

FACTORES DE PREDICCIÓN DEL COMPROMISO GANGLIONAR AXILAR NO CENTINELA EN CASOS DE GANGLIO CENTINELA POSITIVO

Isetta JAM,** Candás GB,** García AM,** Uriburu JL,** Vuoto HD,**
Cogorno L,** Vigovich F,**** Venditti J,***** González Zimmermann A,*
Freijido AS,* Sigal SM,* Bernabó O ***

RESUMEN

Introducción

El vaciamiento axilar continúa siendo el procedimiento estándar ante el ganglio centinela positivo. Numerosos factores de predicción del resto de axila positiva se han analizado. Sin embargo, se siguen buscando variables para identificar un subgrupo de pacientes con menor riesgo de presentar ganglios comprometidos en el resto de la axila, en las que podría evitarse el vaciamiento axilar.

Objetivo

Analizar los factores de predicción del compromiso axilar en aquellas pacientes con biopsia de ganglio centinela positivo seguidas de vaciamiento axilar, operadas por el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Británico de Buenos Aires en el período comprendido entre octubre de 1999 y diciembre de 2010.

Material y método

Se realizaron 1.311 biopsias de ganglio centinela entre los meses de octubre de 1999 y diciembre de 2010, en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Británico de Buenos Aires. De estas 1.311 biopsias de ganglio centinela resultaron positivas 274 (20,9%). Se analizan 244 casos en los cuales se completó el tratamiento con vaciamiento axilar.

Resultados

Cuando se halló un único ganglio centinela metastásico, el resto de la axila fue positiva en un 32,9% y cuando hubo dos o más ganglios centinela positivos lo fue un 54,4% de los casos. Al valorar el tamaño de la metástasis, en los casos con células tumorales aisladas no hubo axilas comprometidas; en las micrometástasis hubo 22,6% de axilas comprometidas y en las macrometástasis un 46,1%.

Conclusiones

Los factores independientes de compromiso de ganglio no centinela (GnC) son: invasión linfovascular, macrometástasis y la presencia de todos los ganglios centinela positivos. La probabilidad de encontrar GnC positivos en el subgrupo

* *Fellow* del Servicio de Patología Mamaria, Hospital Británico de Buenos Aires.
** Médico de *Staff* del Servicio de Patología Mamaria, Hospital Británico de Buenos Aires.
*** Jefe del Servicio de Patología Mamaria, Hospital Británico de Buenos Aires.
**** Médico de *Staff* del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Británico de Buenos Aires.
***** Jefe del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Británico de Buenos Aires.
Correo electrónico para el Dr. J. A. M. Isetta: isettajuan@gmail.com

con factores más favorables es 13,8%.

Palabras clave

Biopsia de ganglio centinela. Factores de predicción.

SUMMARY

Background

Axillary dissection remains the standard procedure for sentinel node-positive patients. Several predicting factors for positive nodes in the rest of the axilla have been analysed. However, studies are carried out to find variables which can identify a subgroup of patients with a lower risk of node involvement in the rest of the axilla, in whom axillary dissection may be avoided.

Objective

To analyse predictive factors for axillary involvement in patients who underwent sentinel node-positive biopsy, operated at the Breast Diseases Division of Buenos Aires British Hospital between October 1999 and December 2010.

Materials and methods

A total of 1,311 sentinel lymph node biopsies were performed at the Breast Diseases Division of Buenos Aires British Hospital between October 1999 and December 2010. Out of these 1,311 sentinel node biopsies, 274 (20.9%) were positive. This paper reviews 244 cases in which the treatment was completed with axillary dissection.

Results

In those cases where only one metastatic sentinel node was found, the rest of the axilla was positive in a 32.9%; and in those where two or more positive sentinel nodes were detected, the rate amounted to 54.4%. The assessment of the size of the metastasis showed that there was no axillary involvement in those cases with isolated tumor cells; in micrometastases, axillary involvement was 22.6%; and in macrometastases, it rose to 46.1%.

Conclusions

Independent factors for involvement of non-sentinel nodes are: lymphovascular invasion, macrometastasis and presence of all positive sentinel nodes. The probability of finding positive sentinel nodes in the subgroup with most favourable factors is 13.8%.

Key words

Sentinel node biopsy. Predicting factors.

