

Manejo quirúrgico de la axila postneoadyuvancia: experiencia de la Unidad de Mastología del Instituto Ginecomamario de Mendoza

M. Sara Echegaray*,
Javier I.J. Orozco*/***,
Paula Valdemoros****,
Francisco E. Gago*/**

RESUMEN

Introducción

La biopsia de ganglio centinela (BGC) es el procedimiento estándar para la estadificación axilar, sin embargo, si debería ser realizada en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante (QTNA) es motivo de controversia. El objetivo de nuestro estudio es determinar la tasa de identificación, falsos negativos (TFN), y respuesta patológica completa (RCP) en quienes se realizó BGC.

Material y método

Estudio descriptivo retrospectivo que incluyó 113 pacientes con CM (T1-4 N0-2) desde 2015 a 2019 que realizaron QTNA, 103 cumplieron con criterios para realización de BGC. En todas las pacientes se utilizó método combinado de identificación de GC, se extrajeron > 2 GC que fueron evaluados mediante impronta citológica.

Médico de Unidad de Mastología. Instituto Ginecomamario Mendoza.

** Jefe de Departamento de Tocoginecología. Hospital Italiano de Mendoza

** Director de Unidad de Mastología, Instituto Ginecomamario Mendoza.

*** Research Scientist, Saint's John Cancer Institute, Santa Monica, California, USA.

**** Anatomopatóloga. Instituto Ginecomamario

Correo electrónico: msaraechegaray@gmail.com

Resultados

El 84,6% de las pacientes con compromiso axilar experimentó downstaging. La tasa de identificación del ganglio centinela (GC) fue de 97,09%, la TFN de la evaluación intraoperatoria del GC mediante impronta citológica fue de 7,69%, el 50,9% negativizó axila, los inmunofenotipos con mayores tasas de RCP fueron los luminales B Her 2 positivo (80%), Her 2 y triple negativo (60%).

Conclusiones

La QTNA disminuye la necesidad de linfadenectomía axilar, la BGC es un método preciso y seguro para determinar el estatus axilar post QTNA.

Palabras Clave

Cáncer de Mama, Quimioterapia neoadyuvante, biopsia de ganglio centinela, respuesta patológica completa.

ABSTRACT

Introduction

Sentinel node biopsy (SNB) is the standard procedure for axillary staging; however, whether it should be performed in patients receiving neoadjuvant chemotherapy (NACT) is a matter of controversy. The aim of our study is to determine the identification rate, false negatives (FNR), and pathologic complete response (PCR) in those who underwent SNB.

Material and method

retrospective descriptive study that included 113 patients with CM (T1-4 N0-2) from 2015 to 2019 who performed QTNA, 103 met criteria for performing BGC. Combined method of GC identification was used in all patients, > 2 GC were extracted and evaluated by cytologic imprinting.

Results

84.6% of patients with axillary involvement experienced downstaging. The sentinel node (SN) identification rate was 97.09%, the TFN of intraoperative SN evaluation by cytologic imprinting was 7.69%, 50.9% negative axilla, the immunophenotypes with the highest PCR rates were luminal B Her 2 positive (80%), Her 2 and triple negative (60%).

Conclusions

NAC decreases the need for axillary lymphadenectomy, BGC is an accurate and safe method to determine axillary status post NAC.

Key words

breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, sentinel lymph node biopsy, pathologic complete response.

INTRODUCCIÓN

El estado de los ganglios linfáticos axilares es un factor pronóstico importante en Cáncer de Mama (CM) y es utilizado para guiar las decisiones sobre tratamiento local, regional y sistémico. La biopsia de ganglio centinela (BGC), un procedimiento mínimamente invasivo que ha demostrado exactitud en determinar el estado de la axila con menor morbilidad que la linfadenectomía.

