejo e intrincado sistema linfático. Virchow, en el siglo XIX, fue quien formuló la teoría de los ganglios linfáticos como filtros. Este hallazgo fue el que abrió el camino hacia la cura del cáncer en sus estadios iniciales, con una adecuada extensión de la cirugía inicial. Esta teoría implicaba derrumbar el planteo de la filosofía médica griega, que el cáncer era una manifestación local de una enfermedad sistémica.

El paso lógico en la evolución de la teoría de Virchow fue el desarrollo de la mastectomía radical por W. Halsted hacia el final del siglo XIX. Según el concepto de W. Halsted, el cáncer de mama progresa en forma centrífuga y contigua a la lesión primaria por extensión directa a los ganglios linfáticos de drenaje, que actúan como filtro o barrera, y luego va hacia los sitios metastásicos distantes.

La hipótesis planteada por B. Fisher acerca de la biología del cáncer de mama, afirma que se trata de una enfermedad sistémica que involucra interacciones huésped-tumor complejas y que las variaciones en el tratamiento local/regional no alteran de manera sustancial la supervivencia. Esta hipótesis sugiere que la presencia de ganglios axilares positivos implica que el cáncer es más agresivo, que tiene una tendencia mayor a la metástasis o que ya se extendió en otra parte. Por esto se sostiene que las metástasis en los ganglios linfáticos son indicadoras pero no gobernadoras de la supervivencia,<sup>37</sup> ni investigadores de la enfermedad a distancia.<sup>13</sup>

La hipótesis propuesta por Hellman,<sup>39,40</sup> quizás sea un punto de encuentro de los conceptos de Halsted y de Fisher; este autor propone que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que tiene un espectro de proclividades, y va de una enfermedad que permanece localiza-

da a lo largo de su curso hasta una que ya es sistémica cuando se detecta por primera vez. Esto sugiere que la condición positiva de los ganglios linfáticos puede ser función de la agresividad inherente del tumor primario. Otros factores biológicos como el grado histológico, en particular el grado nuclear o la invasión linfovascular, son significativos para la estadística.<sup>26,40</sup>

### **Rol de la disección axilar en el tratamiento del cáncer de mama**

Los resultados del protocolo B-04 del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP; B. Fisher, 1985)<sup>33</sup> aportaron evidencia importante en contra del concepto de Halsted de diseminación centrífuga del cáncer de mama. Desde su publicación, las metas terapéuticas de la disección axilar han sido prevenir la recidiva axilar y mejorar la supervivencia global.

### **Prevención de la recidiva axilar**

El examen clínico de la axila es ineficaz, y esto fue demostrado en el ensayo (NSABP) B-04, donde el 27% de las pacientes en las que se consignó el compromiso axilar clínico, éstas fueron en realidad negativas. Por otro lado, en el 39% de las pacientes que se pensó que eran negativas, tenían metástasis. En el NSABP B-04 se asignaron al azar 1.079 pacientes con axila clínicamente negativa a uno de estos tres tratamientos:

- a) mastectomía radical (n = 362);
- b) mastectomía simple y radiación posoperatoria de la pared torácica y axila (n = 352);
- c) mastectomía simple sola (n = 365).

El escrutinio realizado por Harris y Osteen,<sup>68</sup> con un seguimiento promedio de 94 meses, arrojó los siguientes resultados:

- Mastectomía radical con extirpación de hasta 5 ganglios, 12% de recidiva axilar; más de 5 ganglios, 1% de recidiva axilar.

- Mastectomía simple sola, 21% de recidiva axilar.

Es decir, que la tasa de recidiva axilar depende del número de ganglios extirpados. Teniendo en cuenta que la disección axilar debe realizarse con el criterio inicial de estadificación de la enfermedad, se discute cuál es el número de ganglios que debería ser investigado. El ensayo NSABP B-04 consideró que la cantidad de ganglios suficientes para definir si la axila era positiva o negativa era de 3 a 5. Pero para poder cuantificar (1-3 o más) el compromiso es necesario por lo menos diseccionar 10 ganglios o más.

Esta conclusión fue sostenida por un modelo matemático desarrollado a partir de un estudio en 1.446 pacientes hecho por el Danish Breast Cancer Cooperative Group. En una serie de 3.128 disecciones, el Danish Breast Cancer Cooperative Group encontró un 21% de recidiva axilar si no se extirpaba ningún ganglio, pero ninguna si se resecaban 5 o más.<sup>34</sup>

Además del NSABP B-04, otros estudios que examinaron la incidencia de falla de los ganglios axilares en pacientes que fueron sometidas a una mastectomía simple y ningún tratamiento quirúrgico o radioterápico de la axila son: el ensayo King's Cambridge Cancer Research Campaign,<sup>21</sup> la serie Manchester (n=1.022 pacientes),<sup>41</sup> los ensayos Cardiff-St.Mary,<sup>42</sup> y la serie danesa.<sup>34</sup> En ellos se muestran tasas de recidiva axilar de entre el 7% y el 37% a los 10 años. Así estos ensayos confirman que el tratamiento insuficiente o ausente de la axila produciría recidiva axilar importante.

La recidiva de cáncer de mama en la axila implica importantes riesgos para la paciente. Estos incluyen la presencia de un tumor difícil de tratar, la infiltración del plexo braquial, el linfedema, y algunos raros casos la ulceración de la piel. El riesgo de estas complicaciones está en relación directa con el tamaño del tumor primario,

de aproximadamente del 10% en los tumores menores de 1 cm y del 33% en aquellos mayores de 2 cm.<sup>43</sup> El ensayo del King's Cambridge Cancer Research Campaign, ha estimado que la conducta expectante en el manejo de la axila en cánceres de mama iniciales, puede resultar en un índice de recaída axilar de aproximadamente del 20%.<sup>21</sup>

El linfedema es un importante efecto no deseado del tratamiento y de la recurrencia axilar.