INTRODUCCIÓN

La biopsia de ganglio centinela es en la actualidad el método de elección para la estadificación axilar en los estadios iniciales del carcinoma de mama. Ante la ausencia de compromiso metastásico del ganglio centinela no se realiza linfadenectomía axilar, aceptando un falso negativo del método de 8% a 11%.¹

El vaciamiento axilar continúa siendo el pro-

cedimiento estándar ante el ganglio centinela positivo.

Numerosos factores de predicción del resto de axila positiva se han analizado, por diferentes autores: edad, tamaño tumoral, grado nuclear e histológico, tamaño de la metástasis, receptores hormonales, invasión linfovascular.²⁻¹¹

Sin embargo, se siguen buscando variables para identificar un subgrupo de pacientes con menor riesgo de presentar ganglios comprome-

tidos en el resto de la axila, en las que podría evitarse el vaciamiento axilar.¹²⁻¹⁴

OBJETIVO

Analizar los factores de predicción del compromiso axilar en aquellas pacientes con biopsia de ganglio centinela positivo seguidas de vaciamiento axilar, operadas por el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Británico de Buenos Aires en el período comprendido entre octubre de 1999 y diciembre de 2010.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizaron 1.311 biopsias de ganglio centinela entre los meses de octubre de 1999 y diciembre de 2010, en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Británico de Buenos Aires. De estas 1.311 biopsias de ganglio centinela resultaron positivas 274 (20,9%). Se descartaron 30 pacientes a las que no se les realizó vaciamiento axilar o que recibieron quimioterapia neoadyuvante. Se analizaron retrospectivamente 244 historias clínicas, evaluando específicamente: edad, subtipo histológico, tamaño tumoral, grado histológico, nuclear y mitótico, invasión linfovascular, receptores hormonales, HER2/neu, ki-67, multifocalidad o multicentricidad de las lesiones, número de ganglios centinela estudiados, tamaño de la metástasis y linfadenectomía axilar (ganglios no centinela).

Las pacientes seleccionadas para biopsia de ganglio centinela presentaban tumores menores o iguales a 5 cm (T1 y T2) con axila clínicamente negativa. El tamaño promedio de las lesiones evaluadas con ganglio centinela fue 1,8 cm con un rango de 0,1 a 5,0 cm.

El rango de edad de las pacientes osciló entre 28 y 87 años y un promedio de 52,9 años.

Los subtipos histológicos fueron: carcinoma ductal infiltrante 216 casos (88,5%), lobulillar infiltrante 26 casos (10,7%), medular 1 caso

(0,4%) y tubular 1 caso (0,4%).

El número promedio de ganglios centinela identificados fue 2,4 (rango 1 a 5).

De acuerdo al TNM 2010 se define como células tumorales aisladas (ITC) a un grupo de células con tamaño menor o igual a 0,2 mm o grupo menor de 200 células; como micrometástasis a un tamaño menor o igual a 2,0 mm y mayor que 0,2 mm; y como macrometástasis cuando es mayor a 2,0 mm.

El tamaño de la metástasis detectadas fue: ITC en 11 casos (4,5%), micrometástasis en 53 casos (21,7%) y macrometástasis en 180 casos (73,8%).

En 149 casos (61%) el ganglio centinela fue el único ganglio positivo y en 95 casos (39%) se detectaron otros ganglios no centinela metastásicos al completar el vaciamiento axilar.

Para el estudio de los factores de predicción de metástasis en ganglios no centinela (GnC), se compararon las pacientes según el estado del resto de la axila, dividiéndolas en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de compromiso de los ganglios no centinela.

El análisis de los resultados se realizó en el programa Epi-Info 6.04. Para comparar proporciones se utilizó el test de Chi cuadrado con corrección de Yates. Se consideró estadísticamente significativo a aquellos valores de $p < 0,05$.

Se construyó un modelo de predicción utilizando regresión logística múltiple. El modelo seleccionado fue el mismo al aplicar *stepwise forward* y *backward*.

RESULTADOS

En nuestra serie de 244 casos con ganglio centinela positivo, en los cuales se completó el vaciamiento axilar, encontramos GnC comprometidos en 95 casos (39%).