La quimioterapia neoadyuvante (QTNA) hoy en día juega un rol importante en el manejo del cáncer de mama, y es frecuentemente utilizada en pacientes que se presentan con axila clínicamente positiva. Distintos estudios han reportado un 40-60% de respuesta patológica completa en axila luego de la utilización de la QTNA según el inmunofenotipo.^{1,2} Específicamente en los inmunofenotipos HER-2 y triple negativo se han reportado tasas mayores al 70%.^{3,4} Esta alta tasa de downstaging axilar llevó al desarrollo de estudios que demostraron que la BGC estadifica en forma confiable la axila, incluso en pacientes que inicialmente tuvieron compromiso axilar y negativizaron después de la QTNA. El estudio ACOSOG Z1071 reportó un 12.6% de tasa de falsos negativos en pacientes con cN1⁵; el SENTINA (The European SENTinel Neoadjuvant) y el estudio canadiense SN FNAC (The

Canadian Sentinel Node Biopsy Following Neoadjuvant Chemotherapy) también reportan resultados similares 14,2% y 8,4% respectivamente.^{6,7} La utilización del método combinado (radioisótopo y azul patente), y la extracción de más de dos GC demostraron disminuir la TFN en los tres estudios.

El adecuado estudio intraoperatorio del GC post neoadyuvancia es importante porque guía la conducta intraoperatoria, permitiendo realizar la linfadenectomía axilar (LA) en forma inmediata si el resultado es positivo, evitando una segunda intervención quirúrgica, con sus complicaciones y costos; como así también evitando una linfadenectomía axilar, con la morbilidad que conlleva, en pacientes con resultado negativo. Sin embargo, el análisis intraoperatorio puede ser difícil y desafiante debido a los cambios inducidos por la quimioterapia. Diversos estudios que examinan la precisión del estudio intraoperatorio del GC post neoadyuvancia reportan tasas de falsos negativos de 20-26%, según el método.^{8,9,10,11}

El objetivo de nuestro trabajo es demostrar la experiencia de nuestra institución en la realización de la BGC post neoadyuvancia.

OBJETIVO

- 1-Determinar la tasa de identificación de ganglio centinela post-neoadyuvancia.
- 2-Determinar la tasa de falsos negativos de la evaluación intraoperatoria del ganglio linfático.
- 3-Determinar tasa de pacientes con cN1 que se convirtieron en candidatas a BGC post-neoadyuvancia.
- 4-Determinar la tasa de respuesta completa patológica axilar postquimioterapia en pacientes con axila positiva de inicio.

MATERIAL Y MÉTODO

Es un estudio descriptivo, retrospectivo, donde se evaluaron 113 pacientes con cáncer de mama invasor que recibieron QTNA y fueron intervenidas quirúrgicamente entre enero de 2015 hasta diciembre de 2019 en la Unidad de Mastología del Instituto Ginecomamario y

del Hospital Italiano, en la provincia de Mendoza. Este estudio fue aprobado por el Comité de Docencia y de Investigación del Hospital Italiano de Mendoza.

Criterios de Elegibilidad

Se incluyeron pacientes de sexo femenino, mayores de 18 años, con diagnóstico de carcinoma invasor con tumores T1-T4, N0-2 que realizaron neoadyuvancia con esquemas de quimioterapia basadas en antraciclinas y taxanos; en pacientes con tumores HER2 positivo se utilizaron esquemas anti-HER2 (trastuzumab ± pertuzumab). En todos los casos se realizó biopsia de ganglio centinela (BGC) con doble método. Se excluyeron pacientes con carcinoma inflamatorio, compromiso ganglionar N3 y datos incompletos de seguimiento. El seguimiento promedio fue de 15 meses (2-63 meses).

La estadificación anatómica se realizó de acuerdo a la 8° edición de la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer.¹²

Inmunohistoquímica

La evaluación histológica del tumor residual y determinación de RE, RP, HER 2 y Ki 67 fue realizada por los dos anatomopatólogos de la Institución en todos los casos. Los especímenes quirúrgicos fueron muestreados en forma extensiva para la evaluación de tumor residual. En los casos que no se observó tumor residual en piezas de cirugía conservadora, todo el material fue incluido en parafina y examinado histológicamente; en las mastectomías se incluyó el cuadrante donde asentaba el tumor en su totalidad, y se realizó estudio semi-seriado en los cuadrantes restantes.

