

SESIONES CIENTÍFICAS

Factores predictivos histológicos e inmunohistoquímicos de metástasis en ganglio no centinela en pacientes con cáncer de mama y ganglio centinela positivo

Federico Leroux,* María Florencia Marchetta,* Sabrina Barchuk,**
Ángeles Nico,** Eduardo Rolla,***
Rosana Buffa,* Marcela Yoshida,*
Pablo Rodríguez,* Mario Barousse,*
Darío Fusari,* Daniel Della Vecchia,** Daniel Allemand,**
Aníbal Núñez De Pierro**

RESUMEN

Introducción

La biopsia del ganglio centinela (BGC) permite estadificar la axila en pacientes con cáncer de mama (CM) y axila clínicamente negativa. Mediante este procedimiento, se evita la linfadenectomía axilar en una proporción de pacientes. Sin embargo, frente a la positividad del ganglio centinela, una vez completada la linfadenectomía, un subgrupo de pacientes no tienen enfermedad residual en el resto de los ganglios axilares, definidos como ganglios no centinela.

Objetivo

Analizar los factores de predicción histológicos e inmunohistoquímicos de compromiso en ganglios no centinelas (Gnc) en aquellas pacientes con BGC positiva seguida de linfadenectomía axilar, operadas por el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Fernández en el período que transcurre entre enero de 1998 y marzo de 2016.

* Sección de Patología Mamaria, Hospital J. A. Fernández.

** Servicio de Ginecología, Hospital J.A. Fernández

*** Ginecología, Clínica LPF, Junín

Correo electrónico de contacto:
feleroux@gmail.com

Material y método

Se realizaron 712 BGC entre los meses de enero de 1998 y marzo de 2016, en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Fernández. Del total, 140 resultaron positivas. Se analizó retrospectivamente la vinculación entre diversas características y la existencia de enfermedad axilar en GNC en 119 casos.

Resultados

Cuando la BGC resultó positiva, se encontró enfermedad en GNC en el 53,8% de los casos. El análisis univariable demostró correlación estadísticamente significativa entre presencia de metástasis en GNC y la presencia de 2 o más GC positivos, el tamaño tumoral mayor a 2 cm, el compromiso por macrometástasis del GC, la presencia del receptor HER2 en el tumor y el alto grado mitótico y el compromiso de la cápsula ganglionar.

Conclusiones

Los factores independientes de compromiso de GNC son los siguientes: el alto grado mitótico, la presencia del receptor HER2, la existencia de 2 o más GC positivos, el compromiso de la cápsula ganglionar.

Palabras clave

Biopsia de ganglio centinela. Ganglio no centinela. Factores predictivos.

SUMMARY

Introduction

The sentinel node biopsy can stage breast cancer patients with negative axillary lymph node examination. Using this procedure it is possible to avoid axillary lymph node dissection in some patients. However, when sentinel node biopsy results positive, once achieved the axillary node dissection, some patients do not have residual disease in the non sentinel nodes.

Objective

To study histological and histochemical predicting factors of increased risk of metastatic compromise of non sentinel nodes, in patients with positive sentinel node biopsy and subsequent axillary lymph node dissection, treated in the Breast Disease Division of Hospital Fernandez between January 1998 and March 2016.

Materials and method

Between January 1998 and March 2016, 712 patients underwent to node sentinel biopsy in the Breast Disease Division of Hospital Fernández. This study assessed, in a retrospective way, the association between the histological and histochemical predicting factors and non sentinel node disease in 119 cases.

Results

When sentinel node biopsy was positive, there was non sentinel lymph node metastasis in 53,8% of cases. The following variables were found to be potentially associated with non-sentinel node metastases in the univariate analysis: number of positive sentinel lymph node, size of the tumor, size of the metastasis in the sentinel lymph node, presence of HER2 receptor in the tumor, high mitotic rate and extracapsular perinodal spread.

Conclusions

Independent factors for involvement of non sentinel nodes are: the high mitotic rate, the presence of HER2 receptor in the tumor, the number of positive sentinel lymph nodes and the extracapsular perinodal spread.

Key words

Sentinel node biopsy. Non sentinel node. Predicting factors.

