

## SESIÓN CIENTÍFICA

# Factores Predictivos de Compromiso Axilar en ocasión de Ganglio Centinela Positivo en Cáncer de Mama Temprano

Sabina Santini<sup>1</sup>, Miriam Barrios<sup>2</sup>,  
Collard Antonella<sup>3</sup>, Andrés  
Del Castillo<sup>4</sup>, María Soledad  
Del Castillo<sup>4</sup>, Karina Giana<sup>\*3</sup>,  
Benjamín Gorostiaga<sup>\*\*4</sup>, Eduardo  
Pierotti<sup>5</sup>, Valeria Valencia<sup>6</sup>,  
Néstor Garello, Gladys Martellotto<sup>7</sup>,  
René Del Castillo<sup>8</sup>

1. Médica tocoginecóloga del Área de Patología Mamaria, Policlínico Regional Juan D. Peron, Villa Mercedes San Luis. Rotante en Instituto Modelo de Ginecología Obstetricia (IMGO) años 2014-2017.
2. Médica tocoginecóloga, Maternidad Privada de La Rioja.
3. \*, \*\* Médica Patóloga, Laboratorio Privado de Anatomía Patológica Dra. Martellotto Gladys.
4. \* Médicos tocoginecólogos Mastólogos acreditados por la Soc. Argentina de Mastología, Inst. Modelo de Ginecología Obstetricia (IMGO).
5. Médico tocoginecólogo, Instituto Modelo de Ginecología Obstetricia (IMGO).
6. Profesora de Lengua Inglesa, British Council Arg.
7. Ginecólogo Mastólogo, Ex profesor Adjunto de la II Cátedra de Ginecología, FCM, UNC. Ex presidente FLASOG. Director de Inst. Imgo y director de la Unidad de mama IMGO.
8. Jefa de Anatomía Patológica, Lab. Privado de Anatomía Patológica Dra. Martellotto Gladys, Ex profesora Titular Cátedra de Anatomía Patológica del HNC, UNC, actual integrante del equipo IMGO.
9. Cirujano Gérito Mamario, Doctor en Medicina., Ex Titular Plenario Cátedra de Ginecología II de la Maternidad Nacional, FCM, UNC., Profesor Emérito, UNC, director fundador del Inst. Modelo de Ginecología Obstetricia (IMGO), director de la Unidad de Mama IMGO. Maestro Ilustre en Mastología por la Soc. Argentina de Mastología Responsable de la correspondencia: Santini Sabina Paola, Dir: Av Peron 776, Villa Mercedes (S.L.) CP: 5730, TE: (02657) 410300, cel: (0351) 152056568, e-mail: sabisantini@gmail.com.

## RESUMEN

### Introducción

Se ha demostrado en diversos protocolos que, en gran proporción de casos con cáncer de mama en estadíos tempranos y ganglio centinela positivo, no se observa enfermedad metastásica en ganglios linfáticos no centinelas (GnC). A raíz de esto es que se han descripto diferentes factores predictores de metástasis axilar. Esto nos motivó a realizar el presente trabajo.

### Objetivo

Analizar diferentes factores anatomopatológicos y su influencia en el compromiso metastásico de los ganglios no centinela.

### Material y método

Se estudiaron casos de cáncer de mama estadíos tempranos (T1-T2) con ganglio centinela positivo y seguidas de vaciamiento axilar, operadas en IMGO entre febrero del año 2000 y diciembre de 2012. De la muestra total se identificaron dos grupos: GnC negativos y GnC positivos. Analizamos diferentes variables anatomopatológicas vincula-

das a cada grupo y calculamos su grado de significancia. Finalmente, analizamos estas variables en una tabla de análisis multivariado.

## Resultados

De una muestra de 205 casos (20,8% del total de ganglios estudiados en ese período de tiempo), el 48.3% (n=99) presentaba metástasis solo en el GC. De todas las características anatomopatológicas de mal pronóstico analizadas encontramos que el tamaño tumoral 2, el subtipo lobulillar y la invasión linfovascular tuvieron correlación significativa con la cantidad de GnC comprometidos. En el análisis multivariado encontramos tres factores predictivos, la invasión linfovascular, el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela y el número de ganglios centinelas comprometidos.

## Conclusiones

Los factores independientes de compromiso de ganglios no centinela (GnC) en nuestra serie fueron: la invasión linfovascular, el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela y el número de ganglios centinelas comprometidos.

## Palabras Clave

cáncer de mama, ganglio centinela.

## ABSTRACT

### Introduction

It has been shown in various protocols that pathologically negative non-sentinel lymph node (NSN) disease, is observed in the rest of the armpit in a large proportion of cases with early stage breast carcinoma and positive sentinel node. As a result of this, different pathological predictors of axillary metastasis have been described. This motivated us to carry out the present work.

## Objective

To analyze different pathological factors and their influence on the metastatic involvement of non-sentinel nodes.

## Material and method

Early stage breast cancer cases (T1-T2) with positive sentinel node and axillary emptying, operated on in IMGO between February 2000 and December 2012, were studied. Two groups were identified from the total sample: negative GnC and positive GnC, and analyzed different pathological variables associated with metastatic non-sentinel nodes, calculating their significance. Finally, we analyze these variables in a multivariate analysis table.