Se consideró respuesta completa patológica (RCP) a la ausencia de carcinoma invasor en el tejido mamario y la ausencia de ganglios comprometidos (ypT0N0). Se admitió la presencia de componente in situ a nivel mamario (ypTisN0) de acuerdo al sistema de estadificación TNM.

El valor de 20% para Ki 67 fue utilizado como punto de corte para distinguir tumores con bajo (<20%) y alto (mayor o igual a 20%) índice de proliferación.

Se determinó la clasificación acorde a la expresión de biomarcadores determinados por inmunohistoquímica (y técnicas FISH para HER-2 equívoco), considerando los siguientes inmunofenotipos: 1. Luminales A en aquellos que expresaron RE, RP positivo > 20 %, ausencia de

sobreexpresión de Her2 y Ki 67 < 20%; 2. Luminales B expresión de RE, RP positivo < 20% o negativo, HER 2 negativo y Ki 67 > o igual a 20%; 3. Luminales B HER2+ en los casos que expresaron RH y HER2; 4. HER2+ en aquellos que solamente expresaron la proteína HER2 con ausencia de expresión de receptores hormonales; y 4. Triple negativo (TN) si no expresaron receptores hormonales ni HER2.¹³

Seguimiento

Se realizó seguimiento mediante examen clínico luego de cada ciclo de QT recibido. En las pacientes que se constataron respuesta y disminución del tamaño tumoral se realizó marcación con clip. A partir del año 2019 a las pacientes que realizaron punción de ganglios axilares se realizó marcación con carbón de los mismos.

Al finalizar el tratamiento se les solicitó a las pacientes ecografía mamaria bilateral, mamografía bilateral y RMN mamaria en los casos que fueron evaluados de inicio con RMN. De acuerdo a respuesta clínica e imagenológica obtenida se decidió la conducta quirúrgica: Cirugía conservadora o Mastectomía, biopsia de ganglio centinela (BGC) o Linfadenectomía axilar. Considerándose axila clínicamente negativa por examen físico. La ecografía axilar no fue mandatoria. En caso de realizar cirugía conservadora, si el tumor no era palpable se efectuó la marcación pre quirúrgica con carbón al 4% o arpón del clip.

Cirugía axilar

Para la identificación del GC se utilizó técnica combinada con radioisótopo (Tc 99) y azul patente al 3% 1 ml. La BGC se realizó en pacientes con axila clínicamente negativa de inicio y en aquellas con axila positiva de inicio que lograron negativizar luego de QTNA. Las pacientes que persistieron con adenopatías palpables y las que tuvieron un resultado positivo en la biopsia intraoperatoria se les realizó LA. Se extrajeron al menos 3 ganglios identificados como ganglios centinelas, y se realizó el estudio intraoperatorio de los mismos mediante impronta citológica. Si el GC fue informado como positivo se completó la linfadenectomía axilar en el mismo acto quirúrgico. En el caso de las pacientes que presentaron axila clínicamente negativa, se realizó BGC, confirmada su negatividad, no se realizó ningún tratamiento quirúrgico adicional en axila; en las que la biopsia intraoperatoria fue positiva se realizó LA.

Todas las pacientes recibieron RT post operatoria de acuerdo al estado inicial.

Tabla 1: Características Clínico-patológicas.

Variable	N (%)
Edad	
< 40 años	30 (26,55)
41-60 años	55 (48,67)
>61 años	28 (24,78)
Estado Menopausico	
Premenopausia	65 (57,5)
Postmenopausia	48 (42,5)
Estadio T Clínico	
T1	6 (5,31)
T2	55 (48,67)
T3	42 (37,17)
T4	10 (8,85)
Estadio Ganglionar Clínico	
N0	48 (42,47)
N1	65 (57,53)
Estadios Clínicos	
II A	33 (29,21)
II B	47 (41,59)
III A	22 (19,47)
III B	11 (9,73)
Subtipo histológico	
Carcinoma NST	69 (61,06)
Carcinoma invasor indiferenciado	20 (17,69)
Carcinoma lobulillar	19 (16,81)
Tipos especiales	5 (4,44)
Inmunofenotipos	
Luminal A	33 (29,2)
Luminal B	42 (37,17)
Luminal B Her	10 (8,85)
Her 2	9 (7,96)
Triple Negativo	19 (16,82)
Cirugía Axilar de Inicio	
BGC	103 (91,15)
LA	10 (8,85)
Esquemas de Quimioterapia	
Antraciclina y Taxanos	99 (87,62)
Basada en Antraciclina	3 (2,65)
Basada en Taxanos	11 (9,73)
Terapia anti-HER2	
Trastuzumab	9 (47,37)
Pertuzumab+Trastuzumab	10 (52,63)

