

SESIÓN CIENTÍFICA

Factores predictivos de alta carga residual ganglionar axilar post biopsia de ganglio centinela positiva

*Dra. Priscila Giselle Holub**,

*Dra. Luciana Sabatini***,

*Dr. Alejandro Di Sibio****,

*Dra. Lorena Oillataguerre**,

*Dra. Soledad Bermudez**,

*Dra. Cristina Prychodzko**,

Dra. Daniela Vecchioni, Dr. Luis*

Gesú, Dra. Mariana Castro Barba*,*

Dra. Lucila Hansen, Dra. María*

Noel Hernández, Dra. Bibiana*

Fernanda Naso, Dr. Gustavo*

*Hauszpigiel**

RESUMEN

El estado axilar es un factor pronóstico para los estadios tempranos de cáncer de mama. Existen factores que podrían predecir riesgo de mayor enfermedad axilar. El objetivo es determinar cuáles son los factores predictivos independientes de alta carga residual ganglionar axilar (4 o más GNC comprometidos) luego de la BGC positiva. Estudio analítico, observacional, cohorte retrospectiva de pacientes con tumores T1-2, axila clínicamente negativa, a las que se les realizó cirugía conservadora (CC) y BGC con resultado positivo (macro o micro-metástasis) y se les realizó posterior linfadenectomía axilar (LA). Del total de 325 pacientes, 96 tuvieron resultado positivo para metástasis en el ganglio centinela (29,5%) y también se les realizó LA. Se dividió a la población seleccionada en dos grupos según el compromiso de los GNC: Baja carga axilar: 0-3 GNC positivos, y alta carga axilar: 4 o más GNC positivos. Se observaron como factores que demostraron mayor riesgo para alta carga axilar ganglionar residual al grado histológico, Ki-67 y la invasión extracapsular del GC; pero solamente la invasión extracapsular en el GC demostró ser significativa en el análisis multivariado. Probablemente con un mayor número de pacientes otras variables pudieran haber resultado factores de riesgo independiente.

*Unidad de Mastología Hospital General de Agudos J.M.Penna, GCBA

** Instituto Alexander Fleming

***Servicio de Ginecología Hospital Argerich, GCBA

Holub Priscila Giselle. Av. Almagro 406. -1437- Buenos Aires, Argentina. Teléfono: 011 4911-5555. Correo electrónico: mastologiapenna@gmail.com

Palabras Clave

Biopsia de ganglio centinela, Linfadenectomía axilar, Ganglio no centinela, Cirugía conservadora, Macrometástasis, Extensión extracapsular microscópica

ABSTRACT

Axillary status is a prognostic factor for early stages of breast cancer. There are predictive factors that might indicate the risk of greater axillary disease. The aim is to determine which are the independent predictive factors for a high residual axillary nodal burden (four or more non-sentinel lymph nodes involved) after a positive sentinel node biopsy. Retrospective cohort analytic observational study of patients with T1-2 tumors, negative axilla, who underwent breast conserving surgery and sentinel node biopsy with a positive result (macro- or micro-metastasis) and later underwent lymph node dissection. Out of the total 325 patients, 96 got a positive result for metastasis in the sentinel lymph node (29.5%) and also underwent lymph node dissection. The selected population was divided into two groups according to the involvement of NSLNs: Low axillary burden: 0-3 NSLNs, and high axillary burden: 4 or more positive NSLNs. Among the factors found to have a higher risk of high residual axillary nodal burden were the histologic grade, Ki-67 and the extracapsular invasion of the SLN, but only the extracapsular invasion of the SLN was found to be significant in the multivariate analysis. It is likely that with a higher number of patients, other variables might have been independent risk factors.

Key words

Sentinel node biopsy (SNB), Lymph node dissection (LND), Non sentinel node (NSLN), Breast conserving surgery (BCS), Macrometastasis, Microscopic extracapsular extension (mECE)

INTRODUCCION

El cáncer de mama es uno de los tres tipos de cáncer más frecuentes en el mundo, junto con el de pulmón y el colorrectal, y el más común entre las mujeres: se estima que hubo 2,08 millones de casos en 2018, representando un 11% del total de casos en todo el mundo. Se considera que una de cada diez mujeres que lleguen a los 80 años desarrollará la enfermedad.¹

En Argentina, de acuerdo al Instituto Nacional del Cáncer, el cáncer de mama es el de mayor magnitud en cuanto a ocurrencia, y con una incidencia de 73 casos cada 100.000 habitantes.²

Gracias a los programas de tamizaje, en la actualidad se identifican pacientes con cánceres de mama en estadios tempranos, interrumpiendo la historia natural de la enfermedad y disminuyendo su mortalidad.

El manejo quirúrgico del cáncer de mama primario ha registrado una tendencia cada vez más conservadora, con la consecuente disminución de la morbilidad. Actualmente la cirugía conservadora (CC) es el procedimiento estándar en pacientes con cáncer de mama temprano. El estado axilar se considera un factor pronóstico. La linfadenectomía axilar (LA) ha sido considerada un componente esencial del tratamiento y estadificación del cáncer de mama, pero, a su vez, está asociada a efectos indeseables en el corto y largo plazo.

La biopsia de ganglio centinela (BGC) se ha convertido en el método aceptado de estadificación ganglionar para pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa.^{3,4,5,6}

En más del 95% de los casos, una BGC negativa es concluyente para predecir la negatividad del resto de la axila.⁷ Debido a esto se ha convertido en el procedimiento convencional para el estudio axilar, demostrando ser una herramienta válida y segura. Con los resultados del estudio ACOSOG Z0011 se ha propuesto en pacientes con cáncer de mama temprano con axila clínicamente negativa y BGC positiva la omisión de la linfadenectomía axilar, con el subsiguiente uso de radioterapia asociada a tratamientos sistémicos adyuvantes.^{8,9} Se ha observado al ganglio centinela como único ganglio positivo en la axila en el 40 a 70% de los casos de pacientes tratadas con linfadenectomía axilar.¹⁰

Diversos estudios^{11,12,13,14} sugieren que factores tales como las características del tumor, el número de ganglios centinelas positivos, el tamaño de la metástasis ganglionares, entre otros, podrían permitir predecir el riesgo de mayor enfermedad axilar.

