

# Valor de la ruptura capsular y extensión extranodal en el ganglio centinela como predictores del estado axilar en pacientes con cáncer de mama T1-T2

Luciana Sabatini<sup>1\*</sup>,  
Carolina Ponce<sup>1</sup>, Verónica  
Fabiano<sup>1</sup>, Martín Loza<sup>1</sup>,  
Mora Amat<sup>1</sup>, Florencia  
Cappuccio<sup>1</sup>, Priscila Holub<sup>2</sup>,  
Fernando Diaz Couselo<sup>1</sup>,  
Sergio Rivero<sup>1</sup>, Adrián Nervo<sup>1</sup>,  
Victoria Costanzo<sup>1</sup>, Jorge Nadal<sup>1</sup>,  
José Loza<sup>1</sup>, Federico Coló<sup>1</sup>,  
Reinaldo Chacón<sup>1</sup>

## RESUMEN

### Introducción

Identificar aquellas pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales que no se benefician de la linfadenectomía (LA), a pesar de contar con ganglios centinela positivos, constituye un desafío. El ensayo ACOSOG-Z0011 modificó el paradigma de la cirugía axilar, pero aún no está claro qué efecto tiene la ruptura capsular (RC) y su extensión (EEC) en el compromiso axilar.

### Material y método

Se incluyeron 214 pacientes intervenidas quirúrgicamente entre 2009-2019 en el Centro mamario del Instituto Alexander Fleming, con cáncer de mama en T1-2, en las que la biopsia de ganglio centinela (BGC) resultó positiva, y se realizó LA. Se realizaron comparaciones entre aquellas pacientes con y sin RC. Las pacientes con RC fueron divididas en dos grupos, según la EEC fuera mayor o igual a 2 mm, o menor a 2 mm. Para los distintos grupos de pacientes, se analizaron variables clínicas y anatómo-patológicas, incluyendo edad, estado menopáusico, subtipo biológico, grado nuclear, tamaño tumoral, invasión linfovascular (ILV) y multicentricidad.

1 Instituto Alexander Fleming, CABA.

2 Hospital General de Agudos J. M. Penna, CABA.

\* Correspondencia: lsabatini@alexanderfleming.org

## Resultados

La RC se asoció a una mayor probabilidad de presentar ganglios no centinela positivos, y en particular a la presencia de 4 o más ganglios positivos. Este grupo de pacientes presentó con más frecuencia ILV. En cuanto a la EEC, no hallamos diferencias significativas de acuerdo a la extensión de la ruptura ( $EEC < 2$  mm y  $EEC \geq 2$  mm), aunque en el análisis uni y multivariado evidenció un mayor riesgo de presentar  $\geq 4$  ganglios positivos en el grupo de pacientes con  $EEC \geq 2$  mm.

## Discusión

En línea con la bibliografía actual, encontramos que la RC es un hallazgo frecuente y que se asocia a una mayor probabilidad de presentar metástasis ganglionar, en especial 4 o más ganglios positivos. Al separar a las pacientes de acuerdo a la EEC, no hallamos diferencias en cuanto a la proporción de pacientes con ganglios positivos en la LA. Estos resultados difieren de los obtenidos por otros centros, en donde se ha demostrado una mayor probabilidad de contar con ganglios no centinela positivos en el grupo de pacientes con  $EEC > 2$  mm.

## Conclusiones

En la bibliografía actual existe consenso en relación al rol de la RC como factor de riesgo, y nuestros resultados apoyan esta hipótesis. Sin embargo, resulta menos claro el papel que juega la magnitud de la EEC. Esto podría deberse, por un lado, a la falta de bibliografía disponible, y por otro, a la falta de consenso para determinar la medición de la EEC.

En línea con publicaciones recientes que no hallan diferencias significativas en la recurrencia de la enfermedad a largo plazo según la magnitud de la EEC, será fundamental continuar con un futuro análisis que contemple estos aspectos en nuestra población. Al día de hoy, no contamos con evidencia que nos permita afirmar que las pacientes con  $EEC < 2$  mm puedan beneficiarse de la omisión de LA.

## Palabras Clave

Ganglio centinela, Linfadenectomía, Ruptura capsular, Extensión extracapsular

## ABSTRACT

### Introduction

The identification of those early breast cancer patients with no clear benefit from axillary lymph node dissection (ALND) in spite of the presence of positive sentinel lymph nodes (SLNs), remains controversial. Although the ACOSOG-Z001 trial has significantly altered management of the axilla, the role played by the extracapsular extension (ECE) is still a subject of debate.

### Materials and method

In the present study, we analysed 214 early breast cancer patients with positive SLN biopsy, who underwent ALND at Instituto Alexander Fleming between 2009 and 2019. Patients were divided into two categories based on the presence or absence of ECE; those patients with ECE were further divided based on the extent of ECE (ECE<2 mm and ECE≥2 mm). Analysis of clinical-pathological parameters was performed, including age, menopausal status, tumor subtype, nuclear grade, tumor size, lymphovascular invasion (LVI) and multicentricity.

### Results

ECE was associated with an increased probability of additional positive nodes in the ALND, and these patients were also more likely to have ≥4 positive nodes. LVI was increased in patients with ECE. Additionally, we found no significant differences regarding the number of positive nodes when comparing patients according to the extent of ECE (ECE<2 mm and ECE≥2 mm). Univariate and multivariate analyses of factors associated with involvement of ≥4 nodes at completion ALND resulted in an increased odds ratio for patients with ECE ≥2 mm.

## Discussion

In line with recent literature, we found ECE is frequently observed in breast cancer patients and is associated with an increased probability of lymph node metastases, and these patients are also more likely to have  $\geq 4$  positive nodes. We found no significant differences in terms of the proportion of patients with positive lymph nodes in ALND when comparing patients with and without ECE. Our results differ from other studies that showed a higher risk of non-sentinel lymph nodes metastases in patients with  $ECE > 2\text{mm}$ .

## Conclusions

There is cumulative evidence on the role of ECE as a risk factor in breast cancer patients, and our findings further support this hypothesis. However, the extent of ECE is still a topic of heated debate, and its role in disease progression is less clear, given there are relatively few studies addressing this matter and there are discrepancies in the way the extent of ECE is measured. Considering recent publications where no significant differences were found in terms of long-term disease recurrence when stratifying patients according to the extent of ECE, our future endeavours should focus on the assessment of the course of the disease. To date, we have no evidence supporting the idea that patients with  $ECE < 2\text{mm}$  could actually benefit from omission of ALND.

