

Ganglio centinela positivo sin linfadenectomía axilar: aplicabilidad de las nuevas guías internacionales

Carolina R. Ponce, María M. Maino,* Verónica Y. Fabiano,* Carlos M. Loza,* Carina L. Castro,** Mora Amat,*** Daniel C. Mysler,**** María V. Costanzo,***** Adrián A. Nervo,***** Federico A. Coló,* José B. Loza,* Reinaldo Chacón******

RESUMEN

Introducción

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama se ha vuelto cada vez menos agresivo en los últimos años. Actualmente, sobre la base de nuevos estudios, se ha propuesto omitir la linfadenectomía axilar en pacientes seleccionadas con Ganglio Centinela Positivo (GC+).

Objetivos

Evaluar retrospectivamente el estado axilar de las pacientes intervenidas quirúrgicamente en nuestro centro que actualmente serían candidatas a evitar la linfadenectomía axilar.

Calcular qué porcentaje de nuestra población representan estas pacientes.

Analizar la aplicabilidad de las recomendaciones internacionales en nuestro medio.

Material y método

Evaluación retrospectiva de pacientes con tumores T1-2, axila clínicamente negativa, sometidas a cirugía conservadora y Biopsia de Ganglio Centinela (BGC), que presentaron hasta 2 GC+, entre enero de 2006 y abril de 2016.

*Servicio de Mastología, Instituto Alexander Fleming.

**Sección Patología Mamaria, Hospital Rivadavia.

***Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Alexander Fleming.

****Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Instituto Alexander Fleming.

*****Servicio de Oncología, Instituto Alexander Fleming.

Correo electrónico de contacto:
carolinarponce@hotmail.com

Resultados

El subgrupo analizado corresponde al 11,98% de nuestras pacientes.

El 29,21% presentó Ganglios No Centinela (GNC) metastásicos; entre ellas, el 73,08% presentó entre 1 y 2 GNC+. Es decir, el 7,86% de la población analizada presentó enfermedad en más de 2 GNC.

Nuestra población presenta similares características que las de trabajos internacionales.

Conclusiones

Las nuevas guías son aplicables en un porcentaje limitado de pacientes con cáncer de mama. En este grupo seleccionado, la probabilidad de enfermedad extensa en la axila es baja.

Las similitudes entre nuestra población y la de ensayos internacionales permitirían aplicar los resultados en nuestro medio.

Palabras clave

Cáncer de mama. Cirugía axilar. Ganglio Centinela Positivo. Linfadenectomía axilar. ZO011. Recidiva axilar.

SUMMARY

Introduction

Surgical treatment of breast cancer has become progressively less aggressive over the years. Currently, based on new studies, it has been proposed to omit axillary lymph node dissection in selected patients with SLN+.

Objectives

To evaluate, retrospectively, in our center, the axillary status among patients who currently would be candidates to avoid axillary lymph node dissection.

Calculate the proportion of our population represented by these patients.

Analyze the applicability of international recommendations in our population.

Materials and method

From January 2006 to April 2016, patients with T1-2 tumors, clinically negative axillary lymph nodes, undergoing conservative surgery and sen-

tinel lymph node dissection (SLND) with up to 2 SLN+, were retrospectively evaluated.

Results

The subgroup analyzed represents 11,98% of our patients. 29,21% had metastatic non-sentinel lymph nodes (nSLN). 73,08% had between 1 and 2 nSLN+. It means, 7,86% of the evaluated population had more than 2 metastatic nSLN.

Our population has similar characteristics as those of international trials.

Conclusions

The new guidelines are applicable to a limited percentage of breast cancer patients. In this selected group, the probability of extensive disease in the axilla is low.

Because of the similarities between our population and international trials, the results of those trials may apply to our patients.

Key words

Breast cancer. Axillary surgery. Lymph node positive. Axillary lymph node dissection. Z0011. Axillary recurrence.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de los años, el manejo quirúrgico del cáncer de mama primario (CM) ha evolucionado hacia una tendencia cada vez más conservadora, con la consecuente disminución de la morbilidad. Actualmente la cirugía conservadora (CC) con márgenes libres es el procedimiento más aplicado en las pacientes con cáncer de mama temprano, dejando atrás el concepto de la necesidad de conductas quirúrgicas radicales para el manejo adecuado de la enfermedad. Estos cambios han sido posibles gracias a múltiples factores: la producción de evidencia científica, que ha demostrado la seguridad de los procedimientos más conservadores; la extensión del uso de mamografía como método de tamizaje, que ha contribuido al diagnóstico temprano; y la introducción de tratamientos adyuvantes.

La linfadenectomía axilar (LA) ha sido considerada un componente esencial del tratamiento y estadificación del cáncer de mama, pero, a su vez, está asociada a efectos indeseables en el corto y largo plazo. Debido a esto, mucho esfuerzo se ha puesto en identificar correctamente a la población que realmente se vería beneficiada con esta intervención.

A partir del trabajo NSABP B-04,¹ se generaron ensayos como el de Veronesi,² el NSABP B-32³ y ALMANAC,⁴ entre otros, y en la Argentina, el trabajo prospectivo de Loza y colaboradores,⁵ dando paso a la instauración de la biopsia de ganglio centinela (BGC) como práctica estándar en la paciente con axila clínicamente negativa. La conducta convencional frente a un ganglio centinela (GC) positivo fue siempre la linfadenectomía axilar, hasta que la presentación de las conclusiones del ACOSOG Z0011,⁶ a fines de 2010, reforzadas luego por los resultados preliminares del IBCSG 23-01,⁷ llevaron a omitir la linfadenectomía axilar (LA) en pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela. La controversia no ha cesado, generando más trabajos científicos y modificaciones en la conducta sobre la axila.