En consecuencia, se podría dividir a los ganglios no centinelas (GNC), en un grupo de baja carga axilar (que incluya hasta 3 GNC positivos), y otro de alta carga (4 GNC positivos o más), y así poder evaluar cuáles son los factores predictivos independientes de alta carga residual ganglionar axilar tras una BGC positiva.

Las tasas de recurrencia del cáncer de mama y la supervivencia están significativamente influidas por el estado patológico de los ganglios axilares. El conocimiento de la presencia o ausencia de positividad ganglionar proporciona información pronóstica importante e influye en las recomendaciones para el tratamiento local o regional y/o la terapia sistémica.^{15,16}

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es determinar cuáles son los factores predictivos independientes de alta carga residual ganglionar axilar (4 o más GNC comprometidos) luego de la BGC positiva en mujeres con cáncer de mama temprano.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio analítico, observacional, longitudinal, de tipo cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama primario intervenidas quirúrgicamente en el Hospital de Agudos J. M. Penna, en un período comprendido entre enero de 2007 y abril de 2016. Los criterios de selección fueron: sexo femenino, mayores de 18 años de edad, carcinomas T1-2, axila clínicamente negativa, a las que se les realizó cirugía conservadora (CC) y BGC con resultado positivo (macro o micrometástasis) y se les realizó posterior linfadenectomía axilar. Se excluyeron pacientes embarazadas y pacientes que realizaron quimioterapia neoadyuvante.

Del total de 325 pacientes a las que se les realizó BGC, 96 tuvieron resultado positivo para metástasis en el ganglio centinela (29,5%) y también se les realizó linfadenectomía axilar. Se dividió a la población seleccionada en dos grupos según el compromiso de los GNC: Baja carga axilar: 0-3 GNC positivos, y alta carga axilar: 4 o más GNC positivos. Esta división es comúnmente aceptada, debido a que pacientes con alta carga axilar, se vinculan con una estrategia de tratamiento adyuvante posterior.

Se evaluaron como factores predictivos de mayor carga axilar: edad, tamaño tumoral, estatus menopaúsico, tipo histológico, grado histológico (G), receptores hormonales de estrógeno (RE) y progesterona (RP), receptor HER2, Ki-67, invasión linfovascular (ILV), tipo de compromiso tumoral del o los ganglios centinelas (micrometástasis vs. macrometástasis) e invasión extracapsular del ganglio centinela afectado. También se describieron las recurrencias locales y a distancia, y mortalidad según la carga ganglionar axilar residual. En relación al fenotipo molecular por inmunohistoquímica (IHQ) se consideran positivos los RE y RP con 1% o más de células tumorales marcadas y negativos aquellos con menos del 1%. Para el Ki-67 se consideró un nivel de corte de 20% (bajo si era menor a 20% y alto si era mayor o igual a 20%). El estado de HER2 fue considerado positivo (score 3+), negativo (score 0 y 1+) o equivoco (score 2+).¹⁶

En todas las pacientes se realizó evaluación del estado axilar por examen físico. Para la identificación del GC se utilizó técnica combinada con tecnecio 99 y azul patente al 1%. En el acto quirúrgico, se realizó la inyección subareolar de 1 a 3 ml de azul patente, seguido de masaje mamario. Para la identificación intraoperatoria del GC, se utilizó sonda manual detectora de emisión gamma. Se consideró como GC a todo ganglio teñido de azul y/o con radioactividad aumentada y/o con aferentes linfáticos azules y/o a aquellos considerados sospechosos a la exploración digital intraoperatoria.

Para el estudio intraquirúrgico, los GC se seccionaron en su totalidad en cortes paralelos cada 2 mm perpendiculares al eje mayor, realizándose improntas citológicas de todas las caras, con fijación en alcohol 96° y coloración con azul de toluidina. Luego del examen microscópico de las preparaciones obtenidas, todos los tejidos fueron fijados en formol. Para el estudio diferido, los GC fueron incluidos en su totalidad en tacos de parafina, realizándose cortes semiseriados de cada uno de los tacos, seguido de tinción con hematoxilina-eosina. Se definió como macrometástasis a aquellas que eran mayores a 2 mm y; como micrometástasis al volumen mayor a 200 células o 0,2 mm pero \leq 2 mm, de acuerdo con la clasificación del American Joint Committee on Cancer.¹⁷ La ruptura capsular (RC) fue evaluada considerando la presencia o ausencia de la misma, sin tener en cuenta el tamaño de la extensión capsular.

Si el GC fue informado como positivo en el estudio anatomopatológico intraoperatorio, se completó la LA en el mismo acto quirúrgico. Si el GC fue positivo en el estudio anatomopatológico diferido, la LA se completó en un segundo tiempo.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Stata 14.0. Las variables fueron comparadas mediante el test de Student, Wilcoxon, chi cuadrado o test exacto de Fisher según correspondiera. Para analizar el efecto de cada variable, se utilizó el modelo de regresión logística, primero en un análisis univariado y luego ajustando las variables “paso a paso” en modelos de regresión multivariada. En el “modelo final” fueron incluidas aquellas variables que mostraron un nivel de significancia $<0,05$ en el análisis univariado, aquellas que resultaron factores confundidores de efecto (cuando modificaban el OR de la variable de interés en 20% o más), y aquellas consideradas biológicamente relevantes. La predicción del evento “4 o más ganglios axilares no centinelas positivos” en relación a cada factor de riesgo evaluado se informó como odds Ratio (OR), con sus respectivos IC95%; y los resultados fueron considerados estadísticamente significativos con un valor de $p < 0,05$. Además, se evaluó la performance del modelo respecto de su calibración mediante el test de Hosmer Lemeshow (considerando un adecuado grado de acuerdo entre el evento real y la predicción del modelo si el valor de p era mayor a 0,05). Para analizar la asociación entre alta carga residual ganglionar axilar y recidiva locorregional, a distancia y mortalidad se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox y estas fueron analizadas mediante el método de Kaplan-Meier y el test de log-rank.

