

INDICACIÓN SELECTIVA DE EXPLORACIÓN DE LA CADENA MAMARIA INTERNA EN EL CARCINOMA MAMARIO TEMPRANO: NUESTRA EXPERIENCIA

Dres. René Del Castillo,^{*,a} Néstor Garello,* Silvia Zunino, Mario De Romedi,*
Ricardo Castro,*** Juan Carlos Clavijo,* Eduardo Pierotti,* Verónica Medeot,*
Soledad Del Castillo***

Leído el 28 de octubre de 2004

RESUMEN

Antecedentes

En el carcinoma de mama (CM), habría consenso sobre beneficios de la exploración radioguiada, identificación y biopsia del ganglio centinela (GC) en la cadena ganglionar axilar (CGA). Con igual sentido, la exploración de la cadena mamaria interna (CMI) es aún tema de debate, sea en términos de pronóstico, implicancias terapéuticas y, en última instancia, sobre beneficios en sobrevida de la paciente. En alguna medida, la controversia se suscitara en función de que aún no se ha logrado definir el grupo de pacientes que más se beneficiarían con dicha intervención.

Objetivo

Presentamos nuestra experiencia en la exploración de CMI, en el intento de brindar aportes en torno de posibles implicancias pronósticas y terapéuticas, cuando dicha exploración es abordada selectivamente. También analizamos factores de pronóstico que pudieran presagiar el compromiso de CMI.

Material y métodos

Se describen características clínicas, anatomoquirúrgicas y anatomopatológicas de una serie de 57 casos consecutivos con CM temprano, centrales o en cuadrantes internos y mapeo linfático regional sistemático de CGA y CMI (IMGO y HUMN; 06/2001-09/2004). Análisis transversal de dichas características en casos con *versus* sin metástasis (MTS) en CMI. Procedimiento habitual, biopsia GC de CMI tras exploración con linfocentellografía isotópica de Tc99 (LCI-Tc99) y/o por criterio anatómico. GC en

* II Cátedra de Ginecología, UNC, Córdoba. Instituto Modelo de Ginecología y Obstetricia (IMGO), Córdoba, Argentina.

** Instituto Privado de Radioterapia, Córdoba, Argentina.

*** Centro Privado de Radioisótopos "Cámara Gamma", Córdoba, Argentina.

^a Profesor Titular Plenario, II Cátedra de Ginecología UNC.

CGA, LCI-Tc99 preoperatoria, e intraoperatoria por método combinado (*gamma probe* y azul patente). Cirugía conservadora o mastectomía radical modificada según el caso.

Resultados

Captación radioisotópica por CMI en 12 de 33 (36,4%) con LCI-Tc99. Exploración 1°, 2° y 3° espacio intercostal en 4, 48 y 22 pacientes; más de uno en 17 (29,8%). Uno (1) a 6 ganglios extraídos de CMI por paciente. En 11/57 MTS en CMI (19,3%; IC 95%: 9,05-29,55). MTS CGA en 22/57 (38,6%; IC 95%: 26,0-51,2). Sobre 57 casos, 31 sin MTS CGA o CMI (54,4%), 15 MTS sólo CGA (26,3%), 4 MTS sólo CMI (7,0%; IC 95%: 0,4-13,6) y 7 MTS en ambas (12,3%). La MTS en CMI se halló asociada con tumor >20 mm (OR=5,0; IC 95%: 1,16-21,51; $p < 0,05$) y número > 2 ganglios positivos en CGA ($p = 0,06$; OR = 4,7; IC 95%: 1,01-21,85).

Conclusión

La utilidad de explorar CMI debiera ser prioritariamente analizada y discutida en el contexto de grupos seleccionados que podrían beneficiarse de la intervención; ya sea por la posibilidad de establecer una terapéutica local/regional acorde a la evidencia anatómica de integridad o compromiso de la cadena, y/o por el cambio radical de pronóstico asociado, que induce a replantearnos la validez y adecuación de las terapéuticas adyuvantes en curso.

PALABRAS CLAVE: GANGLIO CENTINELA - CÁNCER DE MAMA - CADENA MAMARIA INTERNA
PRONÓSTICO - TRATAMIENTO - ESTADIFICACIÓN - LINFOCENTELLOGRAFÍA
Rev Arg Mastol 2005; 24(82):8-26

SUMMARY

Background

There would be a consensus in the breast carcinoma (BC) about the benefits of the radioguided, identification and the sentinel node (SN) biopsy in the axillary ganglionic chain. Similarly, internal mammary chain (IMC) is an issue under debate, either in relation to prognostic terms, therapeutic approaches and patients' survival benefits. The controversy will arise since we could not define the group of patients that will have more benefit with this intervention.

Objectives

We presented our experience in IMC exploration, in an attempt to bring possible prognostics and therapeutic implicances when these explorations will be performed selectively. We also analyze prognostic factors that could predict IMC involvement.

Materials and methods

We described clinical characteristics, as well as surgical anatomy and pathology from a series of 57 consecutive cases with early breast cancer, central or in internal quadrant and systematic regional lymphatic screening of CGA and IMC (IMGO and HUMN, 06/01-09/04). Transversal analysis of such characteristics in cases with vs. without MTS in IMC. Routine Procedure: IMC, SN biopsy through isotopic lymphoscintigraphy of Tc99 (LCI-Tc99) and or anatomic criteria. SN in CGA, LCI-Tc99 pre-surgical and intra-surgical through a combined method (gamma probe and patent blue),

was performed. Conservatory surgery or radical mastectomy, modified according to the case.

Results

IMC radioisotopic uptake in 12 out of 33 (36.4%) LCI-Tc99. First, 2° and 3° exploration intercostal space in 4, 48 and 22 patients; more than one in 17 (29.8%). From one to six IMC excised nodes per patient. In 11/57 MTS in IMC (19.3%; CI 95%: 9.05-29.55). MTS CGA in 22/57 (38.6%; CI 95%: 26.0-51.2). Over 57 cases, 31 without MTS CGA or IMC (54.4%), 15 MTS only CGA (26.3%), 4 MTS only IMC (7.0%; CI 95%: 0.4-13.6) and 7 MTS in both (12.3%). MTS in IMC was found tumor-associated > 20 mm (OR = 5.0; CI 95%: 1.16-21.51; $p < 0.05$) and number > 2 positive nodes in CGA ($p = 0.06$; OR = 4.7; CI 95%: 1.01-21.85).

Conclusion

Usefulness of IMC exploration should be done analyzed and discussed in the selected groups setting that could benefit from the intervention, either by the possibility to establish a loco-regional therapeutic in accordance with the anatomic evidence of the integrity or chain involvement and or by the radical change associated prognosis that induce the validity and adequacy of the ongoing adjuvant therapeutics.

KEY WORDS: SENTINEL NODE - BREAST CANCER - INTERNAL MAMMARY CHAIN - PROGNOSIS STAGING - LYMPHO-SCINTIGRAPHY

INTRODUCCIÓN

En el presente ya nadie discute los beneficios de la exploración radioguiada, identificación y biopsia del ganglio centinela (GC) en la cadena ganglionar axilar (CGA), sea en el contexto de la estadificación y pronóstico, como en la adecuación de la indicación terapéutica en la paciente con carcinoma de mama. Si bien la técnica de identificación y biopsia del ganglio centinela axilar es también posible de ser aplicada sobre la cadena mamaria interna (CMI) con escasa morbilidad, su utilidad en este contexto es tema de debate, sea en términos de su valor de pronóstico, implicancias sobre las decisiones terapéuticas y, en última instancia, sobre los beneficios en la sobrevida de la paciente.¹

El interés por conocer el compromiso de la CMI radica, al igual que sucede con la CGA, en el hecho de tratarse de un filtro primario de derivación linfática, pasible de compromiso metastásico.²⁻⁴ Explorada con intención curativa, pronós-

tica y de estadificación hasta la década del 70 del siglo pasado,⁵ luego fue relegada terapéuticamente a favor del paradigma del tratamiento conservador, y omitida también desde la perspectiva diagnóstica y de estadificación.