La Sociedad Americana de Cirujanos de Mama (ASBRS).⁸ desde 2011, considera la posibilidad de evitar la LA en pacientes seleccionadas con GC positivo. En la misma línea, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)⁹ y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁰ en sus guías actuales recomiendan no realizar LA si se cumple la totalidad de los siguientes criterios: cáncer de mama primario T1-2, tratado con CC, seguida de radioterapia del volumen mamario y con hasta 2 GC positivos.

Esta recomendación está basada, principalmente, en la información obtenida del ACOSOG Z0011.⁶ En dicho estudio, 813 pacientes con tumores T1-2, con axila clínicamente negativa, que fueron sometidas a CC con plan de irradiación del volumen mamario y presentaron hasta 2 GC positivos, sin extensión extranodal, fueron aleatorizadas a LA *versus* no LA. Los resultados entre las dos ramas, en un seguimiento a 6,3 años, fueron equivalentes para: recaída axilar -0,5% *versus* 0,9%; recaída mamaria -3,6% *versus* 1,9%; sobrevida libre de enfermedad (SLE) -82,2% *versus* 83,8% y sobrevida global (SG): -91,9% *versus* 92,5%. En la más reciente reunión de ASCO (junio de 2016), se presentó una actualización con un seguimiento a 10 años sin diferencia estadísticamente significativa en recurrencia local ($p=0.11$) o regional ($p=0.45$); se registraron solo 2 recurrencias ganglionares en el grupo de LA y 5 en el de GC; la sobrevida sin recaída locorregional a 10 años fue de 93,2% para LA *versus* 94,1% para GC solo ($p=0.36$); la SG y la SLE a 10 años fueron de 83,6% y 78,3% *versus* 86,3% y 80,3%, respectivamente ($p=0.40$ y $p=0.30$).¹¹ De esta manera, los nuevos resultados a largo plazo apoyan la conclusión inicial del trabajo: la realización de BGC permite obtener resultados no inferiores a la LA en la población estudiada.

OBJETIVOS

1. Evaluar retrospectivamente el estado axilar por anatomía patológica de pacientes intervenidas quirúrgicamente, que actualmente serían candidatas a evitar la LA según las guías internacionales más recientes.

2. Calcular porcentaje de nuestra población de pacientes con CM que se vería alcanzada por la implementación de estas guías.
3. Analizar la aplicabilidad de las recomendaciones internacionales a nuestras pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una evaluación retrospectiva de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama primario intervenidas quirúrgicamente en el Instituto Alexander Fleming (IAF) en un período comprendido entre enero de 2006 y abril de 2016.

Los criterios de selección fueron: sexo femenino; mayores de 18 años de edad; tumores T1-2, axila clínicamente negativa, a las que se les realizó CC y BGC, que presentaron 1 o 2 GC positivos sin ruptura capsular y se les indicó radioterapia de volumen mamario. Se excluyeron pacientes embarazadas o en período de lactancia y pacientes que realizaron quimioterapia neoadyuvante.

Todas las pacientes fueron evaluadas por los Servicios de Mastología y Oncología Clínica en distintos puntos de su proceso diagnóstico y terapéutico y presentadas en el Comité Interdisciplinario de Tumores de mama del IAF.

Se realizó un análisis retrospectivo de las distintas variables a evaluar en este subgrupo de pacientes. Para el análisis estadístico se utilizó el programa EpiInfo™7.1.4.0.

Evaluación prequirúrgica. En todas las pacientes se realizó evaluación del estado axilar por examen físico y, en algunos casos, adicionalmente por ecografía.

Cirugía. El procedimiento quirúrgico conservador (cuadrantectomía o tumorectomía) fue realizado por alguno de los 3 mastólogos del equipo. En los casos de tumor no palpable, se realizó marcación prequirúrgica con carbón bajo guía estereotáxica o ecográfica. Las pacientes con axila clínicamente positiva o que fueron estudiadas por punción ganglionar con resultado positivo fueron directamente a LA. Aquellas pacientes con axila clínicamente negativa o con estudio por punción negativo fueron sometidas a BGC.

Técnica de ganglio centinela. Para la identificación del GC se utilizó técnica combinada con tecnecio 99 y azul patente al 3%. Entre 24 y 2 horas previas a la cirugía, se inyectan entre 1 a 3 ml de gelatina de colágeno bovino o albúmina coloidal conteniendo 0,2 a 3 mCi (7,4 a 111,0 MBq) de Tc 99, luego de lo cual se realiza identificación del GC por linfocentellografía.

En el acto quirúrgico, se inyecta 1 a 3 ml de azul patente al 3%, seguido de masaje mamario. Para la inyección de ambos identificadores, se utiliza la vía subareolar o periareolar. Para la identificación intraoperatoria del GC, se utiliza sonda manual detectora de emisión gamma. Los focos emisores fuera de la axila no fueron sometidos a biopsia rutinariamente. Se consideró como GC a todo ganglio teñido de azul y/o con radioactividad aumentada y/o con aferentes linfáticos azules y/o a aquellos considerados sospechosos a la exploración digital.