RESULTADOS

Del total de pacientes con BGC evaluadas, 96 fueron positivas. En 53 casos (55,21%; IC 95%=44,71-65,37%) el/los GC fueron los únicos ganglios positivos, es decir no hubo GNC positivos. Por otro lado, en 43 casos (44,79%; IC95%=34,62-55,28%) se detectaron al menos uno (o más) GNC metastásicos al completar la linfadenectomía axilar. Se dividió a la población según el compromiso de los ganglios no centinelas en dos grupos. En el grupo de baja carga axilar (0-3 GNC positivos) se hallaron 77 casos (80,21%; IC95%=70,83-87,64%). En el grupo de alta carga axilar (4 o más GNC positivos) se encontraron 19 casos (19,79%; IC95%=12,35-29,16%).

Las características clínicas y anatómo-patológicas de ambos grupos se detallan en la Tabla I. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al comparar la edad de las pacientes, el tamaño tumoral y el estatus menopáusico; con una edad promedio en el grupo de baja carga axilar de 57,8 años vs. 58,6 años en el grupo de alta carga y un tamaño tumoral (mediana) de 22 mm vs 20 mm (en baja carga axilar vs alta).

Tabla 1. Características clínicas y anatómo-patológicas de ambos grupos según carga ganglionar axilar residual.

Variables	Carga ganglionar axilar residual		Valor p
	0-3 GNC positivos	≥ 4 GNC positivos	
Edad, media ± DS	57,83 ± 12,31	58,68 ± 12,97	0,7894
Estatus menopáusico, n (%)			
Menopausia	58 (77,33)	14 (73,68)	0,474
Premenopausia	17 (22,67)	5 (26,32)	
Desconocido	2	-	
Tamaño clínico, mediana (RIC)	22 (15-30)	20 (15-25)	0,4688
Histología, n (%)			
Ductal Invasor	60 (78,95)	17 (89,47)	0,433
Lobulillar invasor	6 (7,89)	2 (10,53)	
Tubular	9 (11,84)	0 (0)	
Mucinoso	1 (1,32)	0 (0)	
Desconocido	1	-	
N° GC extraídos, mediana (RIC)	1 (1-3)	1 (1-3)	0,3560
Ganglios centinelas positivos			
Mediana (RIC)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,9351
1 GC positivo	55 (71,43)	14 (73,68)	0,9291
2 GC positivos	13 (16,68)	2 (10,53)	0,7409
N° GNC, mediana (RIC)	15 (10-17)	14 (12-19)	0,5521
Tamaño de la metástasis del GC, n (%)			
Micrometástasis	9 (11,84)	0 (0)	0,2758
Macrometástasis	67 (88,16)	18 (100)	
Desconocido	1	1	
Compromiso capsular GC, n (%)			
Sin invasión extracapsular	58 (76,32)	6 (33,33)	0,0012
Con invasión extracapsular	18 (23,68)	12 (66,67)	
Desconocido	1	1	
Tamaño AP, mediana (RIC)	22 (19-30)	20 (15-40)	0,7882
Tamaño AP, n (%)			
Hasta 3 cm	63 (81,82)	13 (68,42)	0,164
Mayor a 3 cm	14 (18,18)	6 (31,58)	
Grado histológico, n (%)			
Grado 1-2	73 (97,33)	16 (84,21)	0,054
Grado 3	2 (2,67)	3 (15,79)	
Desconocido	2	-	
CIE, n (%)			
Ausente	65 (85,53)	14 (73,68)	0,184
Presente	11 (14,47)	5 (26,32)	
Desconocido	1	-	
ILV, n (%)			
Ausente	45 (58,44)	13 (68,42)	0,426
Presente	32 (41,56)	6 (31,58)	
Receptor Estrógeno, n (%)			
Positivo	59 (80,82)	17 (89,47)	0,305
Negativo	14 (19,18)	2 (10,53)	
Desconocido	4	-	

La distribución de los tipos histológicos también fue similar entre los grupos. En el grupo de baja carga axilar fueron: 60 casos ductales, 6 lobulillares, 9 tubulares y 1 mucinoso y en el grupo de alta carga axilar 17 casos fueron tumores ductales, y 2 lobulillares.

El Ki-67 fue considerado alto cuando el valor era mayor o igual al 20%. En este aspecto, el 75% de las pacientes con alta carga axilar residual presentaron Ki-67 alto y solo el 34,38% entre las que prestaban baja carga, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Al evaluar el grado histológico, se observó una tendencia, donde las mujeres con alta carga axilar residual presentaron un 15,79% de tumores de alto grado y las que tenían baja carga axilar un 2,67%.

Al clasificar y comparar los tumores según el subtipo molecular, el componente intraductal extenso y la ILV, no se observaron diferencias entre los grupos.