En nuestro centro investigamos con criterio de diagnóstico y estadificación, el estado de la cadena ganglionar mamaria interna, en distintos períodos desde hace casi 40 años.⁶⁻⁸ Seleccionamos más recientemente un grupo particular de pacientes con cáncer temprano, en el convencimiento de que los resultados de la exploración radioguiada del GC de la CMI podría en el futuro, particularmente en este grupo, llegar a modificar los protocolos de radioterapia local/regional y quimioterapia adyuvante, con el potencial beneficio en la sobrevida de la paciente que ello implicaría.¹

Los resultados de nuestra experiencia, expuestos sumariamente en el presente manuscrito, esperamos puedan aportar información adi-

cional o de utilidad en la discusión en torno de las posibles implicancias pronósticas y terapéuticas de la exploración de la CMI en el carcinoma mamario temprano. Adicionalmente, analizamos factores de pronóstico que puedan pre-sagiar el compromiso de la CMI, tal como el tamaño tumoral, el compromiso de la CGA y la edad de la paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio y muestra

Se analizó retrospectivamente una serie consecutiva de 57 pacientes con cáncer de mama en estadio clínico T0-2 N0 M0, con localización tumoral central o en cuadrantes internos, operadas entre junio 2001 y septiembre 2004. La muestra proviene de pacientes del centro privado Instituto Modelo de Ginecología y Obstetricia (IMGO) y de la II Cátedra de Ginecología (Facultad Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba) del Hospital Universitario de Maternidad Nacional (HUMN).

Exploración de la CMI

Basados en nuestros estudios anatómicos previos⁶ y de otros autores,⁹⁻¹¹ fueron abordados de preferencia los tres primeros espacios intercostales, debido a que en ellos se encuentran la mayoría de los ganglios. La técnica de marcación radioisotópica requiere de una inyección del coloide radioactivo (Tc99) peritumoral y profunda, de modo de facilitar la migración hacia la CMI. Posterior a la inyección del coloide y a partir de los 30 minutos, la paciente es chequeada mediante cámara gamma marcando en topografía de superficie el o los puntos hipercaptadores tanto en CMI como en la axila. Durante el acto quirúrgico se contó con la guía de un detector de radiaciones gamma (*gamma probe*). Los detalles de la técnica quirúrgica para la exploración extrapleural de la CMI sin resección de cartílagos costales, han sido ampliamente descriptos en

una publicación previa.⁸

La exploración de la CMI, en un grupo de casos (n = 33), se realizó mediante linfocentellografía y biopsia del ganglio centinela mamario interno. La biopsia ganglionar mamaria interna en pacientes sin captación de radioisótopo de este grupo, más aquellas pacientes que no fueron evaluadas mediante linfocentellografía (n = 24), se llevó a cabo por criterio anatómico y de acuerdo a pautas de Veronesi y Galimberti.¹²

Se exploraron uno o dos espacios, sea para obtener mayor información o en caso que no logramos individualizar ganglios macroscópicamente.

Exploración de la CGA

En el mapeo linfático de la axila utilizamos la marcación con coloide radioactivo (Tc99 en proteína bovina Linfast) 0,5-1,5 ml en inyección peritumoral superficial y profunda, con posterior linfocentellografía luego de 30 minutos con cámara gamma y orientación mediante el *gamma probe* durante el acto quirúrgico; considerando el tiempo ideal para la cirugía entre las 3 y 18 horas posteriores a la inyección. Durante el acto operatorio complementamos el mapeo linfático mediante la inyección de colorante (azul patente al 1% en agua destilada) 5 cm³ peritumoral y subareolar, con masaje entre 8 y 10 minutos y posterior búsqueda del GC (coloreados y con emisión radiactiva, método combinado).

Anatomía patológica: Procesamiento histopatológico del GCA (intraoperatorio y diferido)

Se recibe el/los ganglios completos, procediendo a seccionarlos cada 2-3 mm en forma axial (primitivamente) o transversal (en la actualidad). Impronta de cada superficie de corte y coloración con hematoxilina-eosina (HE) y lectura

citológica. En los casos con dudas citológicas se realizan cortes histológicos por congelación. En el estudio diferido se incluye cada sección y se la corta cuatro veces a cada una (sin agotar totalmente el taco), con un mínimo de 8 cortes y un máximo de 32 cortes. Coloración con HE y lectura con microscopio óptico. No realizamos inmunohistoquímica en forma rutinaria.

Estudio de los ganglios de la CMI

No se realiza estudio intraoperatorio. Se incluye todo el material extirpado (ganglio y grasa). Los ganglios son seccionados en un corte (debido a su pequeño tamaño), salvo aquellos mayores a 5 mm que son procesados en forma similar a los ganglios axilares. El conteo ganglionar se realiza microscópicamente. La coloración es con HE y la lectura con microscopio óptico.

Tratamiento y seguimiento

La quimioterapia adyuvante, terapia hormonal y radioterapia fueron indicadas de acuerdo al estadio patológico, pronóstico y opinión del equipo de cirujanos, radioterapeuta y oncólogo.

El tratamiento quirúrgico de elección es la cirugía conservadora (TC), siempre que se cumplan los postulados para su correcta indicación (posibilidad de obtener márgenes libres, considerando la relación tamaño mamario/tamaño tumoral; tumores únicos; y que no existan contraindicaciones o limitaciones para el tratamiento radiante), en los restantes casos operables se indica la mastectomía radical modificada (MRM). En pacientes con axila clínicamente negativa, investigamos el GC.

La RxT se realiza aplicando 50 Gy al volumen mamario con 16 Gy en el *boost*. La axila y supraaxila son irradiadas sólo en aquellos casos de N+ con vaciamientos incompletos o cuando existe ruptura de cápsula o invasión al tejido celular de la axila. La CMI es irradiada en tumores

de cuadrantes centrales o internos.

La adyuvancia (quimioterapia u hormonoterapia) es indicada teniendo en cuenta los factores de pronóstico del tumor, los receptores hormonales y el compromiso ganglionar, según las recomendaciones de Saint Gallen.¹³

En el tiempo de seguimiento disponible para cada paciente, se investigó sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.

Metodología estadística

Las cifras de prevalencia de metástasis en CMI, se acompañaron del cálculo de un intervalo de confianza 95% (IC 95%) a fin de conocer el grado de fluctuación aleatoria de dichas cifras, asociado al limitado poder de estudio y facilitar su análisis diferencial en relación a cifras reportadas en la bibliografía.

La edad y tamaño tumoral fueron descriptas cuantitativamente en términos de media aritmética más o menos desviación estándar y rango. Tiempo de seguimiento, número de ganglios axilares y mamaros internos, se describieron en términos de mediana y rango; eventualmente también el rango intercuartil (centil 25-75%).

El contraste de proporciones se llevó a cabo con la prueba de chi cuadrado por defecto, reemplazándose en tablas 2×2 por test exacto de Fisher en caso de que una o más celdas tuvieran un valor esperado menor o igual a 5. Se estimó *odds ratio* (OR) e IC 95% respectivo, como aproximación al riesgo relativo de metástasis en CMI en relación a un tamaño tumoral >20 mm, presencia de metástasis axilar y a un número de ganglios axilares positivos >2.

Se estableció un valor alfa del 5% ($p < 0,05$) para declarar significación estadística. El análisis estadístico se llevó a cabo con ayuda del software SPSS® 9.0.1 (SPSS Inc., 1999).