INTRODUCCIÓN

La BGC se ha convertido en el método aceptado de estadificación ganglionar para pacientes con CM y axila clínicamente negativa.^{1, 2, 3} Brinda información acerca de uno de los factores pronósticos clásicos más importantes en las pacientes con CM.⁴ En más del 95% de los casos, una BGC negativa es concluyente para predecir la negatividad del resto de la axila.⁵ Es debido a esta precisión que, en la mayoría de los centros, la BGC se ha convertido en el procedimiento convencional demostrando ser una herramienta válida y segura, relegando a la linfadenectomía axilar a aquellos casos en los que la BGC resultare positiva. Esto reduce a un número cada vez menor de pacientes la necesidad de linfadenectomía axilar completa con su subsecuente morbilidad asociada.^{6, 7} Incluso, algunos autores van más allá, al proponer en pacientes seleccionadas con axila clínicamente negativa y BGC positiva la omisión de la linfadenectomía axilar en el contexto de cáncer de mama temprano y el uso de radioterapia asociada a tratamientos sistémicos adyuvantes.⁸

Con las mejoras en las técnicas de tamizaje de CM y la detección temprana del mismo, se observa al ganglio centinela como único ganglio positivo en la axila en el 40 a 70% de los casos.⁹ En consecuencia, si fuera posible predecir la positividad o negatividad de los ganglios axilares restantes, más pacientes se podrían beneficiar al prescindir de mayor cirugía. Estudios preliminares, tanto nacionales^{10, 11} como internacionales,^{12, 13} han aportado su experiencia, sugiriendo que las características del tumor primario, el número de ganglios centinelas positivos y el tamaño de la metástasis ganglionar podrían permitir predecir el riesgo de mayor enfermedad en la axila. Sin embargo, el tema aún presenta controversias, por lo que es necesario sumar más datos a fin de aportar a su completo esclarecimiento.

OBJETIVO

Investigar cuáles podrían ser los factores predictivos histológicos e inmunohistoquímicos de enfermedad residual axilar en aquellas pacientes con BGC positiva seguida de linfadenectomía axilar, operadas por el Servicio de Patología Mamaria del Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández en el período que transcurre entre enero de 1998 y marzo de 2016.

MATERIAL Y MÉTODO

En el estudio se analizaron 712 BGC realizadas en el período enero de 1998-marzo de 2016. Se incluyeron pacientes con tumores menores de 5 cm (T1-T2), axila clínicamente negativa (No), ganglio centinela positivo

y posterior linfadenectomía axilar que no hubiesen sido sometidas a neoadyuvancia.

Del total de BGC registradas, 140 fueron positivas (19,66%). Se excluyeron 13 pacientes a las que no se les había realizado linfadenectomía axilar y 8 pacientes que presentaron un tamaño tumoral mayor a 5 cm y/o habían realizado neoadyuvancia.

Se analizaron retrospectivamente 119 historias clínicas conformando un estudio con diseño retrospectivo observacional. Se dividió a la población seleccionada en dos grupos según la positividad o negatividad de los GNC y se evaluaron específicamente edad, tamaño tumoral, subtipo histológico, grado histológico, grado nuclear, grado mitótico, receptores hormonales, receptor HER2, Ki67, invasión linfovascular, número de ganglios centinelas comprometidos, compromiso capsular del ganglio y tamaño de las metástasis en GC.

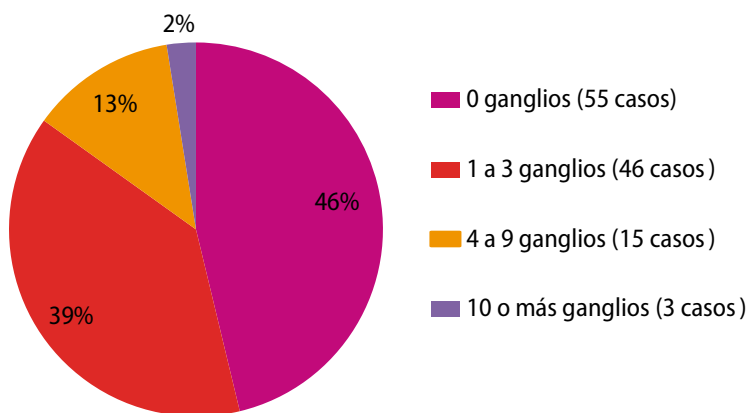
Para la identificación del GC, se utilizó el método combinado con azul patente y radiotrazador marcado con tecnecio 99. El día previo a la cirugía se efectuó la inyección periareolar del trazador radioactivo (coloide de gelatina de colágeno o partículas de coloide de albúmina marcada con Tc 99). Se realizó la linfocentellografía y se marcó la piel en el sitio teórico del GC. Aproximadamente 15 minutos antes de la cirugía, se inyectó entre 2 y 3 cm³ de azul patente al 1% a nivel subcutáneo periareolar y se efectuó un suave masaje en el sitio de la inyección. Para la evaluación intraoperatoria, se utilizó la impronta citológica con todo el ganglio seccionado en lonjas de 2 mm y coloración con toluidina. Posteriormente, se fijaron con formol al 10% para el estudio diferido con hematoxilina-eosina. Se realizaron técnicas de inmunohistoquímica en los casos dudosos durante los primeros 7 años del período examinado.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el software SPSS versión 22, utilizando la prueba de Chi Cuadrado (X^2) y el test de Fisher para correlación entre variables no paramétricas. La independencia de variables significativas se estableció mediante el método de regresión logística de Cox. Se realizó análisis multivariado con los datos que mostraron ser significativos en el análisis univariado. En todos los casos se consideró significativo un valor de p menor a 0,05. Los resultados se presentan como *odds ratio* con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