## Key words

Sentinel lymph node, Axillary lymphadenectomy, Extracapsular extension

## INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de mama es el más frecuente entre las mujeres, afectando a 2,1 millones de pacientes cada año, y constituye también la primera causa de muerte relacionadas con el cáncer, dando cuenta en 2018 de aproximadamente el 15% de todas las muertes por cáncer entre mujeres a nivel mundial.<sup>1</sup> Sin embargo, la implementación de estrategias de tamizaje poblacional ha permitido realizar cada vez más diagnós-

ticos en estadíos tempranos que, junto a los continuos avances en tratamiento, han ido mejorando el pronóstico de nuestras pacientes.

El estado ganglionar axilar es uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama temprano, y la linfadenectomía (LA) ha sido considerada durante muchos años un componente esencial del tratamiento y estadificación del cáncer de mama, proporcionando información pronóstica importante.<sup>2,3</sup> Sin embargo, la evidencia obtenida a través de diversos ensayos clínicos, ha mostrado que la realización de LA no tendría beneficio sobre la recurrencia axilar o la supervivencia en pacientes con ganglios linfáticos axilares negativos, y que las posibles complicaciones derivadas de esta cirugía, como el linfedema, la limitación de la movilidad del miembro superior y el dolor crónico, impactan negativamente en la calidad de vida de los pacientes.<sup>4</sup>

Con el objetivo de disminuir la morbilidad producida por la cirugía axilar, pero sin comprometer el resultado oncológico, se introdujo la técnica de la biopsia del ganglio centinela (BGC), que se convirtió en el estándar de cuidado para la correcta estadificación axilar, en pacientes con axila clínicamente negativa.<sup>5</sup> En la actualidad, el principal desafío consiste en identificar aquellos pacientes que no requieran una disección ganglionar completa a pesar de la presencia de ganglios centinela positivos.

Dos ensayos clínicos aleatorizados han abordado esta cuestión. El ensayo del Grupo de Oncología del Colegio Estadounidense de Cirujanos ACOSOG Z0011, comparó la realización de LA con la BGC en pacientes con axila positiva. Se demostró que no existen diferencias en la recurrencia locorregional ni en la sobrevida de pacientes con cáncer de mama clínicamente T1-2 N0 sometidos a una cirugía conservadora con posterior irradiación de mama, cuando existen hasta dos ganglios centinela positivos.<sup>6</sup> Por su parte, el estudio AMAROS demostró que, ante la presencia de ganglios axilares positivos, no existe ventaja en realizar LA en comparación con BGC y radioterapia de axila y fosa supraclavicular.<sup>7</sup>

Sin embargo, al día de hoy, en la era posterior a Z0011, no está claro qué efecto tiene la ruptura capsular (RC) y su extensión, en la recurrencia de la enfermedad. La extensión extracapsular (EEC) es la presencia de células tumorales fuera de la cápsula ganglionar, y se identifica en el 25-40% de los carcinomas invasores, ya sea sólo como compromiso y ruptura capsular, como con extensión del tejido periganglionar.<sup>8,9</sup>

Durante la década de 1970 se observó una probable asociación entre la presencia de EEC y pobres resultados en cáncer de mama, a partir de lo cual numerosos estudios abordaron este problema. Algunos investigadores afirmaron que la presencia de EEC es un indicador de peor recurrencia locoregional<sup>10,11</sup>, mientras que otros afirmaron que la existencia de EEC se asocia con peores resultados de supervivencia y un aumento de la metástasis a distancia.<sup>12,13</sup> En otras publicaciones, se reconoce la EEC como un factor de mal pronóstico, fundamentalmente en relación al compromiso de ganglios no centinela.<sup>14</sup>

No obstante, en la actualidad resulta poco clara la influencia del tamaño de la EEC como predictor de mayor compromiso axilar y peores resultados a largo plazo. Tampoco hay consenso respecto a considerar a la RC como una indicación de LA, o bien realizar BGC seguida de radioterapia. Este aspecto no fue evaluado directamente en el estudio ACOSOG Z0011, ya que los casos en los que se constataron ganglios con RC macroscópica, fueron excluidos, y la presencia de compromiso capsular microscópico no fue evaluado. Unos años después de la publicación del Z0011, un trabajo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, concluyó que una EEC mayor a 2mm podría definir la necesidad de LA o radioterapia posterior.<sup>14</sup>

Transitamos un momento de rápida evolución del conocimiento en cáncer de mama, y sin duda, los resultados del estudio ACOSOG Z0011 cambiaron el paradigma del tratamiento axilar. Sin embargo, continúa siendo un desafío encontrar nuevas alternativas terapéuticas que permitan reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes, a la vez de conservar un óptimo resultado oncológico.

## OBJETIVO

Los objetivos de este trabajo consistieron en:

1. Estudiar la correlación entre la presencia de RC y EEC en el GC, y el número de ganglios afectados en la LA, en la población de pacientes con cáncer de mama clínicamente T1-2 N0 sometidas a cirugía.
2. Analizar si en nuestra población, la RC y la EEC fue un predictor del compromiso y status axilar.
3. Evaluar la relación entre los factores clínicos y patológicos con la presencia de RC y EEC.

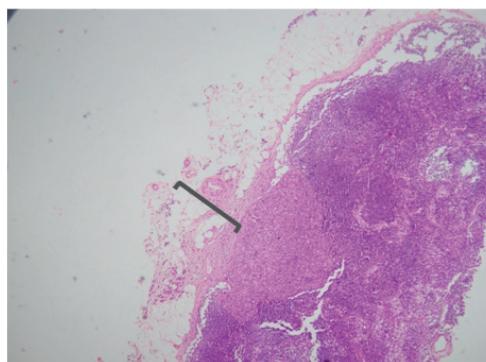
## MATERIAL Y MÉTODO

Este estudio corresponde a un análisis retrospectivo y observacional de pacientes con cáncer de mama, atendidos exclusivamente en el Centro mamario del Instituto Alexander Fleming de Buenos Aires (IAF), en el periodo comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2019. Los datos fueron obtenidos de la revisión del archivo de historias clínicas y estadística del servicio.