Tabla I

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANATOMOQUIRÚRGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS, EN 57 PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA T0-2N0M0 CLÍNICO, Y ANÁLISIS TRANSVERSAL COMPARATIVO ENTRE AQUELLAS QUE RESULTARON CON Y SIN METÁSTASIS GANGLIONAR EN LA EXPLORACIÓN DE LA CADENA MAMARIA INTERNA				
Características	Serie completa (n = 57)	Metástasis en CMI		p
		Sí (n = 11)	No (n = 46)	
Grupo de edad				
Menor a 40 años	10 (17,5)	2 (18,2)	8 (17,4)	0,954
40-49 años	23 (40,4)	4 (36,4)	19 (41,3)	
Mayor o igual a 50 años	24 (42,1)	5 (45,5)	19 (41,3)	
Estadio T clínico				
0-1	34 (59,6)	4 (36,4)	30 (65,2)	0,098
2	23 (40,4)	7 (63,6)	16 (34,8)	
Localización tumoral				
Central	18 (31,6)	5 (45,5)	13 (28,3)	0,545
Cuadrante superior interno	26 (45,6)	4 (36,4)	22 (47,8)	
Cuadrante inferior interno	13 (22,8)	2 (18,2)	11 (23,9)	
Cirugía				
Conservadora	30 (52,6)	4 (36,4)	26 (56,5)	0,229
Mastectomía	27 (47,4)	7 (63,6)	20 (43,5)	
Tamaño tumoral				
Menor o igual a 20 mm	33 (57,9)	3 (27,3)	30 (65,2)	0,039
Mayor a 20 mm	24 (42,1)	8 (72,7)	16 (34,8)	
Metástasis axilar				
Sí	22 (38,6)	7 (63,6)	15 (32,6)	0,086
No	35 (61,4)	4 (36,4)	31 (67,4)	
Ganglios axilares extirpados				
Menor o igual que 6	31 (54,4)	6 (54,5)	25 (54,3)	0,991
Mayor que 6	26 (45,6)	5 (45,5)	21 (45,7)	
Ganglios axilares metastásicos				
Menor o igual que 2	48 (84,2)	7 (63,6)	41 (89,1)	0,059
Mayor que 2	9 (15,8)	4 (36,4)	5 (10,9)	
CMI captadora de radioisótopos *				
Sí	12 (36,4)	3 (37,5)	9 (36,0)	1,000
No	21 (63,6)	5 (62,5)	16 (64,0)	
Tipo histológico				
Carcinoma ductal invasor	49 (86,0)	10 (90,9)	39 (84,8)	0,909
Carcinoma lobulillar invasor	6 (10,5)	1 (9,1)	5 (10,9)	
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	1 (1,8)	-	1 (2,2)	
Carcinoma medular	1 (1,8)	-	1 (2,2)	
Clasificación de pronóstico **				
Bajo riesgo de recurrencia	18 (31,6)	2 (18,2)	16 (34,8)	0,473
Alto riesgo de recurrencia	39 (68,4)	9 (81,8)	30 (65,2)	
Tiempo de seguimiento actual				
Menor o igual a 12 meses	28 (49,1)	5 (45,5)	23 (50,0)	0,786
Mayor a 12 meses	29 (50,9)	6 (54,5)	23 (50,0)	

Los valores en tabla representan al número de pacientes y porcentaje respectivo entre paréntesis.
El cálculo de significación estadística (p) se realizó con prueba de chi cuadrado, excepto cuando una o más celdas mostraron valores esperados menores a 5, caso en que se aplicó test exacto de Fisher.

* Bajo riesgo: grado histológico bajo y receptores hormonales positivos.
** Alto riesgo: grado histológico alto y receptores hormonales negativos.



Figura 1. Esquema de drenaje hacia los ganglios mamarios internos. Modificado de Veronesi y Galimberti.¹²

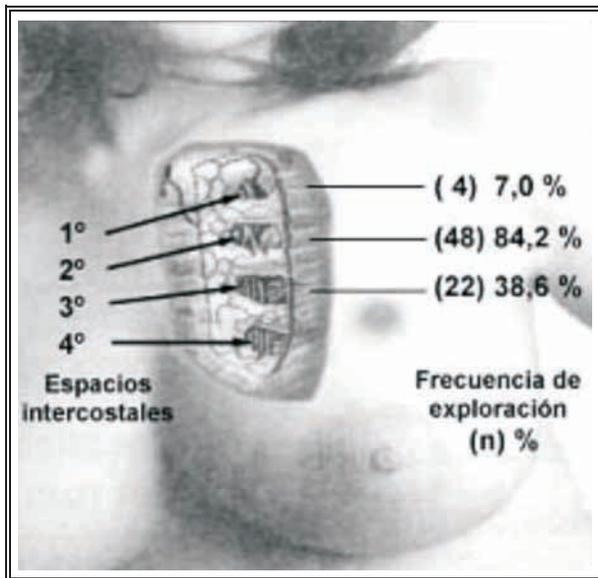


Figura 2. Frecuencia de exploración de los tres primeros espacios intercostales con relación a la cadena mamaria interna subyacente (n = 57 pacientes).

RESULTADOS

Las pacientes de la serie analizada tenían una edad promedio de 49,6 años ($\pm 9,5$ de desviación estándar) dentro del rango de 32-69 años al momento de la cirugía. La mayoría de las características estudiadas sobre la serie de pacientes, se describe sintéticamente en Tabla I (ver columna "serie completa" en Tabla I).

El tamaño tumoral promedio fue de $21,2 \pm 11,1$ mm dentro del rango de 3-50 mm.

La CMI de 33 pacientes (57,9%) fue explorada mediante marcación radioisotópica y linfocentelografía con Tc99, resultando en 12 captadoras (36,4%; IC 95%: 23,9-48,9) y 21 no captadoras (63,6%). En estas últimas no captadoras y en aquellas en que no se realizó linfocentelografía (n = 24), la exploración de la CMI se llevó a cabo mediante las pautas del grupo de investi-

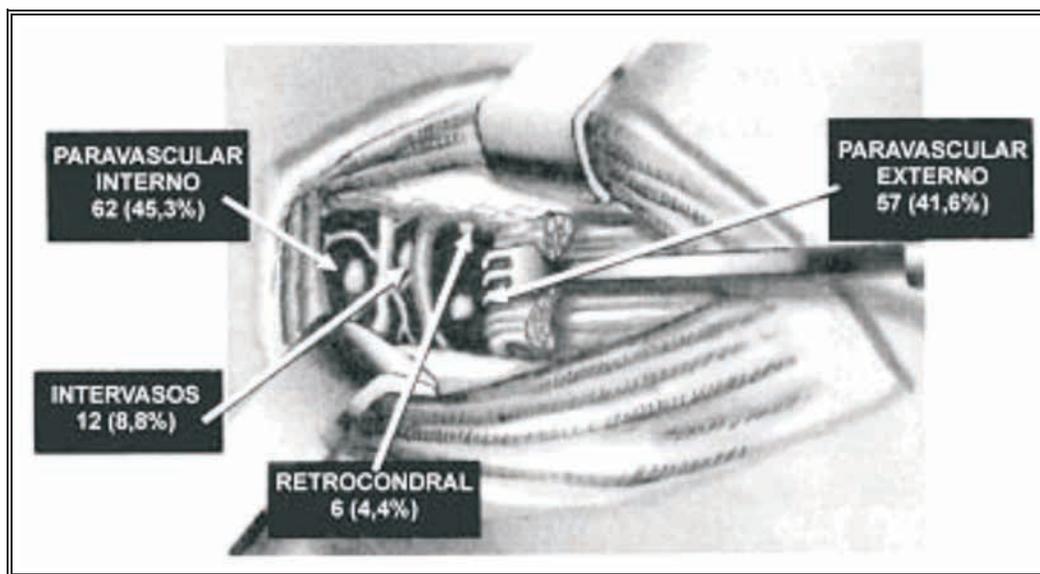


Figura 3. Distribución de frecuencias de ganglios extirpados en cadena mamaria interna de acuerdo a la posición relativa respecto de los vasos mamarios internos (n = 137 ganglios).

gadores de Milán¹² (Figura 1).

El primero, segundo y tercer espacio intercostal fue explorado en 4, 48 y 22 pacientes, respectivamente (Figura 2), siendo explorado más de un espacio en 17 pacientes (29,8%). Se extirparon 137 ganglios de la CMI, promedio 2,4 ganglios por paciente (rango 1-6), cuya localización respecto a los vasos mamarios internos se muestra en la Figura 3.

La anatomía patológica de los ganglios extraídos de CMI, arrojó como resultado 11 pacientes con metástasis mamaria interna (19,3%; IC 95%: 9,05-29,55) y 46 negativas (80,7%). Tanto en 7 de las 11 positivas (63,6%) como en 30 de 46 negativas (65,2%), se extrajeron 1 ó 2 ganglios de la cadena mamaria interna ($p = 1,000$).

En axila se extirparon un total de 510 ganglios en 57 pacientes (rango 1-28). Fueron 22 las pacientes con metástasis axilar (38,6%; IC 95%: 26,0-51,2), habiéndose extirpado en éstas un total de 317 ganglios axilares (mediana 13 gan-

glios por paciente), 60 de los cuales (18,9%) se encontraron comprometidos en examen de anatomía patológica (mediana 2 ganglios positivos por paciente; rango 1-7).

Un contraste univariado de características entre pacientes con y sin metástasis mamaria interna (Tabla I), nos permitió observar una asociación estadísticamente significativa entre metástasis mamaria interna y tamaño tumoral, donde 72,7% y 34,8% de mamas internas con y sin metástasis respectivamente, fueron tumores > 20 mm ($p = 0,039$); pudiendo entonces estimarse una probabilidad 5 veces mayor de metástasis mamaria interna en pacientes con tumores > 20 mm (OR = 5,0; IC 95%: 1,16-21,51).