### **Impacto de la disección axilar en la supervivencia**

El beneficio de la disección axilar con relación al incremento de la sobrevida es todavía un tema no aclarado. El NSABP B-04<sup>33</sup> demostró que no existían diferencias en la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y la sobrevida global (SG), entre las pacientes a las que se les había realizado una mastectomía simple y una mastectomía radical (que incluía la disección axilar) (Cuadro V).

Por lo tanto, la remoción axilar es útil para la estadificación y es terapéutica porque disminuye la posibilidad de recidiva axilar, pero no altera la incidencia de recurrencia sistémica o la supervivencia. Sin embargo, el 33% de las pacientes en las que no se realizó la disección axilar tuvieron algún tipo de cirugía axilar limitada, y el estudio fue insuficiente desde el punto de vista estadístico para probar una diferencia significativa entre los dos grupos. Harris y Osteen, cuestionan si se incluyeron suficientes casos en el NSABP B-04 como para demostrar que en realidad no hay efecto sobre la sobrevida global, porque no puede esperarse que la disección axilar la mejore en quienes presentan ganglios axilares negativos.<sup>68</sup>

Fisher, en el año 2002,<sup>69</sup> publica los datos actualizados del NSABP B-04 con relación a la sobrevida global, según cada una de las ramas te-

Cuadro V

Tratamiento	SLE (%) a 10 años	SG (%) a 10 años
Mastectomía radical	58	58
Mastectomía radical más radioterapia	57	59
Mastectomía simple	54	55

Cuadro VI

Tratamiento	SG (%) a 25 años
Mastectomía radical	25 (p = 0,68)
Mastectomía radical más radioterapia	19 (HR = 1,08)
Mastectomía simple	26 (HR = 1,03)

rapéuticas (Cuadro VI). Los datos sugieren que la disección axilar podría tener un impacto en la sobrevida, pero aún son insuficientes para sacar conclusiones definitivas.

### Alternativas de la disección axilar en la estadificación del cáncer de mama

#### ABORDAJES NO QUIRÚRGICOS

La estadificación quirúrgica continúa siendo el *gold estándar* debido a que las alternativas no quirúrgicas no han sido tan efectivas. La evaluación clínica tiene un error en la estimación que varía entre el 30% y 75%, y en los casos que la axila es positiva, la confirmación histológica es menor al 50%.<sup>50,51</sup>

La mamografía es un método de detección sensible de grandes adenopatías, pero la especificidad es muy limitada. La investigación con ultrasonido, combinada con el Doppler color, tiene mayor sensibilidad y especificidad, pero su uso no está justificado como de rutina.

Otras técnicas han sido desarrolladas empleando el *nuclear scan* con anticuerpos marcados. La resonancia magnética nuclear tiene baja sensibilidad y especificidad. La tomografía con emisión de positrones (PET) con *fluor deoxy glucose*, tiene una sensibilidad del 75% (57-100%) y una

especificidad del 90% (80-100%). Pero la sensibilidad es menor (30-40%) para detectar enfermedad mínima ganglionar o micrometástasis, tiene un costo muy elevado y no ha sido aceptada hasta el momento.

MUESTREO AXILAR (descripto anteriormente)

#### BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA

La biopsia de ganglio centinela es muy efectiva como método de estadificación del compromiso axilar, con una muy baja tasa de morbilidad quirúrgica. El concepto de ganglio centinela fue introducido por Cabanesso para el manejo del cáncer de pene. Previo a esto se consideraba que el drenaje del tumor primario era un fenómeno al azar.

Morton y col., probaron que en el melanoma cutáneo el drenaje hacia el ganglio linfático desde la lesión primaria podría ser adecuadamente identificado (se lo llamó ganglio centinela). Posteriormente probaron que la extensión de la enfermedad hacia el resto del territorio de drenaje, seguía una secuencia ordenada desde el ganglio centinela hacia escalones más altos, y que la biopsia del ganglio centinela podría ser empleada para conocer el resto de los ganglios. Si el ganglio centinela es negativo, la probabilidad de encontrar otros positivos es muy pequeña, 5% a



7%.<sup>56,60</sup> De acuerdo con las series publicadas la sensibilidad, la especificidad y la eficacia superan el 90%.<sup>60</sup>

Esta técnica ha sido ampliamente difundida para el tratamiento de los melanomas, y otro gran número de tumores, como los de la mama, de tiroides y paratiroides. Giuliano y col.,<sup>57</sup> han empleado la técnica de la inyección peritumoral de colorante vital (azul patente). Recientemente se ha incorporado el empleo de coloides radioactivos, utilizando una sonda manual para identificación intraoperatoria. Actualmente la tendencia es la combinación de ambas técnicas, junto con el mapeo centellográfico de los ganglios linfáticos. Esto permite un mayor porcentaje de identificaciones. Sin embargo, el procedimiento ideal continúa aún en discusión. Uno de los puntos todavía no resuelto es el sitio de inyección, sobre todo en aquellas pacientes con lesiones no palpables (Figuras 7 y 8).<sup>58</sup>

No existen en la actualidad datos disponibles comparando biopsia de ganglio centinela con disección axilar. Se encuentran en progreso los siguientes ensayos: el NSABP P32 conducido por D. Krag (Cuadro VII), el del American College of Surgical Oncologists Group (ACOSOG: Z0010 y Z0011) conducido por A. Giuliano (Cuadro VIII), y el ALMAC (Axilla Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance) conducido por D. Clarke (Cuadro IX).<sup>71</sup>

R. Mansel publicó en ASCO 2004,<sup>72</sup> algunos resultados del ensayo ALMAC (Cuadro X).

Por lo tanto, la biopsia de ganglio centinela se asocia con menor morbilidad, mejor calidad de vida y menor costo en relación con el vaciamiento axilar.

