

Ecografía axilar con punción citológica positiva en pacientes con cáncer de mama.

Análisis de su utilidad para indicar linfadenectomía axilar en la era del ACOZOG Z0011.

Experiencia en la Unidad de Mastología del Hospital Español de Montevideo, Uruguay

Pablo Sciuto, Guillermo Laviña,*
Andrea Cristiani,* Soledad
Milans,* Natalia Camejo,* Ana L.
Hernández,* Cecilia Castillo**

RESUMEN

Objetivo

Evaluar la validez de la ecografía axilar (EA) con punción citológica para indicar linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama, dentro del marco de los criterios propuestos por el estudio ACOSOG Z0011.

Material y método

Estudio prospectivo, descriptivo. Se presentan los resultados del análisis de 123 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama pertenecientes a la Unidad de Mastología del Hospital Español de Montevideo (Uruguay). En todas las pacientes se evaluó la axila con ecografía y, cuando existían ganglios sospechosos, se procedió a realizar punción con aguja fina. Cuando esta modalidad resultó positiva, en todas las pacientes se realizó linfadenectomía axilar de inicio. Cuantificamos la carga tumoral axilar de estas pacientes y analizamos la indicación de linfadenectomía axilar dentro del marco de propuestas del ACOZOG Z0011.

* Unidad Docente Asistencial de Mastología del Hospital Español, Facultad de Medicina de la Universidad de la República, Montevideo (Uruguay).

Correo electrónico de contacto:
sciutopablo@hotmail.com

Resultados

Los resultados obtenidos para predecir alta carga tumoral fueron los siguientes: porcentaje de verdaderos positivos (VP) 88,88%; porcentaje de falsos negativos (FN) 32%; sensibilidad (s) 80%; especificidad 80,95%; valor predictivo positivo (VPP) 88,89%; valor predictivo negativo (VPN) 68%; cociente de probabilidad positivo 4,20; cociente de probabilidad negativo 0,25; pacientes correctamente diagnosticados 80,33%.

Discusión

Desde hace varios años, la ecografía axilar con punción citológica ha demostrado elevada especificidad para predecir metástasis ganglionares. Publicaciones recientes afirman que la positividad de esta modalidad de estudio evidencia alta carga tumoral axilar y que, por lo tanto, se debe excluir a la paciente de las conductas conservadoras sobre la axila propuestas por el estudio ACOSOG Z0011.

Conclusiones

Nuestros resultados concuerdan con la literatura internacional: la ecografía axilar con punción citológica es una metodología de elevada especificidad para predecir alta carga tumoral axilar. Esta metodología permite individualizar a aquellas pacientes que deben ser tratadas de inicio con linfadenectomía axilar, inclusive bajo los nuevos postulados del ACOSOG Z0011.

Palabras clave

Ecografía axilar. Cáncer de mama. Linfadenectomía axilar.

SUMMARY

Objectives

Evaluate the validity of ultrasound-guided fine needle aspiration (UGFNA) of lymph nodes to determine axillary lymphadenectomy in patients with breast cancer, following the criteria proposed by ACOSOG Z0011.

Materials and method

A prospective descriptive design was utilized. We present the analysis and results of 123 patients who were treated in the Unidad de Mastología at Hospital Español in Montevideo (Uruguay). All patients underwent axillary ultrasonography in order to evaluate lymph nodes. When suspicious lymph nodes were found, UGFNA was performed. Patients whose UGFNA yielded positive results were subjected to immediate axillary lymphadenectomy. We then quantified tumoral load and analyzed it according to the guidelines proposed by ACOSOG Z0011.

Results

The following results were obtained for predicting tumoral load: True Positive Value of 88.88%; False Negative Value of 32%; Sensitivity of 80%; Specificity of 80.95%; Positive Predictive Value of 88.89%; Negative Predictive Value of 68%; Positive Likelihood Ratio of 4.20; Negative Likelihood Ratio of 0.25; accurately diagnosed patients 80.33%.

Discussion

UGFNA has shown to have elevated specificity when predicting lymph node metastases. Recent investigations have shown that positive results of UGFNA of lymph nodes determines elevated tumoral load; therefore, conservative treatment proposed by ACOSOG Z0011 should not be followed.