Por otro lado, aunque en el límite de significación estadística, la presencia de metástasis mamaria interna mostraría una tendencia a asociarse con un estadio clínico mayor ($p = 0,098$), con presencia de metástasis axilar ($p = 0,086$; OR = 3,6; IC 95%: 0,91-14,29) y/o con un mayor número de ganglios axilares metastásicos

($p=0,059$; $OR=4,7$; $IC\ 95\%: 1,01-21,85$) (más datos en la Tabla I). Por el contrario, la presencia de metástasis en la mamaria interna no guardó relación significativa con la edad de la paciente ($p=0,954$), con la localización tumoral ($p=0,545$), con la captación o no de radioisótopo ($p=1,000$) o con el tipo histológico del tumor ($p=0,909$) (más datos en Tabla I).

En cuanto a la lectura simultánea del compromiso ganglionar en ambas cadenas, axilar y mamaria interna, considerando la serie completa de 57 pacientes, contabilizamos 31 pacientes sin metástasis (54,4%), 15 pacientes sólo con metástasis axilar (26,3%), 7 pacientes con metástasis en ambas cadenas (12,3%) y 4 pacientes con sólo metástasis en la mamaria interna (7,0%; $IC\ 95\%: 0,4-13,6$).

Debemos mencionar también que entre las 33 pacientes con centellografía, la proporción de pacientes con metástasis ganglionar en CMI fue la misma en aquellas con y sin captación de radioisótopo [3/12 (25,0%) contra 5/21 (23,8%), respectivamente; $p=1,000$]. Sin embargo, la proporción de pacientes con metástasis axilar fue sensiblemente mayor en pacientes cuya CMI no captó el radioisótopo respecto a aquellas en que sí lo captó [9/21 (42,9%) contra 2/12 (16,7%), respectivamente; $p=0,249$].

La mediana de seguimiento fue 12,2 meses (rango intercuartil 6,2-18,3 meses) dentro del rango de 1-38 meses. En dicho lapso una paciente presentó un carcinoma contralateral a los 18 meses de su tratamiento primario con exploración de CMI negativa; permaneciendo todas las pacientes vivas y libres de enfermedad.

DISCUSIÓN

En los últimos 100 años, el grupo ganglionar de la mamaria interna, ha sido testigo de los más diversos avatares: ignorada, explorada con intención diagnóstica, resecada ampliamente con in-

tención curativa, no explorada y con indicación de radioterapia. Más recientemente, asistimos a la era de la exploración estadificadora y tratamiento conservador de la CMI, gracias al advenimiento y continuo desarrollo técnico del mapeo linfático, que permite su extirpación con mínimo trauma.⁸

Parece haber consenso en que la exploración de la CMI con criterio curativo (esto es, mastectomía radical extendida), no aporta beneficios en términos de sobrevida global o sobrevida libre de enfermedad.^{1,14,15} Por el contrario y en cuanto a la exploración diagnóstica y estadificadora de la CMI, junto a la CGA, constituiría el mejor factor de pronóstico de la enfermedad sistémica.^{1,5,16-18}

En series de pacientes con mastectomía radical extendida (MRE), la metástasis en CMI estaría presente en el 18-33% de los carcinomas mamaros, en el 14-23% estarían comprometidas CGA y CMI simultáneamente y en el 2-11% estaría comprometida exclusivamente la CMI.¹⁹

En 1970, abordamos quirúrgicamente la CMI en 78 casos con fines de estadificación y/o pronóstico y para evaluar la utilidad de diversos métodos menos invasivos de exploración que estaban en uso.^{6,8} En aquella circunstancia, y coincidente a las cifras observadas en procedimientos de MRE, encontramos 30,8% de metástasis en CMI, 24,4% simultánea de CGA y CMI, y 6,4% de metástasis exclusiva en CMI.⁸

Por otro lado, la identificación linfocentellográfica del GC en CMI, considerando conjuntamente 1.585 casos de nueve recientes publicaciones,^{2,4,20-26} sería en promedio 16,84%, aunque variable entre 4-47% según el autor y en relación con el sitio del tumor, estadio clínico y compromiso axilar de la serie. En resultados publicados previamente, sobre 155 estudios linfocentellográficos efectuados para localizar GCA, encontramos un 20% de captación a nivel de la

CMI.⁸ Nuestros resultados en la exploración quirúrgica con estudio histológico, en la presente serie, muestran una prevalencia de 19,3% de metástasis en CMI, con 12,3% de metástasis en CGA y CMI y 7% exclusiva en CMI. Resultados similares a una serie extensa de procedimientos utilizando azul patente como marcador,²⁷ donde se identificó el GC de CMI en 21,7% de los casos, 17% también con axila positiva y 7% como única cadena comprometida.

Bobin y col.²⁸ relatan resultados halagüeños en la identificación del ganglio centinela en MI. Ellos utilizan azul de Evans y lo identifican en el 79% (26 de 33 pacientes), 8 casos con metástasis, de las cuales 3 pacientes fueron con axila negativa. En nuestra serie observamos tinción de los ganglios paraesternales sólo en 3 casos, de los cuales 2 casos coincidieron con captación del radiocoloide.

La captación linfocentellográfica en CMI⁷ resulta de utilidad para orientar la búsqueda del GC en CMI, sin tener al igual que en la axila, implicancias de predicción en cuanto al compromiso ganglionar. Recordar que en nuestro material encontramos igual número de metástasis entre captadores [3/12 (25%) y no captadores 5/21 (23,8%); $p=1,000$]. En el caso de los no captadores o en los que no se realice la linfocentellografía se recomienda la investigación según parámetros de riesgo de compromiso de CMI (tamaño tumoral, ubicación, invasión linfocelular).^{1,5,15,19}

Si bien en nuestra serie se esperaríamos encontrar una proporción mayor de metástasis en CMI en función de que indicamos selectivamente la exploración en pacientes con tumor de localización central y cuadrantes internos, debemos aclarar que a la vez se trataron de pacientes con cáncer temprano, lo que forzaría la prevalencia en sentido contrario. Así mismo, está descripto que la prevalencia de metástasis mamaria interna fluctúa entre 10-20% en pacientes con cáncer

mamario temprano.^{12,29-33}

¿Por qué se propone una indicación selectiva para la exploración de la CMI? Sostenemos que el abordaje de la CMI tendría su principal indicación en lesiones pequeñas (hasta 2 cm), axila negativa, donde la condición positiva de los ganglios mamarios internos podría cambiar el estadio y pronóstico radicalmente, así como las terapéuticas actínicas y sistémicas. La elección, a la vez, de pacientes con tumores de localización central y de cuadrantes internos, responde a evidencias estadísticas de una mayor probabilidad de compromiso metastásico mamario interno en tumores de dicha localización,^{8,11,34-38} lo que permitiría focalizar aún más la selectividad de la indicación con la consiguiente mejora de la relación del costo riesgo/beneficio del mapeo linfático. También otros investigadores,^{15,19} sugieren investigar CMI en tumores centrales o cuadrantes internos cuando la biopsia por congelación de axila es negativa. No obstante, debemos reconocer la posibilidad de que cualquier cuadrante de la mama puede drenar hacia CMI, según se desprende de datos en diversos estudios.^{2,4,23,39-41} En ello, podría jugar un papel importante la localización y profundidad de la inyección del marcador.^{8,42,43} Por otro lado, el sentido común indica que en pacientes con lesiones de mayor tamaño con compromiso axilar o en estadios avanzados, el impacto de la exploración de la CMI es más limitado, tanto en términos de estadificación como en su implicancia en la elección de la conducta terapéutica.

En cuanto a factores que presagian el compromiso de la CMI, diversos estudios sugieren la localización tumoral central y cuadrantes internos ya mencionados,^{1,6,7,19,33,37,44} el tamaño tumoral, compromiso axilar y/o el número de ganglios axilares comprometidos^{1,37,45} y la edad de la paciente,³⁷ entre otros. También se han desarrollado modelos estadísticos multivariados que predicen metástasis en CMI,^{5,19,37,45} incluyendo los factores mencionados y otros como el grado nu-

clear y la multifocalidad; sin embargo, la validez externa y la utilidad de estos modelos no ha sido bien establecida.

En nuestra serie verificamos asociación entre metástasis en CMI con el tamaño tumoral y en cierto grado con el compromiso axilar y el número de ganglios axilares positivos. Al igual que otros investigadores,¹ no encontramos correlación con la edad de la paciente, tampoco o muy ligeramente, con una localización tumoral central. Sobre este último dato, debemos aclarar que nuestro estudio se limitó a comparar metástasis en CMI entre localización interna y central (visión sesgada), lo que dificulta apreciar completa y correctamente el valor de la localización tumoral.