Barbera y col. publicaron en 1999, en la Nottingham International Breast Cancer Conference, los resultados de un estudio prospectivo comparando la biopsia del ganglio centinela y el

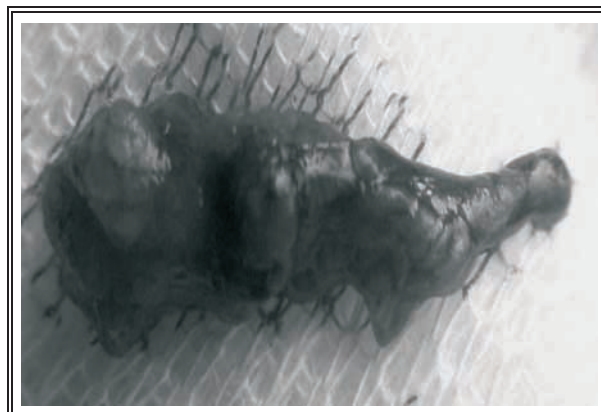


Figura 7

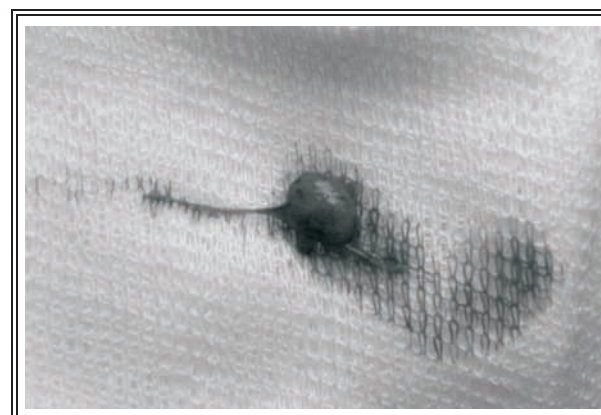


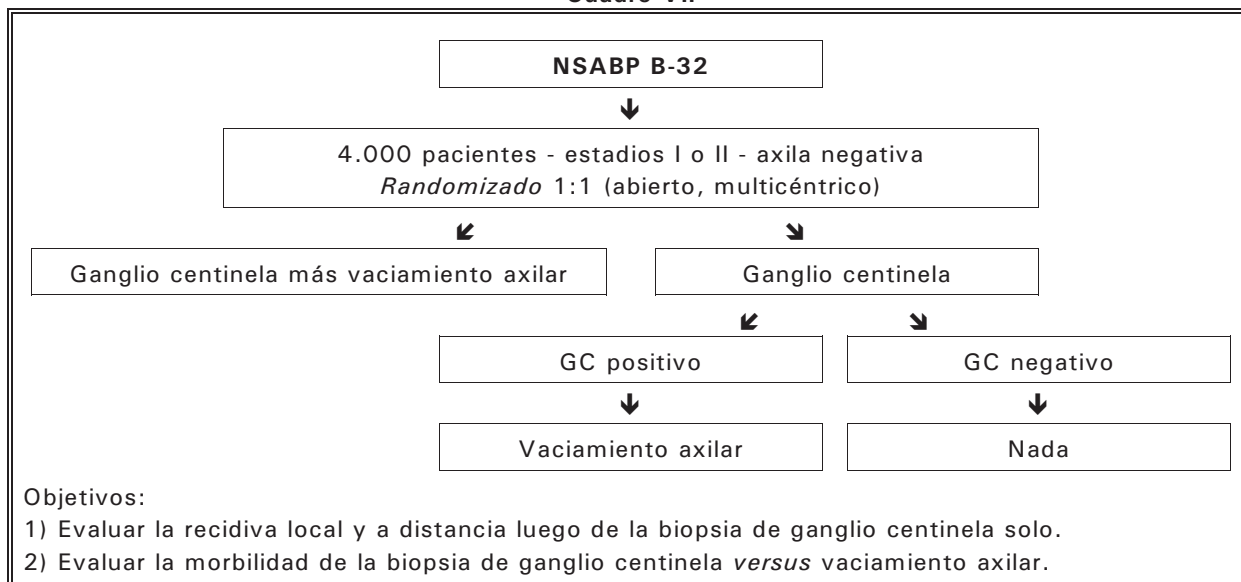
Figura 8

muestreo de 4 ganglios axilares positivos, concluyendo que la biopsia del ganglio centinela es una alternativa razonable al muestreo, pero no tiene ventajas significativas sobre el muestreo rutinario.<sup>67</sup>