No se encontraron diferencias significativas al analizar edad, grado histológico, grado nuclear, grado mitótico, multifocalidad o multicen-

		GnC negativo	GnC positivo	Valor p
Edad promedio (años)		53,8 (r: 29-87)	51,5 (r: 28-80)	0,14 (NS)
Tamaño tumoral (cm)		1,7 (r: 0,1-5,0)	2 (r: 0,1-4,5)	0,0012 (S)
Grado histológico	1	4 (100%)	0 (0,0%)	0,2 (NS)
	2	59 (63,4%)	34 (36,6%)	
	3	86 (58,5%)	61 (41,5%)	
Grado nuclear	1	10 (83,3%)	2 (16,7%)	0,09 (NS)
	2	98 (63,2%)	57 (36,8%)	
	3	41 (53,2%)	36 (46,8%)	
Grado mitótico	1	87 (61,7%)	54 (38,3%)	0,121 (NS)
	2	55 (64,7%)	30 (35,3%)	
	3	7 (38,9%)	11 (61,1%)	
ILV	Ausente	103 (70,1%)	44 (29,9%)	0,0001 (S)
	Presente	46 (47,4%)	51 (52,6%)	
Multifocal / multicéntrico	No	126 (63,6%)	72 (36,4%)	0,088 (NS)
	Sí	23 (50,0%)	23 (50,0%)	
RE	Negativo	21 (56,7%)	16 (43,3%)	0,56 (NS)
	Positivo	128 (61,8%)	79 (38,2%)	
RP	Negativo	33 (55,9%)	26 (44,1%)	0,35 (NS)
	Positivo	116 (62,7%)	69 (37,3%)	
HER2/neu	Desconocido	10 (100%)	0 (0,0%)	NC
	Negativo	98 (58,7%)	69 (41,3%)	0,724 (NS)
	Positivo	41 (61,2%)	26 (38,8%)	
ki 67	Desconocido	12 (80,0%)	3 (20,0%)	NC
	Baja	65 (68,4%)	30 (31,6%)	0,081 (NS)
	Intermedio	36 (52,9%)	32 (47,1%)	
	Elevado	36 (54,5%)	30 (45,5%)	

GnC: Ganglio no centinela. RE: Receptores de estrógeno. RP: Receptores de progesterona.
S: Significativo. NS: No significativo. NC: No calculado. ILV: Invasión linfovascular.

Tabla I. Descripción de los grupos analizados.

tricidad de las lesiones, receptores hormonales, HER2/neu, ki 67 (Tabla I).

El tamaño tumoral promedio en aquellas pacientes que presentaron GnC positivos fue 2,0 cm (rango 0,1 a 4,5), mientras que en aquellas sin compromiso del resto de los ganglios axilares fue de 1,7 cm (rango 0,1 a 5,0), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0012$) (Tabla I).

En presencia de invasión linfovascular (ILV) se encontró un 52,6% de pacientes con GnC positivos y cuando esta invasión estaba ausente, sólo se encontró 29,9% de GnC positivos, sien-

do esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0001$) (Tabla I).

Cuando se halló un único ganglio centinela metastásico (118 casos) el resto de la axila fue positiva en un 32,9% y cuando hubo dos o más ganglios centinela positivos, el resto de la axila se encontró comprometida en un 54,4% de los casos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$) (Tabla II).

Se analizó el compromiso o no de todos los GC extraídos. Cuando todos los GC eran positivos el resto de la axila se encontraba comprometida en un 48,6% y si había al menos un gan-

N° de GC+	GnC negativos	GnC positivos
1	118 (67,1%)	58 (32,9%)
≥2	31 (45,6%)	37 (54,4%)
Valor p=0,002 (S)		
GnC: Ganglio no centinela. S: Significativo. N° de GC+: Número de ganglios centinela positivos.		

Tabla II. Compromiso axilar de acuerdo al número de ganglios centinela positivos.

glio negativo o más, el resto de la axila se encontraba comprometida en un 31,1% de los casos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,005$) (Tabla III).

Al valorar el tamaño de la metástasis como factor de predicción se encontró que en los casos con células tumorales aisladas (ITC) en el GC no hubo GnC comprometidos; en los casos con micrometástasis hubo 22,6% de GnC comprometidos y en las macrometástasis el 46,1% de los GnC resultaron comprometidos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0001$) (Tabla IV).