Fuera de este análisis, también deben considerarse la habilidad del cirujano para una buena y representativa exéresis de estos grupos ganglionares pequeños e imbricados en una atmósfera grasosa, cantidad de cortes y diligencia del patólogo para extraer ganglios del espécimen.^{8,46} Todo ello, a nuestro entender, también incrementa la probabilidad de identificar metástasis (o mejor micrometástasis) en la CMI. Sin embargo, debe reconocerse que ningún método clásico de exploración no invasiva de la CMI, solo o asociado, ni la combinación de factores de riesgo o características del tumor primario de la paciente, pueden ofrecer información sobre el estado de la CMI comparable a la exploración quirúrgica y estudio anatomopatológico.

Los recientes avances en el mapeo linfático han permitido llegar a una más segura estadificación, y esto ha motivado nuevas modificaciones del sistema TNM,⁴⁷ donde para el American Joint Committee on Cancer las pacientes con metástasis en CMI detectada por mapeo linfático, diagnóstico por imagen o clínico, deberán ser clasificadas de manera muy diferente.⁴⁸ El compromiso microscópico de la CMI, en base al estudio de los ganglios con técnica del GC, deberá

ser clasificado como pN1b si no hay evidencia de compromiso axilar, pN1c si se verifican 1-3 ganglios metastásicos en axila o pN3b si dicho número asciende a 4 o más. Cuando existe una metástasis en CMI que se detecta clínicamente, o con diagnóstico por imagen (no linfocentelografía), las lesiones se clasifican como pN2b o pN3b en ausencia o presencia de metástasis en CGA respectivamente. En el 19,3% de nuestras pacientes se modificó el estadio.

La mayoría concuerda con que el compromiso de ambos filtros ganglionares es sombrío para el porvenir de la paciente.^{1,5,22,49} Para algunos investigadores,^{32,37,45} el involucrado de una de las cadenas ganglionares, indistintamente se trate de la axilar o la mamaria interna, tendría el mismo valor pronóstico en términos de supervivencia. Por el contrario, para otros,^{1,15,50} el compromiso de la CMI siempre implicaría un peor pronóstico, independientemente del estado axilar. En este último caso, se sugiere que la supervivencia libre de enfermedad a 20 años sería aproximadamente del 54% en general, 25% y 67% en pacientes con y sin metástasis en CMI respectivamente, e independientemente del estado de la CGA.¹

En función de todo ello, queda claro que cirujanos, radioterapeutas y oncólogos debieran considerar las implicancias de la presencia o ausencia de enfermedad metastásica en ganglios regionales no axilares.^{22,31,33,51} Incorporar el estado de los ganglios de la CMI a los protocolos de radioterapia y quimioterapia adyuvante sistémica, puede llevar a una mejor selección de la paciente, mejorar el control regional y la supervivencia.⁵²

Si la radioterapia local/regional extendida a la CMI y supraclavicular, mejora o no la supervivencia, es un tópico de debate hace mucho tiempo; hay quienes se oponen⁵³ y quienes avalan su utilización.^{54,55} Ciertamente es que la radioterapia local/regional de CMI, en casos seleccionados

con mastectomía radical o cirugía conservadora, muestra algún beneficio en términos de supervivencia.^{56,57} Pero también es cierto que no ha sido establecido correctamente el riesgo ni el beneficio de la radioterapia "profiláctica de rutina" sobre CMI, particularmente indicada en muchas pacientes con tumor de cierto tamaño, y/o de localización central, y/o con metástasis axilar.²² Existen ensayos *randomizados* que muestran un porcentaje de efectos indeseados con la radioterapia,⁵⁸⁻⁶⁰ pero tal morbilidad por la irradiación de la CMI puede ser obviada con técnicas radioterápicas adecuadas, como lo muestran los trabajos prospectivos de Ragaz⁶¹ y Overgaard,⁶² inclusive con aumento de la supervivencia.

Como vemos, la controversia existe y la mitad del mundo industrializado está a favor de la irradiación y la otra mitad no irradia. Poder conocer la anatomía patológica por medio del mapeo linfático (ML) y la biopsia de la CMI nos permitiría seleccionar realmente quiénes se beneficiarían con la terapia actínica, y evitaríamos los supuestos efectos tóxicos cardiovasculares, cuando la CMI es negativa. A esta conceptualización llegan en su buena revisión Freedman y col.²⁹ y Kim, Cox y col.,³² sugiriendo que sólo deben irradiarse aquellas pacientes con probada metástasis en el ganglio centinela de la CMI.

Es sabida la disminución de la recurrencia, por efecto de la radioterapia a nivel mamario como a nivel paraesternal, pero no hay consenso total si aumenta la supervivencia de las pacientes y cuál es la influencia de la terapia actínica. El ensayo EORTC 22922⁶³ y el grupo SWOG 9927¹⁹ en ejecución, probablemente nos darán la respuesta.⁶⁴

¿Es una paciente con características de tumor primario favorable, sin metástasis axilar, pero sí en CMI, candidata para una terapia adyuvante sistémica?²² La única respuesta válida a esta pregunta estaría en estudios longitudinales o ensayos clínicos aleatorios que aún no existen. Uri-

buru en 1983,⁶⁵ siguiendo los preceptos de Baker, sostuvo como válido que en tumores centrales o de cuadrantes internos con axila negativa, se explore la CMI y de estar comprometida, estaría justificada la quimioterapia adyuvante. Fue también la conducta que preconizamos en su momento.⁷ Actualmente, consideramos viable en estas pacientes la adyuvancia con antraciclinas, más tratamiento hormonal si tienen receptores positivos, con un criterio similar al adoptado cuando la CGA es positiva, recordando que al decir de Cody⁵ y otros autores,^{1,18,37} la CMI es el "segundo gran pronosticador" para el carcinoma mamario.

La importancia de la exploración diagnóstica y estadificadora de la CMI crece en la medida que se incrementa el número de pacientes que son identificadas de manera más temprana, con tumores pequeños y/o axila negativa. Sin embargo, el concepto de un "mapeo regional completo"^{19,20,30,66} seguirá demorado mientras no estén claramente delimitados los beneficios de la exploración de la CMI y sobre qué grupo seleccionado de pacientes. La indicación selectiva de exploración de la CMI sobre pacientes con cáncer de mama temprano tendría implicancias.

En cuanto a la Rxt y de acuerdo a las tendencias internacionales, si optáramos por los que no irradian, en nuestros casos hubiésemos subtratado un 19,3%; y si adhiriéramos a las preferencias europeas que propician la irradiación, hubiésemos sobretratado al 80,7% de nuestras pacientes.

Si bien obtener información de que ambas cadenas ganglionares sean negativas no excluye la probabilidad de recurrencia, es factible que la corroboración del compromiso de la CMI sea de utilidad para:

- Indicar adyuvancia en la población de pacientes MI+ Ax- (7% de nuestro material), con tumores considerados de bajo riesgo pa-

ra Saint Gallen, o tumores menores de 1 cm independientemente del grado y la edad, que de otro modo no hubieran recibido tratamiento.

- Propiciar la realización de estudios de investigación para el grupo MI+ Ax+ (12,3% en nuestra serie), considerados de mayor riesgo de recurrencia y por ende de peor pronóstico, en que se comparen esquemas con antraciclinas sin taxanos *versus* esquemas con antraciclinas más taxanos, basados en la evidencia actual que muestra una tendencia de beneficio con los esquemas que incluyen taxanos, en el grupo de pacientes con compromiso axilar de peor pronóstico (por ejemplo, más de 4 ganglios comprometidos).⁶⁷
- Fuera de los estudios de investigación podría sugerirse el estudio de la cadena MI en los pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos y de cuadrantes internos o medios. Si el estudio del ganglio centinela axilar intraoperatorio resulta negativo, explorar la CMI, y si el ganglio axilar resulta positivo, no abordar la CMI.