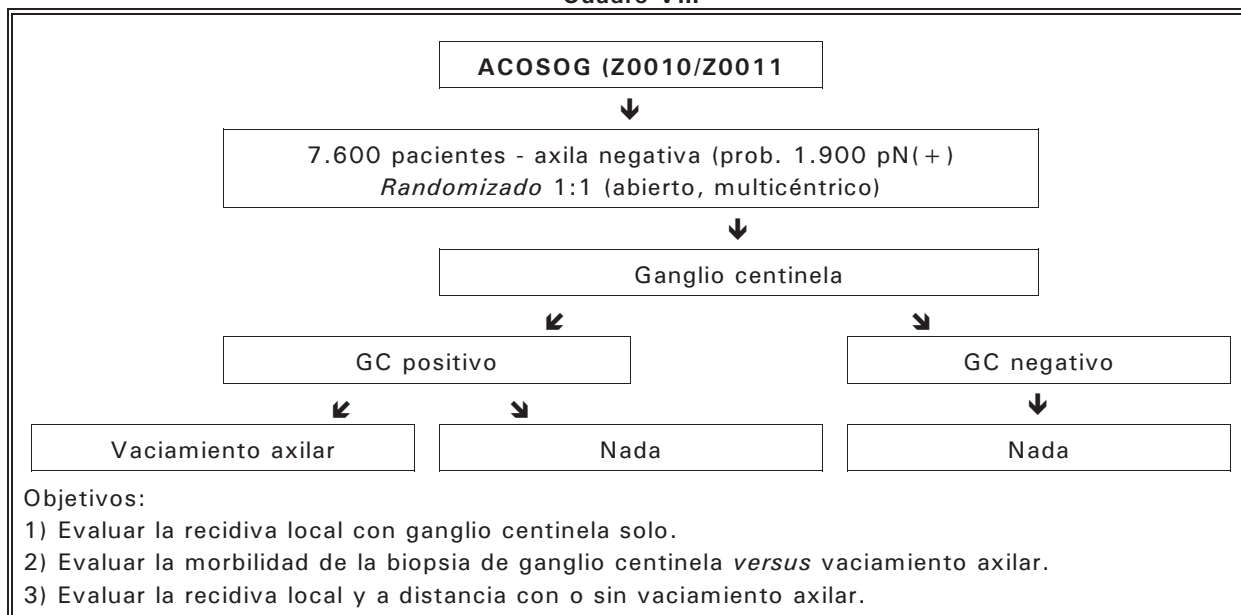
La utilización de las técnicas de inmunohistoquímica en el estudio anatomopatológico de los ganglios linfáticos, ha facilitado la identificación de micrometástasis y por lo tanto, ha aumentado el porcentaje en el compromiso axilar.<sup>59</sup> Sin embargo, esto puede resultar en una sobreestadificación del 10-20% de los casos de pacientes con cáncer de mama. El tema es si esta cuestión es clínicamente importante.

Hasta el momento se dispone en la literatura sólo de datos retrospectivos. Existen algunos

Cuadro VII



Cuadro VIII

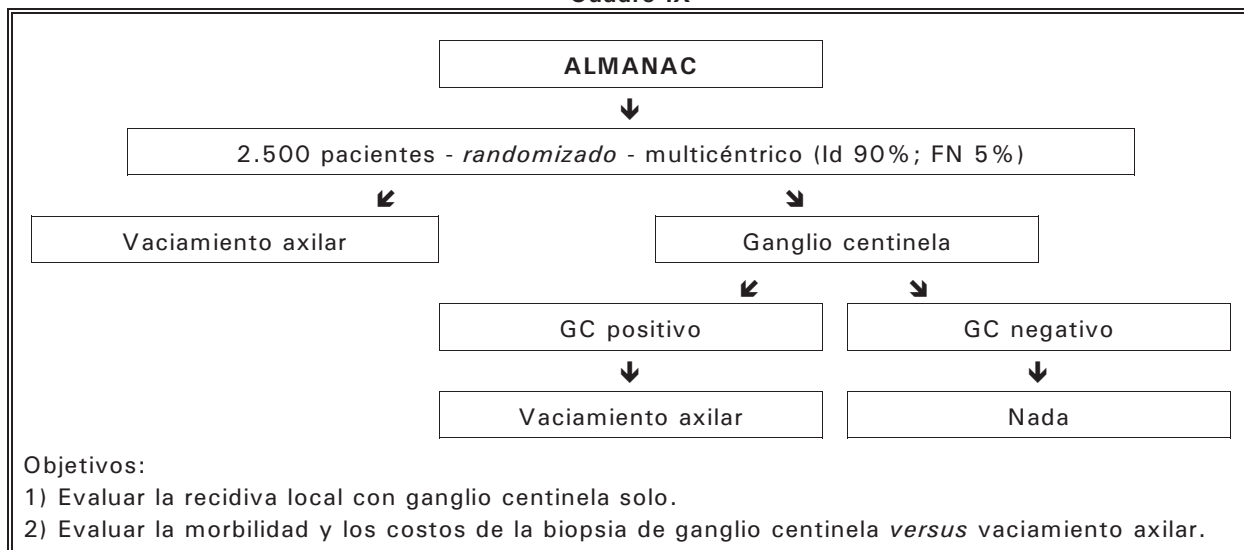


ensayos prospectivos *randomizados* que tal vez puedan aclarar algunos de estos problemas con relación al diagnóstico de micrometástasis y su valor de pronóstico; dos de ellos son el IBCSG 23-01 (International Breast Cancer Study Group Trial 23-01, conducido por Veronesi),<sup>71</sup> (Cuadro

XI) y el ACOSOG Z0010.

En este ensayo, con seguimiento de 44 meses, se observó 1,5% de recurrencia axilar en la rama en la que con ganglio centinela con micrometástasis se adoptó una conducta expectante.