Conclusions

Our results are comparable to research published internationally. UGFNA is a method which has high specificity for the prediction of elevated axillary lymph node tumoral load. UGFNA allows the tailoring of treatment for patients which must be treated initially with axillary lymphadenectomy, even under the new evidence put forth by ACOSOG Z0011.

Key words

Axillary ultrasonography. Breast cancer. Axillary lymphadenectomy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres uruguayas. Los datos epidemiológicos de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer obtenidos en el período 2007-2011 revelan una incidencia de 73,1/100.000 habitantes y una mortalidad de 21,09/100,000 habitantes.¹ En Uruguay, anualmente se diagnostican 1.850 mujeres con cáncer de mama. Además, 2 mujeres fallecen por día por esta enfermedad.²

En CM, clásicamente se admite que el compromiso metastásico de los ganglios axilares constituye, en ausencia de enfermedad diseminada, el factor de pronóstico vital y de recaída más importante. Además, es uno de los factores determinantes en la selección de las pacientes que deberán recibir terapias adyuvantes.^{3,4}

Hasta hace algunos años, el manejo de la axila implicaba linfadenectomía axilar (LA) sistemática. El único aspecto controversial era el número total de ganglios que debían obtenerse y hasta qué nivel de Berg se debía llegar para que la LA estadificadora fuera oncológicamente correcta. Con el establecimiento de la técnica del ganglio centinela (GC) como nuevo *gold standard*, el rol de la LA axilar pasó a ser terapéutico, y hoy la indicación clásica de LA surge frente a la presencia de GC positivo para macrometástasis (recordamos que el Colegio Americano de Patólogos define como macrometástasis a las metástasis mayores de 2 mm).⁵

Sin embargo, el debatido estudio de Giuliano *et al.*, publicado en *JAMA* en 2011,⁶ concluyó que podría omitirse la LA en presencia de hasta 2 GC positivos para macrometástasis. Si bien este estudio ha recibido importantes críticas en cuanto a su metodología de investigación, la conducta propuesta dentro de sus conclusiones aparece como aceptable en varias guías y consensos.⁷⁻⁹

Idealmente, la selección de pacientes en las cuales se realiza GC no debería ser exclusivamente clínica, ya que se cita para esta metodología un índice de falsos negativos (FN) del 25 al 60% (10-13). También se menciona un porcentaje de falsos positivos (FP) que llega a casi el 30%.¹⁴

Con intención de ser más eficaces en la EA, se han utilizado varias técnicas imagenológicas.¹⁵⁻¹⁸ La ecografía axilar es la que ha demostrado obtener mejores índices en cuanto sensibilidad y especificidad, siendo además una técnica sin morbilidad, ampliamente disponible y de bajo costo.¹⁹⁻²⁶ Las técnicas de intervencionismo, en donde se realizan punción aspiración con aguja fina (PAAF) ecoguiada (ECO/PAAF), muestran, en la mayoría de las series, una sensibilidad del 50 al 71% y una especificidad cercana al 100%²⁷⁻³⁴ para el diagnóstico de metástasis axilares, lo cual justificaría la EA preoperatoria mediante esta metodología. Así, desde hace algunos

años, varias Unidades de Mastología de nuestro medio, incluyendo la del Hospital Español, han adoptado esta metodología de EA y abandonado la EA exclusivamente por palpación.

El estudio de Giuliano *et al.*,⁶ en donde se concluye que una axila con hasta 2 GC positivos expresa una enfermedad de baja carga tumoral y que, por lo tanto, las pacientes no se beneficiarían de una LA, nos lleva a otros interrogantes que pueden confundir más el panorama: ¿qué sucede –dentro de este nuevo marco teórico propuesto por el ACOSOG Z0011– con la indicación de LA cuando la ECO/PAAF es positiva?; la carga tumoral que, en definitiva, expresa la ECO/PAAF positiva, ¿sigue siendo válida para indicar LA?