Dado que ninguna de las 9 pacientes con micrometástasis en los ganglios centinela habían presentado 4 o más GNC afectados en el vaciamiento axilar, la variable tipo de compromiso tumoral del/los ganglios cen-

Receptor Estrógeno, n (%)			
Positivo	59 (80,82)	17 (89,47)	0,305
Negativo	14 (19,18)	2 (10,53)	
Desconocido	4	-	
Receptor Progesterona, n (%)			
Positivo	50 (68,49)	15 (78,95)	0,277
Negativo	23 (31,51)	4 (21,05)	
Desconocido	4	-	
Ki-67, n (%)			
< 20%	21 (65,63)	2 (25)	0,047
≥ 20%	11 (34,38)	6 (75)	
Desconocido	45	12	
Her2-neu, n (%)			
Negativo	60 (86,96)	15 (88,24)	0,626
Sobre-expresado	9 (13,94)	2 (11,76)	
Desconocido	11	2	
Subtipo (IHQ), n (%)			
Luminal A	35 (47,95)	11 (57,89)	0,630
Luminal B	22 (30,14)	6 (31,58)	
Her2 sobre-expresado	9 (12,33)	2 (10,53)	
Triple negativo	7 (9,59)	0 (0)	
Desconocido	4	-	

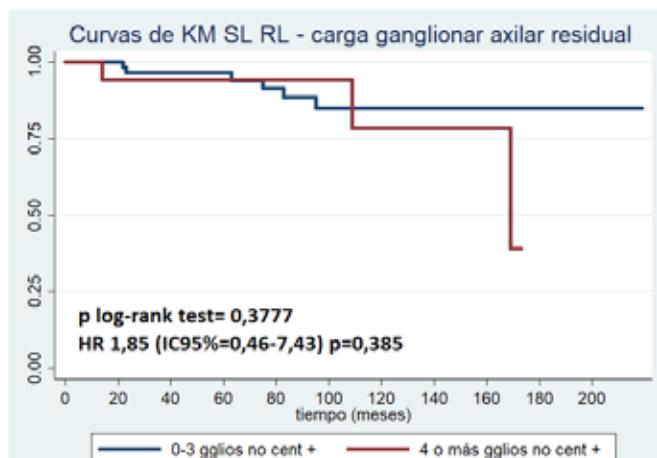
tinelas (micrometástasis vs. macrometástasis) no pudo ser evaluada como factor predictivo de mayor carga axilar.

En el análisis univariado resultaron factores de riesgo para alta carga axilar ganglionar residual la presencia de ruptura capsular de los ganglios centinelas con un OR de 5,44 (IC95%=1,77-16,67; p=0,003) y grado histológico 3 (vs. 1-2) con un OR de 6,87 (IC95%=1,05-44,36); y se observó una "tendencia" en aquellas pacientes con tumores con Ki-67 ≥ 20%, con un OR de 5,72 (IC95%=0,99-33,24; p=0,052).

DS: desvió estándar, RIC: rango inter-cuartilo, GC: Ganglio centinela, GNC: ganglio no centinela, AP: anatomía patológica, IHQ: Inmunohistoquímica, ILV: Invasión linfovascular, CIE: Componente intraductal extenso.

En el análisis multivariado, ajustado por grado histológico (3 vs. 1-2), tamaño tumoral (≥ 3cm vs. < 3 cm), estatus menopáusico y subtipo según IHQ, sólo se mantuvo como factor de riesgo independiente para mayor carga axilar residual la presencia de ruptura capsular de los ganglios centinelas con un OR de 5,67 (IC95%=1,44-22,23) con un valor de p de 0,013 (Hosmer Lemeshow, p=0,2936).

Grafico 1. Curvas de KM (Kaplan-Meier), Supervivencia libre de recidiva loco-regional según carga axilar residual



El porcentaje de pacientes que presentaron ganglios centinelas con ruptura capsular entre las que tuvieron alta carga residual ganglionar axilar fue de 66,67% (IC95%=39,75-87,15%) vs. 26,86% (IC95%=17,10-39,30%) entre las que tuvieron 3 o menos ganglios no centinelas afectados (p=0,002).

Si bien no era el objetivo principal de este trabajo, se describe que en el grupo de mayor carga axilar residual se observaron mayores tasas de incidencia de recidiva local, a distancia y mortalidad con más eventos por personas-año en seguimiento aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas (p log-rank

Grafico 2. Curvas de KM (Kaplan-Meier), Supervivencia libre de recidiva a distancia según carga axilar residual

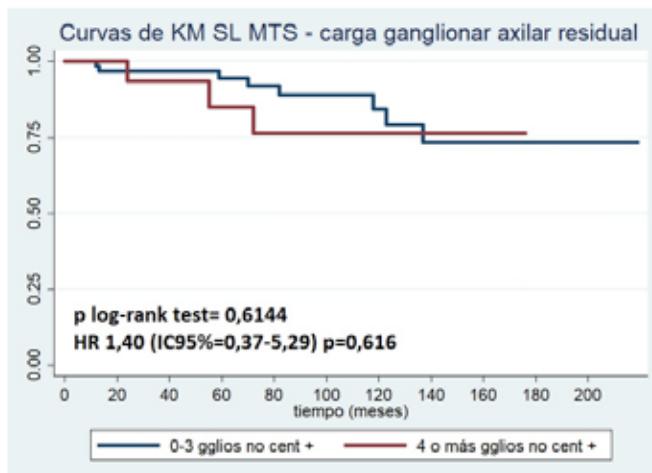
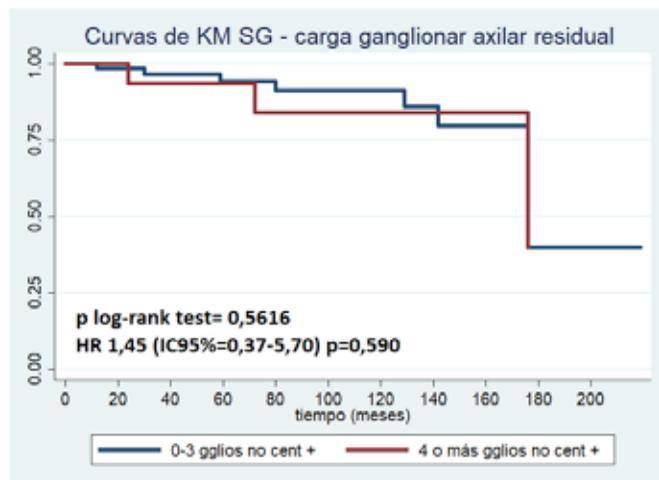


Grafico 3: Curvas de KM (Kaplan-Meier), Supervivencia global según carga axilar residual



test para recidiva local de 0,3744, para recidiva a distancia de 0,6144 y para mortalidad de 0,5616 respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el seguimiento entre los grupos ($p=0,9731$) con una mediana de tiempo de seguimiento de 75 meses (RIC 23-113) en el grupo de pacientes con 0-3 GNC positivos vs. 72 meses (RIC 24-176) en el otro grupo (ver gráficos 1, 2 y 3). De todos modos, estas diferencias no pudieron ser analizadas para la toma de conclusiones dada la baja ocurrencia de estos eventos durante el seguimiento, lo que hace que no se alcance un mínimo poder estadístico aceptable en estas comparaciones y solo fueron descriptas como parte de los resultados.