Según nuestros hallazgos, se identifican tres variables que predicen compromiso de ganglios no centinela:

- La presencia de macrometástasis aumenta el riesgo de encontrar ganglios no centinela positivos en 3,32 veces ($p=0,001$).
- La ILV incrementa el riesgo 2,6 veces ($p=0,001$).
- El hallazgo de todos los ganglios centinela

	GnC negativo	GnC positivo
Todos los GC+	56 (51,4%)	53 (48,6%)
Algún GC-	93 (68,9%)	42 (31,1%)
Valor p=0,005 (S)		
GnC: Ganglio no centinela. S: Significativo. GC+: Ganglio centinela positivo. GC-: Ganglio centinela negativo.		

Tabla III. Compromiso de GnC de acuerdo al estado de ganglios centinela.

Tamaño de metástasis	GnC negativo	GnC positivo
ITC	11 (100%)	0 (0,0%)
Micrometástasis	41 (77,4%)	12 (22,6%)
Macrometástasis	97 (53,9%)	83 (46,1%)
Valor p=0,0001 (S)		
GnC: Ganglio no centinela. S: Significativo. ITC: Células tumorales aisladas..		

Tabla IV. Compromiso de GnC según el tamaño de la metástasis.

comprometidos aumenta el riesgo 1,85 veces ($p=0,028$).

En la Tabla V se presenta el modelo de predicción construido en el análisis multivariado.

Utilizando estas variables, se construyó un score de predicción. Se asignó un punto por cada variable presente: ILV, macrometástasis y todos los ganglios centinela positivos. De esta forma un valor de score 0 corresponde al grupo de pacientes con ausencia de las tres variables. Un score 1 incluye al grupo de pacientes con al menos una de las variables presentes. Un score 2 implica la presencia de dos de las tres variables y un score 3, la presencia de todas las variables.

En la Tabla VI se presentan las probabilidades de compromiso de GnC según los valores del score. Cuando el score es 0 la probabilidad de encontrar GnC positivos es 13,8%, con un score 1 la probabilidad es 22,9% a 29,7%, con un score 2 es 43,5% a 52,3% y con un score 3 es 67,0%.

DISCUSIÓN

La biopsia de ganglio centinela es en la actualidad el método de elección para la estadificación axilar en los estadios iniciales del carcinoma de mama, y en aquellos casos con ganglios centinela positivos se realiza linfadenectomía axilar.

Sin embargo, en muchos casos el ganglio

Variable de predicción	Coefficiente	OR	IC 95%	Valor p
Macrometástasis	1,20	3,32	1,62-6,81	0,001
ILV	0,95	2,60	1,49-4,53	0,001
Todos los GC positivos	0,61	1,85	1,06-6,81	0,028
Constante	-2,07			<0,0001

GC: Ganglio centinela. ILV: Invasión linfovascular. OR: Odds ratio.
Goodnes of fit: chi cuadrado = 5,03; p=0,28; Área bajo la curva = 0,70.

Tabla V. Análisis multivariado.

centinela es el único ganglio comprometido. En nuestra serie de 244 ganglios centinela positivos, en el 61% de ellos, el GC fue el único ganglio afectado. Es por ello que distintos autores siguen investigando aquellos factores que podrían identificar a este subgrupo de pacientes con menor riesgo de presentar ganglios comprometidos en el resto de la axila y que no se beneficiarían con el vaciamiento axilar. Otros autores encuentran que el ganglio centinela es el único ganglio positivo en un 56%.¹⁵

En el presente trabajo hemos podido identificar las siguientes variables como factores de predicción de GnC positivos en el estudio univariado: tamaño tumoral, ILV, compromiso o no de todos los GC extirpados y tamaño de las metástasis en el GC. Coincidiendo con otros autores como el grupo de CEMIC,¹⁶ que encuentran como factores de riesgo: tamaño de la metástasis, tamaño tumoral e ILV.

Viale,² en su publicación del 2005, encuentra en el análisis univariado las siguientes predicciones: tamaño tumoral mayor a 2 cm, grado histológico 2-3, ILV y presencia de dos o más ganglios centinela comprometidos.

Sanjuán,¹¹ en una reciente publicación seña-

la como significativos: tamaño de la metástasis y número de ganglios centinela positivos y negativos.

Cserni⁹ menciona como uno de los factores más importantes de predicción de resto de axila positiva al tamaño de la metástasis, sin encontrar axilas positivas en los casos de ITC y 25% de GnC comprometidos en las micrometástasis.

En el estudio AMAROS EORTC 10981-22023,¹⁷ se halló GnC comprometidos en el 41% de las macrometástasis, el 18% de las micrometástasis y 18% de las ITC.