Abreviaturas: NST: no special type; BGC: biopsia de ganglio centinela; LA: linfadenectomía axilar.

Análisis Estadístico

El resultado de la impronta citológica fue considerado como falso negativo si la impronta fue informada intraoperatoriamente como negativa y en el estudio diferido como positiva para metástasis. Los casos en los cuales la interpretación de la impronta citológica fue igual al estudio diferido se consideraron verdaderos negativos. Todas las improntas citológicas y estudios diferidos con H&E fueron realizados por la misma patóloga. La tasa de falsos negativos (TFN) fue calculada utilizando el número de improntas citológicas negativas totales como denominador. Se excluyeron los 3 casos en los que el GC no pudo ser identificado.

El promedio de seguimiento fue de 15 meses (2-63 meses).

RESULTADOS

De la base de datos de Instituto Ginecomamario (IGM) se seleccionaron 113 pacientes que recibieron neoadyuvancia y que fueron intervenidas quirúrgicamente entre 2015-2019. Del total de pacientes al finalizar la QTNA 103 (91,1%) cumplieron con los criterios para la realización de BGC, al 9% restante se le realizó LA de inicio.

Características Clínico-patológicas

La mediana de edad al momento de diagnóstico de las pacientes sometidas a BGC fue de 47 años (rango 29-78 años), con una mediana de tamaño tumoral por examen clínico de 5 cm. El 57,52% (n=65) presentó adenopatías palpables, de las cuales 36 (55%) fueron confirmadas mediante punción histológica. Las características clínico-patológicas se describen en la Tabla 1.

Cirugía Axilar

De las 65 pacientes que presentaron compromiso axilar al inicio (cN1), el 84,6% (n=55) experimentaron un downstaging axilar, convirtiéndose en candidatas a BGC, en las que persistieron positiva (n=10) se realizó LA. Las pacientes que se presentaron con axila negativa de inicio cN0/ycN0

Tabla N°2: Respuesta Completa Patológica según inmunofenotipo.

Inmunofenotipo	RCP Axilar		RCP en Mama	
	N	%	N	%
Todos	28/55	50,9	26/113	23
Luminales A	5/17	29,4	3/33	9,09
Luminales B	12/23	52,2	10/42	23,8
Luminales B her2 positivo	4/5	80,0	4/10	40
Her 2	3/5	60	6/9	66,6
Triple Negativo	3/5	60	3/19	15,78

Abreviaturas: RCP: respuesta completa patológica.

No se observó ninguna recurrencia axilar en el periodo de tiempo del estudio en las pacientes que tuvieron GC negativo en la biopsia intraoperatoria. En el grupo sometido a LA, dos pacientes presentaron recurrencia axilar.

(n=48) el 68,75% (n=33) no tuvo compromiso axilar, mientras que el 31,25% (n=15) si lo tuvo.

En las pacientes en quienes se realizó BGC, se obtuvo una tasa de identificación en general del 97,09% (n=103), al discriminar por cN0 y cN1 las tasas fueron de 97,9% y 94,4% respectivamente.

La tasa de sensibilidad de la impronta citológica fue de 87,5%, de especificidad de 100%, y la tasa de falsos negativos (TFN) de 7,69% (n=5); de ellos el 60% fue por micrometástasis, el 20% por macrometástasis y el 20% por ITC. No tuvimos casos de falsos positivos.

El promedio de ganglios centinelas extraídos fue 4 (rango 2-7). En tres pacientes (2,91%) no se logró identificar el GC, y se realizó LA.