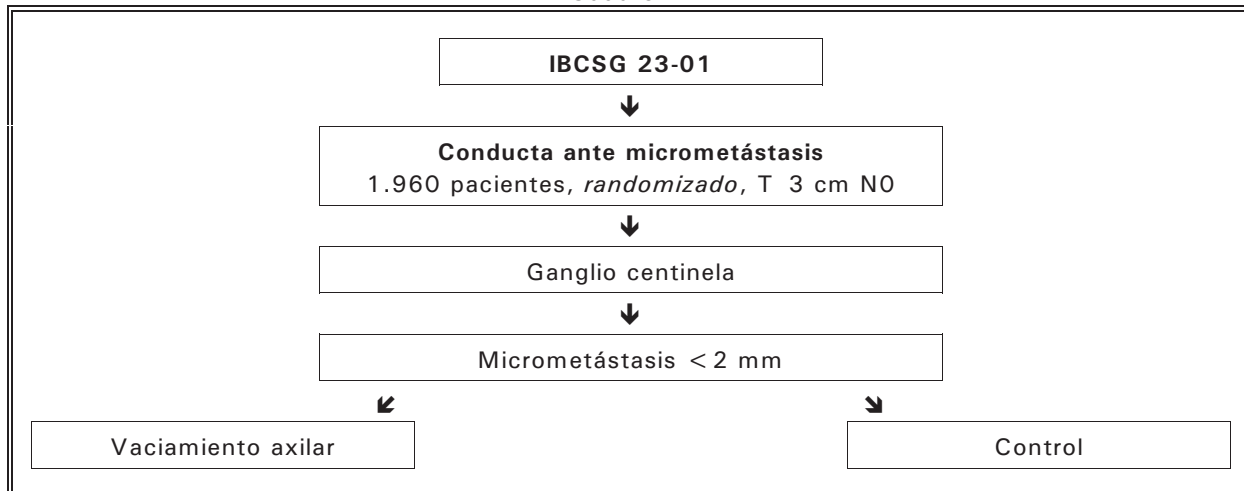
Cuadro IX



Cuadro X

	Biopsia de ganglio centinela (%)	Vaciamiento axilar (%)
Pérdida de la sensibilidad a 12 meses	9,4	30,3 (p = 0,0001)
Linfedema moderado a severo		
a 12 meses	1,3	4,7 (p = 0,003)
a 18 meses	1,8	5,2 (p = 0,001)
Uso de drenaje	17	78 (p < 0,0001)
Días de internación	3,1	5,4

Cuadro XI



Actualmente la duda es si las micrometástasis señalan enfermedad sistémica o si son células con escaso poder metastásico. El tratamiento sistémico está sustentado más en el tumor primario que en el compromiso histológico de los ganglios axilares, a pesar de ser éste un factor de pronóstico importante.<sup>54,61,66</sup>

## ROL DE LA IRRADIACIÓN AXILAR

### Influencia de la irradiación axilar en la sobrevida

Éste es un asunto todavía no aclarado. Overgaard<sup>30,31</sup> mostró un beneficio de la irradiación luego de la mastectomía, incluyendo la axila, en pacientes de alto riesgo T3-T4 y axila positiva. Estos resultados son difíciles de comparar con otros, como los del Danish Group<sup>32</sup> que incluyen la irradiación de los colgajos, la axila, la fosa supraclavicular y la cadena mamaria interna. Por lo que es imposible considerar aisladamente un área para considerarla como responsable de un impacto en la sobrevida. Actualmente no existen evidencias para poder afirmar que la radioterapia de la axila tenga un beneficio adicional en la sobrevida.

### Rol de la irradiación en la reducción de recidivas axilares

Según las evidencias disponibles,<sup>44</sup> la irradiación axilar reduce el número de recidivas y puede ser considerada como una alternativa a la disección axilar. El ensayo realizado por el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG),<sup>44</sup> demostró que la radioterapia reduce casi en dos tercios la tasa de recidivas axilares (6,7% a 19,6%). Esto fue independientemente del tipo de cirugía axilar y el compromiso de los ganglios, tanto en cirugías conservadoras como en mastectomías.

La irradiación de la axila luego de la disección axilar podría estar indicada en algunos sub-

grupos de riesgo de recidiva, especialmente en aquellos en los que se sospecha persistencia de la enfermedad luego de la disección. Estos beneficios adicionales deben ser adecuadamente evaluados, con relación a la morbilidad potencial del procedimiento.

El protocolo NSABP B-21 (n = 1.009 pacientes) plantea que la irradiación de la mama después de la linfadenectomía axilar, en pacientes con tumor menor a 1 cm (T < 1 cm) y con axila negativa, disminuye el riesgo de recidiva axilar homolateral. Esta reducción se incrementa, cuando en tumores con receptores hormonales positivos, además de la irradiación se administra tamoxifeno.

### Efectos colaterales de la disección axilar y/o irradiación

Existe un gran número de complicaciones, éstas incluyen seromas, infecciones, el adormecimiento del brazo, parestesias, la lesión de los nervios motores y la más importante, el linfedema. La irradiación también produce linfedema, limitación de los movimientos y más raramente, fractura costal, daño del plexo braquial, neumonitis, daño vascular e inducción de la formación de sarcomas. El linfedema es el más frecuente de los efectos indeseables, como consecuencia de los procedimientos en la axila, ya sea por la cirugía o por la radioterapia. La incidencia de linfedema asociado con la disección axilar es de aproximadamente el 12% y cifras similares ocurren con la radioterapia exclusivamente.<sup>23</sup> Pero si se asocian ambos procedimientos la cifra puede llegar al 30% (Figura 9). También la morbilidad de la disección axilar incluye entre un 15% y 40% con dolor y parestesias intercostobraquiales.