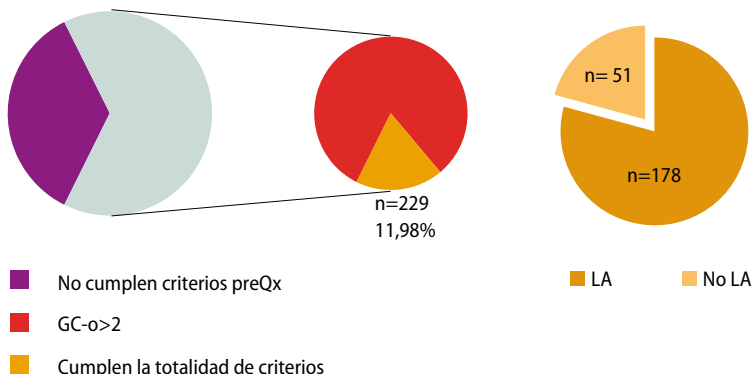
Estudio anatomopatológico. Para el estudio intraquirúrgico, los GC se seccionaron en su totalidad en cortes paralelos cada 2 mm perpendiculares al eje mayor, realizándose improntas citológicas de todas las caras, con fijación en alcohol 96° y coloración con azul de toluidina. Luego del examen microscópico de las preparaciones obtenidas, todos los tejidos fueron fijados en formol. Para el estudio diferido, los GC fueron incluidos en su totalidad en tacos de parafina, realizándose cortes semiseriados de cada uno de los tacos, seguido de tinción con hematoxilina-eosina. Se definió como macrometástasis al volumen tumoral >2 mm; como micrometástasis al volumen mayor a 200 células o 0,2 mm pero ≤ 2 mm; y como células tumorales aisladas (ITC) a la carga tumoral ≤ 200 células o ≤ 2 mm, de acuerdo con la clasificación del American Joint Committee on Cancer. Si el GC fue informado como positivo en el estudio anatomopatológico intraoperatorio, se completó la LA en el mismo acto quirúrgico. Si el GC fue positivo en el estudio anatomopatológico diferido, la LA se completó en un segundo tiempo, excepto en pacientes con ITC y, a partir de 2011, tampoco en el caso de micrometástasis.^{12, 13, 14}

Radioterapia. Se realizó radioterapia convencional o radioterapia tridimensional conformada, administrada con alguno de los 2 aceleradores lineales con electrones (ALE) 6 Mev de la institución, en dos planos tangenciales. La dosis estándar sobre el volumen mamario fue de 50 Gy distribuidos en 28 dosis de 1,8 cGy o 25 dosis de 2 cGy. La dosis para el *boost*, cuando estuvo indicado, fue de entre 10 y 18 Gy. Las pacientes realizaron previamente: simulación, determinación del isocentro, tatuajes de posicionamiento, radiografías ortogonales de campos tangenciales, TAC en posición de tratamiento, planificación tridimensional, análisis de homogeneidad en la cobertura de isodosis y protección de órganos de riesgo. Durante el tratamiento, se realizaron controles semanales para evaluar toxicidad.

RESULTADOS

En el período comprendido entre enero de 2006 y abril de 2016, se registraron 1.910 cirugías por CM en el IAF. Entre ellas, fueron seleccionadas pacientes que presentaron tumores T1-2, sin tratamiento neoadyuvante previo, a las que se les realizó a CC y BGC, obteniéndose 1.237 pacientes.

Gráfico 1. Distribución de pacientes



Se excluyeron 966 pacientes (78,1%) con GC- y otras 10 pacientes (0,8%) en las cuales el GC no fue identificado. Entre las pacientes con GC+, 229 presentaron 1 o 2 ganglios positivos, sin ruptura capsular. Este número, obtenido luego de aplicar todos los criterios de selección, representa el 11,98% del total de pacientes intervenidas quirúrgicamente en el lapso de tiempo definido. En 51 de estas pacientes no se completó LA, dejando así un total de 178 pacientes para el presente análisis. (Gráfico 1)

Características de la población

La media de edad fue 54,8 años (SD ±12,08; rango 31-88). El 61,80% (n=110) de las pacientes eran postmenopáusicas. El 85,39% (n=152) de las pacientes presentaron tumor palpable con un tamaño tumoral promedio de 2,08 cm (rango: 0,1-5 cm); 1,14% (n=2) eran T1mic; 1,69% (n=3) T1a; 12,37% (n=22) T1b; 44,91% (n=80) T1c y 39,89% (n=71) T2. (Gráfico 2)

El subtipo histológico más frecuente fue el ductal, presente en el 85,96% (n=153), seguido del lobulillar en el 8,99% (n=16) y ductolobulillar en el 3,37% (n=6); otros subtipos representaron solo el 1,68%.