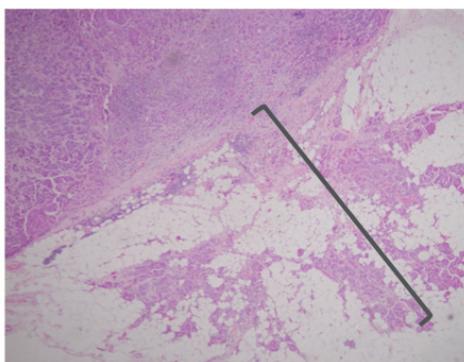
Para el estudio, se incluyeron pacientes con cáncer de mama estadio I y II, con tumores menores a 5 cm y axila clínicamente negativa, en las que el resultado de la BGC fue positiva y se realizó posteriormente LA. Aunque la mayoría de las pacientes fueron tratadas antes de la adopción de los criterios ACOSOG Z0011 (a partir del 2015), se consideró a aquellas pacientes retrospectivamente elegibles para este estudio, de acuerdo con los criterios de estadificación clínica y patológica, independientemente del tipo de cirugía realizada en la mama. Antes de la adopción de los criterios ACOSOG Z0011, las pacientes con BGC positivas se sometieron a LA. En la era posterior a Z0011, las pacientes fueron manejadas según este protocolo, reservando la LA para pacientes con más de 2 GC positivos, o RC. Se definió como macrometástasis en el GC, al volumen tumoral  $>2\text{mm}$ ; micrometástasis al volumen mayor a 200 células o  $0,2\text{mm}$ , pero  $\leq 2\text{mm}$  y como células tumorales aisladas (ITC) a la carga tumoral  $\leq 200$  células, de acuerdo a la clasificación del American Joint Committee on Cancer.<sup>15</sup>

Se realizaron comparaciones entre aquellas pacientes con y sin RC. Para evaluar el impacto de la EEC en el compromiso ganglionar, las pacientes con RC fueron divididas en dos grupos, según la EEC fuera mayor o igual a 2 mm, o menor a 2 mm (Figura 1). En aquellos casos donde no se contaba con dicha información, dos patólogas de nuestro centro especializadas en el área, llevaron a cabo una revisión detallada de la anatomía patológica. Para realizar dicha medición, se trazó una línea recta perpendicular a la superficie capsular, tomando la mayor dimensión de la extensión extranodal, a un aumento de 40X.

**Figura 1:** ganglios linfáticos con ruptura capsular, mostrando EEC  $<2\text{mm}$  (panel A) y EEC  $\geq 2\text{ mm}$  (panel B).



A, EEC  $< 2\text{ mm}$ .



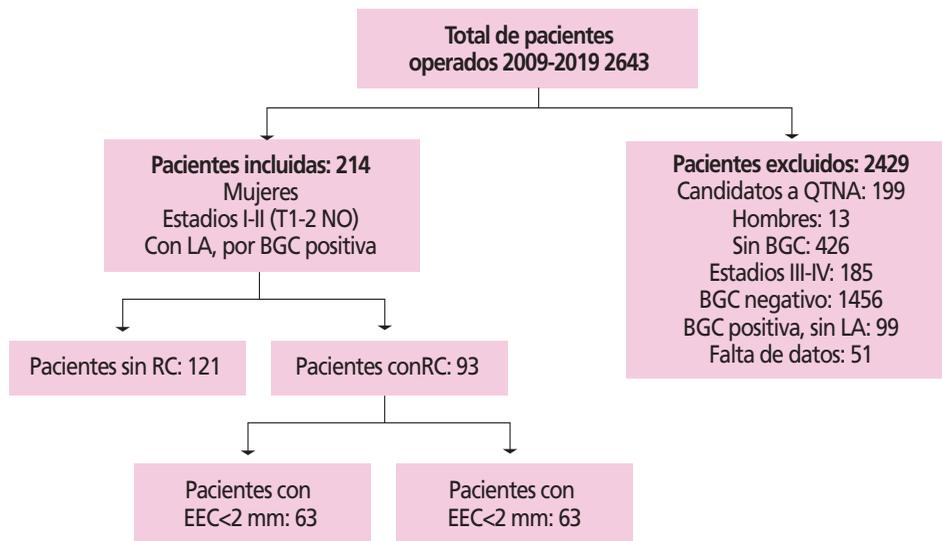
B, EEC  $\geq 2\text{ mm}$ .

Para los distintos grupos de pacientes, se analizaron variables clínicas y anatómo-patológicas, incluyendo edad, estado menopáusico, subtipo biológico, grado nuclear, tamaño tumoral, invasión linfocelular (ILV) y multicentricidad. Se efectuaron comparaciones entre pacientes con y sin RC, y de acuerdo a su EEC, utilizando las pruebas estadísticas de Fisher, Wilcoxon, Kruskal-Wallis y de  $\chi^2$ , y considerando  $p < 0,05$  como criterio de significancia estadística.

## RESULTADOS

En el período de tiempo evaluado, fueron intervenidas quirúrgicamente 2643 pacientes, de las cuales se excluyeron aquellas que realizaron quimioterapia neoadyuvante ( $n=199$ ), pacientes de sexo masculino ( $n=13$ ), y aquellas pacientes en las que no se contaba con los datos necesarios para el estudio ( $n=51$ ). Se incluyeron pacientes en las que el resultado de la BGC fue positivo y se realizó posteriormente LA ( $n=214$ ) (Figura 2).

**Figura 2. Criterio de selección y grupos de pacientes analizados. QTNA, quimioterapia neoadyuvante; BGC, biopsia del ganglio centinela; LA, linfadenectomía; RC, ruptura capsular; EEC, extensión extracapsular.**



Del total de pacientes que fueron intervenidas quirúrgicamente, se hallaron 214 pacientes con GC positivo a las que se les realizó LA. De éstas, 121 no registraron compromiso capsular del GC (56,5%), y las 93 pacientes restantes presentaron esta condición. Dentro del grupo de pacientes con RC, en 63 casos la EEC fue  $<2\text{mm}$ , mientras que en 30 casos resultó  $\geq 2\text{mm}$ .

Las características de las pacientes con y sin RC se detallan en la Tabla 1. No se encontraron diferencias significativas en la edad de las pacientes de ambos grupos (mediana 53 vs mediana 50,  $p=0,38$ ), ni en su estado menopáusico ( $p=0,27$ ). En cuanto a las características de los tumores, no se encontraron diferencias significativas en su tamaño (mediana 2.5 cm vs 2 cm,  $p=0,33$ ), ni en su tipo histológico, siendo en su mayoría de tipo ductal (80,6% y 77,7%, respectivamente). La mayor parte de las pacientes incluidas correspondían a subtipos biológicos luminales (78,5% en el grupo sin RC y 80,7% en el caso de las pacientes con RC), siendo el subtipo luminal A el más frecuente. El 26,4% de las pacientes sin RC y el 29,0% de las pacientes con RC presentaron tumores multifocales, siendo esta diferencia estadísticamente no significativa ( $p=0,76$ ). No se hallaron diferencias significativas de acuerdo a su grado nuclear ( $p=0,09$ ), observándose en ambos grupos mayor frecuencia de tumores con grado nuclear 2. Al analizar la presencia de invasión linfovascular tumoral (ILV), se observó que se encontraba presente en el 66,1% de las pacientes sin RC y en el 81,7% de las pacientes con RC, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,003$ ).