RESULTADOS

Del total de BGC evaluadas, 119 fueron positivas y cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión enunciados previamente. En 55 casos (46,2%) el GC fue el único ganglio positivo y en 64 casos (53,8%) se detectaron otros GNC metastásicos al completar la linfadenectomía axilar. Al

Gráfico 1. Distribución de los casos evaluados en el estudio según número de ganglios no centinela comprometidos



analizar la subpoblación que tenía enfermedad residual axilar más allá del GC, en 46 casos (39,0%) se había detectado 1 a 3 GNC positivos, en 15 casos (13,0%) había 4-9 GNC positivos y en 3 casos (2%) había 10 o más GNC positivos (Gráfico 1). La mediana de ganglios positivos (incluyendo al GC) fue 3 (rango 1-17).

El rango de edad de las pacientes osciló entre 20 años y 82 años, siendo la mediana y media de 56 años (rango intercuartil 46-66 años).

Los subtipos histológicos fueron: 106 ductales, 11 lobulillares, 1 medular, 1 micropapilar.

La media de GC identificados por caso fue de 2 (rango 1 a 5). En cuanto al tamaño de las metástasis detectadas en la BGC, 25 (21%) fueron micrometástasis mientras que 94 (79%) resultaron macrometástasis.

Los hallazgos en el estudio comparativo entre el grupo sin enfermedad residual en la axila luego de la BGC, es decir, GNC negativo, y el grupo con GNC positivo, se detallan en la Tabla I. La edad, el grado histológico, el grado nuclear, los receptores de estrógeno, los receptores de progesterona, el Ki67 y la invasión linfovascular no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Los hallazgos en el estudio comparativo entre el grupo sin enfermedad residual en la axila luego de la BGC, es decir, GNC negativo, y el grupo con GNC positivo, se detallan en la Tabla I. La edad, el grado histológico, el grado nuclear, los receptores de estrógeno, los receptores de progesterona, el Ki67 y la invasión linfovascular no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En nuestra población, el tamaño tumoral mayor a 20 mm, el alto grado mitótico, la sobreexpresión HER2, la existencia de 2 o más GC positivos, el compromiso de la cápsula y la presencia de macrometástasis en GC mostraron una correlación estadísticamente significativa.

El tamaño tumoral promedio de las lesiones evaluadas con BGC fue de 2,3 cm (rango de 0,3 cm a 5 cm). El tamaño tumoral promedio en el grupo sin GNC positivos fue de 19 mm, mientras que en el grupo con GNC positivos fue de 25 mm. El 71,7% de los tumores mayores de 20 mm (43 casos) presentó enfermedad en GNC, en contraste con el 28,3% restante (17 casos), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0001$).

Cuando el tumor presentaba alto grado mitótico, había compromiso de GNC en el 70,1% de los casos, en contraste con el 46,3% verificado en grados mitóticos menores, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,01$).

El 40,0% de las pacientes con GNC negativo presentó tumores con sobreexpresión de HER2 por inmunohistoquímica, mientras que dicha característica se presentó en el 62,0% de las pacientes con GNC positivo, resultando la diferencia marginalmente significativa ($p = 0,045$).