Enmarcados en esta temática, estudios recientes aportan evidencia acerca de la relación entre la ECO/PAAF positiva y el número de ganglios afectados y cómo puede contribuir esta información al manejo ulterior de la axila. En ellos se concluye que, cuando la modalidad ECO/PAAF es positiva, existen varios ganglios metastásicos en la axila.³⁵⁻³⁷ Esta información resulta extremadamente útil en 2 aspectos: a) primero: para individualizar a aquellas pacientes que tienen indicación de LA de inicio. Aun para aquellos que consideran válidos los criterios conservadores sobre la axila propuestos por el ACOSOG Z0011,⁹ la carga tumoral axilar en las pacientes con ECO/PAAF positiva las excluye de toda conducta que implique no realizar LA,^{5,38-40} b) segundo: esta hipótesis, tiene no solo implicaciones pronósticas, sino que puede tenerlas en nuevas conductas terapéuticas a investigar, como la indicación de neoadyuvancia para pacientes con ECO/PAAF positivas, e incluso protocolos que investigan mediante GC la negatización de la axila post neoadyuvancia.⁴¹⁻⁴³

En Uruguay, nuestro grupo y el de Febles *et al.* han presentado estudios donde se analiza la validez de la ECO/PAAF para la EA del CM, obteniendo similares resultados a los publicados en la literatura internacional.^{44,45}

OBJETIVO

El actual trabajo pretende obtener evidencia sobre la hipótesis de que aquellas pacientes con ECO/PAAF positiva presentan elevada carga tumoral axilar y, por lo tanto, tienen indicación de LA incluso dentro del marco teórico propuesto por el ACOSOG Z0011.

MATERIAL Y MÉTODO

Presentamos un estudio observacional, prospectivo analítico desarrollado en el período de 2011 a 2015. La población analizada pertenece a la Unidad Docente Asistencial (UDA) de Mastología del Hospital Español, centro público de nivel terciario perteneciente a la Administración de los Servicios de Salud del Estado de Uruguay.

Todas las pacientes con cáncer de mama se valoraron mediante ecografía axilar homolateral. En relación con los aspectos técnicos del intervencionismo, el ecógrafo utilizado es de última generación, con transductor lineal de alta frecuencia de 10 MHz.

Cuando se encontraron ganglios axilares sospechosos se realizó PAAF; si eran varios, se puncionó el más sospechoso. La PAAF se realizó bajo guía ecográfica y se utilizó una aguja calibre 21G y una jeringa de 20 cc. Se realizaron varias pasadas con aspiración permanente a través de la zona patológica del ganglio. La muestra obtenida se extendió en una lámina portaobjetos y se fijó en etanol 95°. El citólogo evaluó la suficiencia de la misma. Posteriormente se utilizó técnica de tinción de hematoxilina-eosina (H-E).

En cuanto a los signos ecográficos de sospecha de malignidad, además de la pérdida de la forma ovalada, utilizamos la alteración de la relación córtico-medular (aumento del espesor cortical ya sea regular o focal mayor a 3 mm) y la desaparición del hilio. Utilizamos la clasificación en 5 categorías inspirada en el BI-RADS mamario denominadas BI-RADS ganglionar

desarrollada por el Grupo Médico Rostagno de Buenos Aires⁴⁶ (Figura 1). Realizamos la PAAF a los ganglios clasificados como BI-RADS ganglionar 3-4 y 5.

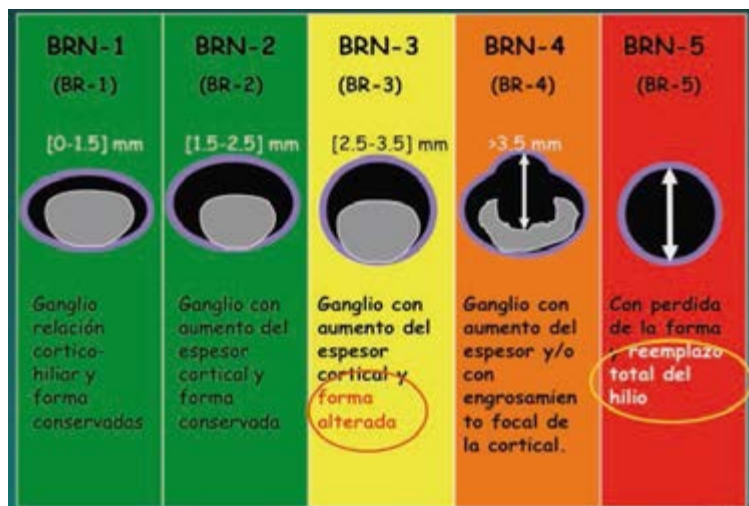
El resultado final del estado ganglionar axilar se obtuvo del informe de anatomía patológica de la LA. El procesamiento de la misma se realiza mediante disección de los ganglios incluyendo todos en parafina. Los ganglios de mayor tamaño se hemiseccionaron y, en caso de observarse compromiso macroscópico evidente, se ingresó un fragmento representativo en relación con la cápsula. Se realizaron cortes seriados que fueron teñidos con H-E.