Con respecto al análisis del compromiso ganglionar, la mediana de GC removidos en ambos grupos fue de dos ganglios, y la mediana de GC positivos en ambos grupos fue de un ganglio. Sin embargo, se observó una tendencia a un mayor número de GC positivos en el grupo con RC (1,49 vs 1,26,  $p=0,09$ ). Adicionalmente, se registró una mayor presencia de macrometástasis en el grupo de pacientes con RC (88,2% vs 71,1%,  $p<0,001$ ). A la totalidad de las pacientes se les realizó LA. El 50,5% de las pacientes con RC presentaron ganglios positivos en la LA, en comparación con un 29,8% en el grupo sin RC ( $p=0,003$ ). En el grupo con RC se encontró con más frecuencia 4 o más ganglios positivos en la LA (13,8% vs 4,1%,  $p=0,003$ ).

Tabla 1. Características de pacientes con y sin RC.

	SIN RC (n=121)	CON RC (n=93)	VALOR p
<b>Mediana edad, años (rango)</b>	50 (33-81)	53 (31-79)	0,38
<b>Menopausia</b>	57 (47,1%)	51 (54,8%)	0,27
<b>Mediana tamaño tumoral, cm (rango)</b>	2 (0,1-5)	2,5 (0,1-5%)	0,33
<b>Tipo histológico</b>			
Ductal	94 (77,7%)	75 (80,6%)	0,12
Lobulillar	22 (18,2%)	9 (9,7%)	
Ducto-lobulillar	5 (4,1%)	8 (8,6%)	
Otros	0 (0%)	1 (1,1%)	
<b>Subtipo molecular</b>			
Luminal A	60 (49,6%)	41 (44,1%)	0,29
Luminal B	35 (28,9%)	34 (36,6%)	
HER2- <i>neu</i>	19 (15,7%)	15 (16,4%)	
Triple negativo	6 (5,0%)	1 (1,1%)	
No disponible	1 (0,8%)	2 (2,1%)	
<b>Grado nuclear</b>			
1	12 (9,9%)	4 (4,3%)	0,09*
2	70 (57,9%)	67 (72,0%)	
3	33 (27,3%)	19 (20,4%)	
No disponible	6 (4,9%)	3 (3,3%)	
<b>Multifocalidad</b>	32 (26,4%)	27 (29%)	0,76
<b>ILV</b>			
No disponible	80 (66,1%)	76 (81,7%)	0,003*
	2 (1,7%)	4 (4,3%)	
<b>Pacientes con GNC positivos</b>	36 (29,8%)	47 (50,5%)	0,003
<b>Número de GNC positivos</b>			
0	84 (69,5%)	46 (48,9%)	0,003
1-3	32 (26,4%)	34 (36,2%)	
≥4	5 (4,1%)	13 (13,8%)	
<b>Tamaño de metástasis</b>			
ITC	5 (4,1%)	0 (0%)	<0,001*
Micrometástasis	21 (17,4%)	2 (2,2%)	
Macrometástasis	86 (71,1%)	82 (88,2%)	
No disponible	9 (7,4%)	9 (9,6%)	

RC: ruptura capsular, EEC: extensión extracapsular, ILV: invasión linfovascular, GNC: ganglios no centinela, ITC: células tumorales aisladas.

\*El análisis estadístico no incluyó a pacientes sin información disponible.

En la Tabla 2 se detalla el análisis entre las pacientes sin RC y los subgrupos de pacientes con RC y  $EEC < 2$  mm y  $EEC \geq 2$  mm. Al comparar a las pacientes con RC según su EEC, se halló que las pacientes con  $EEC \geq 2$  mm eran de mayor edad (mediana 60 vs mediana 50,  $p=0,001$ ) y, con mayor frecuencia, postmenopáusicas (76,7% vs 44,4%,  $p=0,01$ ). No se encontraron diferencias significativas en cuanto al tamaño tumoral, el tipo histológico, la multifocalidad, el grado nuclear, el subtipo biológico y la ILV.

No se hallaron diferencias significativas en el número de GC positivos entre las pacientes con RC. La presencia de ganglios positivos en la LA se encontró en el 49,2% de las pacientes con RC y  $EEC < 2$  mm, y en el 53,3% de las pacientes con  $RC \geq 2$  mm. Si bien existen diferencias significativas en el número de ganglios no centinela (GNC) positivos comparando las tres poblaciones ( $p=0,03$ ), se observa sólo una tendencia hacia la presencia de mayor compromiso ganglionar en el grupo de pacientes con RC y  $EEC \geq 2$  mm (2,2 ganglios en promedio) en relación al grupo de RC y  $EEC < 2$  mm (1,5 ganglios en promedio), y esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ( $p=0,94$ ).

El análisis univariado y multivariado de los factores clínico-patológicos asociados a la presencia de  $\geq 4$  ganglios positivos en la LA se detallan en la Tabla 3. Para esta variable, el tamaño tumoral (OR 1,78), los tumores de tipo lobulillar (OR 3,8) el número de GC positivos (OR 1,78) y la RC (OR 3,77) se asociaron significativamente con  $\geq 4$  GNC positivos. Al dividirlos según su EEC, se observó que la  $EEC \geq 2$  mm se asoció con una tendencia a un mayor riesgo de presentar  $\geq 4$  ganglios positivos (OR 4,6) en comparación con la  $EEC < 2$  mm (OR 3,3).

En el análisis multivariado la  $EEC \geq 2$  mm permanece asociada con un mayor riesgo de presentar  $\geq 4$  GNC positivos (OR 5,4) luego de tener en cuenta otras variables clínico-patológicas. De igual manera, el tamaño tumoral, permaneció como un factor de riesgo independiente para la presencia de 4 o más ganglios positivos (OR 1,7).

Tabla 2. Características de pacientes sin RC, EEC&lt;2 mm y EEC≥2 mm.