El grupo del Instituto Fleming¹⁸ encontró 11,0% de axilas comprometidas en los casos de ITC y 22,7% en los casos de micrometástasis. En cambio el Hospital Alemán¹⁹ no encuentra ningún GnC comprometido al evaluar 13 pacientes con micrometástasis.

En el análisis multivariado pudimos identificar tres variables: ILV, macrometástasis y la presencia de todos los ganglios centinela positivos.

Los siguientes autores encuentran variables similares a las presentadas en nuestra serie. Para Sanjuán¹¹ son significativos en el análisis multivariado el tamaño de la metástasis y la propor-

Score	n	Número de resultados positivos	Frecuencia observada en la muestra	Probabilidad calculada por regresión logística
0	31	4	12,90%	13,8%
1	77	23	29,87%	22,9-29,7%
2	99	40	40,40%	43,5-52,3%
3	37	28	75,68%	67,0%

n: Número.

Tabla VI. Score de predicción.

Autor o grupo	Año	Factores		
CEMIC	2010	Tt	Tamaño mtt	ILV
Viale	2005	Tt>2 cm	GH 2-3	ILV
		≥2 GC+		
Sanjuán	2010	Tamaño mtt	Nro. GC+	Nro. GC-
Cserni	2004	Tamaño mtt		
HB	2012	Tt	Tamaño mtt	ILV
		Nro. GC+		
Tt: Tamaño tumoral. mtt: Metástasis. ILV: Invasión linfovascular. GH: Grado histológico. Nro.: Número. GC+: Ganglio centinela positivo. GC-: Ganglio centinela negativo.				

Tabla VII. Factores de predicción de GnC positivos en el análisis univariado.

ción de ganglios centinela positivos.

Viale² observó como variables de riesgo independiente: tamaño de la metástasis del ganglio centinela, ILV y más de un ganglio centinela comprometido.

Cserni,⁹ encuentra con valor predicción al tamaño tumoral, tamaño de la metástasis, número de centinela estudiados, porcentaje de centinela positivos y presencia de compromiso

extracapsular.

El trabajo del Hospital Austral¹⁵ identifica como único factor de riesgo independiente al tamaño de la metástasis.

El grupo de VanZee del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) elaboró un nomograma basado en ocho factores de predicción: tamaño tumoral, subtipo histológico, grado nuclear, ILV, multifocalidad, receptores de estró-

Autor o grupo	Año	Factores		
Sanjuán	2010	Tamaño mtt	Nro. GC+	
Viale	2005	Tamaño mtt	ILV	≥2 GC+
Cserni	2004	Tamaño mtt	Tt	Nro. GC
		Nro. GC+	Compromiso EC	
Austral	2011	Tamaño mtt		
Van Zee	2003	Tt	Subtipo histológico	gn
		ILV	Multifocal	RE
		MD del GC	Nro. GC+	Nro. GC-
Barranger	2005	Tamaño mtt	Tt	Nro. GC+
HB	2012	ILV	Macromtt	Todos GC+
Tt: Tamaño tumoral. mtt: Metástasis. ILV: Invasión linfovascular. GH: Grado histológico. Nro.: Número. GC+: Ganglio centinela positivo. GC-: Ganglio centinela negativo. EC: Extracapsular. MD: Método de detección. GN: Grado nuclear. RE: Receptores de estrógeno. Macromtt: Macrometástasis.				

Tabla VIII. Factores de predicción de GnC positivos en el análisis multivariado.

geno, método de detección de la metástasis en el ganglio centinela y número de ganglios centinela positivos y negativos.¹³ Sin embargo, el grupo del Instituto Fleming²⁰ no logra validar este nomograma en un estudio realizado sobre su población de pacientes.

Barranger,¹⁴ del Hospital Tenon de París, desarrolló un score basado en las siguientes variables: tamaño tumoral, tamaño de la metástasis, proporción de ganglios centinela positivos.