En cuanto al protocolo ulterior a la realización de ECO/PAAF: cuando esta fue positiva, se realizó en forma sistemática LA; cuando fue negativa, se procedió a realizar GC. Fueron criterios de exclusión: aquellas

pacientes a las que luego de la EA se les indicó únicamente tratamiento sistémico: aquellas pacientes que se operaron por recaídas tumorales mamarias o axilares; o las pacientes que iniciaron su tratamiento por neoadyuvancia; y también excluimos a los hombres con cáncer de mama.

Dado que, como se señaló, nuestro objetivo era analizar la validez de la ECO/PAAF para definir alta carga tumoral axilar, tomamos como *end point*

Figura 1. Categorías de BI-RADS ganglionar basadas en la clasificación modificada de Nariya Cho *et al.* Tomado de Rostagno *et al.*



la presencia de más de 2 ganglios con macrometástasis. Para el análisis, cuantificamos la carga tumoral de las LA indicadas por ECO/PAAF positiva y las de las LA indicadas por GC positivo y que, por lo tanto, tenían ECO/PAAF negativas.

Confeccionamos una tabla de doble entrada con la anatomía patológica definitiva de la LA. De esta forma, obtuvimos el número de verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), FP y FN para esta carga tumoral axilar, a partir de los cuales calculamos el porcentaje de VP y FN, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, el cociente de probabilidades (LR) y el porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados para 3 o más ganglios con macrometástasis.

Para la realización de los cálculos se utilizaron los software SPSS versión 12.0 y EPIDAT versión 3.1.

Tabla I. Tabla de doble entrada ECO/PAAF y anatomía patológica positiva para 3 o más ganglios positivos y hasta 2 ganglios positivos

		Anatomía Patológica		Total
		3 o más ganglios +	hasta 2 ganglios +	
ECO/PAAF	Positivo	32	4	36
	Negativo (GC+)	8	17	25
Total		40	21	61

Tabla II. Resultados del análisis estadístico de la ECO/PAAF para medir 3 o más ganglios positivos: porcentaje de VP y de FN

	Porcentaje de VP del método para 3 o más ganglios +	Porcentaje de FN del método para 3 o más ganglios +
ECO/PAAF	88,88%	32%

Tabla III. Resultados del análisis estadístico de la ECO/PAAF para medir 3 o más ganglios positivos: otras medidas de validez

Medidas de validez	ECO/PAAF	95% IC
Sensibilidad	80,00 %	63,86 a 90,39 %
Especificidad	80,95 %	57,42 a 93,71%
VPP	88,89%	73,00 a 96,38 %
VPN	68,00%	46,45 a 84,27%
LR (negativo)	0,25	0,13 a 0,47
LR (positivo)	4,20	1,72 a 10,28
Porcentaje de pacientes correctamente diagnosticadas	80,33 %	67,78 a 89,00%

Este trabajo fue presentado y avalado por el comité de ética del Hospital Español.

RESULTADOS

Se estudiaron 123 pacientes. El promedio de edad de las pacientes fue de 59 años.

En relación con el tamaño tumoral, el 44% eran T1 y el 56% de los tumores eran T2.

La estadificación axilar (EA) por ECO/PAAF resultó negativa en 87 y positiva en 36. Se realizaron 61 LA (las 36 de las pacientes con ECO/PAAF positivas y 25 por GC positivo y que, por lo tanto, tenían ECO/PAAF normal). Dentro de las 36 pacientes ECO/PAAF positiva, todas tuvieron por lo menos un ganglio con macrometástasis y 32 tuvieron alta carga tumoral (3 ganglios o más); dentro del grupo de 25 ECO/PAAF negativa, 8 pacientes tuvieron 3 o más ganglios positivos. Estos datos se expresan en una tabla de doble entrada que corresponde la Tabla I.