REFERENCIAS

1. Sugg SL, Ferguson D, Posner M, Heimann R. Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era?. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(3):188-192.
2. Byrd DR, Dunnwald LK, Mankoff DA, et al. Internal mammary lymph node drainage patients with breast cancer documented by breast lymphoscintigraphy. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:234-240.
3. Turner J, Warwich R. Lymphatic of the breast. *Brist J Surg* 1959; 46:574-82.
4. Johnson N, Soot L, Nelson J, Franzini D, et al. Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer. *Am J Surg* 2000; 179:386-388.
5. Cody III HS, Urban JA. Internal mammary node status: a major prognosticator in axillary node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1995; 2(1):32-7.
6. Del Castillo R. La cadena ganglionar mamaria interna y su exploración diagnóstica en el carcinoma mamario. Tesis Doctoral. Universidad Nac.de Córdoba, 1970.
7. Del Castillo R, Kuschnir E, Figueras S, Ferreyra R. Lymphoscintigraphies of the internal mammary ganglionar chain: our experience. *Eur J Gynecol Oncol* 1986; 7(2):82-87.
8. Del Castillo R, Garello N. Mamaria interna: en la era del ganglio centinela. Bases anátomo-quirúrgicas y oncológicas. Antinori Ediciones, Córdoba, 2004.
9. Stibbe E. The internal mammary lymphatic gland. *J Anat* 1918; 52:274-82.
10. Caceres E. Incidence of metastasis in the internal mammary chain in operable cancer of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1959; 108:715.
11. Handley R, Thackray A. The internal mammary lymph chain in carcinoma of the breast. Study of 50 cases. *Lancet* 1949; 2:276-7.
12. Galimberti V, Veronesi P, Arnone P, et al. Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(9):924-928.
13. 8th International Conference St. Gallen. Primary therapy of early breast cancer. Switzerland, (March 2003). *The Breast* 2003 12(suppl.1).
14. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-years results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1999; 35(9): 1320-25.
15. Morrow M, Foster R. Staging of breast cancer. *Arch Surg* 1981; 116:748-51.
16. Noblía C, Cresta Morgado C y col. Resumen de presentación oral VII Congreso Argentino de Mastología y IV Congreso de mastología del Mercosur. Bs Aires 24-26 de agosto 2003.
17. Loza y col. Libro Resumen del Curso internacional carcinoma de mama en la era del ganglio centinela. Córdoba (Argentina) 3-4 de octubre 2003.
18. Falco JE, Mezzadri NA, Montesinos MR. Valor del mapeo linfático en la cirugía oncológica. *Rev Arg Cirug* 2002; 4:109-140.
19. Bevilacqua J, Gucciardo G, Cody III H, Mac Donald K, et al. A selection algorithm for internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *EJSO* 2002; 28:603-614.
20. Jansen L, et al. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2000; 87:920-4.
21. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer –a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339:941-6.
22. Nieweg OE, Bartelink H. Implications of lymphatic mapping for staging and adjuvant treatment of patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40:179-181.
23. Uren R, Howman-Giles R, Thompson J, Malouf D, Ramsey-Stewart G, Niesche F, Renwick S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer is lymphoscintigraphy really necessary? *J Nucl Med* 1995; 36:1775-1780.
24. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast

- cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 275-283.
25. Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K. Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000; 73:75-80.
 26. Van der Ent FW, Kengen R, van der Pol HA, Povel JA, et al. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2001; 234(1):19-84.
 27. Estourgie SH, Tanis PJ, Nieweg OE, et al. Should the hunt for Internal mammary chain sentinel nodes begin? An evaluation of 150 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:935-41.
 28. Bobin JY, Zinzindohoue C, Isaac S, et al. Tagging sentinel lymph nodes: study of 100 patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35:569-573.
 29. Freedman G, Fowble B, Niclolaou N, Sigurdson E, et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(4):805-814.
 30. Sacchini V, Borgen P, Galimberti V, Veronesi P, Cody III HS, Veronesi U, et al. Surgical approach to internal mammary lymph node biopsy. *J Am Coll Surg* 2001; 193(6):709-713.
 31. Farrus B, et al. Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004; 60(3):715-21.
 32. Kim CJ, Cox C, Dupont E, Reintgen D. Accurate staging of women with breast cancer. *J Surg Oncol* (Guest Editorial) 2002; 79:2-4.
 33. San Román Terán JM y cols. Exploración de la cadena ganglionar mamaria interna. *Cirugía Ibero-Americana* 1992; 1(2):134-140.
 34. Handley W. Paraesternal invasion of the thorax in breast cancer and its suppression by the use of radium tubes as an operative precaution. *Surg Gynecol Obstet* 1927; 45:721.
 35. Handley R, Thackray A. Invasion of the internal mammary lymph glands in carcinoma of the breast. *Brist J Cancer* 1947; 1:15.
 36. Handley R, Thackray A. Invasion of the internal mammary lymph nodes in carcinoma of the breast. *Brist Med J* 1954; 1:61-3.
 37. Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Sacchini V, et al. Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance of prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 1983; 198(6):681-684.
 38. Lohrish C, Jackson J, Jones A, Mates D, Olivotto I. Relationship between tumor location and relapse in 6.781 women with early invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(15):2828-2835.
 39. Uren R, Howman-Giles R. Letter to Editor. *Ann Surg Oncol* 2001; 7(10):790.
 40. Hare GB, et al. Internal mammary lymph node (IMN) coverage by standard radiation tangent fields in patients showing IMN drainage on lymphoscintigraphy: Therapeutic implications. *Am J Clin Oncol* 2004; 27(3): 277-78.
 41. Estourgie SH, et al. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004; 239(2):232-37.
 42. Paganelli G, Galimberti V, Trifiro G, Travaini L, Veronesi U, et al. Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 2002; 46(2):138-44.
 43. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Noguchi S, et al. Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary nodes with subtumoral injection of radiocolloid in patients with breast cancer. *Ann Surg* 2003; 327(3): 390-398.
 44. Caceres E. An evaluation of radical mastectomy and extended radical mastectomy for cancer of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 125:337.
 45. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection for internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985; 202: 702-7.
 46. Asaga T, Masuzawa T, Yoshida A, et al. Location of breast cancer as a prognostic factor. *Breast Cancer Res Treat* (Abstract) 1994; 32:548.
 47. Singlatary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer, staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3628-36.
 48. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. Springer, New York, 2002.
 49. Strickland A, Beechey-Newman N, Steer C, Harper P. Sentinel node biopsy: an in depth appraisal. *Clin Rew in Oncol/Hematol* 2000; 44:45-70.
 50. Ege GN, Clark RM: Internal mammary lymphoscintigraphy in the conservative management of breast carcinoma: an update and recommendations for a new TNM staging. *Clin Radiol* 1985; 36:469-72.
 51. Cserni G, Pap Szekeres J. Internal mammary lymph nodes and sentinel node biopsy in breast cancer. *Surg Oncol* 2001; 10:25-33.
 52. Hellman S, et al. Systemic treatment for axillary node negative breast cancer. Educational Booklet of ASCO, 25th Annual Meeting, May 21-23, 1989.
 53. Fisher B, Redmond C, Fisher ER. The contribution of the recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy on the understanding of tumour biology-an overview of the findings. *Cancer* 1980; 46 (supplem.4): 1009.
 54. Arriagada R, Rutqvist LE, Mattson A, et al. Adequate loco-regional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 1995; 3(12):2869-2878.
 55. Le MG, Arriagada R, et al. Can internal mammary chain treatment decrease the risk of death for patients

- with medial breast cancers and positive axillary lymph nodes? *Cancer* 1990; 66:2313-8.
56. Arriagada R, Le MG, Mouriessse H, Fontaine F, Dewar J, et al. Long term effect of internal mammary chain treatment. Results of a multivariant analysis of 1,195 patients with operable breast cancer and positive axillary nodes. *Radiother Oncol* 1988; 11:231-222.
 57. Lacour J, Bugalossi R, Cacers E, Jacobelli G, Veronesi U, et al. Radical mastectomy vs. radical mastectomy plus internal mammary dissection. *Cancer* 1976; 37: 206-214.
 58. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333:949-962.
 59. Osborne M, Jeyasingh R, Jewkes R, Ian Burn. The pre-operative description of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *Br J Surg* 1979; 66:813-818.
 60. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12:447-453.
 61. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 337: 956-962.
 62. Overgaard M, Hanse PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337:1444-1455.
 63. Hurkmans CW, Borger JH, Th. Rutgers EJ, van Tienhoven G. Quality assurance of axillary radiotherapy in the EORTC AMAROS trial 10981/22023: the dummy run. *Radiother Oncol* 2003; 68:233-240.
 64. Lievens Y, van de Bogaert W. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node irradiation: the thin line between advantages and side effects. *Radiother Oncol* 2002; 65:75-77.
 65. Uriburu JV y col. La mama. 2ª edición, p.713. López Editores, 1983.
 66. Galimberti V. Standards for staging and follow-up primary therapy of early breast cancer. *Breast* 2003; 12(suppl.1).
 67. Piccart M, et al: Controversies in adjuvant Systemic therapy of breast cancer, Educational Booklet of ASCO 138, 2002.