DISCUSIÓN

En las últimas décadas, la oncología quirúrgica fue progresando hacia procedimientos menos agresivos, sin que ello implique un detrimento en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. El estudio axilar mediante la técnica de BGC en pacientes con cáncer de mama con axila clínicamente negativa es el método aceptado actualmente para la estadificación axilar. En muchos casos el GC es el único compro-

metido. En nuestra serie de 96 casos de pacientes con BGC positiva, el/los GC fueron los únicos positivos en 53 casos (55,2%), y en 43 casos se detectaron otros GNC metastásicos al completar la linfadenectomía axilar. Estos datos son similares a los hallados en estudios nacionales, como el trabajo del Hospital Fernández del año 2017¹¹ donde reportan que del total de 119 casos, el GC fue el único afectado en el 46,2%, implicando persistencia de enfermedad residual una vez finalizada la BGC en 53,8% de los casos. En el estudio publicado por el Hospital Austral del año 2011¹⁸ en un porcentaje elevado de casos no se evidencia enfermedad en el resto de los ganglios axilares (55%). Otros estudios internacionales muestran porcentajes similares como el ensayo de Rahusen,¹⁹ donde el 49% de las pacientes presentaron

GNC positivos, y el de Viale,¹⁴ donde la prevalencia de metástasis en GNC fue del 39,4% (484 de 1228 pacientes).

Con la aparición de los datos obtenidos en el ensayo multicéntrico ACOSOG Z0011, se inició un cambio de paradigma en el manejo quirúrgico de la axila. Giuliano logró demostrar la ausencia de beneficio de la linfadenectomía, tanto en supervivencia global como en control local, en pacientes con BGC positiva para macrometástasis (hasta 2 ganglios), en el contexto de cáncer de mama temprano asociado al uso de terapias adyuvantes.⁶ Como consecuencia de esto, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²⁶, contempla la posibilidad de evitar la linfadenectomía axilar en casos en los que se reúnan los criterios de selección del estudio ACOSOG Z0011: T1 o T2, 1 o 2 ganglios positivos, cirugía conservadora y radioterapia planificada. El éxito del enfoque ACOSOG Z0011 se basa en una carga limitada de enfermedad que permanece en la axila después de la linfadenectomía: sólo el 27% de los pacientes asignados al azar a LA tenían enfermedad ganglionar adicional. La bibliografía también reporta⁶ que un 14% de las pacientes habían tenido alta carga axilar (4 o más GNC positivos), en comparación con nuestro trabajo, donde se evidencia un 19,7% de las pacientes en dicho grupo. En nuestro estudio buscamos identificar a las pacientes con alta carga residual axilar y determinar cuáles son los factores que implicarían una peor evolución si no se procediera a la LA.

Del análisis univariado de nuestros casos, los parámetros que no se asociaron significativamente a una mayor probabilidad de compromiso de 4 o más GNC fueron: el tipo histológico; la edad de la paciente; el estatus menopaúsico, la presencia de receptores de estrógeno y progesterona; sobreexpresión de HER-2, el tamaño tumoral, ni la ILV. Sin embargo el estudio de Katz²⁰ concluye que la histología lobulillar y la ILV sí forman parte de los factores que se asocian con alta carga residual ganglionar. Esto puede deberse a que el estudio de Katz evaluó a 224 pacientes y nosotros a 96, con el subsiguiente menor poder estadístico para encontrar diferencias.

En nuestro trabajo resultó un factor de riesgo para alta carga axilar ganglionar residual la presencia de grado histológico 3 (vs. 1-2) con un OR de 6,87. El grado histológico es uno de los factores pronóstico más importantes para determinar el comportamiento biológico y una herramienta de utilidad para determinar la necesidad de tratamientos adyuvantes. En el trabajo del Hospital Italiano del año 2019²¹, las mujeres con tumores grado 3 fueron las que más compromiso axilar presentaron, correspondiendo al 24,2% del total (p=0,03). Este dato

concuerta con el del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, a través de su base de datos Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), el cual demostró que las pacientes con grado histológico 3 tuvieron un riesgo de más del doble de enfermedad ganglionar y a distancia.^{22,23}

El Ki-67 es un indicador de diferenciación tumoral y crecimiento. En nuestra serie se observó una "tendencia" en aquellas pacientes con tumores con Ki-67 mayor o igual de 20%, con un OR de 5,72. Bader²⁴ en un estudio encontró que el 40,9% de las pacientes con expresión alta de este índice presentaron mayor frecuencia de metástasis ganglionares axilares. Si bien las guías actuales no consideran al Ki-67 como un factor pronóstico aislado, resultó llamativo el hallazgo de la relación entre este biomarcador elevado y el compromiso ganglionar, contrariamente a lo publicado en múltiples series en las que se analizó esta asociación.²⁵ Por otro lado, NCCN²⁶ y la American Society of Clinical Oncology (ASCO)²⁷ no recomiendan el análisis rutinario del Ki-67.²⁸

Diversos estudios demuestran que la linfadenectomía axilar no mejora la supervivencia global ni el control local en aquellas pacientes con BGC positiva para micrometástasis.^{29,30,31} En nuestra serie, ninguna de las 9 pacientes con micrometástasis en los ganglios centinela habían presentado 4 o más ganglios no centinelas afectados en el vaciamiento axilar (grupo de alta carga axilar). En el ensayo de Viale¹⁴ del total de 1228 pacientes incluidas, 116 (9,4%) presentaban células tumorales aisladas, 318 (26%) micrometastasis y 794 (64,6%) macrometastasis. No hallaron ninguna diferencia significativa en el riesgo de metástasis adicionales en pacientes con células tumorales aisladas o micrometástasis en el GC.