	SIN RC (n=121)	EEC<2mm (n=63)	EEC≥2mm (n=30)	VALOR p Sin RC vs. EEC<2mm vs EEC≥2mm	VALOR p EEC<2mm vs EEC≥2mm
<b>Mediana edad, años (rango)</b>	50 (33-81)	50 (31-76)	60 (39-79)	0,01	0,01
<b>Menopausia</b>	57 (47,1%)	28 (44,4%)	23 (76,7%)	0,008	0,01
<b>Mediana tamaño tumoral, cm (rango)</b>	2 (0,1-5)	2,3 (0,5-5%)	2,5 (0,1-4%)	0,6	1
<b>Tipo histológico</b>					
Ductal	94 (77,7%)	52 (82,5%)	23 (76,7%)	0,14	0,4
Lobulillar	22 (18,2%)	4 (6,4%)	5 (16,6%)		
Ducto-lobulillar	5 (4,1%)	6 (9,5%)	2 (6,7%)		
Otros	-	1 (1,6%)	-		
<b>Subtipo molecular</b>					
Luminal A	60 (49,6%)	26 (41,3%)	15 (50,0%)	0,54*	0,65*
Luminal B	35 (28,9%)	23 (36,5%)	11 (36,7%)		
HER2- <i>neu</i>	19 (15,7%)	12 (19,0%)	3 (10,0%)		
Triple negativo	6 (5,0%)	1 (1,6%)	-		
No disponible	1 (0,8%)	1 (1,6%)	1 (3,3%)		
<b>Grado nuclear</b>					
1	12 (9,9%)	1 (1,6%)	3 (10,0%)	0,1*	0,18*
2	70 (57,9%)	46 (73,0%)	21 (70,0%)		
3	33 (27,3%)	14 (22,2%)	5 (16,7%)		
No disponible	6 (4,9%)	2 (3,2%)	1 (3,3%)		
<b>Multifocalidad</b>	32 (26,4%)	21 (33,3%)	6 (20,0%)	0,37	0,28
<b>ILV</b>					
No disponible	80 (66,1%)	51 (81,0%)	25 (83,3%)	0,01*	0,75*
<b>Pacientes con GNC positivos</b>	37 (30,6%)	31 (49,2%)	16 (53,3%)	0,01*	0,88
<b>Número de GNC positivos</b>					
0	84 (69,5%)	32 (50,8%)	14 (46,7%)	0,03	0,94
1-3	32 (26,4%)	23 (36,5%)	11 (36,7%)		
≥4	5 (4,1%)	8 (12,7%)	5 (16,6%)		
<b>Tamaño de metástasis</b>					
ITC	5 (4,1%)	-	-	<0,001	1
Micrometástasis	21 (17,4%)	2 (3,2%)	-		
Macrometástasis	86 (71,1%)	55 (87,3%)	27 (90,0%)		
No disponible	9 (7,4%)	6 (9,5%)	3 (10,0%)		

RC: ruptura capsular, EEC: extensión extracapsular, ILV: invasión linfovascular, GNC: ganglios no centinela, ITC: células tumorales aisladas.

\*El análisis estadístico no incluyó a pacientes sin información disponible.

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado de factores asociados a presencia de 4 o más GNC positivos.

	ANÁLISIS UNIVARIADO		ANÁLISIS MULTIVARIADO	
	OR (IC 95%)	VALOR <i>p</i>	OR (IC 95%)	VALOR <i>p</i>
<b>Tamaño tumoral</b>	1,78 (1,8-2,67)	0,006	1,70 (1,08-2,68)	0,02
<b>Tipo histológico</b>				
Ductal	Ref	Ref	Ref	Ref
Lobulillar	3,82 (1,27-11,42)	0,02	4,68 (1,32-16,60)	0,02
Ducto-lobulillar	3,18 (0,61-16,51)	0,17	1,35 (0,21-8,55)	0,74
<b>EEC</b>				
Sin RC	Ref	Ref	Ref	Ref
EEC < 2 mm	3,37 (1,05-10,79)	0,04	4,65 (1,25-17,29)	0,02
EEC ≥ 2 mm	4,64 (1,24-17,24)	0,02	5,48 (1,27-23,67)	0,02
<b>Número de GC positivos</b>	1,78 (1,06-3,00)	0,03	1,23 (0,69-2,23)	0,48

OR: odds ratio, EEC; extensión extra-capsular, GC: ganglios centinela.

## DISCUSIÓN

Los resultados del ensayo ACOSOG Z0011 han modificado significativamente el manejo de las pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales. Identificar aquellas pacientes que se ven beneficiadas de la omisión de la LA constituye uno de los principales desafíos actuales.

La RC es un hallazgo frecuente en pacientes con GC positivos, como se demuestra en este análisis, en el que se identificó en el 43,5% de las pacientes con GC positivos. Esto coincide con lo publicado en otros estudios, que informan RC en el 25-40% de los casos.<sup>8,9</sup> Sin embargo, en la era previa a ACOSOG Z0011 esta situación tenía poca relevancia clínica, ya que todas las pacientes con GC positivos eran sometidas a una LA. Con la adopción de los nuevos criterios, resulta de especial importancia reconocer aquellas pacientes que presentan determinados factores de riesgo, y evaluar si la sola presencia de RC continúa siendo una indicación de LA, o bien podría considerarse la magnitud de la EEC como factor de decisión.

Varios estudios ponen de manifiesto que la presencia de RC está asociada a una mayor probabilidad de metástasis ganglionar.<sup>16-18</sup> En nuestro análisis observamos que el 50,5% de las pacientes con RC presentaron ganglios positivos en la LA, en comparación con un 29,8% en el grupo sin RC ( $p=0,003$ ). Estos resultados se asemejan a los obtenidos en el estudio de Gooch et al, en el que la RC se asoció con ganglios no centinela positivos en el 54,2% de los casos, en comparación con 21,8% en pacientes sin RC.<sup>14</sup>

Otros estudios apoyan la presencia de la RC como un predictor de un mayor número de ganglios con metástasis. Rivers et al examinaron las características asociadas con 4 o más ganglios no centinela positivos, en 285 pacientes. El tamaño del tumor, la ILV, la RC, el tamaño de las metástasis ganglionares y la cantidad de GC positivos resecados, se asociaron significativamente con presencia de 4 o más ganglios positivos.<sup>4</sup> En el estudio de Gooch et al, la RC se asoció con un mayor tamaño tumoral, multifocalidad, ILV y un mayor número de GC positivos, que estaban presentes en el 20,5% de los pacientes con RC en comparación con el 2,5% de aquellos sin RC.<sup>14</sup> Meretoja y colaboradores también concluyeron que en aquellas pacientes con GC positivos, la RC se asocia con la presencia de 4 o más ganglios positivos en la linfadenectomía.<sup>18</sup> En la misma línea que estos hallazgos, otros autores han obtenido resultados que apoyan esta hipótesis.<sup>10,19,20</sup>

