

GANGLIO CENTINELA POSITIVO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA: ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO PARA RESULTADOS POSITIVOS EN EL RESTO DE LA AXILA EXPERIENCIA DEL CENTRO MAMARIO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO AUSTRAL

Eduardo Beccar Varela,^a Ignacio L. McLean,^a Julián Mosto,^b Cynthia Lorena Palaszczuk,^b María del Valle Centeno,^b Lourdes Posadas,^c Julieta Robin,^d Gabriela Candas,^a Claudio Paletta,^e Darío Schejtman,^f Carlos Silva,^e Leonardo H. McLean^g

RESUMEN

Introducción

Actualmente, la conducta estándar ante un ganglio centinela (GC) positivo, es completar la linfadenectomía axilar (LA), aunque en un gran porcentaje de pacientes luego los demás ganglios axilares no se vean afectados. No obstante, existen distintas opiniones al respecto y distintos protocolos en marcha están revisando el tema.

Objetivo

Identificar factores que predigan mayor riesgo de compromiso en el resto de los ganglios axilares no centinela (GNC), en pacientes con ganglio centinela positivo.

Material y métodos

Se analizaron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama sometidas a biopsia de ganglio centinela entre mayo de 2000 y abril de 2010. En los casos con metástasis en GNC se analizaron variables como tamaño y multifocalidad de la metástasis ganglionar, presencia de compromiso capsular, cantidad de GC positivos, y también variables anatomopatológicas del tumor mamario.

Resultados

De 345 pacientes sometidas a biopsia de ganglio centinela por cáncer de mama, hubo 95 casos (27,5%) con ganglio centinela positivo, y de ellas, en 88 casos se completó el vaciamiento axilar. El análisis univariable demostró en forma significativa correlación positiva entre la presencia de metástasis en GNC y el tamaño, la multifocalidad y el compromiso linfovascular del tumor, y el tamaño, la invasión

-
- a *Staff* Servicio de Patología Mamaria (Centro mamario), Hospital Universitario Austral.
 - b Departamento de Anatomía Patológica (Centro mamario), Hospital Universitario Austral.
 - c Especialista en estadística, Hospital Universitario Austral.
 - d *Fellow* Servicio de Patología Mamaria (Centro mamario), Hospital Universitario Austral.
 - e Servicio de Oncología Clínica, Hospital Universitario Austral.
 - f Servicio de Imágenes (Centro mamario), Hospital Universitario Austral.
 - g Consultor, Hospital Universitario Austral.
- Correo electrónico para el Dr. Eduardo Beccar Varela: eduardobeccar@hotmail.com

capsular y la cantidad de GC positivos. El análisis multivariable sólo demostró resultados estadísticamente significativos en el tamaño de la metástasis en el GC.

Conclusión

En las pacientes estudiadas en nuestra institución sólo el tamaño de la metástasis en el GC mostró ser un factor de predicción independiente de ganglios positivos en el resto de los ganglios axilares.

Palabras clave

Cáncer de mama. Ganglio centinela. Ganglio no centinela. Factores de predicción.

SUMMARY

Background

The standard of care after a positive sentinel node biopsy is to complete axillary lymph node dissection (ALND). In a high percentage of cases, after the ALND the only metastasis found was in the sentinel node. There are different opinions about this management and different protocols are setting this to review.

Objective

To study, in patients with a positive SN and subsequent ALND, characteristics in the breast tumor and in the sentinel node that are correlated with increased risk of metastatic compromise of the non sentinel nodes (NSN).

Material and methods

All patients submitted to a sentinel node biopsy between May 2000 and April 2010 were analyzed in a retrospective way. The evidence of metastasis in non sentinel lymph nodes was the end point to analyze in relation to variables in the lymph node/s such as size and multifocal metastasis, capsular invasion, and characteristics of the breast tumor.

Results

In 345 patients submitted to a sentinel node biopsy for breast cancer, we found 95 cases (27.5%) of positive sentinel node. In 88 cases the axillary lymph node dissection was completed. The univariate analysis proved positive correlation between the presence of NSN metastasis and the size, the multifocality, and lymphovascular invasion of the tumor, and the size, multifocality of the metastasis and number of positive SN. At the multivariate analysis with all of this factors, only the size of the metastasis in the SN showed likelihood of NSN metastasis.