Tabla I. Descripción de los grupos analizados

Variable		GNC negativo	GNC positivo	Valor de P	or (ic 95)
Edad promedio		58 años	54 años	0,1 (NS)	
Tamaño Tumoral promedio		19 mm	25 mm	0,03 (S)	
Tamaño Tumoral >20 mm		17 (28,3%)	43 (71,7%)	0,0001 (S)	4,5 (2,11-9,92)
Tipo histológico	Ductal	49	57	0,9 (NS)	
	Lobulillar	5	6	0,9 (NS)	
	Otros	1	1	0,8 (NS)	
Grado Histológico	1	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0,25 (NS)	
	2	20 (55,6%)	16 (44,4%)	0,22 (NS)	
	3	29 (40,9%)	42 (59,1%)	0,68 (NS)	
	Desconocido	3	5	NC	
Grado Nuclear	1	7 (70,0%)	3 (30,0%)	0,11 (NS)	
	2	23 (51,1%)	22 (48,9%)	0,4 (NS)	
	3	21 (38,1%)	34 (61,9%)	0,08 (NS)	
	Desconocido	4	5	NC	
Grado Mitótico	1	37 (56,1%)	29 (43,9%)	0,01 (S)	0,37 (0,17-0,84)
	2	7 (43,8%)	9 (56,2%)	0,7 (NS)	
	3	7 (25,9%)	20 (70,1%)	0,01(S)	3,30 (1,26-8,67)
	Desconocido	4	6	NC	
RE	Negativo	7 (53,8%)	6 (46,2%)	0,76 (NS)	
	Positivo	45 (46,4%)	52 (53,6%)		
	Desconocido	3	6		
RP	Negativo	11 (55,0%)	9 (45,0%)	0,41 (NS)	
	Positivo	40 (44,9%)	49 (55,1%)		
	Desconocido	4	6		
HER2	Negativo	25 (58,0%)	18 (42,0%)	0,045 (S)	2,36 (1,01-5,53)
	Positivo	17 (37,0%)	29 (63,0%)		
	Desconocido	13	17	NC	
Ki67	Alto	12 (57,1%)	9 (42,9%)	0,58 (NS)	
	Bajo	7 (29,2%)	17 (70,8%)		
	Desconocido	36	38	NC	
ILV	Negativo	39 (48,1%)	42 (51,9%)	0,77 (NS)	
	Positivo	14 (45,2%)	17 (54,8%)		
	Desconocido	2	5	NC	
2 o más GC positivos	No	43 (56,6%)	33 (43,4%)	0,003 (S)	3,36 (1,5-7,5)
	Sí	12 (27,9%)	31 (72,1%)		
Compromiso capsular	No	43 (60,6%)	28 (39,4%)	0,0003 (S)	4,47 (1,9-10)
	Sí	12 (25,0%)	36 (75,0%)		
Micrometástasis en GC		20 (80,0%)	5 (20,0%)	0,0004 (S)	0,14 (0,05-0,43)
Macrometástasis en GC		35 (37,2%)	59(62,8%)	0,0004 (S)	6,74 (2,2-19,6)

Notas: GC: ganglio centinela. GNC: ganglio no centinela. OR: Odds Ratio. RE: receptor de estrógeno. RP: receptor de progesterona. ILV: invasión linfovascular. S: significativo. NS: no significativo. NC: no calculado.

Cuando se halló un único GC metastásico (76 casos), el resto de la axila estaba comprometida en el 43,4% de los casos. En contraposición a esto, cuando hubo 2 o más GC positivos (43 casos), se encontró enfermedad en el resto de la axila en el 72,1% de los casos, resultando esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,003$).

Al valorar el compromiso capsular ganglionar como factor de predicción de mayor compromiso axilar, el 21,0% de las pacientes con GNC negativo tuvo dicha característica, en contraste con el 56,3% de las pacientes con GNC positivo, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0003$).

En la evaluación del tamaño de la metástasis en GC, se constató compromiso en GNC en el 20,0% de los casos cuando había micrometástasis, mientras que dicho valor ascendió a 62,8% de los casos cuando había macrometástasis, diferencia que resulta estadísticamente significativa ($p = 0,0004$).

Al analizar, mediante regresión logística, las seis variables que mostraron diferencia significativa en el análisis univariado de nuestra población, surgen como variables independientes de compromiso de GNC las siguientes: el alto grado mitótico, la sobreexpresión de HER2, la existencia de 2 o más GC positivos, el compromiso de la cápsula. (Tabla II).

Tabla II. Descripción de análisis multivariado

Variable	OR (IC: 95)	P
Tamaño tumoral	1,31 (0,73-3,22)	0,23
Alto grado mitótico (GM3)	6,89 (1,7-55,3)	0,09
Expresión positiva de HER2	4,81 (1,1-14,7)	0,28
2 o más GC positivos	5,04 (1,2-21,8)	0,25
Compromiso capsular	7,85 (1,7-27,6)	0,05
Macrometástasis en GC	2,39 (0,6-24)	0,12

Notas: GC: ganglio centinela. OR: Odds Ratio.