## Results

From a sample of 205 cases (20.8% of the total lymph nodes studied), 48.3% (n = 99) had metastasis only in the SN. Of all the anatomicopathological characteristics analyzed, we found that tumor size two, lobular subtype, and lymphovascular invasion had a significant correlation with the amount of compromised non-sentinel node (NSN). In the multivariate analysis, we found three predictive factors: lymphovascular invasion, the size of the metastasis in the sentinel node and the number of positive sentinel nodes.

## Conclusions

The independent factors of non-sentinel node involvement (NSN) in our series are: lymphovascular invasion, the size of the sentinel node metastasis, and the number of sentinel nodes involved.

## Key words

breast cancer, sentinel node.

## INTRODUCCIÓN

En el manejo de cáncer de mama temprano, hace años existe consenso para omitir el vaciamiento axilar en casos donde el ganglio centinela es negativo, con una menor tasa de morbilidad a corto y largo plazo, y eso se traslada a una mejor calidad de vida (QoL).<sup>1,2</sup>

En situaciones donde el ganglio centinela es positivo, el tratamiento difiere según el caso. La validación de que la metástasis axilar se limita al GC en el 60-70% de los pacientes en general, y en el 90% para los casos con micrometastasis / células tumorales aisladas (CTA), planteó la posibilidad de disección axilar selectiva.<sup>3</sup> Esto quedó plasmado en el protocolo Z0011, del American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG), donde se demostró en pacientes con enfermedad limitada al GC, tratadas con cirugías conservadoras mamarias, irradiación total de la mama y tratamiento adyuvante sistémico, pueden prescindir del vaciamiento axilar completo sin comprometer el control loco-regional y la sobrevida. Esta lógica se repitió en diversas publicaciones institucionales<sup>4-8</sup>, en donde gran proporción de pacientes con cáncer de mama en estadio temprano no presentaron enfermedad en los ganglios linfáticos no centinelas (GnC).

A raíz de este pobre impacto axilar, a pesar de contar con el ganglio centinela metastásico, es que se han propuesto, por diferentes autores<sup>9-13</sup>, factores que pueden predecir el estado de los GnC, y hasta se han elaborado nomogramas que ayudan a definir el tratamiento adecuado para cada paciente. Otros factores, como la edad y el estado de los receptores hormonales, han sido desestimados como factores de predicción independientes.<sup>14</sup> Esto nos motivó a realizar el presente trabajo.

## OBJETIVO

Nuestro objetivo principal fue identificar y analizar los factores anatomopatológicos que predicen mayor riesgo de compromiso en los GnC, en pacientes con ganglio centinela positivo seguidas de linfadenectomía axilar, operadas en el Instituto Modelo de Ginecología y Obstetricia (IMGO) de la ciudad de Córdoba entre febrero del año 2000 a diciembre de 2012.

## MATERIAL Y MÉTODO

Para la realización del presente trabajo se recabó información de la base de datos del Laboratorio Privado de Anatomía Patológica Dra. Gladys Martellotto, estudiándose las pacientes operadas en el Instituto Modelo de Ginecología y Obstetricia de la ciudad de Córdoba (en adelante IMGGO), entre el período comprendido entre el 1 febrero del año 2000 y el 31 de diciembre de 2012.

**Criterios de inclusión:** pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasor en estadio inicial con axila clínicamente negativa (T1-2) y ganglio centinela positivo mediante estudio intraoperatorio del mismo, seguidas de vaciamiento axilar en todos los casos.

### Las variables estudiadas fueron:

- Edad;
- tamaño del tumor: en mm., clasificado de acuerdo al TNM 8° edición;
- multicentricidad como la presencia de 2 o más focos tumorales en distintos cuadrantes de la misma mama o a más de 5 centímetros del foco primario;
- multifocalidad como la presencia de 2 o más focos tumorales en un mismo cuadrante y a menos de 5 centímetros del foco primario;
- tipo histológico;
- grado de diferenciación histológica (GH);
- grado nuclear (GN);
- invasión linfovascular (ILV);
- cantidad de GC detectado en axila;
- número de GC metastásicos;
- tamaño de la metástasis en el GC: células tumorales aisladas (CTA): hasta 200 células o menos de 0,2 mm; micrometástasis: foco de células metastásicas de 0,2 mm a 2mm, o mayor a 200 células; macrometástasis: metástasis ganglionar mayor a 2mm; y metástasis masiva a cuando hay ruptura de la cortical e infiltración de la grasa periférica;
- cantidad de ganglios totales obtenidos de los vaciamientos axilares;
- ganglios no centinelas comprometidos;
- total de ganglios comprometidos, incluyendo el GC.

**Diseño, tipo y nivel de investigación:**

El presente trabajo es de característica descriptiva, observacional, de corte transversal y retrospectivo. El análisis descriptivo se realizó mediante promedios y porcentajes, y para el análisis estadístico se utilizaron pruebas estadísticas relacionando variables a través del Programa de Análisis Estadístico Infostat versión 2019.

Se confeccionaron tablas personalizadas Test de Chi-Cuadrado que nos permitió contrastar la hipótesis de que las variables categóricas son independientes, indicando si hay o no relación entre dichas variables. Se consideró un nivel de significación  $\alpha=0.05$  para poder evaluar con el valor p que el programa estadístico refleja.