Conclusion

In the patients of our study, only the size of the metastasis in the SN showed to be an independent predictor for NSN metastasis.

Key words

Breast cancer. Sentinel node. Non sentinel nodes. Predictors.

INTRODUCCIÓN

El ganglio centinela es por definición el primer sitio de metástasis linfática de un tumor, antes de su progresión hacia ganglios linfáticos más alejados. La conducta estándar a tomar cuando el ganglio centinela muestra metástasis

es completar la linfadenectomía axilar (LA), con el propósito de obtener una correcta estadificación axilar y un adecuado control local a este nivel.

Sin embargo, en un gran porcentaje de casos, luego de completar la LA, no se encuentra enfermedad residual en los restantes ganglios

linfáticos axilares no centinela (GNC). Ante esta situación, se plantea el interrogante de la necesidad de completar sistemáticamente la LA, existiendo hasta el momento distintas publicaciones con resultados dispares.

Se han estudiado distintos factores que pueden predecir el estado de los GNC, como los relacionados con el tipo histológico del tumor primario, el grado de diferenciación, el tamaño tumoral, la infiltración linfovascular, el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela o la multifocalidad de la misma, la infiltración de la cápsula ganglionar o la cantidad de ganglios centinela afectados.

OBJETIVO

Identificar qué factores predicen mayor riesgo de compromiso en el resto de los ganglios axilares no centinela (GNC), en pacientes con ganglio centinela positivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión

Pacientes diagnosticadas y operadas por cáncer de mama entre mayo de 2000 y abril de 2010 en el Centro Mamario del Hospital Universitario Austral, a las cuales se les realizó biopsia de ganglio centinela, siendo éstos positivos para metástasis en el análisis histopatológico intraoperatorio o diferido, y en quienes se completó la LA.

Criterios de exclusión

Pacientes en quienes no se completó la LA y a quienes se les indicó quimioterapia neoadyuvante.

Análisis estadístico

Estudio con diseño retrospectivo observa-

cional, de corte transversal, y con un muestreo consecutivo. El evento final a analizar fue la presencia de metástasis en GNC. Como variables de predicción se analizaron los siguientes factores: edad de la paciente; nivel del ganglio centinela: el tamaño de la metástasis, la presencia de múltiples focos de metástasis, la invasión capsular ganglionar y el número de ganglios centinela comprometidos. Y en cuanto al tumor primario se tomaron para su análisis el tamaño, la presencia de invasión linfovascular, el tipo histológico, el grado de diferenciación histológica, la multifocalidad y el resultado positivo para receptores de estrógeno, progesterona y HER-2/neu.

Se analizaron variables continuas, como mediana con su rango intercuartil según distribución. Se consideraron variables categóricas como porcentajes y su frecuencia absoluta. Se utilizó la prueba de chi cuadrado para evaluar asociación entre factores de exposición y resultado. El efecto combinado de las variables que mostraron significación estadística relacionada con ganglios positivos en el resto de la axila o variables clínicamente significativas, fueron analizadas mediante la utilización de regresión logística. Los resultados se presentan como *odds ratio* con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se considera una "p" menor o igual a 0,05 como significativa. Se utilizó software SPSS versión 17 para Windows.

Procedimiento quirúrgico y estudio histológico

Para la identificación del GC se inyectaron 600 μ Ci de radio coloide (Fitato con Tc99m) periareolar intradérmico entre 12 y 24 horas previas a la cirugía. Se realizaron linfografías iniciales hasta los 20 minutos e imágenes tardías. Cinco minutos antes de la cirugía se inyectaron 2 a 3 cm³ de azul patente al 1% periareolar. Luego de la identificación y escisión del o los GC, se realizó estudio intraoperatorio mediante impronta citológica con azul de toluidina. En caso de

ser negativo, se continuó el estudio diferido con técnica de tinción por HyE e inmunohistoquímica. En todos los casos en los que se detectó la presencia de células malignas en el o los ganglios centinela, se realizó la linfadenectomía axilar completa, efectuándose el estudio histológico del resto de los GNC con técnica de HyE exclusivamente.