Nosotros, en base a estas variables (ILV, macrometástasis y la presencia de todos los GC positivos), establecimos un score de predicción del estado del resto de la axila semejante al de otros grupos como el del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center¹³ y el del Hospital Tenon de París.¹⁴

Si bien los score elaborados logran estratificar distintos niveles de riesgo de compromiso de GnC, aún en el subgrupo de pacientes con factores de predicción más favorables (score 0 en nuestra serie), encontramos un 13,8% de axilas comprometidas, similar al 10% reportado por el grupo de Viale² y al 12% del grupo de VanZee.¹³

El trabajo publicado por Giuliano en 2011 (American College of Surgeons Oncology Group ACOSOG Z0011), demuestra igual sobrevida global en aquellas pacientes con ganglio centinela positivo (hasta dos ganglios), así hubieran o no completado el vaciamiento axilar.²¹ A pesar de esta reciente publicación, en nuestro medio continuamos indicando vaciamiento axilar en aquellas pacientes con ganglio centinela positivo. Sin embargo, en el MD Anderson a las pacientes con tumores T1/T2 con un ganglio centinela positivo que serán sometidas a cirugía conservadora y radioterapia sobre la mama, les explican que completar el vaciamiento axilar no aumentará su sobrevida.²²

El estudio IBCSG 23-01,²³ cuyos resultados todavía no han sido publicados, *randomiza* pacientes con micrometástasis, a completar o no vaciamiento axilar. En un estudio retrospectivo

recientemente publicado por el Instituto Europeo de Oncología sobre 377 pacientes con micrometástasis a las que no se les realizó linfadenectomía axilar, encontraron una baja incidencia de recurrencias axilares de 2,4% a 5 años de seguimiento, especialmente en pacientes con tumores menores a 2 cm y bajo grado histológico. Concluyen que todavía no se debería abandonar el vaciamiento axilar como tratamiento en estas pacientes.²⁴

CONCLUSIONES

Los factores independientes de compromiso de GnC son: invasión linfovascular, macrometástasis y la presencia de todos los ganglios centinela positivos.

La probabilidad de encontrar GnC positivos en el subgrupo con factores más favorables es 13,8%. Por lo que todavía continuamos indicando vaciamiento axilar en las pacientes con ganglio centinela positivo.

Hasta tanto no se tenga consenso respecto a la conducta a tomar según los grupos de riesgo y de acuerdo a los resultados obtenidos en distintos estudios de investigación recientemente presentados, estimamos que la linfadenectomía axilar debe ser considerada como tratamiento estándar siempre que el GC sea positivo.

REFERENCIAS

1. Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G, et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: A follow-up of 3548 cases. *EJC* 2009; 45: 1381-1388.
2. 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.
3. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, et al. Lymphovascular invasion enhances the prediction of nonsentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(2): 145-149.

4. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(3): 248-54.
5. Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla. *Arch Surg* 2001; 136: 688-692.
6. Rahusen FD, Torrengra H, van Diest PJ, et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001; 136: 1059-1063.
7. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. *Arch Surg* 2001; 136: 563-568.
8. Turner RR, Chu KU, Qi K, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000; 89: 574-581.
9. Cserni G, Burzykowski T, Vinh-Hung V, et al. Axillary Sentinel Node and Tumour-related Factors Associated with Non-sentinel Node Involvement in Breast Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34(9): 519-524.
10. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA, Borm GH, van Diese PJ, Adang EM, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(7): 653-63.
11. Sanjuán A, Escaramís G, Vidal-Sicart S, et al. Predicting non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement: evaluation of two scoring systems. *Breast J* 2010; 16(2): 134-140.
12. Reynolds C, Donohue JH, Grant CS, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol* 1999; 17: 1720-1726.
13. Van Zee K, Manasseh D, Bevilacqua J, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive SLN. *Ann Surg Oncol* 2003; 237: 607-13.
14. Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-SLN status in breast cancer patients with SLN involvement. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91: 113-9.
15. Beccar Varela E, McLean I, Mosto J, et al. 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. *Rev Arg Mastol* 2011; 30(108): 349-358.
16. Von Stecher F, Crimi G, Paesani F, Papparatto 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.
17. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde C, Mansel RE, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1854-1861.
18. Loza M, Loza J, Coló F, Darraidou M, Chacón M, Falco A, Macal A, Amar M, Chacón R. Micrometástasis y células tumorales aisladas en ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Experiencia del Instituto Alexander Fleming. *Rev Arg Mastol* 2011; 30(106): 26-36.
19. Maletti G, Engel MA, Habich D, Finkenstein Viegas ML, Castaño R, Gori JR. Micrometástasis en ganglio centinela axilar en cáncer de mama. Experiencia de un Hospital de Comunidad en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Rev Arg Mastol* 2011; 30(108): 302-312.
20. Darraidou M, Coló F, Loza M, Loza J, O'Connor JM, Nadal J, Amat M, Buongiorno C, Chacón R. Validación del nomograma 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. *Rev Arg Mastol* 2011; 30(108): 290-301.
21. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A randomized clinical trial. *JAM* 2011; 305(6): 569-575.
22. Catleya 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.
23. Galimberti V. International Breast Cancer Study Group Trial of sentinel node biopsy. *JCO* 2006; 24(1): 210-211.
24. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131(3): 819-825.