Para analizar el nivel de compromiso axilar de acuerdo al tamaño de la metástasis, se utilizó la prueba Chi cuadrado (Daniel y Cross, 2013). Este análisis fue realizado con el programa GeoGebra v.6.0.579 (2020).

Para la realización del análisis multivariado se trabajó con el programa InfoStat (Di Rienzo y col. 2020), con un intervalo de confianza (IC) de 95% para los Odds Ratio (OR).

## RESULTADOS

De un total de 986 pacientes en las que se realizó la técnica de GC en el Instituto IMGGO, durante un periodo de 12 años, se identificó una muestra de 205 casos (20,8%) con ganglio centinela positivo que cumplían con todos nuestros criterios de inclusión, 79,2% (n=781) fueron GC negativo, y por tanto quedaron excluidas de este estudio.

El promedio de ganglios centinelas axilares resecados fue de 1.4 (rango: de 1 a 3). De éstos, se identificó una tasa de falsos negativos (FN) del 7,4% (n=58), de los cuales el 22,4% correspondió a CTA, el 57% a micrometástasis y el 20,6% macrometástasis en la biopsia diferida. En relación al tipo histológico de los FN en el 15,5% de los casos fue lobulillar; y, para un valor de corte de 1,5 cm., el 44,8% tenía un ganglio centinela mayor a esta medida. La tasa de falsos positivos (FP) fue del 6,3% (n=13); y solo en un caso se hallaron células gigantes.

El promedio de ganglios removidos en las linfadenectomías axilares fue de 17.2 (rango: de 7 a 43). De todos ellos, el 51,7% (n=106) presentó al menos una metástasis en el resto de la axila (GnC+), y el 48,3% res-

tante (n=99) resultó estar libre de metástasis en ganglios no centinela (GnC -). Este último grupo, se lo comparó con la categoría siguiente que presentó un solo ganglio no centinela metastásico, representada por el 21% de la muestra (n=44), siendo esta diferencia significativa ( $p=0,0015$ ).

Para graficar mejor nuestros resultados, analizamos las variables de acuerdo al compromiso metastásico o no de los ganglios no centinelas, diseñando así dos subgrupos: ganglios no centinela negativos (GnC -) y ganglios no centinelas positivos (GnC +), tal como se ilustra en la Tabla I.

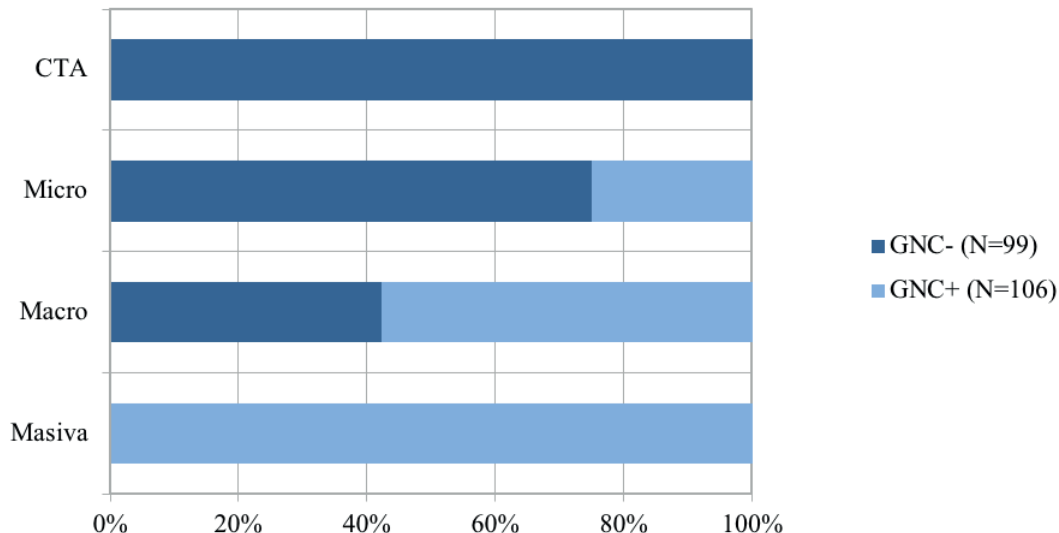
**Tabla 1: analisis de variables según subgrupo: GnC- O GnC+**

Determinantes	Categorías	GnC- (n=99)	%	GnC+ (n=106)	%
<b>Edad</b>	<= 50	48	48.5	54	51
	51-74	47	47.5	48	45
	>= 75	4	4	4	3.8
<b>Tamaño tumoral</b>	1a	9	9	4	3.8
	1b	3	3	3	2.8
	1c	47	47.5	35	33
	2	40	40.4	64	60.4
<b>Tipo histológico</b>	Ductal	67	67.7	85	80.2
	Ductal y Lobulillar	17	17.2	5	4.7
	Lobulillar	5	5	12	11.3
	Otros	10	10	4	3.8
<b>Gh</b>	1	18	18.2	20	18.8
	2	71	71.7	69	65.1
	3	10	10.1	17	16
<b>Gn</b>	1	21	21.2	17	16
	2	52	52.5	56	53
	3	26	26.2	33	31
<b>Multicentrico</b>		5	5	9	8.5
<b>Multifocal</b>		8	8	12	11.3
<b>Ilv</b>	Presente	20	20.2	45	42.5
	Ausente	79	79.8	61	57.5
<b>Cantidad de gc +</b>	1	90	90.9	88	83
	2	8	8	16	15
	3	1	1	2	2

GC: ganglio centinela, GNC: ganglio no centinela, GH: grado histológico, GN: grado nuclear, ILV: invasión linfovascular.