RESULTADOS

Entre mayo de 2000 y abril de 2010 fueron intervenidas quirúrgicamente 595 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en nuestra institución. En 345 de dichas pacientes se realizó la biopsia selectiva del ganglio centinela axilar. En 95 casos (27,5%) el estudio del o los ganglios centinela mostró evidencia de metástasis. En 7 casos no se completó la LA, por lo que fueron descartados del estudio, siendo la población final estudiada de 88 pacientes con ganglio centinela positivo. En 39 de los 88 casos (44%) hubo hallazgo de metástasis en alguno de los ganglios del resto de la axila [ganglios no centinela (GNC)], mientras que en los 49 casos restantes (56%) el resto de los ganglios axilares estaban sanos.

En el estudio comparativo del grupo de pacientes con GNC sin metástasis (GNC-) *versus* aquellos con otros ganglios axilares comprometidos (GNC+) se destacan los siguientes hallazgos (entre paréntesis se comparan ambos grupos mostrados en Tabla I).

VARIABLES RELACIONADAS CON LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DEL TUMOR

EDAD

La edad promedio de las pacientes fue de 52,6 años, media de 52, rango 29 a 77 años. Esta variable no mostró casi diferencia en el promedio de ambos grupos: 53 años *vs.* 52 años; $p=0,82$.

TIPO Y GRADO HISTOLÓGICO

El tipo histológico más frecuente fue ductal invasor (NOS), en 73 casos (82%), seguido por el lobulillar invasor en 11 casos (12,5%) y por último el ductolobulillar en 5 casos (4,5%). No hubo diferencia significativa en el análisis de estas variables ($p=0,97$).

Con relación al grado histológico, 6 casos (6,8%) fueron grado 1 (6% *vs.* 8%); 44 casos (50%) eran grado histológico 2 (56% *vs.* 41%); y 39 casos (43,2%) eran grado histológico 3 (38% *vs.* 51%). La diferencia para estas variables tampoco fue significativa estadísticamente ($p=0,37$).

FACTORES INMUNOHISTOQUÍMICOS

El 82% de los casos tenían resultado positivo para receptores de estrógeno, el 77% receptores de progesterona y el 31% eran HER-2/neu positivo. Al discriminar receptores de estrógeno, progesterona y el resultado positivo para HER-2/neu, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos en ninguno de ellos.

INVASIÓN LINFOVASCULAR

La invasión linfovascular a nivel de la mama fue constatada en el 34% de las pacientes (30 casos), habiendo diferencia significativa entre aquellas pacientes con GNC negativo *versus* GNC positivo (22% *vs.* 49%; $p=0,008$).

MULTIFOCALIDAD DEL TUMOR

Hubo pocos tumores multifocales, 7 casos (8%); mostrando, sin embargo, en el análisis estadístico diferencia significativa ($p=0,02$) entre ambos grupos [1 caso en el grupo GNC- (2%) *versus* 6 casos con GNC+ (15%)].

TAMAÑO TUMORAL

El diámetro tumoral promedio fue de 23,5 mm (rango 7 a 70 mm). En aquellas pacientes con GNC- 20 mm y en GNC+ 24 mm; $p=0,019$.

Variable		Resto de axila negativa (n=49)	Resto de axila con metástasis (n=39)	OR (IC 95%)	p
Edad (años) **	53 (45-61)	52 (42-62)		0,82	
Tipo histológico *	Ductal	82% (41)	82% (32)		0,97
	Lobulillar	12% (6)	13% (5)		
	Ductolobulillar	6% (3)	5% (2)		
Grado histológico *	1	6% (3)	8% (3)		0,37
	2	56% (28)	41% (16)		
	3	38% (19)	51% (20)		
Receptores de estrógeno positivos *		78% (39)	85% (33)	1,6 (0,5-4,6)	0,43
Receptores de progesterona positivos *		72% (36)	82% (32)	1,77 (0,60-4,90)	0,26
HER-2/neu positivo *		22% (11)	41% (16)	2,4 (0,9-6,0)	0,06
Diámetro tumoral (mm) **		20 (15-25)	24 (20-30)		0,019
Tumor multifocal *		2% (1)	15% (6)	8,9 (1,0-77,4)	0,02
Invasión linfovascular *		22% (11)	49% (19)	3,3 (1,3-8,4)	0,008
Número de GC positivos	1	66% (47)	34% (24)		0,001
	2	14% (2)	86% (12)		
	3	25% (1)	75% (3)		
Tamaño de metástasis en GC (mm) **		3 (1,65-6,00)	9 (4-15)		0,001
Metástasis extracapsular en GC *		14% (7)	33% (13)	3,1 (1,1-8,7)	0,03
Metástasis multifocal en GC *		16% (8)	10% (4)	0,6 (0,1-2,0)	0,41

* Porcentaje (frecuencia absoluta). ** Mediana (rango intercuartil Q25-Q75).