### Tratamiento adyuvante en axila negativa

En la VIII Conferencia Internacional de Terapia Adyuvante en Cáncer Primario de Mama, en Saint Gallen, Suiza, en marzo del 2003, se de-



Figura 9

finieron las nuevas categorías de riesgo para pacientes con cáncer de mama axila negativa (Cuadro XII).<sup>4,38</sup> Se estableció como tratamiento sistémico adyuvante para pacientes con cáncer de mama axila negativa (Cuadro XIII).<sup>4</sup>

#### Tratamiento neoadyuvante en axila negativa

En la Conferencia de Consenso de Terapia Neoadyuvante en Cáncer Primario de Mama, en Philadelphia, Pennsylvania, en abril del 2003, se consideró la posibilidad de realización de esquemas neoadyuvantes de quimioterapia u hormonoterapia en pacientes con *early breast cancer* (tumores pequeños) y axila negativa o positiva (T1N0 o N1, T2 N0 o N1). Se observó una mejor tasa de respuesta en aquellas pacientes con axila negativa y factores de histopronóstico tumorales favorables.<sup>74</sup>

#### Recomendaciones para el manejo de la axila en la práctica clínica<sup>53</sup>

- El manejo de la axila debe ser determinado por la participación de un equipo interdisciplinario.<sup>62</sup>

Las decisiones terapéuticas en el manejo de la axila es muy importante que tengan carácter interdisciplinario: mastólogo, radioterapeuta y oncólogo. Dado que en el manejo de la axila

siempre debe considerarse el balance entre los costos y beneficios del tratamiento.

- En las pacientes con cáncer de mama inicial, la disección de los niveles I y II de la axila deberá ser considerada como procedimiento estándar para estadificar la enfermedad y reducir el número de recurrencias locales.<sup>22,33</sup>

Existen evidencias suficientes para aceptar que la disección axilar reduce el riesgo de recurrencias locales/regionales.

- La disección axilar se puede omitir en aquellos casos donde los riesgos superan ampliamente los beneficios.

Ellos pueden ser: los carcinomas in situ (se ha demostrado que la tasa de compromiso axilar en el carcinoma in situ es menor del 1%);<sup>63</sup> en aquellas pacientes en las que la información del compromiso axilar no influye en la decisión terapéutica, por ejemplo, las mujeres añosas y/o con enfermedades asociadas.

- Las evidencias sugieren que la irradiación axilar es tan efectiva como la disección en la prevención de las recurrencias locales.<sup>21,64,65</sup>

#### Indicaciones de elección de irradiación axilar

Pacientes añosas con afecciones clínicas, en las cuales la cirugía podría estar contraindicada. Pacientes que rechazan la cirugía.

#### Indicaciones de radioterapia posterior a la disección axilar

En pacientes con alto riesgo de recurrencias a veces es necesario completar la disección axilar con radioterapia. Especialmente en aquellas pacientes con enfermedad residual luego de la disección. En las pacientes que se ha realizado un muestreo ganglionar y/o biopsia de ganglio centinela, con resultado positivo, la radioterapia pue-



Cuadro XII

Categoría de riesgo *	Endocrina respondedora	Endocrina no respondedora
Mínimo/bajo riesgo	RE+ y RP+ y todos los siguientes parámetros: pT 2 cm G1 (histológico y/o grado nuclear) Edad 35 años	No aplicable
Mediano/alto riesgo	RE+ y RP+ y todos los siguientes parámetros: pT 2 cm o Grado 2-3 o Edad < 35 años	RE- y RP-

\* Invasión linfática y/o vascular, característica que indica incremento de riesgo.

Cuadro XIII

Pacientes				
Grupo de riesgo	Endocrino respondedoras		Endocrino no respondedoras	
	Premenopáus.	Posmenopáus.	Premenopáus.	Posmenopáus.
Mínimo/bajo riesgo	Tamoxifeno o ningún tratamiento	Tamoxifeno o ningún tratamiento	No aplicable	No aplicable
Mediano/alto riesgo	Ablación ovárica (o análogos GnRH) + tamoxifeno (+/- ablación ovárica [o análogos GnRH]) o tamoxifeno o ablación ovárica (o análogos GnRH)	Tamoxifeno o quimioterapia + tamoxifeno	Quimioterapia	Quimioterapia

de ser una alternativa para completar la cirugía.

La realización de ensayos sobre ganglio centinela deberá ser considerada como una prioridad en el país.

La Sociedad Argentina de Mastología inició un proyecto para acreditar aquellos centros que estén en condiciones de realizar la biopsia de ganglio centinela.

#### COMENTARIO FINAL

El cáncer de mama representa un problema de gran importancia médico-social.

El manejo óptimo de la axila para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama invasor es un área en permanente debate y evolución.<sup>9,10</sup> El tamaño tumoral y la condición positiva de los ganglios son considerados los dos factores de pronóstico más importantes.<sup>11</sup>

La detección clínica de compromiso de ganglios axilares es poco confiable,<sup>12,13</sup> por lo que el único método tradicional para obtener información del estado axilar ha sido el estudio anatómopatológico de los ganglios axilares obtenidos por disección quirúrgica de la axila.

Actualmente se plantea la eliminación de la

disección axilar en pacientes seleccionadas,<sup>14,15</sup> en contraposición con el vaciamiento axilar de rutina en todos los casos.<sup>6,7,16</sup>

La disección axilar es usada habitualmente para determinar la necesidad de realizar tratamientos adyuvantes.

El papel de la disección axilar es cada vez más analizado, intentando definir qué subgrupos pueden no necesitar cirugía axilar, porque no hay efectos sobre los resultados o porque la quimioterapia se da a todos sin tener en cuenta el estado de los ganglios.