Al analizar el estado del resto de la axila según el tamaño de la metástasis en el GC, encontramos que el 42,24%(n=68) de las macrometástasis, el 75% (n=27) de las micrometástasis y el 100% (n=4) de las células tumorales aisladas (CTA) presentaron como único ganglio positivo al centinela, siendo la diferencia entre estas variables significativa  $p=0.0002$ . También tuvimos en cuenta los casos de metástasis

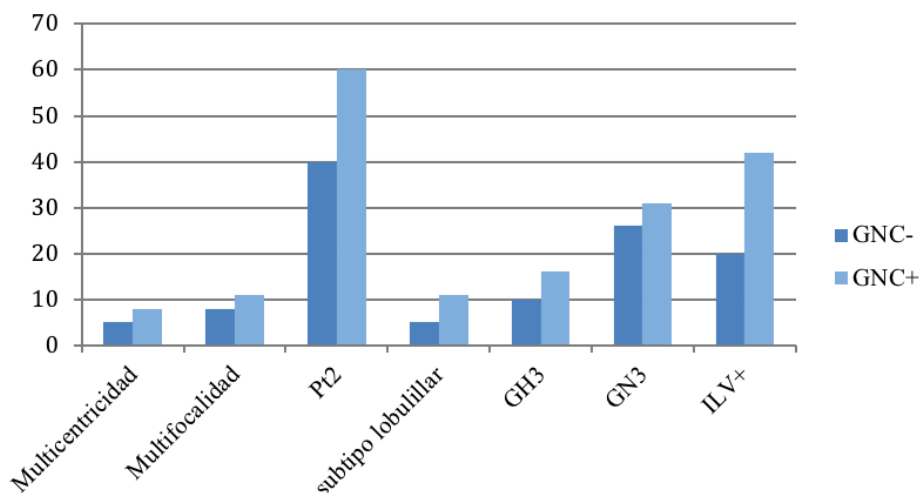
**Gráfico 1. Compromiso axilar para cada subgrupo (GnC+/GnC-) según tamaño de la metástasis.**



CTA: células tumorales aisladas, MICRO: micrometástasis, MACRO: macrometástasis, MASIVA: metástasis masiva.

sis masiva, entendiéndose como tal a la invasión extracapsular, y en estos casos el resto de la axila presentó metástasis en el 100% de los casos (n=4) (Gráfico 1.)

**Gráfico 2. Diferencia de presentación de variables de mal pronóstico para los subgrupos: GnC – Y GnC+.**



pT2: tamaño tumoral 2 por anatomía patológica, GH3: grado histológico: 3, GN3: grado nuclear 3, ILV+: presencia de invasión linfovascular. GnC: ganglios no centinelas.

Luego analizamos, en cada subgrupo, las siguientes variables histológicas de mal pronóstico: multicentricidad, multifocalidad, pT2, subtipo histológico lobulillar, pobremente diferenciado (GH: 3), Grado Nuclear alto (GN: 3) e Invasión linfovascular presente (ILV +), encontramos porcentajes de presentación y significación que se graficaron en la gráfico 2 y Tabla II, con diferencias significativas en el tamaño tumoral pT2, subtipo lobulillar e ILV+.



**Tabla 2: Variables potencialmente determinantes en el nivel de compromiso axilar.**

Variable	GNC-(n=99)	GNC+(n=106)	p
<b>Multicentricidad</b>	5 (5,1%)	9 (8,5%)	0,1685
<b>Multifocalidad</b>	8 (8,1%)	12 (11,3%)	0,2206
<b>pT2</b>	40 (40,4%)	64 (60,4%)	0,0023*
<b>SUBTIPO LOBULILLAR</b>	5 (5,1%)	12 (11,3%)	0,0548*
<b>GH3</b>	10 (10,1%)	17 (16,0%)	0,1065
<b>GN3</b>	26 (26,3%)	33 (31,1%)	0,2245
<b>ILV +</b>	20 (20,2%)	45 (42,5%)	0,0004*

*pT2: tamaño tumoral 2 por anatomía patológica, GH3: grado histológico: 3, GN3: grado nuclear 3, ILV+: presencia de invasión linfovascular. GNC: ganglios no centinelas.*

### Análisis Multivariado

Se combinaron nueve variables clínico histológicas: edad, tamaño tumoral (en mm), multicentricidad (Si/No), multifocalidad (Si/No), GH (1 a 3), GN (1 a 3), ILV (Si/No), tamaño de la metástasis en escala ordinal (1: masiva, 2: macro, 3: micro y 4: CTA) y número de ganglios centinelas metastásicos (1, 2 ó 3); y se analizaron mediante regresión logística (Tabla III).