Tabla III. Factores de predicción de ganglio no centinela positivo en análisis univariado

Autor o Grupo	N	Factores de predicción de gnc positivos			
Cserni (2004)	150	Tamaño mtt			
Viale (2005)	1.228	Tt>2 cm	GH 2-3	ILV	
		≥2 GC+			
San Juan (2010)	516	Tamaño mtt	Nro. GC+	Nro. GC-	
CEMIC (2010)	41	Tamaño mtt	Tt		
Hospital Austral (2011)	88	TM/M	ILV	Nro. GC+	
		Tt	Tamaño mtt	icgc	
Hospital Británico (2012)	244	Tt	Tamaño mtt	ILV	
		Nro. GC+			
Gulben (2014)	104	Tt	ILV	HER2+	
		GH	≥2 GC+		
Feijóo (2015)	154	Tt>2 cm	Tm/m	ILV	
		≥2 GC+	ICGC		
Htal. Fernández (2016)	119	Tt>2 cm	GM3	HER2+	
		≥2 GC+	icgc	Tamaño mtt	

Notas: Tt: Tamaño tumoral. mtt: Metástasis. ILV: Invasión linfocelular. GH: Grado histológico. Nro.: Número. GC+: Ganglio centinela positivo. GM: grado mitótico. GC-: Ganglio centinela negativo. Macromtt: Macrometástasis. Tm/m: tumores multicéntricos/multifocales. ICGC: invasión capsular del ganglio centinela. HER2+: sobreexpresión de HER2.

DISCUSIÓN

Ya no quedan dudas acerca de la seguridad de la BGC cuando se realiza en pacientes con axila clínica e imagenológicamente negativa. Los estudios ALMANAC y NSABP B-32 dejaron en claro que la linfadenectomía axilar no mejora la sobrevida global ni el control local en aquellas pacientes con BGC negativa o positiva para micrometástasis.^{14,15} Similares resultados expuso el ensayo clínico IBCSG 23-01.¹⁶ Si bien la BGC es el método de elección para la estadificación axilar, en muchos casos el GC es el único comprometido. En la serie de 119 casos presentada en este trabajo, el GC fue el único afectado en el 46,2%, implicando persistencia de enfermedad residual una vez finalizada la BGC en 53,8% de los casos. Estos datos son similares a los reportados por diversos autores: Rahusen y col. hallaron, en mujeres europeas, gnc positivos en 49% de los casos,¹⁷ mientras que en publicaciones nacionales ese valor oscila entre 44%¹⁸ y 59%.¹⁹ Cabe destacar que el meta-análisis de Kim, publicado en el año 2006, que reunió datos provenientes de más de 8.000 pacientes de los distintos continentes, informó una tasa de positividad de gnc de 53%,²⁰ muy cercana a la obtenida en este estudio.

El tamaño de la metástasis en el GC ha sido considerado en numerosas publicaciones como un factor determinante para predecir compromiso del resto de la axila. En nuestra serie, luego del hallazgo de micrometástasis en el GC, otros ganglios fueron positivos en el 20,0% de los casos, mientras que en el grupo de macrometástasis, este compromiso ascendió al 62,8%. Al comparar estos valores con otros de publicaciones nacionales, se puede

ver que el grupo del Instituto Fleming encontró un 22,7% y 48,8% de compromiso de gnc para micro y macrometástasis respectivamente.²¹ El grupo del CEMIC demostró compromiso de gnc en el 11,0% cuando el GC tenía micrometástasis y en el 59,3% cuando era macrometástasis.²² El ensayo clínico AMAROS de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) detectó compromiso del resto de la axila en pacientes

cuyos GC presentaron micrometástasis o macrometástasis en el 18% y el 41%, respectivamente.²³

Del análisis univariado de nuestros casos, han surgido las siguientes variables como factores de predicción de Gnc positivos: el tamaño tumoral mayor a 20 mm, el alto grado mitótico, la sobreexpresión del receptor HER2, la existencia de 2 o más GC positivos, el compromiso de la cápsula y la presencia de macrometástasis en GC. Resultados similares han sido publicados por diversos autores (Tabla III). El trabajo del Hospital Británico identificó como significativos en el análisis univariado al tamaño tumoral, la presencia de macrometástasis, la invasión linfovascular y el número de GC positivos.²⁴ El meta-análisis de Degnim y col., del año 2003, estudió 11 trabajos que involucraban 1.535 casos y evidenció los siguientes factores predictivos: tamaño tumoral mayor a 20 mm, ILV, metástasis en GC mayor a 2 mm, invasión capsular de GC y más de un GC positivo.²⁵

Tanto en el análisis univariado como en la regresión logística de las variables independientes de nuestra serie, la positividad para HER2 en el tumor primario se mostró como un factor predictivo de mayor compromiso axilar, más allá del GC. Si bien esto no fue descrito en los trabajos nacionales, en un trabajo de Gülben, publicado en 2014, realizado en una serie de mujeres de Turquía, se concluyó que la sobreexpresión de HER2 (ya sea con o sin asociación a receptores hormonales) podía considerarse como un factor predictor de compromiso en Gnc,²⁶ en semejanza con lo hallado en el presente trabajo.