Por lo tanto, se podría decir que lo:

- Clásico, es el vaciamiento axilar.
- Actual, es la biopsia del ganglio centinela.
- Futuro, ¿la investigación axilar por métodos de imágenes e intervencionismo?; ¿sólo control y biopsia demorada?; ¿adyuvancia según los factores tumorales, sin considerar el estado axilar?

En conclusión, actualmente existe cierta confusión y controversia con relación al rol de la disección axilar. Este tipo de conflictos suelen establecerse ante el cambio de algunos paradigmas, algo similar a lo que sucedió con la incorporación de la cirugía conservadora. Cuando la ciencia y la tecnología abandonan "verdades" hace falta una gran flexibilidad para adaptarse a los nuevos cambios.<sup>24</sup>

## REFERENCIAS

1. Gori JR, Lorusso A y col. Ginecología de Gori - Cáncer de mama. 2ª edición, Editorial El Ateneo, 2001; 35: 681-742.
2. Rock JA, Thompson JD y col. Te Linde - Ginecología quirúrgica. Enfermedades benignas y malignas de la mama. 8ª edición, Editorial Panamericana, 1998; 43: 1263-1289.
3. Bland KI, Copeland ME y col. La mama - Carcinomas invasores pequeños: el papel de la disección de los ganglios linfáticos. 2ª edición, Editorial Panamericana, 2000 (2); 54:1087-1107.
4. Vico CM. Cáncer de mama. PROAGO. Editorial Panamericana, 2002; 6(4):11-34.
5. Cresta Morgado C, Noblía C, González E y col. Guía de procedimientos en patología mamaria para el diagnóstico y tratamiento. Departamento de Mastología. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Buenos Aires, 2002.
6. Ball AB, Waters R, Fish S, et al. Radical axillary dissection in the staging and treatment of breast cancer. *Ann Coll Surg Engl* 1992; 74:126-29.
7. Fentiman IS, Mansel RE. The axilla: Not a no-go zone. *Lancet* 1991; 337:221-223.
8. Garfinkel L, Boring CC, Heath JCW. Changing trends: An overview of breast cancer incidence and mortality. *Cancer* 1994; 743:222-27.
9. Axelsson CK, Moudsen H, Zedeler K, et al. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1415-18.
10. Cady B. The need to reexamine axillary lymph node dissection in invasive breast cancer. *Cancer* 1994; 73: 505-8.
11. Carter CL, Allen C, Henderson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-7.
12. Davies GC. Assessment of axillary lymph node status. *Ann Surg* 1980; 192:148-51.
13. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152:765-72.
14. Petrek JA, Blackwood M. Axillary dissection: Current practice and technique. *Curr Probl Surg* 1995; 32:259-323.
15. Barth A, Craig P, Silverstein M. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinomas. *Cancer* 1997; 79:1918-22.
16. Moffatt FL, Senofsky G, Davis K, et al. Axillary node dissection for early breast cancer: Some is good, but all is better. *J Surg Oncol* 1992; 51:8-13.
17. Hill D, Jamrozik K, White V, et al. Surgical management of breast cancer in Australia in 1995. Woolloomooloo (NSW): National Breast Cancer Center, 1999.
18. Steering committee practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. A Canadian Consensus Document. *Can Med Assoc J* 1998; 158 (3 suppl).
19. The Royal College of Radiologists' Clinical Oncology Information Network. Guidelines on the non-surgical management of breast cancer. *Clin Oncol (Coll Radiol)* 1999; Suppl.3:0-133.
20. Fisher ER, Fisher B. Pathologic findings from the national surgical adjuvant project (protocol n.4) X. Discriminants for tenth year treatment failure. *Cancer* 1984; 53: 12-23.
21. Baum M, Haybittle JH, Berstock DA, et al. The Cancer