Del total de pacientes a quienes se les realizó LA (n=47) el 65,96% (n=31) tuvo compromiso N1, el 25,53% (n=12) N2, el 4,26% (n=2) N3, y el 4,26% (n=2) no tuvo compromiso axilar. Solo en el 37,8% de los casos el GC fue el único comprometido.

A las pacientes a las cuales se les realizó LA de inicio por presentar en el examen físico adenopatías axilares palpables post neoadyuvancia (n=10), el 90% (n=9) tuvo compromiso ganglionar en el resultado por diferido. Esto permite calcular un valor predictivo positivo (VPP) del 90% para el examen físico.

Respuesta Completa Patológica (RCP)

De las pacientes con axila positiva de inicio, que negativizaron clínicamente post neoadyuvancia (cN1/ycN0) (n=55) el 38,18% (n=21) tuvieron resultado positivo en la biopsia intraoperatoria y se les realizó LA (Linfadenectomía axilar); otras 5 presentaron en el informe anatomopatológico por diferido macrometástasis, micrometástasis o ITC, en comité de mastología se decidió no intervenirlas quirúrgicamente nuevamente. En otra paciente (n=1) no se pudo identificar el GC, por lo que se realizó LA, con resultado por diferido positivo; por lo cual persistieron con axila positiva 27 pacientes. Del total de pacientes con compromiso axilar de inicio el 50,9% (n=28) negativizó axila (ypN0).

En cuanto a la respuesta patológica completa axilar, la mayor tasa de respuesta se observó en los tumores Luminales B Her 2 positivo 80%, Her 2 60% y triple negativo 60%. La tasa de respuesta completa patológica a nivel mamario fue del 23% (n=26) en general, siendo mayor en el inmunofenotipo Her 2, 66,6% (Tabla 2). Solo el 10,62% (n=12) tuvo RCP en mama y axila.

DISCUSIÓN

Actualmente, el desarrollo de nuevos esquemas de quimioterapia neoadyuvante (QTNA), la mejor comprensión de la biología tumoral y la correcta selección de pacientes han resultado en tasas cada vez mayores de negativización de ganglios axilares clínica o subclínicamente comprometidos, convirtiendo a un número creciente de pacientes en candidatas a BGC. Los estudios NSABP B-18 y B-27 mostraron que no hay diferencias significativas en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad entre QT adyuvante y neoadyuvante; sin embargo, sí demostraron que las pacientes que alcanzaban respuesta completa patológica (RCP) tenían mejor sobrevida que aquellas que no la alcanzaban.^{14,15} Esta utilización, cada vez más frecuente, plantea el interrogante sobre el óptimo manejo de la axila, especialmente en las pacientes que presentan compromiso de inicio.^{16,17}

Mamounas y col., en su trabajo obtuvieron una tasa de identificación de GC del 84,8%, comparable a los estudios que evaluaban GC previo a QTNA.¹⁸ Boileau y col. (SN-FNAC) obtienen una tasa de identificación de 87,6% y una TFN de 8,4% con el uso rutinario de inmunohistoquímica. Reportan además que pudieron evitar la LA en el 30% de las pacientes.⁷ En el estudio SENTINA, en el brazo C, se encontró una tasa de FN del 14,2% y demostró que la TFN está en relación con el número de GC examinados siendo: 24,3% con 1 GC, 18,5% con 2 GC y <10% con 3 o más GC; y con técnica de localización 16% con Tc solo en comparación con 8,6% con la técnica combinada con colorante.⁶ Similares hallazgos fueron reportados en el estudio ACOSOG Z1071, con una tasa de identificación de 92,9%, TFN de 12,5% con la extracción de un GC que disminuye a 9,1% con la remoción de al menos 3 GC, observan además una tasa de pCR de 41% en axila.² En el trabajo del Instituto A. Fleming Gonzalez Pereira y col. informan una tasa de identificación de 94,2% y una TFN de 5,2%.¹⁹ En nuestra experiencia el 84% de las pacientes con compromiso axilar de inicio experimentó downstaging axilar, convirtiéndose en candidatas a BGC; tuvimos