Tabla I. Características basales del tumor y del ganglio centinela.

Variables a nivel del ganglio centinela

CANTIDAD DE GANGLIOS CENTINELA POSITIVOS

En 71 pacientes (80%) hubo sólo un ganglio centinela positivo. De este grupo en 47 casos había GNC- (66%) y 14 pacientes con GNC+ (34%). En el grupo con 2 ganglios centinela positivos [14 pacientes (15,7%)] la relación entre GNC- y GNC+ se invirtió: 2 casos GNC- (14%) versus 12 casos GNC+ (86%). En las otras 4 pacientes (4,3%) en las cuales hubo 3 GC comprometidos, encontramos GNC- en 1 caso (25%) versus 3 casos (75%) con GNC+. El análisis de esta variable nos mostró correlación significativa positiva en cuanto a la cantidad de ganglios centinela comprometidos y la probabi-

lidad de hallazgo de GNC+ (p <0,001).

COMPROMISO CAPSULAR GANGLIONAR

En 14% (7 casos) de los GNC- el GC tenía compromiso capsular ganglionar, mientras que esto ocurrió en el 33% (13 casos) en el grupo GNC+, la diferencia es significativa (p=0,03).

GC CON METÁSTASIS MULTIFOCAL

Se encontró multifocalidad en el GC en 8 casos (16%) del grupo GNC- y en 4 casos (10%) del grupo GNC+ (p=0,41).

TAMAÑO DE LA METÁSTASIS

La última variable analizada fue el tamaño de la metástasis (o la mayor en el caso de más

Variable	OR	IC (95%)	p
Tamaño de metástasis	1,17	1,04-1,33	0,009
Diámetro tumoral	1,02	0,97-1,07	0,42
Invasión linfovascular	2,29	0,77-6,80	0,13
Tumor multicéntrico	2,60	0,12-32,00	0,45
GH	1,19	0,18-2,92	0,65
Metástasis percapsular	0,65	0,18-2,92	0,65
Cantidad GC positivo	2,60	0,82-8,04	0,11

Tabla II. Odds ratio ajustados para resultado positivo del resto de la axila. Análisis multivariado.

de un foco) en el GC. El promedio del tamaño en el grupo GNC- fue de 3 mm (rango intercuartil Q25-Q75 de 1,65 a 6,00 mm y en el grupo GNC+ de 9 mm (mismo rango intercuartil 4 a 15 mm), la diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Análisis multivariado

Se combinaron las seis variables que mostraron diferencia significativa en cuanto a riesgo de resultado positivo en el resto de la axila, junto con el grado histológico (por considerarse esta variable clínicamente significativa) y se analizaron mediante regresión logística (Tabla II).

Como se puede observar, la única variable que en la población estudiada demostró en forma significativa ser un factor independiente para riesgo de resultado positivo en el resto de la axila, fue el tamaño de la metástasis a nivel del GC+ ($p=0,009$).

DISCUSIÓN

En las últimas décadas, la oncología quirúrgica fue progresando hacia procedimientos menos agresivos, sin que ello implique un detrimento en términos de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

El mapeo linfático mediante la técnica de biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama con axila clínicamente negativa es el método aceptado actualmente para la estadiación axilar,^{5,31} y en los casos de compromi-

so del GC, la conducta estándar es completar la LA.

Sin embargo en un porcentaje elevado de casos no se evidencia enfermedad en el resto de los ganglios axilares, como lo fue en el 55% de nuestras pacientes. Otros estudios muestran porcentajes similares.^{29,32-35}

Del análisis univariado de nuestros casos, los parámetros que no demostraron ser una predicción de mayor compromiso axilar fueron: el grado histológico; el tipo de tumor, en cuanto a su clasificación histológica; la edad de la paciente; la presencia de receptores de estrógeno y progesterona; o sobreexpresión de proteína HER-2/neu; ni en la multifocalidad de la metástasis a nivel del ganglio centinela.