- Research Campaign (King's Cambridge) Trial for Early Breast Cancer – a detailed update at the tenth year. *Lancet* 1980; 2(8185):55-60.
22. Calbanes PA, Saimon RJ, Vilcoq JR. Value of axillary dissection addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *Lancet* 1992; 339:245-8.
  23. Browning C, Redman S, Pillar C, et al. Lymphoedema prevalence, risk factors management: a review of research. Woolloomooloo (NSW): National Breast Cancer, 1997.
  24. Allemand D. Manejo de la axila en pacientes con cáncer de mama. *Rev Opciones en Ginecología y Obstetricia* 2002; 3(3):214-230.
  25. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, et al. Pathologic findings from the NSABP Protocol B-06: 10-years pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993; 71:2507-14.
  26. Rosen P, Groshen S, Saigo P, et al. Pathological prognostic factors in stage I and stage II breast carcinoma: A study of 644 patients with median follow up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989; 7:1239-51.
  27. Glick J, Gelber R, Goldhirsch A, et al. Meeting highlights: Adjuvant therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:1479-85.
  28. Mc Guire WL. Adjuvant therapy of node negative breast cancer. *N Engl J Med* (Editorial) 1989; 320:525-27.
  29. Wood WC. Integration of risk factors to allow patient selection for adjuvant systemic therapy in lymph node-negative breast cancer patients. *World J Surg* 1994; 18: 39-44.
  30. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer receive adjuvant chemotherapy". *N Engl J Med* 1997; 33(14):949-55.
  31. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard C, et al. Randomized trial evaluating postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen. Results from the DBCG 82C TRIAL. (Abstract) *Radiother Oncol* 1998; 48(Suppl.1):586.
  32. Ragz J, Stewart M, Jackson NL, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1988; 6(7):1107-17.
  33. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-years results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312:674-81.
  34. Graversen A, Blichert-Toft M, Anderson JA, et al. Breast cancer: Risk of axillary recurrence in node-negative patients of following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14:407-14.
  35. Fisher B. The evolution of paradigms for the management of breast cancer: A personal perspective. *Cancer Res* 1992; 52:2371-83.
  36. Ravdin P, DeLaurentiis M, Vendely T, et al. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1771-75.
  37. Cady B. Lymph node metastases: Indicators, but not governors of survival. *Arch Surg* 1984; 119:1067-72.
  38. Allemand D. Informe de la VIII Reunión de Saint Gallen. Los temas tratados. *Rev Opciones en Ginecología y Obstetricia* 2003; 4(2):62-69.
  39. Hellman S. Dogma and inquisition in medicine. *Cancer* 1993; 71:2430-33.
  40. Hillman S. Natural history of small breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:2229-34.
  41. Lythgoe J, Palmer M. Manchester regional breast study: 5 and 10 years results. *Br J Surg* 1982; 69:693-96.
  42. Forrest A, Roberts M, Preece P, et al. The Cardiff-St. Trial. *Br J Surg* 1974; 61:766-69.
  43. Baxter N, Mc Cready DR, Chapman JA, et al. Clinical behaviour of untreated axillary nodes local treatment for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 235-40.
  44. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333(22):1444-55.
  45. Dunphy J, Way L (eds.). Current surgical diagnosis and treatment. 10th edition. Paramount Publishing; Business and Professional. San Francisco, 1994.
  46. Davindson T. Why I favour axillary node clearance in the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21:5-7.
  47. Siegal BM, Mayzel KM, Love SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early stage breast cancer an analysis of 259 consecutive patients. *Arch Surg* 1990; 125:1144-47.
  48. Kissin MW, Thompson EM, Price AB, et al. The inadequacy of axillary sampling in breast cancer. *Lancet* 1982; 1:1210-12.
  49. Danforth DN, Findlay PA, McDonald HD, et al. Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1986; 4:655-62.
  50. Davies GC, Millis RR, Hayward JL. Assessment of axillary lymph node status. *Ann Surg* 1980; 192:148-51.
  51. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histological nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 765-72.
  52. Steele RJC, Forrest AP, Gibson T. The efficacy of lower axillary sampling in obtaining lymph node status in breast cancer: a controlled randomised trial. *Br J Surg* 1985; 72:368-9.
  53. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines For the Care and Treatment of Breast Cancer. Axillary Dissection. *Can Med Assoc J* 1998; 158(3 Suppl).
  54. Pantel K, Muller V, Auer M, et al. Detection and clinical

- implications of early systemic tumor dissemination in breast cancer. (Abstract). *Clin Cancer Res* 2003; 9(17): 6326-34.
55. Chetty U, Jack W, Presett RJ, et al. Management of the axilla in patients with operable breast cancer being treated by breast conservation: a randomised trial. *Br J Surg* 2000; 87:163-169.
  56. Morton D, Wen D, Chochran A, et al. Management of early stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy: an alternative to routine elective lymphadenectomy or 'watch and wait'. *Surg Oncol Clin N Am* 1992; 1:247-59.
  57. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391-401.
  58. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349:1864-7.
  59. Rogers CE, Chatterjee S, Mahapatta TK, et al. Improved axillary staging with sentinel node biopsy. (Abstract). 6th Nottingham Breast Cancer Conference, September 1999. Nottingham, UK.
  60. Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, et al. Development of sentinel node targeting in breast cancer patients. *Breast Journal* 1998; 4:67-74.
  61. Baker M, Gillanders W, Mitas M, et al. The molecular detection of micrometastatic breast cancer. (Abstract). *Am J Surg* 2003; 186(4):351-8.
  62. Sainsbury R, Haward B, Rider L, et al. Influence of clinician workload and patterns of treatment on survival from breast cancer. *Lancet* 1995; 345:1265-70.
  63. Silverstein MJ, Gierson ED, Colbum WJ, et al. Axillary lymphadenectomy for intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172:211-4.
  64. Recht A, Pierce SM, Abner A, et al. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9(6): 988-96.
  65. Wong JS, Recht A, Beard CJ, et al. Treatment outcome after tangential radiation therapy without axillary dissection in patients with early stage breast cancer and clinically negative axillary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(4):915-20.
  66. Novelli J. Ganglio centinela: ¿El porqué de su investigación?. Encuentro Nacional sobre ganglio centinela. Córdoba, 2001.
  67. Macmillan RD, Barbera D, Hadjiminas DJ, et al. Prospective comparison study of sentinel node biopsy and four-node sampling to stage the axilla. (Abstract). 6th Nottingham Breast Cancer Conference. Nottingham, UK, 1999.
  68. Harris J, Osteen R. Patients with early breast cancer benefit from effective axillary treatment. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5:17-21.
  69. Fisher B, et al. 25-years results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 2002; 347:567-75.
  70. American Society of Clinical Oncology. The sponsors of the TNM. *J Clin Oncol* 2002; 20:3628-36.
  71. Mansel R, Goyal A. European studies on breast lymphatic mapping. (In press) *Semin Oncol* 2004.
  72. Mansel R. ASCO 2004. Abstract 506.
  73. Fisher B, Bryant J, Dignam J, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20(20):4141-4149.
  74. Schwartz G, Hortobagyi G, and the Consensus Conference Committee. Proceedings of the Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Breast J* 2004; 10(4):273-294.