Con la aparición de los datos obtenidos en el ensayo multicéntrico ACOSOG Z0011, parecería haberse iniciado un cambio de paradigma en el manejo quirúrgico de la axila. Giuliano logró demostrar la ausencia de beneficio de la linfadenectomía, tanto en sobrevida global como en control local, en pacientes con BGC positiva para macrometástasis (hasta 2 ganglios), en el contexto de cáncer de mama temprano asociado al uso de terapias adyuvantes.²⁷ Incluso, recientemente, en la reunión científica de ASCO (junio de 2016), Giuliano sostuvo los mismos resultados, luego de un seguimiento que ya alcanza los 10 años. Como consecuencia de esto, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en sus guías versión 2.2016 (año 2016), contempla la posibilidad de evitar la linfadenectomía axilar en casos en los que se reúnan los criterios de selección del estudio ACOSOG Z0011: T1 o T2, 1 o 2 ganglios positivos, cirugía conservadora y radioterapia planificada. Cabe reflexionar que, a pesar de estos conocimientos, en nuestro medio, todavía se sigue indicando con frecuencia la linfadenectomía axilar frente a la positividad de la BGC.

Como alternativa, han surgido múltiples nomogramas en un intento de predecir el compromiso ganglionar: Cambridge, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), Mayo, MD Anderson Cancer Center (MDA),

Tenon y Stanford.^{28,29} A pesar de los enunciados del estudio ACOSOG Z0011, algunos autores revalorizan el uso de los nomogramas al definir que todavía hay pacientes que no se ajustan a los criterios de selección de dicho ensayo, de manera que no podrían beneficiarse de sus conclusiones. En este sentido, Guth y col. aseveran que solo el 10% de las pacientes sometidas a BGC se beneficiarían de la omisión de la linfadenectomía propuesta por el estudio ACOSOG Z0011.³⁰ En el estudio de Berrang del año 2012, había aproximadamente 60% de BGC positivas que no reunían los criterios de inclusión del trabajo de Giuliano.³¹

Por otro lado, si bien los nomogramas han mostrado resultados satisfactorios, todavía su utilidad fuera del centro donde se han desarrollado es incierta. Así lo demostró el grupo del Instituto Fleming al no validar el uso del nomograma desarrollado por el grupo de Kimberly Van Zee del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, al aplicarlo sobre su propia población de pacientes.²¹ Esto refuerza la necesidad de desarrollar estudios y establecer consensos a nivel local para aprovechar al máximo los conocimientos que se van generando en el mundo, pero adaptándolos al contexto propio.

CONCLUSIONES

En nuestra población resultaron factores independientes de compromiso de GNC: el alto grado mitótico, la sobreexpresión del receptor HER2, la existencia de 2 o más GC positivos, el compromiso de la cápsula.

En contraposición, la edad, el grado histológico, el grado nuclear, los receptores de estrógeno, los receptores de progesterona, el Ki67 y la invasión linfovascular no demostraron valor de predicción de mayor compromiso axilar.

REFERENCIAS

1. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-98; discussion 398-401.
2. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-39; discussion 340.
3. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V *et al.* Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-67.
4. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR *et al.* American Society of Clinical Oncology Guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-20.
5. Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G *et al.* Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: A follow-up of 3.548 cases. *IBC* 2009; 45: 1381-1388.
6. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB *et al.* Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4312-4321.

7. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 2001; 92: 1368-1377.
8. Giuliano A, Hunt Kelly *et al.* Ten-year survival results of ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node (Alliance). ASCO 2016 annual meeting, Oral Abstract Session.
9. Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, Hanna K, Daly JM, Osborne MP. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg.* 2000; 191: 1-6; discussion, 6-8.
10. 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.
11. Isetta J, Candás G, García A *et al.* Factores de predicción del compromiso ganglionar axilar no centinela en casos de ganglio centinela positivo. *Rev Arg Mastol* 2012; 31 (113): 403-413.
12. 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: 574-81.
13. 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.
14. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP *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 (10): 927-933.
15. Mansel *et al.* Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: *The ALMANAC Trial JNCI* 2006; 98: 599-609.
16. Galimberti V *et al.* Axillary dissection vs. axillary no dissection in patients with sentinel node micrometastasis (IBCSG 23-01): a phase III randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297-305.
17. Rahusen F, Torrenga H, van Diest P *et al.* Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001; 136: 1059-1063.
18. 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.
19. Isetta J, Candás G, García A *et al.* Factores de predicción del compromiso ganglionar axilar no centinela en casos de ganglio centinela positivo. *Rev Arg Mastol* 2012; 31 (113): 403-413.
20. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106 (1): 4-16.
21. 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.
22. 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.
23. Straver M.E., 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.
24. Isetta J, Candás G, García A *et al.* Factores de predicción del compromiso ganglionar axilar no centinela en casos de ganglio centinela positivo. *Rev Arg Mastol* 2012; 31 (113): 403-413.
25. Degnim A, Griffith K, Sabel M *et al.* Clinicopathologic features of metastasis in nonsentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. A metaanalysis. *Cancer* 2003; 98: 2307-15.
26. Kaptan Gülben, Uyur Berberoglu, Oğün Aydoğan, Volkan Kinas. Subtype Is a Predictive Factor of Nonsentinel Lymph Node Involvement in Sentinel Node-Positive Breast Cancer Patients. *J Breast Cancer* 2014 December; 17 (4): 370-375.