Las Tablas II y III expresan el porcentaje de VP y FN así como las restantes medidas de validez con sus intervalos de confianza para la carga tumoral axilar de 3 ganglios o más.

Recordamos que en las pacientes ECO/PAAF negativa la LA fue por GC positivo.

DISCUSIÓN

El tratamiento del CM y, en particular, el de la axila es individualizado. La indicación de LA se reserva en la actualidad solo como tratamiento para las pacientes que tienen enfermedad metastásica en la axila. El *gold standard* para estadificar enfermedad metastásica en la axila es el GC; así, la indicación *clásica* de LA surge para pacientes con GC positivo. También se acepta la realización de LA para las pacientes con ECO/PAAF positiva; como hemos mencionado, en publicaciones previas,⁴⁵ cuando la ECO/PAAF es positiva, en el 100% de los casos habrá por lo menos un ganglio con macrometástasis en la LA.

Aunque muchas Unidades de Mastología aún no han adoptado los criterios del ACOSOG Z0011, en las últimas guías y consensos se sugiere la LA para pacientes con más de 2 GC positivos.⁷⁻⁹ Dentro de este nuevo marco teórico, ¿qué sucede con la indicación de LA cuando la ECO/PAAF es positiva? Como mencionamos, estudios recientes excluyen de todo manejo conservador axilar a las pacientes con ECO/PAAF positiva ya que estas frecuentemente tienen más de 2 ganglios positivos, lo cual contrasta con la baja carga tumoral de las pacientes ECO/PAAF negativa pero GC positivo.^{38,39} Nuestros resultados coinciden con esta evidencia y en que, en concordancia con lo expresado, cuando la ECO/PAAF es positiva hemos obtenido una especificidad del 80,95% y un VPP del 88,89% para 3 o más ganglios axilares con macrometástasis. Esto justifica la conducta de LA en todas las pacientes con ECO/PAAF positivas aun dentro del marco teórico actual propuesto por Giuliano.

CONCLUSIONES

Por el momento, la conducta más segura en pacientes con ECO/PAAF positiva sigue siendo la LA. Esta decisión está bien fundamentada, inclusive para aquellas Unidades que, tomando los criterios propuestos por el estudio Giuliano *et al.*, realicen LA en pacientes con más de 2 ganglios axilares con macrometástasis.

REFERENCIAS

1. Barrios E, Garau M, Alonso R *et al.* IV Atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer - Registro Nacional de Cáncer. Período 2007-2011.
2. Día Mundial de la Lucha contra el Cáncer [Internet]. [cited 2016 Feb 8]. Available from: <http://www.comisioncancer.org.uy/uc_421_1.html>.
3. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL *et al.* Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP Update. *Cancer* 1983; 52 (9): 1551-7.
4. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, *et al.* Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(5): 412-21.
5. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L *et al.* Multidisciplinary Meeting on Male Breast Cancer: Summary and Research Recommendations. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2114-22.
6. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV *et al.* Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569-75.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14: 324-354.
8. Coates, A. S. Winer, E. P. Goldhirsch, A *et al.* Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26 (8):1533-46.
9. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S *et al.* Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol y Patol Mamar* 2014; 27: 43-53.
10. Bonnema J, van Geel AN, van Ooijen B *et al.* Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. *World J Surg* 1997; 21: 270-4.
11. Bruneton JN, Caramella E, Hery M *et al.* Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with US. *Radiology* 1986; 158 (2): 325-326.
12. Sacre RA. Clinical evaluation of axillary lymph nodes compared to surgical and pathological findings. *Eur J Surg Oncol* 1986; 12: 169.
13. Pamilo M, Soiva M, Lavast EM. Real-time ultrasound, axillary mammography, and clinical examination in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *J Ultrasound Med* 1989; 8: 115.
14. De Freitas R Jr, Costa MV, Schneider SV *et al.* Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17: 240.
15. Specht MC, Frey JV, Borgen PI *et al.* Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? *J Am Coll Surg* 2005; 200 (1): 10-14.
16. Walsh R, Kornguth PJ, Soo MS *et al.* Axillary lymph nodes: mammographic, pathologic, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168 (1): 33-8.
17. Heusner TA, Kuemmel S, Hahn S *et al.* Diagnostic value of full-dose FDGPET/CT for axillary lymph node staging in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36 (10): 1543-50.
18. Van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Comans EF *et al.* Determinants of diagnostic performance of [F-18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Ann Surg* 2002; 236 (5): 619-624.
19. Lumachi F, Tregnaghi A, Ferretti G *et al.* Accuracy of ultrasonography and 99mTc-sestamibi scintimammography for assessing axillary lymph node status in breast cancer patients. A prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32 (9): 933-6.
20. Nori J, Vanzi E, Bazzocchi M *et al.* Role of axillary ultrasound examination in the selection of breast cancer patients for sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2007; 193 (1): 16-20.
21. Moore A, Hester M, Nam MW, *et al.* Distinct lymph nodal sonographic characteristics in breast cancer patients at high risk for axillary metastases correlate with the final axillary stage. *Br J Radiol* 2008; 81: 630-636.
22. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S *et al.* Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 646-652.
23. Misselt PN, Glazebrook KN, Reynolds C *et al.* Predictive value of sonographic features of extranodal extension in axillary lymph nodes. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1705-9.
24. Feu J, Tresserra F, Fabregas R *et al.* Metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes: in vitro US detection. *Radiology* 1997; 205: 831-835.