una tasa de identificación de 97,09% en general con la utilización de técnica combinada y extracción de 3 GC, la tasa de identificación fue aceptable tanto en pacientes cN0 y cN1 97,9% y 94,5% respectivamente. La importancia de la evaluación intraoperatoria es guiar la conducta quirúrgica; durante la cirugía el análisis del GC se puede realizar mediante diversas técnicas que incluyen: congelación, impronta citológica o inmunohistoquímica. Un análisis intraoperatorio del GC que sea rápido y preciso es de vital importancia para minimizar la necesidad de una segunda cirugía en pacientes con GC afectados por metástasis. Los métodos más utilizados son la impronta citológica y la congelación. La impronta citológica es comparable a la congelación intraoperatoria para la evaluación rápida del GC, con las ventajas de rapidez, costo reducido y mejor preservación de tejido.²⁰ Distintos estudios han comparado estos dos métodos, encontrando tasas similares de sensibilidad 74-79%, especificidad 94-100% y falsos negativos en pacientes tratadas con QTNA comparadas con pacientes sin QTNA.^{9,10,11} Grabenstetter y col., demostraron una sensibilidad de 84,6% y una tasa de falsos negativos con la congelación intraoperatoria de 5,4%, con una asociación estadísticamente significativa entre la TFN y el tamaño de la metástasis, el 79% de los falsos negativos debido a micrometástasis o ITC.²¹ En la serie de Bocanegra y col. por otro lado reportan TFN de 17,6% con impronta citológica, con sensibilidad de 61.8% y especificidad del 100%.²² Laws y col. reportan una TNF de 37.8% en la evaluación intraoperatoria mediante impronta citológica y congelación, siendo los falsos negativos más frecuentes en los casos de micrometástasis.²³ Con la impronta citológica en nuestra serie obtuvimos una sensibilidad de 87,5%, una especificidad de 100% y una tasa de falsos negativos de 7,69%; el 80% de ellos debido a la presencia de micrometástasis e ITC. Todos los casos de FN correspondían al inmunofenotipo Luminal B, concordando con lo reportado por Wong.²⁴ En cuanto a la tasa de Respuesta completa patológica (RCP) el 50,9% de las pacientes que se presentaron con compromiso axilar negativizó axila, lo que coincide con distintos trabajos, Mamtani y col. que informan que en su trabajo el 85% de las pacientes experimentaron downstaging axilar, y pudieron evitar la LA en 49% de las pacientes, con tasas de pCR más altas en los inmunofenotipos Her 2 y TN.²⁵; Nguyen y col. reportan una tasa de pCR de 45%.²⁶ En nuestro trabajo observamos altas tasas de RCP en los tumores Luminales B Her 2 positivos 80%, Her 2 60% y triple negativo 60%.

No pudimos identificar el GC en 2,91% (n=3) de las pacientes, a pesar de la utilización de doble método, concordando con lo reportado por el trabajo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) que no pudieron identificar el GC en el 2% de las pacientes.²⁵

Observamos que las pacientes en las cuales el GC fue positivo en el estudio intraoperatorio, en el estudio diferido del vaciamiento axilar presentaron compromiso ganglionar de más de un ganglio no centinela (GNC), en su mayoría de 1-3 ganglios (63,83%), sólo en el 37,8% de los casos el GC fue el único comprometido, coincidiendo con el trabajo de Nguyen donde en el 34% de los casos el GC fue el único comprometido.²⁶ Desde el punto de vista biológico esto se podría interpretar de dos formas: como una pequeña población de células resistentes a la QT o un mayor volumen de enfermedad reducida por la QTNA. Actualmente el estándar de manejo de estas células viables post QTNA es la LA. El uso cada vez más frecuente de la BGC después de la QTNA ha llevado a preguntarse si un bajo volumen de enfermedad residual en el GC hace mandatorio la LA. Esto fue estudiado por Moo y col. y encontraron que el 59% de las pacientes con micrometástasis y el 63% con macrometástasis tuvieron compromiso en más de un GNC en el vaciamiento, llegan a la conclusión que un bajo volumen de enfermedad en el GC no es indicador de bajo riesgo de compromiso axilar, y es indicación de linfadenectomía axilar, incluso cuando es detectado en el estudio por diferido.²⁷ Por lo tanto, identificar la enfermedad residual axilar después de la QTNA, y reconocer su impacto adverso en el pronóstico provee de una oportunidad de considerar terapias adyuvantes adicionales, para mejorar los resultados de estas pacientes.