27. Giuliano A, McCall L, Beitsch P, Witworth P, Blumencranz 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.
28. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV *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): 1140-1151.
29. Zhu L, Jin L, Li S, Chen K, Jia W *et al.* Which nomogram is best for predicting non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137 (3): 783-795.
30. Guth U *et al.* The post ACOSOG Z0011 era: does our new understanding of breast cancer really change clinical practice? *Eur J Surg Oncol* 2012; 38 (8): 645-650.
31. Berrang TS *et al.* Which prediction models best identify additional axillary disease after a positive sentinel node biopsy for breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 695-702.

DEBATE

Dr. Coló: Muchas gracias, doctor Leroux, por su presentación. Me gustó mucho el trabajo, muy interesante. Analizan como factores predictivos de ganglios no centinela positivos dos elementos que no fueron considerados en trabajos anteriores: uno es el HER2, porque en el trabajo original del Z11 no se consideraba a los pacientes HER2; y otro –que uno pensaba que estaba incluido– es el compromiso de la cápsula. En ese entonces, en ningún lugar figuraba el compromiso de la cápsula, que es un factor predictivo muy importante a tener en cuenta en la decisión de hacer o no un vaciamiento axilar siguiendo las normativas del Z11. Sobre el uso de los nomogramas, nosotros hicimos una experiencia en su momento, donde quisimos validarlos para la población argentina y no lo pudimos hacer. En la curva ROC, nuestra población no coincide con los trabajos de Bansi y con los nomogramas distintos que hay publicados. Hay un dato que es importante y que se mencionó en el trabajo. Cuando uno deja de hacer linfadenectomía axilar en pacientes con macrometástasis, el beneficio de esas pacientes es mucho menor del que uno piensa. Nosotros hicimos un cálculo y está en el orden del 10%, y los números figuran entre el 10%, el 30% y el 40%. Creo que, en realidad,

hoy día, está mucho más cercano al 10% que al 40% de algunas publicaciones.

Dr. Leroux: Sí. La evaluación de la sobreexpresión del receptor HER2, si bien estadísticamente dio marginal, nos pareció que es un dato interesante, también apuntando a trabajos de un tamaño muestral mayor, por supuesto; y, si bien creemos que es difícil extrapolar una conducta clínica a partir de un trabajo como este, que tiene un *n* determinado, se puede empezar a pensar también en el manejo más conservador de la axila –y, eventualmente, frente a la presencia de algunos otros factores–. Como conclusión, podríamos decir –yendo de la mano del ACOSOG– que hay que insistir, en el manejo con el tratamiento radiante, en hacer énfasis en los campos tangenciales altos para terminar de tratar la posible enfermedad residual que quedó.

Dr. Coló: Sí, eso –los campos tangenciales– tampoco está considerado en el ACOSOG. Se irradió a las pacientes acorde a su centro. Lo mismo con la adyuvancia: cada uno hizo lo que habitualmente hacían en cada uno de los centros. ¿Alguna pregunta, algún comentario?

Dr. Dávalos Michel: El trabajo es muy bueno, muy interesante. Dos preguntas. Una es: ¿Todas es-

tas fueron cirugías conservadoras o hay alguna mastectomía?. La otra es: generalmente, cuando uno hace una *core biopsy* y no va a hacer neoadyuvancia, comúnmente se pide la anatomía patológica sola, y a veces se piden los otros factores de pronóstico. Ahora, si nosotros, en el futuro, vamos a utilizar o receptores o la presencia del HER2 como para determinar o no una conducta intraoperatoria, entonces tendríamos que empezar en la *core* a pedir no solamente la anatomía patológica sino los otros factores de pronóstico que nos podrían tomar. La pregunta sería: si hacemos biopsia por congelación del ganglio centinela, si vamos a tomar una conducta en el momento operatorio y si vamos a necesitar los factores pronósticos previos a la operación.