DEBATE

Dr. Ítala: Lo felicito Dr. Del Castillo, tanto a usted como a tus colaboradores, es un trabajo muy meticuloso. Quería hacer una sola pregunta. En la bibliografía está citado lo que ha publi-

cado Veronesi (a lo mejor se me pasó, pero creo que no lo he visto en su trabajo) con respecto a si ustedes han observado que cuando son del cuadrante superior interno, los hallazgos son más frecuentes en el segundo espacio y cuando son del cuadrante inferior interno, en el tercer espacio.

Dr. Del Castillo: Nosotros hemos seguido esa corriente. Ahora, específicamente así no lo tenemos tabulado. Pero hemos seguido el lineamiento de Milán para estos tumores de cuadrante interno superior, exploramos el segundo espacio y en inferiores el tercer espacio; y cuando tenemos alguna duda exploramos los dos espacios. Una vez que uno exploró, se va para abajo, se va para arriba, se puede hacer tranquilamente.

Dr. Uriburu: Quiero hacerle dos preguntas al Dr. Del Castillo. La primera, en esos 4 casos en que la mamaria interna fue positiva y la axila fue negativa, me puede decir si evaluó otros factores de mal pronóstico, fundamentalmente el tamaño tumoral menor o mayor de 1 cm. Y la segunda, ¿qué morbilidad tuvieron con este método?

Dr. Del Castillo: Eso que usted pregunta de los 4 casos no se lo puedo responder, porque me parece que no están especificados en la tabla. El tamaño que tuvieron esos 4 casos que hicieron compromiso específico en mamaria interna. Morbilidad cero. Nosotros hemos tenido una ruptura de la pleura en los 57 casos; una pequeña fracción, que lo solucionamos pero muy fácilmente colocándole un injerto; sacamos un poquito de músculo y se lo colocamos con hiperpresión de la anestesia. De manera que yo creo que si uno tiene cuidado, va minuciosamente, porque si anda apurado o si tiene que hacer alguna otra cosa muy urgente, que no haga mamaria interna, porque seguro que se la va a llevar por delante. Es como el centinela en general, si uno anda apurado hay que hacer las cosas y después venir a hacerlo tranquilo.

Dr. Allemand: Dr. Del Castillo, dos preguntas. La primera es teniendo en cuenta que la irradiación de la cadena mamaria interna sigue siendo motivo de controversia, pero el conocimiento de que un ganglio de la mamaria interna es positivo, ¿cuántas pacientes hubieran sido sometidas a tratamiento adyuvante de esos 4 casos que tenían mamaria interna positiva y axila negativa, hubieran sido sometidas a tratamiento adyuvante por su condición de tumor primario, sin tener la información de la cadena mamaria interna? Quiero decir esas pacientes con esos tumores que tenían cadena mamaria interna positiva y axila negativa, si nosotros no hubiéramos tenido la información de la cadena mamaria interna, ¿hubieran recibido algún tipo de adyuvancia por las características del tumor primario?

Dr. Del Castillo: Más o menos lo que me preguntó el Dr. Uriburu; es más o menos lo mismo. No se lo puedo contestar; exactamente no le puedo decir el tamaño que tenía cada una de esas lesiones, porque si hubiese tenido menos de 1 cm seguro que esa enferma no hubiese recibido adyuvancia.

Dr. Allemand: El tema es que el beneficio adicional de la información de la cadena mamaria interna radica en si cambia las indicaciones del tratamiento adyuvante. Dejando de lado lo de la radioterapia que es motivo de controversia, dado que no está cerrado, lo que no es motivo de controversia es la adyuvancia, ya sea hormonal o la quimioterapia. Lo que yo quería preguntar era, esa tasa de conversión de pacientes que no hubieran recibido tratamiento sistémico, que luego de la información de la cadena mamaria interna recibieron tratamiento sistémico.

Dr. Del Castillo: Teóricamente son las 4 pacientes.

Dr. Allemand: Entonces, yo lo que saco como conclusión es que esas pacientes recibieron

tratamiento sistémico exclusivamente por la información que dio la cadena mamaria interna.

Dr. Del Castillo: Sí, cambió el estadio.

Dra. Noblía: Lo felicito por el trabajo y quería hacerle una pregunta con respecto a la técnica. Usted dijo que de todas las pacientes que operaron, en 3 pacientes el ganglio centinela se tiñó de azul. Nosotros tenemos 35 pacientes, en ninguna se nos tiñó de azul el ganglio centinela de cadena mamaria interna. Entonces, ¿esas 3 pacientes que se tiñeron tenían alguna característica especial o usted tardó más tiempo en llegar a la cadena mamaria interna, por lo cual se tiño el ganglio? Porque nosotros tratamos de que tiña y nunca tuvimos la suerte que ustedes tuvieron.

Dr. Del Castillo: Tampoco puedo contestarle fehacientemente. Yo creo que nosotros no sabemos inyectar bien, hay algún truco. Hay algún truco para que se coloreen los ganglios porque usted vio a Bobin en Francia, en Lyon, él tiene el 78% o 79% de ganglios coloreados con azul de Evans; lo comenté en el trabajo. Así que yo no le puedo decir fehacientemente cuál es el porqué no se colorean. Le puedo decir anatómicamente, porque son filetes muy chicos. Cuando uno empieza a trabajar ahí en una de esas uno los lesiona, no sé. Pero la verdad que con la técnica que nosotros estamos haciendo no hemos logrado nada más que 3 ganglios coloreados.

Dra. Noblía: ¿Lo inyectan profundo el azul de Evans?

Dr. Del Castillo: Por supuesto, profundo. Porque a mi me tiene preocupado eso. Inyectar en el espacio intercostal, inyectar en el músculo en el segundo y tercer espacio intercostal, esa podría ser una manera de forzar un poco que aparezca algún ganglio, se me ocurriría. Pero hay que insistir, yo creo que algún truco debe

haber para que esto ocurra.

Dr. Bernardello: Yo tengo tres preguntas para hacerle. La primera es por qué al título le ponen cáncer de mama temprano cuando tienen T2 hasta 5 cm. La segunda, es si cuando exploran más de un espacio, es porque tienen señal de centinela en más de uno o porque tenían en uno solo, pero había posibilidad de extenderse un poco. La tercera, si es que me lo puede contestar, de esos 4 casos en que la mamaria interna era positiva y la axila era negativa, ¿los 4 casos eran centinela?, porque ustedes tienen una serie de ganglios mamaros internos positivos que no eran centinela.

Dr. Del Castillo: Hay el concepto de T1 axila negativa hasta 5 cm, en general todo el mundo llama cáncer temprano; no sé si todo el mundo, pero por lo menos hay un grupo de gente que incluye dentro de esto, T1 y T2 hasta 5 cm, axila negativa; eso por un lado. Segundo, cuando teníamos alguna duda, es decir, que no lográbamos identificar un ganglio macroscópicamente (porque a veces es grasa lo que uno encuentra). Lo que pasa es que nuestro patólogo estudia e incluye todo y por eso es que estamos encontrando más ganglios; porque si no, uno macroscópicamente no encuentra mucho. La verdad es, que a veces no es fácil encontrar los ganglios; entonces, si teníamos alguna duda explorábamos el otro espacio. Hacíamos exploración sobre el segundo espacio y hacíamos sobre el segundo cartílago, corríamos hacia abajo y siguiendo los vasos ya resulta muy fácil llegar; entonces, sacábamos los dos. Por otra parte, si la morbilidad es tan pequeña y tan nula, si uno tiene información de dos espacios me parece que es mucho más elocuente el abordaje, inclusive. ¿La tercera era?

Dr. Bernardello: Si de las cuatro mareas positivas, si eran las cuatro centinelas o alguno de ellos no era centinela.

Dr. Del Castillo: Eso no lo puedo decir feh-

cientemente, pero le puedo decir que más o menos la mitad estaba explorado con centellografía y las otras sin centellografía. Así no lo tengo con-signado.

Dr. Staringer: Una sola pregunta. ¿En qué estudio anatómico quirúrgico usted basó su trabajo para hacer solamente grupos centrales y cuadrantes internos?