Como se puede observar, las únicas variables que demostraron, en forma significativa, ser factores independientes para riesgo metástasis en el resto de la axila, fueron: el tamaño de la metástasis a nivel del GC positivo ( $p=0,0001$ ), la presencia de invasión linfovascular (ILV+) ( $p=0,01$ ) y el número de ganglios centinelas comprometidos ( $p=0,01$ ). Analizando el riesgo de encontrar metástasis en ganglios no centinela, encontramos que éste aumentó 8 veces al aumentar el de tamaño de la metástasis, 4 veces al aumentar el número de GC metastásico y 3 veces en relación a la presencia de ILV.

**Tabla 3: Análisis Multivariado.**

Parámetros del modelo	Estimador	Error estándar	O. R.	LI IC 95%	LS IC 95%	Wald Chi <sup>2</sup>	p-valor
Término independiente	-9,57	2,24	7,00E-05	8,60E-07	0,01	18,18	<0,0001
Edad	3,00E-03	0,02	1	0,97	1,03	0,04	0,84
Tamaño tumoral (mm)	0,02	0,01	1,02	0,99	1,05	2,34	0,13
Multicentricidad	0,05	0,66	1,05	0,29	3,83	5,00E-03	0,94
Multifocalidad	0,27	0,6	1,31	0,4	4,28	0,2	0,65
GH	0,26	0,36	1,29	0,64	2,6	0,51	0,47
GN	0,3	0,29	1,36	0,77	2,4	1,1	0,29
ILV	1,12	0,41	<b>3,05</b>	1,37	6,8	7,43	<b>0,01*</b>
Lobulillar	-0,53	0,6	0,59	0,18	1,92	0,77	0,38
Tamaño de la metástasis	2,11	0,52	<b>8,29</b>	3,02	22,76	16,82	<b>&lt;0,0001*</b>
Número de GC +	1,41	0,53	<b>4,08</b>	1,45	11,47	7,1	<b>0,01*</b>

*GC: ganglio centinela, GH: grado histológico, GN: grado nuclear, ILV: invasión linfovascular. \*Significativo.*

## DISCUSIÓN

En los últimos años, los cambios conceptuales introducidos por ensayos clínicos y estudios observacionales han producido una gran disparidad de criterios respecto a la actitud terapéutica frente al diagnóstico de ganglio centinela metastásico; a raíz de esto es que se desprende un arduo interés en el estudio de sus implicancias en diferentes contextos.

En nuestro trabajo, encontramos que el promedio de GC resecaados por cirugía fue de 1.4 (rango: 1 a 3), similar a valores publicados en series nacionales como Loza en 2004 cuyo promedio de GC removidos fue de 1,22 (DS±0,65)<sup>15</sup> y Gómez Balangione en 2017 1,1<sup>16</sup>, pero inferior al publicado por el metaanálisis de Kim, cuyo número promedio fue de 1,92 (1,0 a 4,1), y en Z 0011 donde en promedio se resecaron 2 ganglios centinelas.<sup>7,8</sup>

El estado de los ganglios axilares es un importante factor para el manejo de las pacientes con cáncer de mama primario. Si bien, el estado del ganglio centinela es estándar para el tratamiento, como ya hemos mencionado, el vaciamiento axilar sistemático en situación de GC positivo, fue cuestionado en la última década para el subgrupo de pacientes con ganglios no centinelas no metastásicos.<sup>6</sup>

Dos grandes publicaciones, NSABP B-32 (17) y Veronesi y col.<sup>18</sup> demostraron que en aquellos casos con GC negativo, las tasas de recurrencia axilar fueron del 0.7% y 0.8%, y las tasas de supervivencia general de 90.3% y 93.5%, lo que sugiere que incluso con una tasa de falsos negativos de hasta 10%, las consecuencias de un ganglio centinela positivo y no removido, es poco probable que influya en la supervivencia. Esto apoya a la hipótesis de que los ganglios axilares no centinelas no detectados tendrían poco o ningún impacto clínico.

En nuestra serie encontramos que aproximadamente la mitad de los casos presentaron solo el GC positivo, siendo significativamente superior a la categoría siguiente ( $p=0,0015$ ), donde el 21% ( $n=44$ ) de las pacientes presentó un solo ganglio no centinela positivo. Cifras similares a las halladas en series internacionales como por ejemplo en el protocolo Z0011, donde el 55% de los casos tenían ganglios no centinelas negativos, y en el protocolo AMAROS solo el 33% de los casos presentaba ganglios no centinelas positivos<sup>6,7</sup>; y series nacionales, donde el 56%, según lo publicado por el Hospital Universitario Austral<sup>12</sup>, y el 61% para el Hospital Británico<sup>13</sup>, presentaban ganglios no centinelas libres de metástasis.

Diversas publicaciones han tratado de definir factores que puedan predecir el estado de los ganglios no centinelas. Para ello, se han desarrollado varios nomogramas con poder predictivo y aplicación clínica, siendo los más validados el del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), MD Anderson Cancer Center (MDA), Mayo Clinics (mayo), Tenon Hospital (Tenon), Cambridge Cancer Research, Stanford Cancer Center y Helsinki University Central Hospital<sup>19-22</sup> El nomograma de MDA se ha actualizado (MDA2)<sup>23</sup> incluyendo el tamaño de la metástasis en el GC. Si bien en este trabajo no buscamos validar ningún nomograma, tuvimos en cuenta los factores predictivos de mayor importancia para su realización.