Gráfico 2. Tamaño tumoral

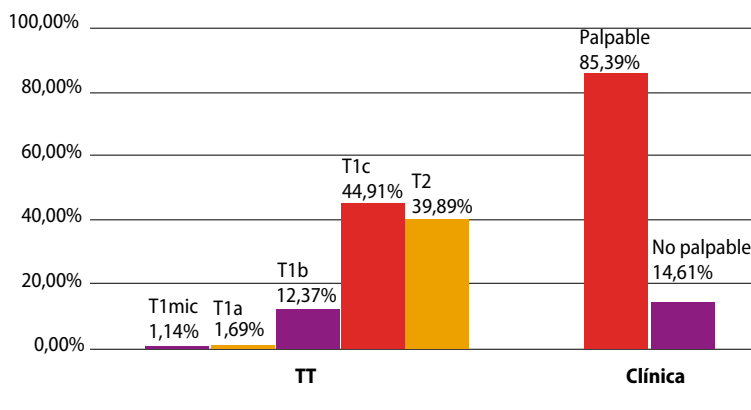
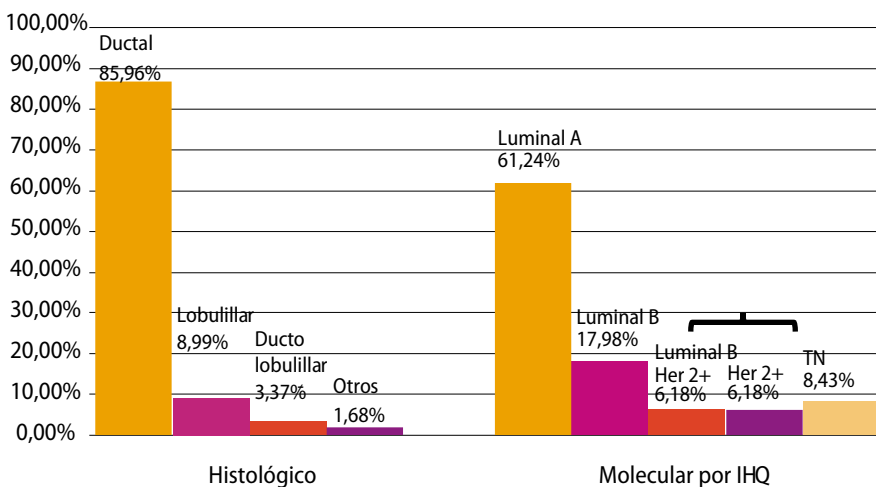


Gráfico 3. Subtipo tumoral



En cuanto al subtipo molecular definido por IHQ: Luminal A 61,24% (n=109); Luminal B 17,98% (n=32); Luminal B HER2+ 6,18% (n=11); HER2+ 6,18% (n=11); Triple negativo 8,43% (n=15). (Gráfico3)

Ganglio centinela

El promedio de GC extraídos fue de 2,03 (SD ±1,12). El 83,15% (IC 95%: 76,82-88,33%) (n=148) presentó 1 GC positivo y el 16,85% (IC 95%: 11,67-23,18%) (n=30) 2 ganglios centinela positivos (Tabla I). ITC 3,93%; micro-metástasis: 15,73%; macrometástasis: 80,34%. (Tabla II)

Tabla I. Número de ganglios centinela positivos (GC+)

N GC+	n	%	ic 95%
1	148	83,15	76,82 - 88,33
2	30	16,85	11,67 - 23,18

Tabla II. Distribución por tamaño de metástasis

ITC	7	3,93%
Micromts	28	15,73%

Tabla III. Estado de ganglios no centinela (Gnc)

Estado de Gnc	Pacientes (n)	%	ic 95%
Negativos	126	70,79%	63,52% - 77,35%
Positivos	52	29,21%	22,65% - 36,48%
Total	178	100,00%	

Tabla IV. Estado de ganglios no centinela (Gnc) por tamaño de metástasis (mts) en ganglio centinela (GC)

Tamaño mts	Gnc Negativos	Gnc Positivos	Total
ITC	7	0	7
	100,00%	0,00%	100,00%
Micrometástasis	24	4	28
	85,71%	14,29%	100,00%
Macrometástasis	95	48	143
	66,43%	33,57%	100,00%
Total	126	52	178
	70,79%	29,21%	100,00%

Linfadenectomía axilar

En el vaciamiento axilar, la media de ganglios extraídos fue de 11,10 ganglios (rango 5-26). El 29,21% (n=52) de las pacientes presentó ganglios no centinela (Gnc) comprometidos. (Tabla III)

Evaluando el compromiso de Gnc según el tamaño de las metástasis presentes en los GC, se observa que ningún caso de ITC en el GC presentó metástasis en los Gnc; el 14,29% (n=4) de GC con micrometástasis y el 33,57% (n=48) de GC con macrometástasis presentaron extensión de la enfermedad a otros ganglios axilares. (Tabla IV)

Estratificando el estado de los Gnc de acuerdo con el tamaño tumoral, tanto en los casos de Tmic como en los de T1a no se presentaron Gnc positivos, mientras que en los casos de T1b, T1c y T2 los Gnc se encontraban comprometidos en un 18,18%; 30% y 33,8% respectivamente. (Tabla V y Gráfico 4)

Tabla V. Estado de los ganglios no centinela (Gnc) por tamaño tumoral

T	Gnc Negativos	Gnc Positivos	Total
Tmic	2	0	2
	100,00%	0,00%	100,00%
1a	3	0	3
	100,00%	0,00%	100,00%
1b	18	4	22
	81,82%	18,18%	100,00%
1c	56	24	80
	70,00%	30,00%	100,00%
2	47	24	71
	66,20%	33,80%	100,00%
Total	126	52	178
	70,79%	29,21%	100,00%