Similares hallazgos obtuvieron Viale y cols.²⁹ con excepción del grado histológico, siendo una variable significativa en el análisis univariado de este estudio. Una explicación a esta diferencia puede estar en el menor tamaño muestral de nuestra serie.

Las variables que sí tuvieron hallazgos significativos fueron en cuanto al tumor mamario, su tamaño y la presencia de invasión linfovascular. A nivel del ganglio centinela, todas las variables analizadas mostraron correlación con la probabilidad de otros ganglios axilares comprometidos, a excepción de la metástasis multifocal. Estas variables también muestran correlación con el riesgo de hallazgo de metástasis en GNC en varios estudios.^{2,24-27,29}

Asimismo, las distintas publicaciones revisadas concuerdan con que el tamaño de la me-

tástasis en el ganglio centinela es un importante factor de predicción de compromiso de otros ganglios linfáticos, siendo de hecho en nuestra serie la única variable significativa en el análisis multivariado.

En el estudio de M. E. Straver y cols. sobre 2.000 pacientes participando en el ensayo AMAROS del EORTC,³⁵ se detectó compromiso del resto de la axila en pacientes cuyos GC presentaron macrometástasis, micrometástasis y células aisladas en 41%, 18% y 18%, respectivamente. En el estudio de Viale y cols., ante el hallazgo de células tumorales aisladas (CTA) a nivel del GC, otros ganglios axilares fueron positivos en 17 de 116 casos (14,6%), y en el grupo de micrometástasis en 68 de 250 casos (27,2%). En el metaanálisis de van Deurzen y de Boer,¹ teniendo como objeto únicamente los casos con CTA a nivel del GC, encuentran un riesgo agrupado total de 12,3%, ligeramente mayor al esperado con GC- (4% a 7%), y ligeramente menor a aquellos con GC+ por micrometástasis (20%).

En nuestro país, en pacientes del Instituto Alexander Fleming se informó presencia de compromiso en GNC en 48,88% de las pacientes con macrometástasis, 22,72% en aquellas pacientes con micrometástasis y 9,1% en los casos de CTA.³⁶

Respecto de la conducta a tomar en las pacientes con variables que muestren baja probabilidad de compromiso en el resto de axila, la misma excede el objetivo de este trabajo, pero es el objetivo a definir por muchos de los trabajos en curso actualmente. Incluso en los casos con GC negativo en los que la conducta estándar es no completar la LA, se sabe por diferentes estudios de validación que hay un riesgo de falso negativo del método que oscila entre 4% y 7%,^{37,38} lo que implica que se estarían dejando ganglios comprometidos en la axila, sin que esto implique un detrimento en la sobrevida libre de enfermedad o en la sobrevida global.^{39,41} En base a estos resultados, diversos grupos ya no rea-

lizan LA en casos con CTA e incluso con micrometástasis.^{40,42}

El ensayo de fase III ACOSOG Z0011 del American College of Surgeons Oncology Group, en el cual pacientes con metástasis ganglionares identificadas mediante biopsia de GC eran asignadas en forma *randomizada* a completar o no la LA, fue ideado para medir diferencias en recurrencia axilar y sobrevida global. Luego de 5 años, sin lograr el reclutamiento esperado, y siendo las recurrencias axilares menores que las esperadas, dicho estudio cerró, aunque llevó en el M D Anderson Cancer Center de Texas a la implementación de una nueva guía de manejo en la que se omite el vaciamiento axilar en pacientes con ganglio centinela positivo, aún con macrometástasis.^{42,44}

Estos hallazgos se contraponen con lo demostrado por otros trabajos, en los cuales la presencia de metástasis en las axilas no tratadas demostró aumentar las recurrencias locales y el metaanálisis del EBCTCG de 2005, donde se demuestra que evitar recurrencias locales tiene un impacto directo en la sobrevida global.^{40,43}

Como conclusión, en nuestra serie de pacientes fueron varios los factores que demostraron mayor riesgo de metástasis en el resto de los ganglios axilares, tanto a nivel del tumor (diámetro y multicentricidad del tumor, presencia de invasión linfovascular) como del o los GC (tamaño de la metástasis, invasión capsular, cantidad de GC comprometidos). De todos ellos, solamente el tamaño de la metástasis en el GC fue el único que demostró ser significativo en el análisis multivariado. Creemos que con mayor número de pacientes otras variables también demostrarían ser factores de riesgo independiente.