En el análisis multivariado sólo se mantuvo como factor de riesgo independiente para alta carga axilar residual la ruptura capsular de los ganglios centinelas con un OR de 5,67. En diversos estudios se ha publicado que en pacientes con GC positivo, la ruptura capsular es un predictor de mal pronóstico.^{32,33}

Resultados similares al de nuestro trabajo, han sido publicados por diversos autores, como el trabajo del Hospital Fernández, donde se observó un OR de 7,25.¹¹ En el meta-análisis de Degnim y cols., se evaluaron 11 trabajos que involucraban 1535 casos y evidenciaron los siguientes factores predictivos: tamaño tumoral mayor a 20 mm, ILV, metástasis en GC mayor a 2 mm, invasión extracapsular y más de un GC positivo.³⁴ Asimismo en un ensayo de Morrow³⁵ que incluyó 1109 pacientes con cáncer de mama pT1-2, cN0 con uno o dos GC

positivos, se identificaron cuatro o más ganglios positivos adicionales en la disección axilar en el 21% de los pacientes con RC en el GC, en comparación con el 3% sin RC.

Sin embargo, en su más reciente publicación, Morrow³⁶ establece que la presencia de RC no se considera una indicación de linfadenectomía de rutina. En el estudio compararon los resultados de pacientes con uno o dos GC positivos con y sin RC, tratados con BGC (n = 685). En este trabajo, la RC se identificó en 210 (31%) pacientes, con un seguimiento de 41 meses. La tasa de recurrencia axilar a cinco años fue del 1,6% y no difirió según la RC (2,3% vs. 1,3%; p = 0,84). Tampoco se observaron diferencias en las tasas de recurrencia local (p = 0,08) o a distancia (p = 0,1) de acuerdo a la presencia de RC.

Beriwal y cols.³⁷ en el análisis de 201 pacientes que fueron sometidas a BGC positiva, con posterior LA, hallaron 34 pacientes que presentaban alta carga ganglionar axilar. En el análisis multivariado concluyeron, al igual que en nuestro trabajo, que la RC era un factor de riesgo significativo.

En un seguimiento medio de 9,25 años del estudio ACOSOG Z0011⁸, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la recurrencia local (p = 0,11) o regional (p = 0,45). Una de las principales críticas al ACOSOG está vinculada al “perfil de bajo riesgo” de las pacientes incluidas en el estudio, en cuanto a tamaño tumoral, edad de las pacientes, positividad de receptores hormonales, entre otras características. En el presente trabajo evaluamos si factores de “perfil de alto riesgo” podrían influir en la alta carga de enfermedad residual axilar. La bibliografía reporta^{8,38} que ni el estado premenopáusico, ni tumores T2, ni el perfil molecular de alto riesgo deberían ser motivo de no realizar de-escalamiento del tratamiento quirúrgico axilar.

CONCLUSIONES

En nuestra serie se observaron como factores de mayor riesgo para alta carga axilar ganglionar residual al grado histológico, Ki-67 y la RC del GC demostró ser de significación en el análisis multivariado. Probablemente con un mayor número de pacientes, otras variables podrían haber resultado factores de riesgo independiente. Esto demuestra que es necesaria mayor investigación sobre este tema. Asimismo expresa la marcada magnitud de la invasión extracapsular

del GC como factor de riesgo para mayor compromiso axilar en los GNC, que incluso pudo ser observada en una serie pequeña de menos de 100 pacientes.

REFERENCIAS

1. Ferlay, J et al. GLOBOCAN 2018 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; <http://globocan.iarc.f>. ◀
2. Instituto Nacional del Cáncer. Acerca del cáncer: estadísticas en Argentina, incidencia. Available at: <http://www.msar.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/incidencia/>. ◀
3. Giuliano AE, Kirgan, DM, Guenther, JM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer, *Annals of Surgery*, 1994; 220:391-98. ◀
4. Krag, DN, Weaver, DL, Alex, JC, Fairbank, JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surgical Oncology*, 1993; 2:335-39. ◀
5. Veronesi, U, Paganelli, G, Galimberti, V et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*, 1997; 349:1864-67. ◀
6. Giuliano, A McCall, L, Beitsch, P et al. Locoregional Recurrence after Sentinel Lymph Node Dissection with or without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. *Annals of Surgery*. 2010; 252:426-433. ◀◀
7. Veronesi, U Galimberti, V, Paganelli, G et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: A follow-up of 3.548 cases. *European Journal of Cancer*, 2009; 45:1381-1388. ◀
8. Giuliano, A Hunt, K, Ballman, K, et al. Ten year survival results of Acosog Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node (Alliance). *J Clin Oncol* 2016;34. ◀◀
9. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades Programa Argentino de Consenso de Enfermedades Oncológicas. Consenso sobre Ganglio centinela positivo en estadios iniciales de cáncer de mama. 2018. ◀
10. Rivadeneira, DE, Simmons, RM, Christos, PJ, Hanna, K, Dalym JM, Osborne, MP. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg*. 2000; 191:1-6. ◀
11. Leroux, MF, Marchetta, Barchuk, S et al. Factores predictivos histológicos e inmunohistoquímicos de metástasis en ganglio no centinela en pacientes con cáncer de mama y ganglio centinela positivo. *Revista Argentina de Mastología*, 2017; 36(131):24-37. ◀◀◀
12. Isetta, J, Candás, G, García, A et al. Factores de predicción del compromiso ganglionar axilar no centinela en casos de ganglio centinela positivo. *Revista Argentina de Mastología* 2012; 113(31):403-413. ◀
13. Turner RR, Chu, KU, Qj, K et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000; 89:574-81. ◀
14. Viale, G, Maiorano, E, Pruneri, G et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; 241(2):319-325. ◀◀◀
15. Fisher, B, Bauer, M, Wickerham, L et al. Relation of number of positive axillary nodes to prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52(9):1551-1557. ◀
16. Burstein, H, Colleoni, M, Curigliano, G et al. Primary Therapy of early breast cancer Evidence, Controversies,