El tamaño de la metástasis en el GC es un predictor independiente para el resto de la axila. Nuestra proporción de pacientes con ganglios no centinelas comprometidos en ocasión de micrometástasis en el GC fue del 25% (n=9), superior a la observada por Viale y col. (15,6%)<sup>24</sup>, pero significativamente menor en relación con la proporción de macrometástasis, donde el 57,76% (n=68) presentaba metástasis en GnC.

Las variables identificadas como de mal pronóstico, como el tamaño tumoral dos y presencia de invasión linfovascular, tuvieron la misma relación directa con el compromiso axilar halladas en el trabajo de Weiser y col.<sup>25</sup> Encontramos que un tamaño de tumor primario mayor de 2cm se correlacionó con un mayor riesgo de metástasis en ganglios no centinela, lo cual está en línea con la experiencia de distintas publicaciones.<sup>10,24,25,26</sup> Cabe destacar que estas dos variables han sido identificadas como factores predictivos independientes por la bibliografía antes mencionada.

La multicentricidad y multifocalidad se presentaron como variables no significativas al momento de evaluar su relación con la cantidad de ganglios axilares comprometidos, algo que no coincide con la estadística internacional<sup>27,28</sup>, posiblemente esto se deba a que, en nuestra muestra, fueron pocos los casos con estas variables presentes.

Se ha demostrado que la pérdida de e-cadherina en el espacio extracelular, y las diferentes expresiones genéticas entre el carcinoma ductal y lobular, se asocian con una respuesta inmune, invasión celular y células de adhesión, que podrían explicar un mayor compromiso de ganglios axilares para el subtipo lobular.<sup>29</sup> Adachi et al.<sup>11</sup> demostraron en su estudio, donde se incluyó a 3771 pacientes, 31 de ellos (18%) eran subtipo lobular, presentando más ganglios no centinelas comprometidos en relación al ductal (21%), determinando a esta variable como un importante factor predictivo de metástasis

para el resto de la axila, por lo que se sugiere mayor consideración al momento de obviar la linfadenectomía para el subgrupo de pacientes con esta estirpe celular. En concordancia a lo antes dicho, en nuestra serie, se obtuvieron datos significativos en relación al compromiso axilar para este subtipo histológico, aunque no se reflejó como factor predictivo de riesgo independiente en el análisis multivariado.

Se encuentra descrito en la bibliografía, que el subtipo molecular que sobre expresa el HER2 presenta más carga tumoral en axila que otros subtipos.<sup>14,30</sup> Sin embargo, varios autores han evaluado la relación de los marcadores biológicos con el compromiso de ganglios no centinelas sin encontrar significancia estadística en los análisis multivariados.<sup>24,31</sup> Desafortunadamente, no fue posible analizar el impacto de los subtipos intrínsecos de cáncer de mama sobre los ganglios axilares en el presente trabajo, posiblemente esto será fruto de futuros proyectos.

En el análisis multivariado identificamos tres factores predictivos de compromiso de ganglios no centinelas, estos fueron: la invasión linfovascular en el tumor primario, el tamaño de la metástasis en el GC y el número de ganglios centinelas positivos.

Los siguientes autores encuentran variables similares a las presentadas en nuestra serie, según lo publicado por Viale et al<sup>9</sup> las variables de riesgo independiente fueron tamaño de la metástasis en el ganglio centinela, ILV y más de un GC comprometido; para Cserni et al.<sup>32</sup>, estas fueron: tamaño tumoral, tamaño de la metástasis, número de centinelas estudiados, porcentaje de centinelas positivos y presencia de compromiso extracapsular. A nivel nacional, un trabajo publicado en 2012 de Isetta et al. se identificaron las mismas tres variables que en el presente trabajo: invasión linfovascular, tamaño de la metástasis en el GC y número de ganglios centinelas comprometidos; y otro publicado en 2011 por Beccar et al. describe como único factor de riesgo independiente al tamaño de la metástasis ganglionar.<sup>12,13</sup>

## CONCLUSIÓN

En nuestra serie identificamos como factores de riesgo para mayor compromiso axilar al tamaño de la metástasis en el GC, tamaño tumoral, subtipo lobulillar y la presencia de ILV, en el análisis univariado.

Los factores independientes de compromiso de ganglios no centinela (GnC) en nuestra serie son: la presencia de ILV, el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela y el número de ganglios centinelas comprometidos. Siendo el factor de predicción más importante encontrado el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela.

## REFERENCIAS

1. Mansel R., Fallowfield L., Ell P.J., “Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial” JNCI ,2006, vol 98, N° 9, pgs. 599–609. ◀
2. Sávolt, Á. et al. “Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla – Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cáncer.” European Journal of Surgical Oncology, Vol. 43, Issue 4, 672 - 679 ◀
3. G. Cserni, D. Gregori, A. Ponti, et al. “Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cáncer.” Br J Surg, 91. 2004, pp. 1245-1252 ◀
4. Siegel BM, Mayzel KA, Love SM., et al. “Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer. An analysis of 259 consecutive patients”. JAMA. 1990. 125: 1144 - 1147. ◀
5. Fisher BJ, Perera FE, Cooke AL, Opeitum A, Stitt L. “Long-term follow-up of axillary node-positive breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen alone: patterns of recurrence.” Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Aug 1;42(1):117-23. ◀
6. 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.” JAMA; 2011. 305(6):569–575. ◀ ◀
7. Giuliano A, Kelly K. “10 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.” J Clin Oncol; 2016. 34 (suppl) abst 1007. ◀ ◀
8. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH, et al. “Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis.” Cancer; 2006. 106 (1): 4-16. ◀ ◀
9. Viale G, Maiorano E, et al. “Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy.” Ann Surg Oncol.; 2005. 241:319-325. ◀ ◀
10. Rahusen FD, Torrengra H, van Diest PJ, et al. “Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer.” JAMA.2001. 136:1059–1063. ◀ ◀