En concordancia con estos hallazgos, en nuestro trabajo encontramos con mayor frecuencia 4 o más ganglios positivos en la LA de pacientes con RC en comparación con las pacientes control (13,8% vs 4,1%,  $p=0,003$ ). Aunque no se encontraron diferencias significativas en el tamaño tumoral – siendo en su mayoría tumores pequeños, menores a 3 cm-, o en la multifocalidad, registramos una mayor presencia de ILV en las pacientes con RC en comparación a las pacientes sin compromiso capsular (81,7% vs 66,1%, respectivamente;  $p=0,003$ ). Asimismo, se encontró una mayor presencia de macrometástasis en el grupo de pacientes con RC (88,2% vs 71,1%,  $p<0,001$ ). Respecto al tipo histológico, no se observaron diferencias, siendo el más frecuente el tipo ductal. En cuanto al subtipo biológico, se observó un claro predominio de tumores luminales, en especial de tipo luminal A. Esto puede deberse, por un lado, a la mayor frecuencia general de estos tumores, correspondiendo aproximadamente al 67% de los tumores de mama<sup>21</sup>, y por otro, a que los tumores HER2+ y triple negativo suelen tratarse con quimioterapia neoadyuvante<sup>22</sup>, siendo este un criterio de exclusión del análisis.

En cuanto al punto de corte para medir el grado de EEC, existen algunas controversias, debido a que no se ha determinado al día de hoy un criterio unánime para definirlo. En este trabajo, hemos clasificado a nuestros pacientes en dos grupos, según la EEC sea  $\geq 2$  mm o  $< 2$  mm, igual manera al criterio adoptado por Gooch et al<sup>14</sup> y Choi et al.<sup>23</sup> Esta división arbitraria se apoya en la similitud de la distinción entre micrometastasis y macrometástasis en los informes del ganglio centinela, y a su uso en las clasificaciones de la EEC ganglionar en otros tumores, como es el caso de los de cabeza y cuello.<sup>24</sup>

Sin embargo, otros autores han utilizado en sus publicaciones otros puntos de corte para definir la EEC. En el caso de Palamba et al, analizaron su población considerando la  $EEC \geq 1$  mm como mínima y  $EEC > 1$  mm como extensa.<sup>25</sup> En el caso de Kanyılmaz et al, analizaron la EEC utilizando una escala del 0 al 4, siendo G0: sin compromiso capsular, G1: engrosamiento capsular, G2: compromiso extranodal  $< 1$  mm, G3: compromiso extranodal  $> 1$  mm, y G4: compromiso extranodal y de la grasa periganglionar.<sup>11</sup>

Por otro lado, en un análisis de la EEC como factor pronóstico, Aziz y colaboradores compararon el impacto sobre la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida específica realizando una medición de la EEC tanto circunferencial como perpendicular.<sup>26</sup> Los autores concluyeron que el diámetro circunferencial de la EEC no fue un factor significativo en el estudio, jerarquizando la medición de la extensión en el eje perpendicular. Con respecto a los valores de corte para el diámetro perpendicular, consideran que existe robustez pronóstica cuando se utilizan 3 mm como valor de corte, considerándose un factor pronóstico independiente.

Si bien son pocos los trabajos que abordan la importancia de la EEC, y no hay consenso al día de hoy del valor de la misma, hay evidencia que apoya una asociación entre un mayor compromiso ganglionar y una mayor EEC. En el estudio de Gooch et al., las pacientes con  $EEC > 2$  mm mostraron una mayor probabilidad de contar con ganglios positivos adicionales en la LA, y resultó además un fuerte predictor de un compromiso de 4 o más ganglios positivos<sup>14</sup>, aunque los autores concuerdan en que si esto se traduce en la necesidad de disección axilar sigue siendo una pregunta abierta.<sup>27</sup> Por su parte, Choi y colaboradores reportaron que las pacientes con  $RC \geq 2$  mm tienen una recurrencia y sobrevida similar a las pacientes sin ruptura capsular<sup>28</sup>, aunque los autores no comparan directamente a las pacientes de acuerdo a su EEC en relación a la carga tumoral axilar. Usando una clasificación diferente, Palamba et al. hallaron un mayor número de ganglios positivos en las pacientes con extensión extranodal extensa ( $> 1$  mm) en comparación a las pacientes con extensión extranodal mínima ( $\geq 1$  mm). Los autores también demostraron que la EEC extensa se asoció significativamente al compromiso de 4 o más ganglios en la LA.<sup>25</sup> En nuestro caso, al separar a las pacientes con RC en dos grupos de acuerdo a su EEC ( $EEC \geq 2$  mm y  $EEC < 2$  mm), no hallamos diferencias en cuanto a la proporción de pacientes con ganglios adicionales positivos en la LA (53,3% vs 49,2%, en las pacientes con  $EEC \geq 2$  mm y  $EEC < 2$  mm, respectivamente;  $p=0,88$ ). Sin embargo, en el análisis univariado y multivariado, reflejó que tanto la RC como la

EEC constituyen factores de riesgo independientes para la presencia de 4 o más GNC positivos, especialmente en el caso de la  $EEC \geq 2$  mm ( $p=0,02$ ), en línea con los hallazgos de Gooch et al.<sup>14</sup>

Así como oportunamente el estudio ACOSOG Z0011 demostró que la tasa de recurrencia nodal a 10 años resultó de un 1,5% en aquellas pacientes que habían sido tratadas únicamente con BGC, resulta necesario conocer cuál es el impacto a largo plazo de la EEC en términos de recurrencia de la enfermedad. En este sentido, más recientemente, Barrio y colaboradores han reportado, luego de un seguimiento de 41 meses, una tasa de recurrencia nodal de sólo un 2,3% en su cohorte de 210 pacientes con RC, a pesar de que aproximadamente un 44% de las pacientes presentaba  $EEC > 2$  mm. Por su parte, las pacientes sin RC mostraron una tasa de recurrencia nodal de 1,3%, siendo la diferencia entre ambos grupos carente de significancia estadística. Debido a esta baja tasa de recurrencia, los autores advierten que la decisión de LA no debería basarse, necesariamente, sólo en la RC.<sup>29</sup> De esta manera, estos hallazgos ponen de manifiesto que el desafío actual continúa centrándose en identificar qué volumen de enfermedad axilar no puede ser controlado con radioterapia o tratamiento sistémico, y requiere LA necesariamente.