DEBATE

Dr. Etkin: Recordando dos porcentajes, primero hablamos de un 8% u 9% de falsos negativos; es decir, que el valor de predicción negativo baja hasta 91-92%, y hay otras publicaciones que hablan de un valor de predicción negativo hasta el 96-97%.

Dr. Isetta: Eso cuando el ganglio centinela es negativo.

Dr. Etkin: Sí, haciendo biopsia del ganglio centinela el valor de predicción negativo en otras publicaciones, esto sin ánimo de defender a ultranza, del 96-97%. A ustedes les da menos, 91-92%, si hablamos de un 7-8% de falsos negativos.

Dr. Isetta: Sí, ronda por ahí.

Dr. Etkin: Teniendo eso y teniendo un 31,9% en el cual encuentran una axila comprometida con ganglio centinela negativo, la pregunta es, ¿pudieron hacer una reflexión o se les ocurre pensar que hay una sobreindicación respecto del tamaño tumoral?, situación histopatológica, como en algunos casos que vi de multicentricidad. No hay una sobreindicación por el tamaño de hasta 5 cm en algunos casos que dan una sensación de fracaso del método.

Dr. Isetta: Lo que pasa es que estoy hablando sobre ganglio centinela positivo.

Dr. Etkin: Que tengan un valor de predicción negativo tan bajo respecto de otras publicaciones y tengan 8-9% de falsos negativos, que han sido positivos después, ¿quizás no estaría sobreindicado el procedimiento? Que parece aparentemente no es tan válido.

Dr. Isetta: No, quizás no se entendió algo, porque no estoy hablando de falsos negativos de los nuestros; estamos hablando en la introducción de que con ganglio centinela negativo no se realiza linfadenectomía axilar, aceptando en general, un falso negativo del método del 8% al 11%, pero es un falso negativo del método. Lo que nosotros estamos viendo acá es ¿qué pasa cuando tengo el ganglio centinela positivo?, sea células aisladas, micrometástasis o macrometástasis.

Dr. Novelli: Evidentemente estamos tratando de encontrar la forma de evitar el vaciamiento axilar con algún método, pero todavía no lo hay. De los parámetros que ustedes tienen hay dos que merecen una biopsia diferida; es decir, la invasión linfovascular y la micrometástasis de-

tectada por hematoxilina-eosina. Por lo tanto, sería interesante promover un trabajo prospectivo donde se *randomizara* de alguna manera con algún valor del ganglio centinela en congelación.

Dr. Isetta: Es cierto, lo que estamos evaluando tiene esos valores, que es lo que ocurre en el después, en el diferido. Pero obviamente esos datos en la congelación no se dan, terminan diciéndonos positivos o negativos.

Dr. Dávalos Michel: Quiero felicitarlo por el trabajo, que es muy bueno. Ustedes dicen que en el mejor de los casos tienen un 13% de axila positiva. Probablemente ese número que parece un poco alto, tal vez pueda ser por el pequeño número de casos que todavía tienen. La reflexión es que si nosotros seguimos haciendo ganglios centinela y aceptamos un 9% de falsos negativos, el ganglio centinela cuando da negativo, y seguimos sin hacer linfadenectomía axilar, y creemos en ese 9% ¿por qué aceptamos ese 13% y hacemos linfadenectomía y no creemos en el otro 87% que no van a tener nada?

Dr. Isetta: Probablemente lo que pasa que en los que tal vez no vayan a tener nada, me queda ese tal vez, y en los otros estoy seguro que en ese 13-14% le estoy dejando ganglios comprometidos puestos. Puede ser esa la idea de por qué no le creo o le creo a una cosa o la otra. No sé si queda respondido.