11. Adachi Y, et al. "Comparison of sentinel lymph node biopsy between invasive lobular carcinoma and invasive ductal carcinoma." *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 25 (5):560-565. ◀◀
12. Beccar Varela E., L. McLean I., McLean L.H., 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. Argent Mastol* 2011; 30(108): 349-358. ◀◀◀
13. Isetta, J. A. M; Bernabó, O.; et al "Factores de predicción del compromiso ganglionar axilar no centinela en casos de ganglio centinela positivo". *Rev. Argent Mastol* 2012; 31(113): 403-413. ◀◀◀
14. Mamtani, Anita et al. "Age and Receptor Status Do Not Indicate the Need for Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases." *Ann surg oncol.* vol. 23,11 (2016): 3481-3486. ◀◀
15. Loza J, Coló F, Galich M et al. "Biopsia del ganglio centinela negativo sin linfadenectomía axilar posterior en pacientes con cáncer de mama. Estudio observacional prospectivo." *Rev Argent Mastol* 2004; 23: 26-36. ◀
16. Roqué P., Contos M., Gómez Balangione F., et al. "Reporte de nuestra experiencia en la identificación del ganglio centinela en cáncer de mama: comparación entre la técnica de azul patente y la técnica combinada (azul patente + tecnecio 99)." *Rev Argent Mastol*; 2017, 36: 32-38. ◀
17. D.N. Krag, S.J. Anderson, J.P. Costantino, 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*, 11 (10) (2010 Oct), pp. 927-933
18. U. Veronesi, G. Viale, V. Galimberti, et al. "Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomised controlled study." *Ann Surg*, 251. 2010, pp. 595-600 ◀
19. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, et al. "Clinicopathologic factors predicting involvement of non-sentinel axillary nodes in women with breast cancer." *Ann Surg Oncol.* 2003; 10:248-54. ◀
20. Van Zee KJ, Manasseh D-ME, Bevilacqua JLB, 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; 10:1140-51. ◀
21. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaitya G, et al. "Non-sentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram." *Am J Surg.* 2005; 190:543-50. ◀
22. Meretoja TJ, Leidenius MHK, Heikkilä PS, et al. "International multicenter tool to predict the risk of non-sentinel node metastases in breast cancer." *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104:1888-96. ◀
23. Mittendorf EA, Hunt KK, Boughey JC, et al. "Incorporation of sentinel lymph node metastasis size into a nomogram predicting non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node." *Ann Surg.* 2012; 255:109-15. ◀
24. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, et al. "Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma." *Cancer* ; 2001, 92:1378-1384. ◀◀
25. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, Susnik B, Leung DY, Borgen PI. "Lymphovascular invasion the predictions of sentinel node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel nodes." *Ann Surg Oncol.* 2001;8(2):145-149. ◀
26. Abdessalam SF, Zervos EE, Prasad M, et al. "Predictors of positive axillary lymph nodes after sentinel lymph node biopsy in breast cancer." *Am J Surg.* 2001; 182:316-320. ◀
27. N. J. Coombs, J. Boyages. "Multifocal and Multicentric Breast Cancer: ¿Does Each Focus Matter?" *Journal of Clinical Oncology* 23, no. 2005; 7497-7502. ◀
28. Fisher E, Gregorio R, Redmond C. "Pathological findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project 9, protocol 4. I: Observations concerning the multicentricity of mammary cancer." *Cancer* 1975; 35: 247-254. ◀
29. Christgen M, Derksen P. "Lobular breast cancer: molecular basis, mouse and cellular models." *Breast Cancer Res.*; 2015, 17:16. ◀
30. Allemand C., Corrao F., Lorusso C. "Impacto de los Subtipos Intrínsecos del cáncer de mama en la predicción de metástasis en los ganglios axilares" 2014. Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina. Symposium-San-Antonio ◀
31. Kwon Y, Ro J, Kang HS, Khang SK et al "Clinicopathological parameters and biological markers predicting nonsentinel node metastasis in sentinel node-positive breast cancer patients" *Oncology reports*, 2011, 25 1063-71. ◀
32. 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. ◀



## DEBATE

**Dr. Uriburu:** Muchas gracias Dra. Santini, felicitaciones por la presentación. Un comentario y una pregunta. Lo mostró Ud. recién en sus conclusiones. Mencionó que en el análisis multivariado, los factores independientes hallados fueron: invasión linfovascular, el número de ganglios centinelas positivos y el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela positivo. Yo me permitiría sugerir, que dentro de este tamaño de la metástasis, que hizo bien la diferencia entre células tumorales aisladas, micro y macrometástasis, que se agregue como factor fundamental la extensión extracapsular, porque Ud. mostró que aquellos que tenían extensión extracapsular tenían metástasis en ganglio no centinela en el 100% de los casos. Me parece que esa fue la variable más significativa. Con respecto a esto va mi pregunta: ¿Estas conclusiones les han generado a ustedes algún cambio de conducta con respecto al tratamiento de la axila, sea este quirúrgico o radiante? Por ejemplo, no seguir los criterios de Z011 en estos casos, como este último que acaba de mencionar de la extensión extracapsular.