25. Yang WT, Chang J, Metreweli C. Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. *Radiology* 2000; 215: 568-73.
26. Shin JH, Choi HY, Moon BI, Sung SH. In vitro sonographic evaluation of sentinel lymph nodes for detecting metastasis in breast cancer: comparison with histopathologic results. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 923-8.
27. Mills P, Sever A, Weeks J *et al.* Axillary ultrasound assessment in primary breast cancer: an audit of 653 cases. *Breast J* 2010; 16: 460-463.
28. Bonnema J, van Geel AN, van Ooijen B *et al.* Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. *World J Surg* 1997; 21: 270-274.
29. Damera A, Evans AJ, Cornford EJ *et al.* Diagnosis of axillary nodal metastases by ultrasound-guided core biopsy in primary operable breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 89 (7): 1310-1313.
30. Sapino A, Cassoni P, Zanon E *et al.* Ultrasonographically-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes: role in breast cancer management. *Br J Cancer* 2003; 88 (5): 702-706.
31. Van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE *et al.* Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13 (1): 31-35.
32. Cowher MS, Erb KM, Poller W *et al.* Correlation of the use of axillary ultrasound and lymph node needle biopsy with surgical lymph node pathology in patients with invasive breast cancer. *Am J Surg* 2008; 196 (5): 756-759.
33. Jung J, Park H, Park J *et al.* Accuracy of preoperative ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for axillary staging in breast cancer. *ANZ J Surg* 2010; 80: 271-275.
34. Rattay T, Muttalib M, Khalifa E *et al.* Clinical utility of routine pre-operative axillary ultrasound and fine needle aspiration cytology in patient selection for sentinel lymph node biopsy. *The Breast* 2012; 21: 210-214.
35. Park S, Kim M, Park B. Impact of preoperative ultrasonography and fine-needle aspiration of axillary lymph nodes on surgical management of primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 (3): 738-44.
36. Tucker NS, Cyr AE, Ademuyiwa FO *et al.* Axillary Ultrasound Accurately Excludes Clinically Significant Lymph Node Disease in Patients With Early Stage Breast Cancer. *Ann Surg* 2016; 264: 1098-1102.
37. Jackson RS, Mylander C, Rosman M *et al.* Normal Axillary Ultrasound Excludes Heavy Nodal Disease Burden in Patients with Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (10): 32, 89-95.
38. Boland MR, Ni Cearbhaill R, Fitzpatrick K *et al.* A Positive Node on Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Predicts Higher Nodal Burden Than a Positive Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Carcinoma. *World J Surg* 2016; 40 (9): 2157-2162.
39. Boland MR, Prichard RS, Daskalova I, *et al.* Axillary nodal burden in primary breast cancer patients with positive pre-operative ultrasound guided fine needle aspiration cytology: management in the era of ACOSOG Z011. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(4): 559-565.
40. Dighe L, Grabau DA, Rasmussen R *et al.* The accuracy of preoperative axillary nodal staging in primary breast cancer by ultrasound is modified by nodal metastatic load and tumor biology. *Acta Oncol* 2016; 55 (8): 976-982.
41. Piñero A, Giménez J, Vidal-sicart S *et al.* Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori* 2010; 96: 17-23.
42. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T *et al.* Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multi centre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609-618.
43. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA *et al.* Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1455-61.
44. Febles G, Dell'Acqua A, Cristiani A *et al.* Evaluación clínica, ecográfica y citológica de la axila en el cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar* 2016; 29 (2): 57-62.
45. Sciuto P, Laviña G, Cristiani A *et al.* Resultados de la estadificación axilar ecográfica y citológica para el cáncer de mama. Experiencia en una Unidad Docente Asistencial. *Rev Arg Mast* 2016; 36 (128): 88-105.
46. Rostagno R. Importancia de la ecografía de la axila. Lo que debemos saber los radiólogos [Internet]. [cited 2016 Feb 9]. Available from: <www.gmrostagno.com.ar/Ganglios.pdf>.