Consensus 14th St.Gallen International Breast Cancer Conference. *The Breast*. 2019; 11:8-12. ◀◀

17. Hortobagyi, G, Connolly, J, D Orsi C et al. Breast. AJCC Cancer Staging Manual; Eighth edition, *American College of surgeons* 2017. ◀

18. Beccar Varela, E, McLean, I, Mosto, J et al. Ganglio centinela positivo en pacientes con cáncer de mama: análisis de factores de riesgo para resultados positivos en el resto de la axila. Experiencia del Centro Mamario del Hospital Universitario Austral. *Rev Arg Mastol* 2011; 108(30):349-358. ◀

19. Rahusen, F, Torrenga, H, van Diest, P et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001; 136:1059-1063. ◀

20. Katz, A, Niemierko, A, Gage, I et al. Factors associated with involvement of four or more axillary nodes for sentinel lymph node-positive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 65(1):40-44. ◀

21. Hobaica, N, Vivacqua, M, Cerda, M et al. Cáncer de mama T1a y T1b: factores pronósticos de compromiso axilar. *Revista Argentina de Mastología* 2019; 38(138):35-44. ◀

22. Rosenberg, JL, Chia, YL, Plevritis, S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the US SEER database. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89:47-54. ◀

23. Schwartz, AM, Henson, DE, Chen, D, Rajamarthandan, S. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: A study of 161 708 cases of breast cancer from the sEER Program. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138:1048-1052. ◀

24. Bader, AA, Tio, J, Petru, E et al. T1 breast cancer: Identification of patients at low risk of axillaries lymph node metastases. *Breast Cancer Res and Treat* 2002; 76:11-17. ◀

25. Sturla, O, Frascaroli, C, Santiso, N et al. Luminal B. Factor pronóstico y predictivo del Ki67. *Revista Argentina de Mastología* 2018; 36(133):101-115. ◀

26. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2020. ◀◀

27. Lyman, G, Somerfield, M, Bosserman, L, Perkins, C, Weaver, D, Giuliano, A. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 2016; (34): 1-4. ◀

28. Petrelli, F, Viale, G, Cabiddu, M, Barni, S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2015,153(3):477-479. ◀

29. Krag, DN, Anderson, SJ, Julian, T et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the nsAbp B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 10:927-933. ◀

30. Mansel, R, Fallowfield, L, Kissin, M et al. Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: *The almanac Trial jnci* 2006; 98(9):599-609. ◀

31. Galimberti, V, Cole, B, Zurrada, S et al. Axillary dissection vs. axillary no dissection in patients with sentinel node micrometastasis (ibcsG 23-01): a phase III randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:297-305. ◀

32. Bucci, JA, Kennedy, CW, Burn, J et al. Implications of extranodal spread in node positive breast cancer: a review of survival and local recurrence. *Breast* 2001; 10(3):213-219. ◀

33. van la Parra, RF, Peer, P, Ernst, M, Bosscha, K. Meta-analysis of predictive factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN. *Eur J Surg Oncol* 2011; 4(37):290-297. ◀

34. Degnim, A, Griffith, K, Sabel, M et al. Clinicopathologic features of metastasis in nonsentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. A metaanalysis. *Cancer* 2003; 98(11):2307-2315. ◀

35. Gooch, J, King, T, Eaton, A. The Extent of Extracapsular Extension May Influence the Need for Axillary Lymph Node Dissection in Patients with T1–T2 Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2014,21(9): 2897–2903. ◀

36. Barrio, A, Downs-Canner, S, Edelweiss, M et al. Microscopic Extracapsular Extension in Sentinel Lymph Nodes Does Not Mandate Axillary Dissection in Z0011-Eligible Patients. *Ann Surg Oncol* 2020; 27:1617-1624. ◀

37. Beriwal, S, Soran, A, Kocer, B et al. Factors That Predict the Burden of Axillary Disease in Breast cancer patients with a positive sentinel node. *American Journal of Clinical Oncology*, 2008; 31(1):34-38. ◀

38. Mamtani, A, Patil, S, Kimberly, J et al, Age and Receptor Status Do Not Indicate the Need for Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases, *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(11): 3481–3486. ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. Holub, muy linda, muy prolija su presentación. Me pareció muy interesante los factores que evaluaron y cómo claramente les dio significativa la diferencia en cuanto a compromiso extracapsular, al alto grado histológico, a Ki-67 alto, fue una diferencia significativa. Es importante, eso a veces nos ayuda a definir conductas cuando estamos con alguna duda en avanzar en la cirugía, a pesar de que esto no es tan reproducible en distintos laboratorios si no están recomendados como estándar en el mundo. Sin embargo ustedes no vieron diferencias significativas en cuanto a la invasión linfovascular. Si me permite comentar, nosotros con el investigador principal, el Dr. Isetta aquí presente, en el 2012 en el Hospital Británico publicamos una experiencia similar sobre más de 1.300 casos de biopsia de ganglio centinela donde alrededor del 20% habían sido positivos, alrededor de 270 y tantos casos. Nuestros factores independientes significativos de ganglio no centinela positivos habían sido precisamente la invasión linfovascular que a ustedes tal vez no les dio, pero bueno a algunos trabajos les dan los factores y a otros por ahí no tantos. El otro factor fue la macrometástasis versus micrometástasis, esto parece evidente, ustedes con pocos casos, decían que no podían haber sacado la conclusión y un factor curioso que nos dio significativo de presencia de ganglios no centinela positivo había sido la presencia de todos los ganglios centinelas positivos. Esto independientemente del número de ellos versus la presencia de algún ganglio centinela negativo. Es decir que tenía más riesgo de tener ganglio no centinela positivo aquel caso que tenía 2 positivos de 2 que aquel que tenía 2 positivos de 3. Ese era un factor, nosotros no hallamos diferencia en cuanto a Ki-67 y tampoco en la invasión extracapsular. Pero me parece evidente que sí, a pesar de que es interesante lo último que mencionaba de los trabajos de la Dra. Morrow de los últimos años en donde dice que a pesar de eso ella no veía mayor riesgo de recidiva local, por