## CONCLUSIÓN

El ensayo del Grupo de Oncología del Colegio Estadounidense de Cirujanos ACOSOG Z0011 cambió el paradigma del manejo de la cirugía axilar: existe aproximadamente un tercio de pacientes con 1 o 2 GC positivos con enfermedad ganglionar residual, que puede ser apropiadamente tratado con radioterapia de volumen mamario o terapia sistémica. Sin embargo, la presencia de RC se asocia con una mayor carga tumoral axilar, lo que plantea el desafío actual de identificar qué pacientes se benefician realmente de la LA, y no está claro, al día de hoy, el valor de la magnitud de la EEC en relación a la enfermedad axilar.

En nuestra muestra de pacientes con cáncer de mama T1-T2 y GC positivo, a las que se les realizó LA, observamos que la presencia de RC se asocia significativamente a una mayor probabilidad de presentar GNC positivos, y se encontró con más frecuencia  $\geq 4$  ganglios positivos en la LA. Asimismo, este grupo de pacientes presentó con mayor frecuencia de IVL y macrometástasis. Sin embargo, al analizar la EEC, no hallamos diferencias estadísticamente significativas de acuerdo

a la extensión de la ruptura ( $EEC < 2$  mm y  $EEC \geq 2$  mm), evidenciando sólo una tendencia a un mayor porcentaje de ganglios positivos en la LA en el caso de las pacientes con  $EEC \geq 2$  mm. En la bibliografía actual existe consenso en relación al rol de la RC como factor de riesgo, y nuestros resultados apoyan esta hipótesis. Sin embargo, resulta menos claro el papel que juega la magnitud de la EEC. Esto podría deberse, por un lado, a la falta de bibliografía disponible, y por otro, a la falta de consenso para determinar la medición de la EEC, situación que podría beneficiarse de la reciente decisión del Colegio Americano de Patología, en noviembre de 2019, de establecer como obligatorio el informe de la EEC en los laboratorios de patología acreditados.

En línea con trabajos recientes que discuten el impacto de la RC en el pronóstico de las pacientes a largo plazo, y que no hallan diferencias significativas en la recurrencia según la magnitud de la EEC, será fundamental continuar con un futuro análisis que contemple estos aspectos en nuestra población. Al día de hoy, no contamos con evidencia que nos permita afirmar que las pacientes con RC y  $EEC < 2$  mm puedan beneficiarse de la omisión de LA.

## REFERENCIAS

1. Ferlay, J.; Colombet, M.; Soerjomataram, I.; et al. Estimating the Global Cancer Incidence and Mortality in 2018: GLOBOCAN Sources and Methods. *Int. J. Cancer* 2019, *144* (8), 1941–1953. ◀
2. Goyal, A.; Douglas-Jones, A.; Newcombe, R. G.; Mansel, R. E. Predictors of Non-Sentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients. *Eur. J. Cancer* 2004, *40* (11), 1731–1737. ◀
3. Mansel, R. E.; 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* (9), 599–609. ◀
4. Rivers, A. K.; Griffith, K. A.; Hunt, K. K.; et al. Clinicopathologic Features Associated with Having Four or More Metastatic Axillary Nodes in Breast Cancer Patients with a Positive Sentinel Lymph Node. *Ann. Surg. Oncol.* 2006, *13* (1), 36–44. ◀◀
5. Giuliano, A. E.; Kirgan, D. M.; Guenther, J. M.; Morton, D. L. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer. In *Annals of Surgery*; 1994; Vol. 220, pp 391–401. ◀
6. Giuliano, A. E.; McCall, L.; Beitsch, P.; 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. *Ann. Surg.* 2010, *252* (3), 426–432. ◀
7. Donker, M.; van Tienhoven, G.; Straver, M. E.; et al. Radiotherapy or Surgery of the Axilla after a Positive Sentinel Node in Breast Cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Non-Inferiority Trial. *Lancet Oncol.* 2014, *15* (12), 1303–1310. ◀
8. Changsri, C.; Prakash, S.; Sandweiss, L.; Bose, S. Prediction of Additional Axillary Metastasis of Breast Cancer Following Sentinel Lymph Node Surgery. *Breast J.* 2004, *10* (5), 392–397. ◀◀
9. Stitzenberg, K. B.; Meyer, A. A.; Stern, S. L.; Hwang, R. F. Extracapsular Extension of the Sentinel Lymph Node Metastasis: A Predictor of Nonsentinel Node Tumor Burden. *Breast Dis.* 2004, *15* (1), 66–67. ◀◀
10. Neri, A.; Marrelli, D.; Roviello, F.; et al. Prognostic Value of Extracapsular Extension of Axillary Lymph Node Metastases in T1 to T3 Breast Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2005, *12* (3), 246–253. ◀◀
11. Kanyilmaz, G.; Findik, S.; Benli Yilmaz, B.; Aktan, M. The Significance of Extent of Extracapsular Extension in Patients with T1-2 and N1 Breast Cancer. *Eur. J. Breast Heal.* 2018, *218–224*. ◀◀
12. Pierce, L. J.; Oberman, H. A.; Strawderman, M. H.; Lichter, A. S. Microscopic Extracapsular Extension in the Axilla: Is This an Indication for Axillary Radiotherapy? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995, *33* (2), 253–259. ◀
13. Stranzl, H.; Mayer, R.; Ofner, P.; Peintinger, F.; Prettenhofer, U.; Hackl, A. Extracapsular Extension in Positive Axillary Lymph Nodes in Female Breast Cancer Patients: Patterns of Failure and Indications for Postoperative Locoregional Irradiation. *Strahlentherapie und Onkol.* 2004, *180* (1), 31–37. ◀
14. Gooch, J.; King, T. A.; Eaton, A.; et al. The Extent of Extracapsular Extension May Influence the Need for Axillary Lymph Node Dissection in Patients with T1-T2 Breast Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2014, *21* (9), 2897–2903. ◀◀◀◀◀◀
15. Agarwal, G.; Pradeep, P. V.; Aggarwal, V.; Yip, C. H.; Cheung, P. S. Y. *Spectrum of Breast Cancer in Asian Women*; 2007; Vol. 31. ◀
16. Van La Parra, R. F. D.; Peer, P. G. M.; Ernst, M. F.; Bosscha, K. Meta-Analysis of Predictive Factors for Non-Sentinel Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients with a Positive SLN. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2011, *37* (4), 290–299. ◀
17. Fujii, T.; Yanagita, Y.; Fujisawa, T.; Hirakata, T.; Iijima, M.; Kuwano, H. Implication of Extracapsular Invasion of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: Prediction of Nonsentinel Lymph Node Metastasis. *World J. Surg.* 2010, *34* (3), 544–548. ◀
18. Meretoja, T. J.; Leidenius, M. H. K.; Heikkilä, P. S.; et al. International Multicenter Tool to Predict the Risk of Nonsentinel Node Metastases in Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012, *104* (24), 1888–1896. ◀◀
19. Hetelekidis, S.; Schnitt, S. J.; Silver, B.; et al. The Significance of Extracapsular Extension of Axillary Lymph Node Metastases in Early-Stage Breast Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, *46* (1), 31–34. ◀
20. Altinyollar, H.; Berberoğlu, U.; Gülben, K.; Irkin, F. The Correlation of Extranodal Invasion with Other Prognostic Parameters in Lymph Node Positive Breast Cancer. *J. Surg. Oncol.* 2007, *95* (7), 567–571. ◀