DEBATE

Dr. Coló: Queda a consideración el trabajo del Dr. Pablo Sciuto.

Dr. Cortese: Muy bueno el trabajo. Dos reflexiones que me vienen a la mente. Si mal no recuerdo, creo que fue el profesor Veronesi que alguna vez nos dejó pensando acerca de la reflexión de que si yo no voy a tratar la enfermedad ganglionar arriba de la clavícula con el bisturí, por qué voy a hacerlo abajo. Por otro lado, también considero que la gran mayoría de las veces que decidimos hacer quimioterapia, en la actualidad, no es por el compromiso ganglionar axilar sino por el patrón molecular del tumor. Tanto es así, que cada vez se afirma más que todo tumor que nosotros sepamos que va a tener indicación de quimioterapia adyuvante, hay que hacerla en forma neoadyuvante. Como por ejemplo, hace poco en Saint Gallen, hubo bastante consenso acerca de que, en los tumores Triple Negativos, aunque las pacientes fueran candidatas a cirugía conservadora, hay que hacer quimioterapia primero. Igual, creo que el trabajo es realmente muy bueno.

Dr. Mysler: Es un muy buen trabajo. Un par de reflexiones. Cuando empezaron los trabajos sobre sensibilidad y especificidad de la biopsia de la axila, no se tomaba en cuenta el ACOSOG. Hoy teniendo esta ventaja –entre comillas– de que hasta dos ganglios con macrometástasis no deberíamos tratar la axila, nuestros valores han mejorado muchísimo, porque, obviamente, ni las células tumorales aisladas, ni las micrometástasis quedan incluidas, con lo cual solo debemos encontrar macrometástasis; y para esto somos bastante buenos. Con lo cual el valor predictivo negativo de la axila, en los últimos trabajos (como el del doctor Sentis, publicado recientemente) es mayor al 90%. Quiere decir que tenemos que tener en cuenta la utilidad de la axila como valor predictivo negativo. Porque la

realidad es que quizás tendríamos que preguntarnos si con un centinela positivo y una axila negativa no estamos haciendo sobrediagnóstico sobre tratamiento en un centinela. Entonces, surgen estos temas nuevos que obviamente son controversiales y habrá que discutirlos; pero, si nos aferramos al ACOSOG, nosotros tenemos mejores resultados que antes. En cuanto a la punción citológica o histológica, hay dos cosas. Una es que nosotros no tenemos ninguna diferencia en morbilidad: cuando hace el hematoma la aguja fina, la hace la aguja fina o la gruesa y cuando no, no la hace ninguna de las dos. Nos conviene más a nosotros la aguja gruesa porque muchas veces nos ayuda para ver si el paciente en el ganglio tiene receptores HER2 positivos que quizás en el nódulo no los tiene. Por eso, tratamos de hacerlo siempre, salvo que se trate de un ganglio en que uno tiene que confirmar solamente la metástasis y nada más.