Dr. Del Castillo: En razón de que, como dijimos en el trabajo, la frecuencia de las metástasis en cadena mamaria interna es mayor en tumores centrales que internos. Hay trabajos que dicen que no es concluyente todo eso, pero hay un gran peso de la bibliografía que dice que los tumores de cuadrantes internos tienen más frecuencia de hacer metástasis en dicha cadena. Los trabajos son de Spratt y Donegan, donde sobre más de 3.000 exploraciones tienen el 13% de mareas internas positivas con axilas negativas. Tiene el trabajo de Bevilacqua y Cody del 2002, donde ellos han hecho un método estadístico en base a scores y entonces en base a esos scores de tamaño tumoral, localización, etc., llegan a unas conclusiones de cuáles son más factibles de hacer metástasis en dicha cadena. Además, también porque nosotros no queremos hacer dos incisiones. En general, en esta etapa de exploración donde todavía no sabemos realmente la aplicabilidad al 100% de esto, con una sola incisión nosotros abordamos la mamaria interna. Eso es para no hacer dos incisiones en una paciente donde uno todavía no está seguro realmente, qué es lo que está haciendo; entonces, ese es otro de los motivos.

Dra. Zunino: En primer lugar me gustaría aclarar en qué fase está el trabajo desde el punto de vista científico; es un ensayo fase II, para estudiar factibilidad y resultados en una muestra de 55 pacientes. Por lo tanto, algunas de las preguntas que están haciendo no las podemos contestar. Las vamos a poder contestar en el próximo ensayo, que no sé si lo vamos a hacer noso-

tros u otros, que va a ser fase III. En segundo lugar, frente a la pregunta del Dr. Bernardello, el tema de *early breast cancer* es discutido todavía en todo el mundo; cómo estará de discutido que están cambiando la clasificación internacional para mama cada 2 años. Porque cuando queremos acordar, resulta que el ganglio supraclavicular es un estadio IV y después se dan cuenta que no es tan estadio IV sino que es más estadio III que IV. Lo mismo ha pasado con la reestadificación axilar y la inclusión de la mama interna. Este trabajo vendría a tener la importancia de tomar en cuenta la necesidad de establecer la clasificación de la mama interna; que no se puede hacer por otro método fehacientemente que no sea esta lógica. De todas maneras, eso es un detalle. El otro tema es que hasta ahora en el mundo un T2 está definido y sigue definido hasta 5 cm, entra en el grupo de *early breast cancer*, aunque a mí personalmente tampoco me convence, pero esto es un problema de la clasificación internacional, no me interesaría que me convenza o no. En cuanto a la última pregunta que hicieron de por qué los cuadrantes internos, justamente todos los trabajos que están publicados hasta el momento, que es donde se discute si la irradiación de la cadena mama interna sirve o no sirve. Justamente donde se ha demostrado que sí sirve, a pesar de la discusión internacional, son en los ensayos donde se ha irradiado la cadena mama interna cuando los tumores han sido centrales o mamarios internos o con axila positiva. De manera que es de suponer que si nosotros hacemos una lectura de esos ensayos, hay una mayor probabilidad de que tumores ubicados en cuadrantes centrales internos den metástasis en la cadena mama interna. También la probabilidad está en relación al tamaño tumoral, porque en la medida que aumenta el tamaño tumoral también aumenta la probabilidad de metástasis en la cadena mama interna.

Dr. Lebrón: Ante todo felicito a los autores por el trabajo, ya todos conocemos la extensa

experiencia que tiene el Dr. Del Castillo en este tema. Aprovechando que está la Dra. Zunino, algo que a mí no me quedó absolutamente claro. Si cuando exploran la cadena mama interna les da negativo, encuentran ganglios y no están invadidos, ¿igual irradian la mama interna o en esos casos no irradian?

Dra. Zunino: Es que la pregunta del Doctor es muy importante y le agradezco mucho que la haga. En realidad, ustedes saben que yo he seguido siempre la línea europea en este tema de la irradiación de las cadenas ganglionares; por lo tanto para mí, tratamiento estándar ha sido siempre cuando tengo axila positiva o tumores grandes, y/o tumores grandes ubicados en la región central o cuadrantes internos grandes, mayores a 2 cm, nosotros en forma estándar hemos irradiado la cadena mama interna. Nosotros estamos convencidos que el ganglio centinela es una realidad que ya está instalada y probada para axila y estará probada también seguramente, o no lo sé, para mama interna. Veremos. Pero hasta ahora, si nosotros recibimos una información de un grupo de cirujanos con experiencia en el ganglio centinela y en la exploración de mama interna y es negativa, no irradío la cadena mama interna; en este momento no la irradío. Entonces para nosotros es muy importante y por eso creo que tiene alguna ventaja nuestro trabajo en equipo de tantos años. Nosotros en este momento y ya volviendo otra vez a lo que entendemos conceptualmente por tumores pequeños y en estadios tempranos, que en eso yo filosóficamente estaría de acuerdo con el Dr. Bernardello; solamente que aclaré por la clasificación internacional que nos limita. Pero imaginemos un tumor de 2 cm ubicado en el cuadrante interno, superior o inferior no interesa, que ese tumor sin exploración de la cadena mama interna yo lo irradiaba, en este momento con exploración de cadena mama interna negativa no lo irradío. Creo que esto tiene importancia clínica y creo que podrá seguir siendo discutible, como va a seguir siendo discutible, porque va a ser muy di-

fácil demostrar la absoluta eficacia de la radioterapia de la cadena mamaria interna. Va a ser muy difícil, si quieren después yo voy a decirles por qué va a ser difícil, pero hasta el momento actual si a mí me llega una paciente con ganglio centinela, con ganglio mamario interno negativo yo no le irradío la cadena mamaria interna.

Dr. Allemand: Dr. Del Castillo, quería preguntarle en qué porcentaje de casos tenían la información previa del mapeo linfático con el centellograma.

Dr. Del Castillo: En 33 casos.

Dr. Allemand: En esos 33 casos que ustedes habían visualizado el presunto ganglio centinela.

Dr. Del Castillo: No, nosotros hicimos centellograma en 33 casos y tuvimos identificación en 12 casos.

Dr. Allemand: Cuando tenían mapeo previo en 12 casos, sí migró el marcador a la cadena mamaria interna.

Dr. Del Castillo: Exacto.

Dr. Allemand: En esos 12 casos lo encontraron luego con la sonda *probe*.

Dr. Del Castillo: No, hubo un porcentaje. ¿Se acuerda Dr. Garello?

Dr. Garello: La pregunta del Dr. Allemand es si en esos 12 casos cuando marcó, el *gamma probe* lo detectó. En esos 12 casos se detectó con el *gamma probe*. Pero en los 21 casos en que no se detectó con el *gamma probe*, se investigó con el criterio anatómico de Galimberti-Veronesi de acuerdo a la ubicación. Pero en los 12

casos donde había captación linfocentellográfica con cámara gamma previa, el *gamma probe* localizó al ganglio.

Dr. Del Castillo: Hubo un par de casos anecdóticos donde realmente nos costó enormemente y es cuando los ganglios están detrás del cartílago. Cuando están detrás del cartílago, al estudiar algunos de estos casos, me di cuenta que fácil que era explorar el espacio de arriba o el de abajo. Buscando casualmente, porque yo sacaba los del espacio y seguía la captación; y resulta que están debajo del cartílago. Entonces, abordé el espacio superior y empujé el ganglio y ahí lo encontré. Esto me ocurrió en dos oportunidades. Eso me demostró que el *gamma probe* realmente tiene valor.

Dr. Dávalos Michel: Quería preguntarle al Dr. Del Castillo si esas metástasis encontradas en la mamaria interna eran macrometástasis o micrometástasis.

Dr. Del Castillo: Me parece que tres de ellas fueron macrometástasis y la otra micrometástasis. Inclusive hay casos (no en esta serie, sino de antes) tal vez con tumores más grandes donde hay permeación. La vía linfática donde se ve el linfático, se ven los colectores linfáticos. Creo que pasé una diapositiva donde en la grasa que rodea los vasos, los colectores son muy finos y cuando se hace el estudio seriado de eso, se estudia en un corte que se hizo longitudinal, se ve hasta la permeación. De manera que no siempre es fácil saber macroscópicamente si eso es metastásico o no. Hay que estudiar muy bien y exhaustivamente, no solamente los ganglios que son chiquitos, la mayoría son de menos de 5 mm y la grasa circundante. Porque en la grasa hay acúmulos linfoideos, y esos acúmulos linfoideos pueden ser los depositarios de metástasis.