Gráfico 4. Ganglios no centinela positivos (Gnc+) por tamaño tumoral

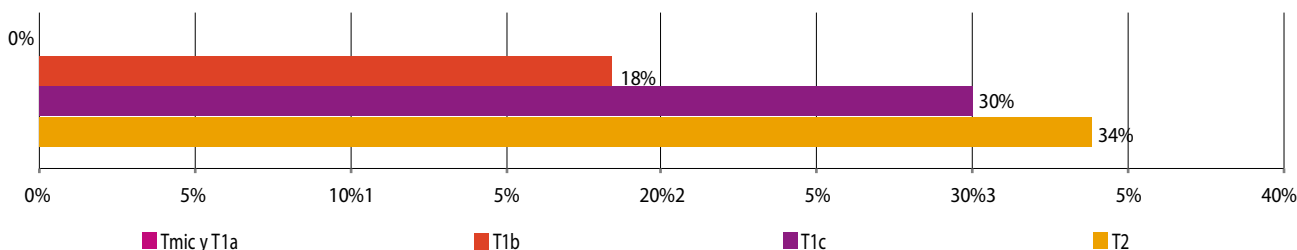


Tabla VI. Número de ganglios no centinela positivos (Gnc+)

n Gnc positivos	Pacientes (n)	Pacientes con Gnc+ %	IC 95%		Total de pacientes %
1	28	53,85%	39,47%	67,77%	15,73%
2	10	19,23%	9,63%	32,53%	5,62%
3	3	5,77%	1,21%	15,95%	1,69%
4	2	3,85%	0,47%	13,21%	1,12%
5	1	1,92%	0,05%	10,26%	0,56%
6	4	7,69%	2,14%	18,54%	2,25%
7	2	3,85%	0,47%	13,21%	1,12%
8	2	3,85%	0,47%	13,21%	1,12%
Total	52	100,00%			

Al observar la distribución del número de Gnc comprometidos, el 73,08% presenta 1 o 2 ganglios positivos y el 26,92% restante entre 3 y 8 Gnc positivos. Estos números representan, respectivamente, el 21,35% y el 7,86% del total de las 178 pacientes analizadas. (Tabla VI y Gráfico 5)

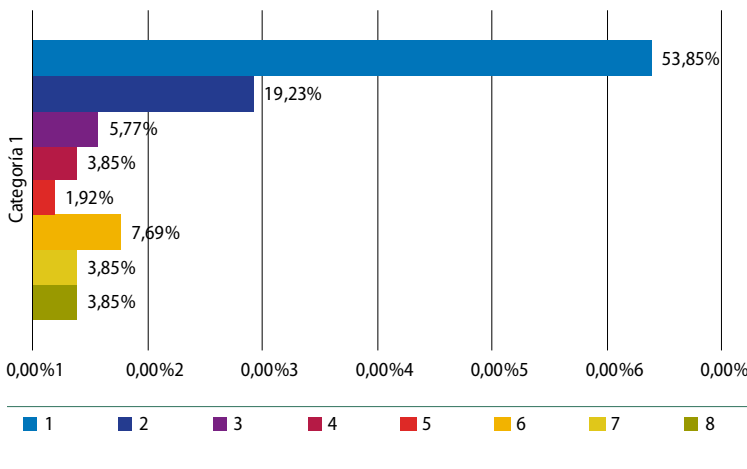
Pacientes que no realizaron LA

De 229 pacientes que cumplían los criterios de selección, 51 no completaron LA: 42 de ellas por presentar ITC y micrometástasis; 6 presentaron diagnóstico de GC+ en diferido y decidieron no someterse a una segunda cirugía; en 3 pacientes se omitió LA por edad.

Este subgrupo de pacientes presentaba las siguientes características: media de edad 55,23 años (rango 31-86); tamaño tumoral promedio 1,94 cm; subtipo histológico ductal 66,67% (n=34), lobulillar 15,69% (n=8), ductolobulillar 9,8% (n=5) y otros 7,84% (n=4). En cuanto al subtipo molecular definido por IHC: Luminal A 58,82% (n=30); Luminal B 23,53% (n=12); Luminal B HER2+ 3,92% (n=2); HER2+ 1,96% (n=1) y Triple negativo 11,76% (n=6). El promedio de GC extraídos fue de 2,43 (SD ±1,66). El 90,20% (n=46) presentó 1 GC positivo y el 9,80% (n=5) 2 GC positivos. Presentó ITC el 33,33% (n=17), micrometástasis el 49,02% (n=25) y macrometástasis el 17,65% (n=9).

La media de seguimiento para 44 pacientes (7 sin registro) fue de 39 meses (rango 1-121), identificándose 1 sola recidiva axilar (2,27%) a los 25 meses en una paciente que presentó micrometástasis en el GC. Durante el seguimiento, 2 pacientes (4,54%) presentaron metástasis a distancia: 1 paciente con micrometástasis en el GC presentó lesiones a nivel cerebral y óseo a los 4 meses, y otra paciente que presentó ITC en el GC, con lesiones óseas a los 34 meses de seguimiento.