la simple presencia de la invasión extracapsular y empiezan a barajarse factores como la magnitud de esa invasión extracapsular en cuanto sea mayor o menor y en base a eso asociarse a mayor o menor riesgo de recidiva local.

Dr. Cassab: Muy lindo el trabajo, me gustó mucho, bastante bien ordenado. Lo único que yo quería hacer era nada más que unas consideraciones. En el título del trabajo dice factores predictivos de alta carga residual en cáncer de mama temprano y hablamos de más de 4 ganglios o sea que ya pasaríamos a un estadio 3 y no sé si es un estadio temprano. Después, pacientes clínicamente negativas tenían un 20% de alta carga ganglionar, también eso por ahí llama la atención, si bien uno cuando la axila clínicamente es negativa puede tener un 20% de falsos negativos en la clínica pero llama la atención que haya un 20% en la clínica negativa y que después tengan una alta carga ganglionar. La otra consideración que comentaste bien sobre la ruptura capsular, que no es indicación de la linfadenectomía axilar y que no hay cambios en la sobrevida global, seguramente debe estar incluido esto o influenciado porque son pacientes que cuando tienen ruptura capsular van a radioterapia axilar, entonces quizás por eso no haya un ganglio en la sobrevida. Eso quería comentar nomás.

Dra. Holub: Sí, es cierto lo de la radioterapia que hoy en día quisimos citar el último trabajo de Monica Morrow que dice que la ruptura sola extracapsular no es indicación de linfadenectomía porque justamente con la radioterapia y el resto de los tratamientos adyuvantes correspondientes estaría suficiente. Gracias por los comentarios.

Dr. Hauszpiigel: Respecto de lo que comentó el Dr. Cassab de un 20% de axilas con alta carga a nivel axilar hay que considerar que es un 20% dentro de las que tenían ganglio centinela positivo, no un 20% de todas las operadas con ganglio centinela que eran axila clínicamente negativa. Ese 20%

dentro de las 96 que dieron ganglio centinela positivo, no dentro de las más de 300 que se hizo biopsia de ganglio centinela. Eso para responder específicamente a ese punto y después quería hacer un comentario general a propósito de qué fue lo que nos motivó a hacer este trabajo. Esto viene a cuento de que en el momento que estuvimos tratando de confeccionar el Consenso de Ganglio Centinela Positivo hubo muchas discusiones, muchas dudas e incluso a posteriori de haberse publicado el Consenso, había muchas dudas sobre si esto era para todas las pacientes, si el Z0011 había demostrado que no había beneficios de hacer la linfadenectomía con hasta dos ganglios positivos porque era un grupo muy seleccionado de pacientes de muy buen pronóstico y quizás en nuestro medio esto iba a ser distinto y tal vez nos estábamos aventurando a dejar a las pacientes con una enfermedad que les iba a traer una consecuencia en su supervivencia a largo plazo, entonces había muchas dudas sobre si habría que hacerlo o aplicarlo a mujeres jóvenes, premenopáusicas o a las que tuvieran fenotipos triple negativo o HER-2 positivo, o a las que tuvieran tumores E2. Todos esos factores los estudiamos y ninguno dio mayor riesgo de tener una alta carga ganglionar axilar residual. Obviamente como en el Z0011 había ganglios no centinela positivos pero en ninguno de esos factores que se suponía que podían hacernos temer que quizás estábamos incluyendo una paciente incorrecta, demostró que haya alguno de esos factores que nos digan que no hay que aplicar los criterios del Z0011. Entonces todos esos factores que pensábamos: mujeres jóvenes, tumores un poco más grandes, con los fenotipos más agresivos, no influyen para nada.

Dr. Billinghamurst: Yo no me quedo tranquilo, por más que por ahí tenga menos riesgo de recurrencia local en menos ganglios, pero una paciente con ruptura capsular en ganglio centinela ¿Se lo saco? Yo no me quedo tranquilo, por más que me digas que después, a largo plazo uno tenga menos posibilidades que tenga complicaciones, cuando uno ha visto complicaciones y recurrencias axilares son muy difíciles de solucionar y la calidad de vida de la paciente es pésima. Por eso ¿se quedan tranquilos ustedes dejando el resto de los ganglios cuando hay ruptura capsular en ganglio centinela?

Dra. Holub: Nosotros en nuestro trabajo con este n de pacientes nos dio que es realmente, en el análisis multivariado, un factor de alto riesgo. Quisimos poner el trabajo de Monica Morrow que por eso empezamos con esa discusión para decir lo último del 2020. Actualmente si la paciente tiene ruptura capsular no hacemos el vaciamiento y hacemos el tratamiento adyuvante correspondiente. La radioterapia y la adyuvancia correspondiente que requiera la paciente.

Dra. Rafailovici: Quería comentar del Z0011 que en realidad ellos irradiaron casi un 20% de las pacientes, no explican bien cuáles eran los factores de riesgo clínicos o anatomopatológicos que los llevaron a irradiarlos, pero cuando evaluamos los resultados del Z0011, porque salió el tema hoy, yo creo que tenemos que tener en cuenta que un 20% se irradió en las áreas ganglionares.

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. Rafailovici por su comentario, muchas gracias Dra. Holub por su presentación. Felicidades.