REFERENCIAS

1. van Deurzen CHM, de Boer M, Monnikhof EM, Burl P, van der Wall E, Tian-Heijnen VCG, van Diest PJ. Non-sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. *JNCI* 2008; 100 (22): 1574-1580.

2. Zhang T, Wang H, Chen B-p, Zhang Hi-s, Wei X-l, Fu Y, Li Z, Hu G-k. Risk factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Chinese Medical Journal* 2008; 121(20): 2107-2109.
3. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52(9): 1551-7.
4. Barros ACS, Barbosa EM, Gebrim LH, Anelli A, Figueira Filho A, Del Giglio A, et al. Diagnóstico e tratamento do câncer de mama. In: Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. Projeto diretrizes. Brasília: AMB/CFM 2001; pp.1-15.
5. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendation for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7703-20.
6. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(9): 599-609.
7. Quadros LGA, Gebrim LH. A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática clínica do ginecologista brasileiro: revisão. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2007; 29(3): 158-64.
8. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005; 41(2): 231-7.
9. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17): 3628-36.
10. Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer* 2003; 98(12): 2740-1.
11. McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, Hohn BG, Bennett IC, Wright RG. Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br J Cancer* 1996; 73(1): 88-95.
12. Tan LK, Giri D, Hummer AJ, Panageas KS, Brogi E, Norton L, et al. Occult axillary node metastases in breast cancer are prognostically significant: results in 368 node-negative patients with 20-years follow-up. *J Clin Oncol* 2008; 26(11): 1803-9.
13. Martin RC 2nd, Chagpar AB, Scoggins CR, Edwards MJ, Hagendoorn L, Stromberg AJ, et al. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2005; 241(6): 1005-12.
14. Bleiweiss IJ, Nagi CS, Jaffer S. Axillary sentinel lymph nodes can be falsely positive due to iatrogenic displacement and transport of benign epithelial cells in patients with breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2013-8.
15. Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(12): 3378-84.
16. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Mazzarol G, Pruneri G, et al. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2005; 23(7): 1379-89.
17. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijk JA, Borm GH, van Diele PJ, Adang EM, et al. Micrometastase or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(7): 653-63.
18. Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, Bongers V, Ruitenbergh HJ, Perre CI, et al. Prognostic value of micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: a cohort study. *Ann Oncol* 2009; 20(1): 41-8.
19. Kahn HJ, Hanna WM, Chapman JA, Trudeau ME, Lickley HL, Mobbs BG, et al. Biological significance of occult micrometastases in histologically negative axillary lymph nodes in breast cancer patients using the recent American Joint Committee on Cancer breast cancer staging system. *Breast J* 2006; 12(4): 294-301.
20. Maibenco DC, Dombi GW, Kau TY, Severson RK. Significance of micrometastases on the survival of women with T1 breast cancer. *Cancer* 2006; 107(6): 1234-9.
21. van Deurzen CH, Bult P, de Boer M, Koelemij R, van Hillegerberg R, Tjan-Heijnen VC, et al. Morphometry of isolated tumor cells in breast cancer sentinel lymph nodes: metastases or displacement? *Am J Surg Pathol* 2009; 33(1): 106-10.
22. Reed J, Rosman M, Verbanac KM, Mannie A, Cheng Z, Tafra L. Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study. *J Am Coll Surg* 2009; 208(3): 333-340.
23. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999; 229(4): 536-41.