**Dra. Santini:** En realidad la extensión extracapsular sí se dio en el 100% de los casos comprometidos de ganglios no centinelas, pero tuvimos un N4, por eso no hemos entrado en más detalles al respecto.

**Dr. Dávalos Michel:** No tengo mucha experiencia en esto, pero en una Sesión anterior, en el equipo del Instituto Fleming, medían la extensión extracapsular. Analizaban el tamaño <2 mm o >2 mm. Ellos están experimentando en base a experiencias de otros centros. Si medía <2 mm consideraban que no era tan importante la extensión extracapsular y podían no hacer linfadenectomía en ese caso. Le daban mucha importancia y están haciendo un trabajo para demostrar eso. Veían menos invasión de ganglios no centinelas cuando la invasión extracapsular era <2 mm. No sé si ustedes le dan importancia al tamaño de la invasión extracapsular.

**Dra. Santini:** Muchas gracias Dr. por su comentario. No hemos podido sacar muchas conclusiones porque de la serie consultada, como ya dije, tuvimos un N4 de extensión extracapsular, por lo que no hemos profundizado en eso.

**Dr. Cassab:** Gracias Dra. Santini, muy bueno el trabajo, muy completo porque recabaron mucha información, muchos números y esto le hace bien a la estadística. Yo también pensaba hacer la misma observación del compromiso de la cápsula, que es lo que uno más se fija, generalmente para hacer tratamientos posteriores. La extensión de los 2 o 3 mm del ganglio hacia la grasa axilar es fundamentalmente para decidir la realización de la radioterapia o no. Porque a veces uno sabe que con menos de 3 ganglios positivos no va a hacer radioterapia, pero cuando hay un compromiso de la grasa axilar que supera los 2 o 3 mm debería hacer tratamiento radiante. Ya que lo mencionaste al tema de los nomogramas, quería preguntarte si compararon sus resultados con algún tipo de nomograma que mencionaste.

**Dra. Santini:** Buenas noches Dr. muchas gracias por sus comentarios. No hemos comparado con ningún nomograma. Lo puse como para ejemplificar nomás.

**Dr. Isetta:** Gracias Dra. Santini por el trabajo, muy prolijo e interesante. Tengo algunas cosas anotadas que me parece que ha dicho y que las encuentro muy valiosas porque en estas épocas en donde dejamos de realizar un vaciamiento axilar, creo que aún debemos tenerlas en mente, porque los números están. La cantidad de ganglios centinelas comprometidos me parece que es muy importante y realmente de peso para cuando uno piensa qué pasa con el resto de la axila. El tamaño de la metástasis ganglionar evidentemente no es lo mismo una macrometástasis que hablar de una micro o de células aisladas. También el tema que mencionaba el Dr. Uriburu y también el Dr. Dávalos Michel,

la infiltración linfovascular y la extensión extraganglionar, me parece que eso también es muy importante y para tener en cuenta. Más adelante tal vez veremos si estamos hablando de una medición de esa extensión, pero me parece que no podemos dejarla pasar. Lo otro que comenté, el tema de la infiltración o invasión linfovascular que en varios trabajos aparece como otro de los indicadores de posible mayor cantidad de compromiso axilar. Así que era eso, un comentario nomás.

**Dr. Gustavo Mysler:** Muy buena la presentación Dra. A mí también me quedaba alguna duda. Creo que más que saber si hay compromiso de ganglios no centinelas, lo que me parece importante saber si tengo algún tipo de parámetro para que me cambie la conducta. No me importa saber si hay o no ganglio no centinela, sino saber si ustedes tenían la opción, con o sin vaciamiento axilar, decir si el hecho de este factor predictivo me hubiera definido evitarle el vaciamiento o evitar radioterapia. Más un detalle de cuál caso hubiera cambiado o no la conducta. Lo otro que quería preguntarle era si ustedes hacen punciones de la axila, si hacen marcaciones del ganglio marcado y si les cambió

en algo en ese caso, sacar el ganglio punzado o no. Supongo que en el 2012 no harían marcaciones, en ese caso no creo que tengamos respuesta, pero si lo hacían, quisiera saber si eso les cambió también en algo sacar el ganglio marcado además del centinela.

**Dra. Santini:** Muchas gracias Dr. Como la serie es del año 2000 al 2012 en esta situación no se ha hecho biopsia previa. Luego se empezó a hacer con criterio la biopsia guiada por ecografía. No tengo los datos posteriores de esta serie. Sobre los cambios de conducta que puede generar esto, obviamente con los factores de predicción se busca tener un cambio de conducta en lo que es vaciamiento axilar o no. En estos casos, como es un trabajo retrospectivo, en su momento no hubo un cambio de conducta. La estadificación fue clínica de todas las axilas y de ellas fue la que se realizó la biopsia de ganglio centinela.

**Dr. Uriburu:** Muchas gracias Dra. Muchas gracias a todos, por las presentaciones, la presencia, las preguntas y los comentarios.