Gráfico 5. Número de ganglios no centinela positivos (Gnc+)



DISCUSIÓN

El presente trabajo fue diseñado con el objetivo de evaluar retrospectivamente al subgrupo de nuestra población de pacientes con ganglio centinela positivo que, según guías internacionales actuales, serían candidatas a omitir la linfadenectomía axilar. Este subgrupo representa el 11,98% del total de nuestras pacientes intervenidas quirúrgicamente por cáncer de mama en el período analizado, porcentaje que es concordante con los de otras publicaciones.^{15, 16, 17} Se trata, entonces, de un grupo minoritario de pacientes con cáncer de mama, a expensas de limitantes criterios de inclusión y especialmente de la baja tasa de GC positivos dentro de este subgrupo.

Del total de las pacientes evaluadas, el 29,21% presentó Gnc positivos, un número un poco más elevado que el de otras publicaciones con poblaciones similares, probablemente relacionado con un tamaño tumoral ligeramente mayor y con la omisión de LA en micrometástasis e ITC desde 2011 en nuestro estudio. En la literatura el compromiso de Gnc al presentarse GC+ varía entre un 40 y un 60%,^{18, 19} siendo de alrededor del 10% si se trata solo de ITC en el GC y de un 20 a 35% en caso de micrometástasis.²⁰ Es decir que el porcentaje de compromiso de Gnc en el grupo de pacientes de nuestro estudio es comparable al esperado en caso de micrometástasis en la población general con cáncer de mama candidata a realizar biopsia de ganglio centinela, pacientes en las que en la actualidad no se completa la linfadenectomía axilar. De las pacientes con Gnc positivos, menos de la tercera parte (26,93%) presentó más de 2 Gnc comprometidos. Esto quiere decir que el 92,14% de las pacientes no presentó enfermedad ganglionar más allá de los GC o que esta se extendió hasta un máximo de 2 Gnc.

A modo referencial, analizamos al grupo de 51 pacientes que no completaron la linfadenectomía axilar, de las cuales 44 presentaron un seguimiento promedio de 39 meses. Entre ellas, 1 sola paciente (2,27%) presentó recaída axilar y otras 2 (4,54%) presentaron metástasis a distancia dentro de esa media de seguimiento de 39 meses. En los tres casos, el compromiso axilar inicial se trató de ITC o micrometástasis.

El manejo quirúrgico de la axila en cáncer de mama basado en el paradigma de la necesidad de remoción completa de cualquier grado de enfermedad residual a ese nivel ha evolucionado de manera significativa y constante durante las últimas décadas.

EL NSABP B-04,¹ hace ya 40 años, mostró que la linfadenectomía o la radioterapia axilar no mejoraban los resultados a largo plazo para pacientes con axila clínicamente negativa, sin evidencia de diferencias significativas en la sobrevida entre las 3 ramas de pacientes. Estos resultados se mantienen incluso en el seguimiento a 25 años.²¹ Cerca del 40% de las

pacientes a las que se les realizó mastectomía radical presentó enfermedad axilar. Por tratarse de un ensayo aleatorizado, podemos asumir que entre las pacientes sometidas a mastectomía solamente un porcentaje similar de pacientes también presentaba compromiso axilar. Menos de la mitad –1 de cada 2,2 pacientes– que se estima tenían enfermedad axilar tuvo recaída ganglionar, en una población que presentaba tumores grandes, sin radioterapia ni tratamiento adyuvante sistémico de ningún tipo. Esta información, junto a la de muchas investigaciones posteriores, sugiere que la enfermedad remanente axilar no aumenta significativamente la tasa de recurrencia a distancia o la muerte específica por cáncer de mama.^{22, 23, 24}

En trabajos más recientes, como el IBCSG 23-01⁷ y el NSABP B-32,³ la recurrencia axilar observada es considerablemente menor –1 cada 13 o 14 pacientes con enfermedad residual ganglionar– lo que puede relacionarse con un menor tamaño tumoral, menor compromiso axilar y, muy probablemente, al uso de radioterapia y quimioterapia en más del 70% de las pacientes.

En el ACOSOG Z0011,⁶ la tasa de recurrencia es aún menor –1 cada 30 pacientes con enfermedad axilar–, coincidente con el elevado porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento adyuvante.

Otra evidencia de la LA como sobretratamiento ha sido provista por los resultados a largo plazo del ensayo INT09/98,²⁵ en el que se reclutaron pacientes con enfermedad clínicamente T1N0, aleatorizadas a cirugía conservadora con o sin LA, en todo los casos seguida de radioterapia mamaria solamente. Se evaluaron 517 pacientes, que, luego de un seguimiento de casi 11 años, no mostraron diferencias en cuanto a sobrevida global o sobrevida libre de enfermedad entre ambas ramas. En la práctica actual, la BGC tiene una tasa de falsos negativos de alrededor del 5%, con un porcentaje muy inferior de recurrencia axilar, sugiriendo también que la enfermedad axilar oculta no necesariamente conducirá a enfermedad clínica o afecte la sobrevida.

Una de las principales críticas al ACOSOG Z0011 está vinculada al “perfil de bajo riesgo” de las pacientes incluidas en el estudio, en cuanto a tamaño tumoral, edad de las pacientes, positividad de receptores hormonales, entre otras características. En nuestro análisis, aplicando los criterios de selección de manera retrospectiva, obtuvimos una población con similar perfil, lo que indica que no se trataría de un sesgo de selección *a priori*, sino que los criterios de inclusión circunscriben a una población de bajo riesgo en sí misma.