Con respecto a la recurrencia regional (RR), en nuestra serie no observamos recurrencia en el grupo sometido a BGC, y se presentaron sólo dos RR en el grupo tratado con LA, esto es concordante con lo hallado por Nguyen y col. en su casuística, donde se presentaron 3 RR en el grupo tratado con LA, y ninguna en el grupo BGC. En las 5 pacientes que presentaron compromiso ganglionar en el estudio diferido y en Comité de Mastología se decidió no re-intervenir quirúrgicamente la axila, ninguna presentó recurrencia axilar en un periodo de seguimiento de 15 meses en promedio.

Actualmente hay dos trabajos en curso que analizan de forma prospectiva y aleatorizada la necesidad o no de la radioterapia adyuvante axilar y su individualización basada en la respuesta al tratamiento después de la QTNA. El NSABP B51 que evaluará la omisión la RT en aquellas pacientes con axila clínicamente positiva que luego de la QTNA logran la BGC negativa²⁸; y el ensayo Alliance A 011202 que evaluará el rol de la LA en pacientes con cáncer de mama T1-3 N1M0 que tienen BGC positiva después de la QTNA, se estudiará la radioterapia (a la mama o la pared torácica y los ganglios) más la linfadenectomía axilar en comparación con la radioterapia sólo en esta población de pacientes.²⁹

Nuestro estudio cuenta con limitaciones a considerar al momento de interpretar nuestros resultados. Se trata de la experiencia prospectiva evaluada de manera retrospectiva en nuestra institución. Desde el año 2015 no se realiza LA si el GC es negativo en la evaluación intraoperatoria, por lo tanto, no pudimos analizar la tasa de falsos negativos del método. Por otro lado, nuestro estudio cuenta con las fortalezas de que todas las pacientes fueron operadas por el mismo equipo de mastólogos (todos acreditados por la SAM) utilizando la misma técnica quirúrgica, y los casos analizados por las mismas patólogas, disminuyendo la variabilidad inter-observador. Si bien no observamos ninguna recurrencia axilar en las pacientes con BGC, se necesita un mayor periodo de seguimiento para poder entender los patrones de la recurrencia regional en pacientes con axila positiva de inicio que tienen sólo BGC después de la QTNA.

CONCLUSIÓN

Nuestros hallazgos demuestran que la BGC provee una adecuada estadificación de la axila post QTNA, independientemente del estado axilar al inicio (cN0-cN1). Una cuidadosa selección de las pacientes, y una metódica realización del procedimiento: utilización de técnica combinada y extracción de al menos 3 GC, permiten obtener tasas de identificación similares a las reportadas con BGC antes de la neoadyuvancia, dando la oportunidad de un downstaging axilar y evitando la morbilidad de la linfadenectomía. La evaluación del GC mediante impronta citológica es un método confiable para guiar las decisiones intraoperatorias. Un tema a ser estudiado es la importancia del estado axilar pre versus post QTNA, su relación con las recurrencias locorregionales y la necesidad de RT, los estudios en curso nos darán la respuesta a este interrogante.