21. Zepeda-Castilla, E. J.; Recinos-Money, E.; Cuéllar-Hubbe, M.; Robles-Vidal, C. D.; Maafs-Molina, E. Clasificación Molecular Del Cáncer de Mama. *Cirugía y Cirujanos*. 2008, pp 87–93. ◀
22. Colomer, R.; Saura, C.; Sánchez-Rovira, P.; et al. Neoadjuvant Management of Early Breast Cancer: A Clinical and Investigational Position Statement. *Oncologist* 2019. ◀
23. Choi, A. H.; Blount, S.; Perez, M. N.; et al. Size of Extranodal Extension on Sentinel Lymph Node Dissection in the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Trial Era. *JAMA Surg*. 2015. ◀
24. Elsheikh, M. N.; Rinaldo, A.; Hamakawa, H.; et al. Importance of Molecular Analysis in Detecting Cervical Lymph Node Metastasis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Head and Neck*. 2006. ◀
25. Palamba, H. W.; Rombouts, M. C.; Ruers, T. J. M.; Klinkenbijn, J. H. G.; Wobbes, T. Extranodal Extension of Axillary Metastasis of Invasive Breast Carcinoma as a Possible Predictor for the Total Number of Positive Lymph Nodes. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2001. ◀
26. Aziz, S.; Wik, E.; Knutsvik, G.; et al. Extra-Nodal Extension Is a Significant Prognostic Factor in Lymph Node Positive Breast Cancer. *PLoS One* 2017. ◀
27. Morrow, M.; Van Zee, K. J.; Patil, S.; et al. Axillary Dissection and Nodal Irradiation Can Be Avoided for Most Node-Positive Z0011-Eligible Breast Cancers: A Prospective Validation Study of 793 Patients. *Ann. Surg*. 2017. ◀
28. Choi, A. H.; Blount, S.; Perez, M. N.; et al. Size of Extranodal Extension on Sentinel Lymph Node Dissection in the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Trial Era. *JAMA Surg*. 2015, 150 (12), 1141–1148. ◀
29. Barrio, A. V.; Downs-Canner, S.; Edelweiss, M.; et al. Microscopic Extracapsular Extension in Sentinel Lymph Nodes Does Not Mandate Axillary Dissection in Z0011-Eligible Patients. *Ann. Surg. Oncol*. 2020. ◀

## DEBATE

**Dr. Uriburu:** Muchas gracias, Dra. Sabatini y colaboradores. Felicitaciones por el muy prolijo análisis de una casuística propia. Un par de comentarios. Es notable que tuvieron un 43% de todos sus pacientes de su casuística de ganglio centinela, con ruptura capsular. Casi la mitad, que parece mucho, pero ustedes mostraron que en la literatura este rango va del 25% al 40%. Incluso de éstos, de la ruptura capsular, el 50% tenía ganglios no centinela positivos y como bien hicieron en su análisis, no vieron diferencias que esta incidencia, del 50%, fuera distinta según la ruptura capsular fuese menor o mayor de 2 mm. Tal vez es algo que, si uno va a mirar su base de datos, no lo encuentre en mayor medida, porque es algo que tenemos cada uno en su unidad de mastología, hablar con el grupo de patólogos y poner bien el foco en esto. Con respecto al final, a las conclusiones, también es interesante en la revisión de la bibliografía, la tasa de recidiva local. Qué impacto puede tener esto en la recidiva local, que con ruptura capsular es del 2,3% y sin ruptura capsular es del 1.3% y esto no es significativo. Entonces, cómo es eso del impacto de esta característica en la recidiva local, en la evolución de estas pacientes, por lo tanto, está muy clara la conclusión de su trabajo en que la linfadenectomía no debería basarse únicamente en la ruptura capsular. Pero hay que poner foco en el volumen de la enfermedad que no podría ser controlada por radioterapia, que es alguna tendencia que se esté pensando hoy en estos casos y obviamente en muchos de estos no debería omitirse la linfadenectomía. Una vez más mis felicitaciones por el trabajo.

**Dr. Cassab:** Felicitaciones, muy bueno el trabajo. Lo único que quería resaltar o aclarar es que la extensión extracapsular y la ruptura capsular están asociadas definitivamente a un mayor compromiso

de la axila y creo que el impacto en la recurrencia, que mencionamos de 1,5% a 1,8% quizás esté sesgado, porque no solo las pacientes reciben linfadenectomías, porque todavía no tenemos nada como para decir que si hay ruptura no hacer una linfadenectomía, sino que está sesgado por el uso de la radioterapia casi en forma masiva. La paciente que tiene compromiso de la grasa axilar generalmente suele ir a tratamiento radiante. Así que quizás el impacto en la baja recidiva local pueda llegar a estar dado porque se recibe el tratamiento completo.

**Dra. Sabatini:** Sí, totalmente de acuerdo.

**Dr. Corrado:** Primero felicitarte porque el trabajo me pareció buenísimo y además fue muy buena la elección del tema. Despierta la misma ansiedad e inquietud que cuando salieron los trabajos de ACOSOG y AMAROS, que demostrando que el resto de axila, después de dos ganglios centinelas positivos, quedaba enfermedad residual en la axila, dejarla nos causaba cierta angustia y temor. Otro tanto creo que está pasando ahora con la ruptura capsular, que si bien como mostraste acertadamente en tu trabajo, no tendría por qué hacernos cambiar de conducta, cada vez que aparece la ruptura extracapsular nos preguntamos ¿Bueno, entonces qué hacemos?. Incluso, no solo para la conducta de cómo manejar la axila, sino para hallazgos más recientes como el RxPONDER, que uno dice, cómo me manejo con pacientes con una axila positiva que tengan ruptura capsular, si puede entrar o no. Me parece que seguir observando esto es fundamental para tomar una conducta definitiva. Creo que siendo cauteloso, como vos lo estás planteando en tu trabajo, me parece bárbaro. De vuelta, felicitaciones.

**Dra. Sabatini:** muchas gracias.