La Tabla VII muestra una comparación de las principales características de las pacientes, de los tumores, tipo de cirugía y compromiso axilar, en nuestro análisis y en los principales trabajos citados. Las similitudes

Tabla VII. Comparación con otros trabajos

	Nuestro	NSABP 04	Z0011	IBCSG 23-01	INT 09
Núm. de pacientes	178	344	425	467	245
TNM clínico	T1-2N0M0	operable M0	T1-2N0M0	T1-2N0M0	T1N0
TT (cm)	2,08	3,3	1,6	<2	1,4
Cirugía	CC+BGC+LA	TM	CC+BGC	M o CC+BGC	CC
Edad (años)	54,8	56,4	54	54	52,5
Ductal (%)	85,96	78,40	84	NE	77,60
Lobulillar (%)	8,99	7,10	8,50	NE	13,10
Otros (%)	5,05	14,50	7,50	NE	9,40
Receptores + (%)	85,40	NE	82,50	90	86,50
N GC	2,03	NR	2	1	NR
1GC+ (%)	83,15	-	73,04	96	-
2GC+ (%)	16,85	-	18,63	4	-
Micro e ITC (%)	19,66	-	44,60	98	-
Macro (%)	80,34	-	55,40	2	-
Promedio Gnc	11,04	-	17*	21*	20*
Compromiso de Gnc (%)	29,21	40*	27,3*	13*	28,7*

*Nota: Dato obtenido de la rama de LA.

observadas entre las poblaciones permitirían considerar aplicables a nuestro medio, los resultados obtenidos en los mencionados trabajos.

Las limitaciones de nuestro estudio radican principalmente en que se trata de un análisis retrospectivo, con un reducido número de pacientes, obtenido luego de aplicarse los criterios de selección, y en que no se trata de un estudio comparativo. Es por ello que no podemos sacar conclusiones directas respecto del pronóstico y seguridad de la aplicación de la práctica.

CONCLUSIONES

Actualmente la omisión de la linfadenectomía axilar luego de GC+ está dirigida a una población de-

limitada por los estrictos criterios de selección, con bajo riesgo de presentar una importante carga de enfermedad axilar. En nuestro análisis, esta población seleccionada, representa un 11,98% del total de pacientes con cáncer de mama intervenidas quirúrgicamente, en el Instituto Alexander Fleming.

El 70,79% de las pacientes de este subgrupo no presentó compromiso ganglionar axilar más allá del ganglio centinela, y este número aumenta al 92,14% si incluimos a pacientes con hasta un máximo de 2 ganglios no centinela comprometidos.

No contamos con ensayos clínicos originados en nuestra región que evalúen resultados de dicha práctica a mediano y largo plazo, pero la información obtenida en el presente trabajo sugiere que las cifras de publicaciones internacionales serían extensibles a nuestra población. No obstante, con la información actual, la decisión de no realizar LA no puede ser aislada de otros patrones de tratamiento, como la quimioterapia y la radioterapia, ya que de ser usadas de manera más selectiva, las implicaciones de dejar enfermedad residual en la axila podrían variar. De la misma manera, no se cuenta con información suficiente para generalizar los hallazgos hacia otras poblaciones de pacientes con cáncer de mama, por lo que se requieren otros estudios para obtener conclusiones definitivas al respecto.

REFERENCIAS

1. Fisher B, Montague E, Redmond C, Barton B, Borland D, Fisher ER, Deutsch M, Schwarz G, Margolese R, Donegan W *et al.* Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 1977 Jun; 39 (6 Suppl): 2827-2839.
2. Veronesi U, Paganelli G, Viale G *et al.* Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 368-73.
3. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB *et al.* Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927-33.
4. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M *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: 599-609.
5. Loza J, Coló F, Maciel A y col. Biopsia del ganglio centinela negativo sin linfoadenectomía axilar posterior en pacientes con cáncer de mama. Estudio observacional prospectivo. *Rev Arg Mast* 2004; 78: 26-36.
6. Armando Giuliano, Linda McCall, Peter Beitsch *et al.* Locoregional Recurrence after Sentinel Lymph Node Dissection with or without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. *Annals of Surgery*. 2010; 252: 426-433.
7. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S *et al.* IBCSG 23-01 randomized controlled trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases. *The Lancet Oncology* 2013; 14 (4): 297-305.
8. American Society of Breast Surgeons. Position Statement on Management of the Axilla In Patients with Invasive Breast. *Cancer* 2012.
9. Lyman, GH, Temin, S, Edge, SB *et al.* Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1365-1383.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology V.2, 2011.
11. Giuliano Armando, Hunt Kelly, Ballman Karla V *et al.* Ten-year survival results of ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 No Mo breast cancer who have a positive sentinel node (Alliance). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 1007).
12. Loza M, Loza J, Coló F *et al.* Micrometástasis y células tumorales aisladas en ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama: Experiencia del Instituto Alexander Fleming. *Rev Arg Mast* 2011; 30 (106): 26-36.
13. Fabiano V, Loza M, Amat M *et al.* Biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama multicéntrico. Experiencia del Instituto Alexander Fleming. *Rev Arg Mastol* 2012; 31 (112): 221-229.
14. Beccar Varela E, Mc Lean 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 Mast* 2011; 30: 108.
15. Ngui, N. K., Elder, E. E., Jayasinghe, U. W. and French, J. Relevance of the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Trial to breast cancer in the Australian setting. *ANZ J Surg* 2013; 83: 924-928.
16. Guth U., Myrick M.E., Viehl C.T., Schmid S.M., Obermann E.C., Weber W.P. The post ACOSOG Z0011 era: Does our new understanding of breast cancer really change clinical practice? *European Journal of Surgical Oncology* 2012; 38 (8): 645-650.
17. Ainsworth RK, Kollias J, Le Blanc A, De Silva P. The clinical impact of the American College of Surgeons Oncology Group Z-0011 trial--results from the Breast Surg ANZ National Breast Cancer Audit. *Breast* 2013 Oct; 22 (5): 733-5.
18. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB *et al.* Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2553-2559.
19. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C *et al.* Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-1822.
20. McCready DR, Yong WS, Ng AK, Miller N, Done S, Youngson B. Influence of the new AJCC breast cancer staging system on sentinel lymph node positivity and false-negative rates. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 873-875.

21. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347: 567-575.
22. Sanghani, M., Balk, E. M. and Cady, B. Impact of axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients. *Cancer* 2009; 115: 1613-1620.
23. Martelli G, Boracchi P, De Palo M *et al*. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1No breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg.* 2005; 242: 1-6.
24. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF *et al*. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006; 24: 337-344.
25. Agresti, R., Martelli, G., Sandri, M., Tagliabue, E., Carcangiu, M. L., Maugeri, I., Pellitteri, C., Ferraris, C., Capri, G., Moliterni, A., Bianchi, G., Mariani, G., Trecate, G., Lozza, L., Langer, M., Rampa, M., Gennaro, M., Greco, M., Menard, S. and Pierotti, M. A. Axillary lymph node dissection versus no dissection in patients with T1No breast cancer: A randomized clinical trial (INT09/98). *Cancer* 2014; 120: 885-893.

DEBATE

Dr. Coló: Queda a consideración el trabajo de la doctora Ponce.

Dr. Terrier: Ante todo, quiero felicitarla. Está muy bien desarrollado y muy bien presentado, ambas cosas. Es muy interesante. Creo que los resultados son los que ya conocemos de las publicaciones internacionales y que lo ratifican. Pero quería ir un poquito más allá y, a lo mejor, me salgo del trabajo. Mi pregunta es: hoy en día, a las pacientes con ganglio centinela positivo en biopsia diferida, ¿les proponen el vaciamiento a todas o, como dice el trabajo, lo han dejado de hacer?

Dra. Ponce: No se ha dejado de hacer. En el Instituto Alexander Fleming está el Comité Interdisciplinario, donde todas las pacientes son presentadas una vez por semana. Generalmente es una decisión que se consensúa, se evalúa en cada caso. La edad es un factor; obviamente, la agresividad tumoral es otro factor; y lo último es la decisión de la paciente, la que es consultada para ir a una segunda cirugía.

Dr. Terrier: Muy bien.

Dr. Coló: ¿Alguna otra pregunta, un comentario?

Dra. Noblía: Primero, deseo felicitar a la doctora, porque me pareció un trabajo excelente. Me quedó una duda: cuando estás hablando de los ganglios no centinelas metastásicos, ¿no tuvieron en cuenta las embolias linfáticas, vasculolinfáticas? Porque es uno de los factores más importantes para la presencia de metástasis en los ganglios no centinelas. Me parece que, en este trabajo que es tan bueno, también después podrían estudiar a ver qué pasó con esas pacientes que tienen ganglios no centinelas positivos, qué porcentaje de estas pacientes tuvieron embolias linfáticas linfovasculares. La segunda pregunta es si ustedes consideran que es necesario, con todos estos trabajos nuevos que han salido, hacer el estudio intraoperatorio del ganglio centinela.

Dra. Ponce: Para contestar la primera pregunta: si bien hay muchos trabajos que muestran la invasión vascular linfática como un factor predictor de ganglios no centinelas comprometidos, el

objetivo del trabajo no fue evaluar los factores que predecían este compromiso sino ver qué pasaba en las axilas de las pacientes a las que, hoy por hoy, se está planteando no llevar a linfadenectomía axilar. Para la segunda pregunta: respecto de la biopsia intraoperatoria, yo creo que, de implementarse esto de no llevar a linfadenectomía axilar a pacientes con estos criterios, sería en un análisis previo a la cirugía empezar a considerar no hacer el estudio intraoperatorio si el resultado no va a modificar la conducta intraoperatoria.

Dr. Coló: No voy a hacer más que un comentario, porque estoy involucrado en el trabajo. Este trabajo surge ante la duda que uno tenía del porcentaje de pacientes que hubiese sido beneficiado por el Z11. Uno en la cabeza tenía un número; yo pensé que estaba por arriba del 20%. Y, cuan-

do la doctora hizo el trabajo y se analizaron los números, esa cifra cae importantemente; y creo que esto nos va a permitir a nosotros, en la reunión de consenso que está haciendo la Sociedad de Mastología en la Academia, poder sacar una conclusión; y de acá en más, sobre la base de este consenso, se podrá elegir qué va a hacer cada uno de los centros con los ganglios centinelas positivos. Como dijo la doctora Noblía, continuaremos o no con los estudios intraoperatorios, esperaremos el resultado definitivo de la anatomía patológica o veremos qué factores tendremos en cuenta para inclinar la balanza entre hacer la linfadenectomía o no hacerla. Creo que esto se tendrá que definir este año y tener los resultados a publicar el año que viene. Muchas gracias, doctora.