REFERENCIAS

- Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72. ◀
- Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg*. 2014 Oct; 260(4): 608–616. ◀
- Dominici LS, Negron Gonzalez VM, Buzdar AU, et al. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer*. 2010 Jun 15;116(12):2884-9. ◀
- Li JW, Mo M, Yu KD, et al. ER-poor and HER2-positive: a potential subtype of breast cancer to avoid axillary dissection in node positive patients after neoadjuvant chemo-trastuzumab therapy. *PLOS One*. 2014 Dec 11;9(12):e114646. ◀
- Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1455-61. ◀
- Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(7):609–618. ◀
- Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, Meterissian S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):258-64. ◀
- Gimbergues P, Dauplat MM, Durando X, et al. Intraoperative imprint cytology examination of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2010 Aug;17(8):2132-7. ◀
- Komenaka IK, Torabi R, Nair G, et al. Intraoperative touch imprint and frozen section analysis of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg*. 2010 Feb;251(2):319-22. ◀
- Rubio IT, Aznar F, Lirola J, Peg V, Xercavins J. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jan;17(1):235-9. ◀
- Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Tsukamoto F, Kasugai T, Noguchi S. Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph node in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jun;15(6):1717-22. ◀
- Hortobagyi g, Connolly j, D'orsi c, edge s, Mittendorf e, Rugo h, et al. Breast. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eight Edition. 2018. p. 589-636. ◀
- Burstein H, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, et al. Estimating the benefits of therapy for Early Stage Breast Cancer. The St Gallen International Concensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. *Annals of Oncology* 30: 1541–1557, 2019. ◀
- Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *Journal of Clinical Oncology* 15, no. 7 (July 01, 1997) 2483-93. ◀
- Bear H, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology* 21, no. 22 (November 15, 2003) 4165-4174. ◀
- Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Oncol*. 2017 Apr 1;3(4):549-555. ◀
- van Deurzen CH, Vriens BE, Tjan-Heijnen VC, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2009 Dec;45(18):3124-30. ◀
- Mamounas E, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer:

- Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20;23(12):2694-702. ◀
19. González Pereira S, Colo F, Ponce C, et al. Quimioterapia neoadyuvante: indicaciones y resultados. Experiencia de 15 años Instituto Alexander Fleming. *Rev. argent. mastología ;* 38(138): 14-34, jul 2019. ◀
20. Motomura K, Nagumo S, Komoike Y, Koyama H; Inaji H. Intraoperative imprint cytology for the diagnosis of sentinel metastases in breast cancer. *Breast Cancer.* 2007;14(4):350-3. ◀
21. Grabenstetter A, Moo T, Hajiyeba S, et al. Accuracy of Intraoperative Frozen Section of Sentinel Lymph Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2019 Oct;43(10):1377-1383. ◀
22. Ronald Enrique Delgado-Bocanegra, Eduardo Camargo Millen, Cristina Moreira do Nascimento, Karine de Aguiar Bruno. Intraoperative imprint cytology versus histological diagnosis for the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clinics (Sao Paulo).* 2018 Aug 2;73:e363. ◀
23. Laws A, Hughes M, Hu j, et al. Impact of Residual Nodal Disease Burden on Technical Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy for Node-Positive (cN1) Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2019 Nov;26(12):3846-3855. ◀
24. Wong W, Rubenchik I, Nofech-Mozes S, et al. Intraoperative Assessment of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients Post-Neoadjuvant Therapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2019; 18: 1533033818821104. ◀
25. Mamtani A, Barrio A, King T, et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients with Histologically Confirmed Nodal Metastases: Results of a Prospective Study. *Ann Surg Oncol.* 2016 Oct;23(11):3467-3474. ◀
26. Nguyen T, Hoskin T, Day C, et al. Decreasing Use of Axillary Dissection in Node-Positive Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2018 Sep;25(9):2596-2602. ◀ ◀
27. Moo T, Eldeweiss S, Hajiyeba S, et al. Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? *Ann Surg Oncol.* 2018 Jun;25(6):1488-1494. ◀
28. Mamounas E, White J, Bandos H, et al. NSABP B-51/RTOG 1304: Randomized phase III clinical trial evaluating the role of postmastectomy chest wall and regional nodal XRT (CWR-NRT) and post-lumpectomy RNRT in patients (pts) with documented positive axillary (Ax) nodes before neoadjuvant chemotherapy (NC) who convert to pathologically negative Ax nodes after NC. *Journal of Clinical Oncology* 2014 32:15_ suppl, TPS1141-TPS1141 ◀
29. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2013. Comparison of Axillary Lymph Node Dissection With Axillary Radiation for Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Chemotherapy (ALLIANCE A011202). *ClinicalTrials.gov:* NCT01901094. ◀