Dr. Dávalos Michel: Pero en el ganglio centinela negativo, sabemos que un 9% estamos dejando probablemente. Entonces, la cuestión filosófica viene por ahí, ¿qué porcentaje tenemos que aceptar para dejar de hacer una cosa y empezar a hacer una cosa distinta? Ustedes con un 8% o 9% de falsos negativos no hacen linfadenectomía; y con un 13% que encontraron, se hace linfadenectomía. ¿Cuál sería el punto de corte para dejar de hacer una cosa nueva o seguir haciendo algo distinto?

Dr. Isetta: En este momento yo no le puedo responder. Creo que tal vez aquí hace falta más trabajos o un consenso finalmente en base

a toda otra serie de trabajos que actualmente están presentándose en el mundo que dicen no hacer linfadenectomía. Creo que tenemos que llegar de alguna manera a un consenso para dejar de hacer algo que conocemos como estándar, para embarcarnos en este otro tema de no hacer más la linfadenectomía en ese caso.

Dr. Urrutia: Yo creo que otro tema importante también es, incluso esto como comentario y pregunta, ver si ustedes tienen respuesta. Muchas veces lo conflictivo es cuando tenemos un ganglio centinela negativo en la citología y positivo en la diferida, salvo que sea una micrometástasis, ustedes tienen la evaluación, que es un 22% de posibilidad. ¿Cuáles podrían ser los elementos a tener en cuenta para no tener que reoperar a esa paciente y vaciarle la axila? O sea, si tuviésemos elementos importantes para decir, está bien, el que me dijeron que era negativo a la postre resultó positivo. Pero ya sea que era un T1A, que tuviera un grado histológico bajo o que no había invasión linfoplasmocitaria, no le vació la axila, porque las posibilidades que tenga axila positiva son pocas. No sé si se entendió cuál es el comentario y cuál es la duda, acá seguimos con la misma duda, salvo una micrometástasis. Inclusive yo no tenía datos tan altos de que hay un 22%; uno de los trabajos que presentó tenía un 22% de más ganglios positivos cuando tenías micrometástasis.

Dr. Isetta: Sí, hay uno de los trabajos que aparece eso.

Dr. Urrutia: Es un paquete un 22%; o sea, ya inclusive con micrometástasis tendríamos que reoperar a la paciente.

Dr. Isetta: El tema es que gran parte de lo que aquí nos aparece, es cuando tengo el estudio del ganglio diferido e inclusive si se quiere, el estudio del tumor diferido. La biopsia por congelación seguramente no me aporta tantos datos como para poder decidir en el momento si hago o no un vaciamiento. Eso también es otro

tema, la posibilidad de una reoperación o de volver nuevamente a quirófano en forma diferida.

Dr. Castaño: Una pequeña reflexión que no hace tanto al trabajo, pero sí a los comentarios. Eso de que tendríamos que reoperarlo también es discutible, porque si bien el falso negativo del centinela ronda entre el 5-9%, las recurrencias ganglionares axilares en los centinela negativos no son del 5-9% sino que no alcanza al 1,5% y en las micrometástasis, aún ese trabajo que tiene un 22% de micrometástasis en centinela, la recurrencia clínica de la paciente con micrometástasis es menor aún que el centinela negativo. O sea, que eso que tenemos que hacer el vaciamiento axilar, lo tenemos que discutir, porque los impactos en sobrevida y en recurrencia clínica no se han modificado en nada; pero no es el objetivo del trabajo, es una reflexión que no tiene nada que ver con esto, pero hace al comentario de que tenemos que operar, sobre todo porque hay médicos jóvenes que están participando del curso anual y pueden llegar a la conclusión por ahí de que esto puede llegar a modificar o tener impacto en recurrencias locales o en sobrevida final, cosa que hasta el momento no se ha demostrado.

Dr. Urrutia: Pero el problema es si tiene una metástasis de más de 2 mm. Si tuviéramos elementos de juicio, aparte de saber que ya tenemos 2 mm de metástasis, para no tener que reoperar a la paciente, sería un tema interesante.

Dr. Isetta: Yo creo que, inclusive la presentación de nuestro trabajo, es la inquietud nuestra por encontrar respuestas donde todavía no las tenemos. Viendo trabajos presentados aquí, evidentemente somos muchos los que tenemos esta inquietud y creo que tenemos que seguir buscando y tal vez hacer un consenso de hasta dónde continuamos entonces, en qué casos; quizás ir seleccionando en qué casos empezar a decir el vaciamiento axilar no lo hacemos más.