24. Turner RR, Chu KU, Qi K, Botnick LE, Hansen NM, Glass EC, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000; 89(3): 574-81.
25. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(3): 248-54.
26. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008; 8: 66.
27. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(10): 1140-51.
28. Degnim AC, Griffith KA, Sabel MS, Hayes DF, Cimmino VM, Diehl KM, et al. Clinicopathologic features of metastasis in nonsentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. *Cancer* 2003; 98(11): 2307-15.
29. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; 241(2): 319-25.
30. Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 2005; 241(1): 152-8.
31. Reunión Nacional de Consenso. Biopsia de ganglio centinela en cáncer de mama. Soc. Arg. de Mastología, Soc. Arg. De Patología, Asoc. Arg. De Biología y Medicina Nuclear, Coordinador Dr. F. Coló. Buenos Aires, Argentina, 2004.
32. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomized controlled study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 983-990.
33. Zhang Tao, Wang Hong, Chen Bao-ping, Zhang Haisong, Wei Xi-liang, Fu Ying, Li Zhong, Hu Geng-kun. Risk factors for non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *Chin Med J* 2008; 121(20): 2107-2109.
34. Von Stecher F, Crimi G, Paesani F, Paparatto A, Ábalo E: Experiencia en el estudio del ganglio centinela en cáncer de mama en el CEMIC. *Rev Arg Mastol* 2010; 29(105): 276-285.
35. Straver M.E., Meijnen P., van Tienhoven G, van de Velde C, Mansel R.E. et al: Sentinel Node Identification Rate and Nodal Involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1854-1861.
36. Darraidou M, Coló F, Loza M, Loza J, O'Connor JM, Nadal J, Amat M, Buongiorno C, Chacón R. Validación del normograma desarrollado por el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center en pacientes del Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina: Limitaciones del uso de un modelo de predicción de positividad en ganglio no centinela en cáncer de mama. En prensa, leído en las Sesiones de la Sociedad Argentina de Mastología.
37. Krag D, Weaver D, Ashikana T, et al. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *New Engl J Med* 1998; 339: 941-6.
38. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of randomized controlled study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 983-90.
39. Veronesi U, et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases. *Eur J Cancer* 2009; 45(8): 1381-8.
40. Bilimoria K, Bentrem D, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(18): 2946-53.
41. Loza M, Loza J, Coló F, Darraidou M, Chacón M, Falco A, Maciel A, Amat M, Chacón R. Micrometástasis y células tumorales aisladas en ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Experiencia del Instituto Alexander Fleming. En prensa, leído en las Sesiones Científicas de la Sociedad Argentina de Mastología 2010.
42. Caudle A, Hunt K, Mittendorf E, et al. Multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 Study: A Practice-changing trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(9): 2407-12.
43. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Wang E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366(9503): 2087-106.
44. Giuliano A, McCall L, Beitsch P, Witworth P, Blumen-cranz P, Leitch M, Saha S, Hunt K, Morrow M, Ballman K. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg* 2010; 252: 426-433.

DEBATE

Dr. Poet: Quería preguntar si tomaron en cuenta o cotejaron los nomogramas, por ejemplo del Memorial o de la Mayo Clinic, que tienen mayor cantidad de variables.

Dr. Beccar Varela: No, en realidad es un trabajo retrospectivo, entonces tomamos en consideración las variables que pudiéramos evaluar. Ése fue un trabajo que hicieron en el Fleming el año pasado para evaluar si dichos nomogramas podían servir y aplicarse en la población, que demostraron que no; pero no, no tomamos en cuenta esos nomogramas. Tampoco los tomamos en cuenta para decidir si proseguir o no con la cirugía, que lo hacemos en todos los casos de ganglio centinela positivo.

Dr. Ábalo: Muy buen trabajo, muchos números, muy difícil de asimilar e interpretar así rápidamente. Pero en base a lo que usted dijo, los dos parámetros más importantes son el número de ganglios comprometidos y el tamaño de la metástasis. ¿Cuál es la conducta que siguen ustedes? Yo sé que con este trabajo no puede sacar conclusiones, porque no son tantos

casos, pero, teóricamente si tuviera un solo ganglio comprometido, un tumor menor de 1 cm y una micrometástasis subcapsular, ¿qué conducta siguen ustedes en el Centro Austral?

Dr. Beccar Varela: La realidad es que, como usted dice, tampoco era nuestro objetivo identificar factores como para definir conductas diferentes, por ahora. Esto podría establecerse reuniendo más casos. En el último año y medio también se juntaron varios más; tal vez podría definir grupos de tan bajo riesgo para evitarlo. En todos los casos que se halló compromiso del ganglio centinela, fuera lo que fuera, la conducta fue vaciamiento axilar. Aunque hay casos donde no se ha hecho, tomando en cuenta variables que sabemos que son significativas como el caso de pacientes añosas, con células aisladas y un solo ganglio. A veces uno se desvía de los parámetros que tenemos de conducta; no digo en ninguna paciente con células tumorales aisladas, que fueron muy pocas. Hubo 4 o 5 pacientes con células tumorales aisladas; a 2 pacientes no se les hizo vaciamiento axilar, en los otros 3 casos no hubo más ganglios afectados. Pero aún no tenemos definida una conducta.