Dr. Leroux: En el trabajo no se consideró solamente pacientes que tuvieran cirugía conservadora; lo que se evaluó fue la biopsia de ganglio centinela, fuera esta acompañando a una mastectomía o a una cirugía conservadora. Con respecto a la cuestión molecular, si pedir o no el receptor HER2, me parece que sería extralimitar un poco las conclusiones del trabajo a una conducta fija en un contexto en el que, por el tamaño muestral, sería excesivo definir si se va hacer o no linfadenectomía solo por el HER2.

Dr. Dávalos Michel: El verdadero tamaño a veces uno lo obtiene diferido; entonces, tendríamos que hacer el ganglio centinela siempre diferido y no tomar decisiones intraoperatorias. ¿Qué se aconsejaría en estos casos, si realmente vamos a evitar la linfadenectomía? Tenemos que tener muchos factores de seguridad, como los que ustedes mostraron, para no hacer linfadenectomía. Entonces, tendríamos que hacer siempre diferido el ganglio centinela y no hacer intraoperatoria. Eventualmente, la señora podría tener una segunda operación. Yo hago siempre intraoperatoria y tomo la decisión en el momento. No sé si la conducta ahora sería, como ocurre en muchos centros de EE.UU., hacer la biopsia de ganglio centinela diferida y tomar la decisión de la linfadenectomía –o no– después.

Dr. Coló: Sí, pero creo que no es el motivo de esta presentación.

Dr. Núñez de Pierro: Exactamente; y más aún: como lo expuso el Dr. Leroux, no se pretende que a propósito de estos factores –que en gran parte de los casos tienen las biopsias diferidas–, es decir, a propósito del inmunofenotipo, de la *core biopsy*, se adopten conductas quirúrgicas. Simplemente, a lo que lleva es a reflexionar si esa axila merece alguna forma de tratamiento adicional, es decir, no se trata de indicarlo, sino de establecer si lo merece. Y ese tratamiento adicional no tiene por qué ser la linfadenectomía en un segundo tiempo. Más aún, en lo personal me atrevería a decir que no va a ser la linfadenectomía en un segundo tiempo, sino, por ejemplo, lo que se mencionó respecto de solicitar alguna forma de tratamiento adyuvante de tipo radiante con un tangencial alto o con un campo específico. Además, 119 casos, como muy bien dijo el doctor, no pueden marcar una conducta respecto de la estrategia quirúrgica.

Dr. Terrier: En el mismo sentido, no digo que uno sea partidario cerrado del Z11, pero el Z11 no dice que solamente es a pacientes que no tienen otro ganglio; sabemos que quedan otros ganglios. Estos son factores para saber si quedan o no quedan; pero, si uno sigue al Z11, sabe que está dejando ganglios enfermos. No se está buscando un factor que nos asegure que no hay ni un solo ganglio enfermo en los no centinelas.

Dr. Coló: Coincido. Creo que todos saben que el Z11 tiene la rama que hizo vaciamiento axilar 27% de ganglios no centinelas positivos; y, realmente, la recaída locorregional está por debajo del 1%. Indudablemente, se parece mucho a los números del NSABP-04, que tenía 40% de pacientes con axilas positivas en la rama que hizo linfadenectomía axilar; y en aquel momento, en los años 70, sin quimioterapia y sin hormonoterapia recaía solamente la mitad de ese 40%. Qué pasa con esos pacientes, es lo que no sabemos; indudablemente, no recae el número de pacien-

tes que uno pensaba que iban a recaer. La lógica es que recaiga el 27%, que son los ganglios que quedaron puestos en la axila. Con respecto a lo que estaba hablando el Dr. Dávalos Michel, creo que es importante señalar que, a más tardar en uno o dos meses, van a estar las conclusiones del trabajo de ganglios centinela positivos en estadíos tempranos del Consenso Inter-societario de la Academia; y lo más importante va a ser determinar qué vamos a hacer con el ganglio centinela, diferido o intraoperatorio. Porque, si ya lo hacés intraoperatorio y ya tenés el resultado, vas a estar forzado en ese momento a hacer

la linfadenectomía axilar. Creo que el salto va a ser abandonar la congelación –los patólogos lo van a agradecer enormemente– y en el estudio diferido decidir con el paciente y en cada caso en particular qué hacer. Seguramente, no es lo mismo una paciente con un tumor de 4 cm con dos ganglios positivos y con compromiso de la cápsula, que una paciente que tiene un tumor de 2 cm y con un ganglio positivo de 3 cm. Creo que con cada paciente, cada médico, frente a frente, con el postoperatorio y con estudio diferido, va a poder decidir mucho más tranquilo que en quirófano.