Dr. Coló: Me gustó mucho el trabajo. Felicitaciones. Algunas consideraciones. Es importante lo de los falsos negativos. Durante mucho tiempo el único elemento que teníamos para evaluar la axila, antes de conocer la ecografía, era el examen clínico. Si yo tengo un falso negativo, no pasa nada; lo que nos preocupa ahora es el falso positivo, el ganglio que nosotros tocábamos y pensábamos que estaba comprometido; entonces, hacíamos linfadenectomía axilar y venía cero de 15. Creo que, hoy en día, en todas las pacientes que tienen ganglio palpable y en las que el médico tiene alguna duda, debe indicar la ecografía. No nos dejemos llevar por el examen clínico, porque realmente vamos a cometer muchos errores y vamos a perjudicar a muchas pacientes. Con respecto al ZO11, lo que tenemos que evitar siempre es extrapolar datos de un trial a otro trial. Nosotros no podemos no hacer nada porque tenemos dos ganglios positivos en una mastectomía. Porque bien hablamos

hoy que la linfadenectomía se puede evitar en aquellas pacientes que van a ser irradiadas. Todas las pacientes en las que se hizo linfadenectomía y en el estudio diferido presentan un ganglio positivo van a linfadenectomía axilar o a radioterapia. Hay veces que uno prefiere... En la mastectomía que está reconstruida agrega mucho menos morbilidad hacer una linfadenectomía axilar que hacer una radioterapia de la axila porque, en general, el radioterapeuta prefiere irradiar la axila y la mama y no perjudicar el trabajo cosmético de reconstrucción. En todos lados figura –y creo que todos estamos de acuerdo– que el ganglio centinela positivo va a la linfadenectomía porque tiene una alta carga de compromiso ganglionar. Pero también sabemos, por otro lado, que el 50% a 60% de las pacientes tiene un solo ganglio comprometido y, por ahí, el único ganglio comprometido es el ganglio que hemos punzado. Ahora mi pregunta va a los imagenólogos: ¿se puede en una ecografía evaluar el número de compromiso de los ganglios axilares? ¿Es válido pensar que pueda tener un ganglio y el resto de los otros ganglios no estén comprometidos e intentar hacer un ganglio centinela a esa paciente pensando que el único ganglio comprometido es ese?

Dr. Mysler: Sí, puede haber. Se discute paciente por paciente. No es lo mismo un T1 que un T2. No es lo mismo una paciente que uno está pensando que va a ir a una mastectomía que la que no. Es una discusión paciente por paciente. Si yo tengo un tumor T1 y la axila me da ecográficamente negativa y cuando le hacen el centinela le encuentran un ganglio en que no está rota la cápsula, uno podría decidir evitar la linfadenectomía axilar con bastante seguridad, pero obviamente en el contexto de cada discusión y de cada paciente.

Dr. Coló: El concepto actual es que ganglio axilar positivo por punción es indicación de linfadenectomía axilar.

Dr. Mysler: Igual yo plantearía la duda: si nosotros vemos en la ecografía más de un ganglio sospechoso, ¿cuántos punzamos? A mí a veces me pasa y no sé qué hacer. En punción de axila no me aclara más nada. Capaz que yo le ví 3 ganglios sospechosos, ¿qué hago, qué le punzo? ¿Los tres, uno solo?

Dr. Sciuto: Habitualmente nosotros punzamos el más sospechoso de todos. Siempre hay uno que es más. Después, hay una línea de trabajo que también hay que investigar. Creo que la axila ha ido agarrando múltiples caminos... Se hace una ecografía y se intenta individualizar qué cantidad de ganglios positivos hay en esa axila. Pareciera que, si son menos de dos –teniendo en cuenta el ACOSOG–, la paciente iría a centinela, porque tenemos dos. Lo discutible sería si ese ganglio ecográficamente se puede marcar con un clip. Lo discutible sería también, cuando nosotros tomemos la metodología de centinela, si nos va a marcar ese centinela, porque sabemos que las macrometástasis cuando están presentes hacen que el flujo de linfa derive hacia ganglios. Entonces, tenemos algunos positivos por la ecografía más los que eventualmente nos marca el centinela, o sea podemos terminar haciendo un minivaciamiento linfático.

Dr. Núñez de Pierro: Para la evaluación de calidad de todos estos procedimientos, realmente las únicas medidas que se acercan a la realidad, más allá de la sensibilidad y especificidad, son las tasas de falsos positivos y falsos negativos. Los valores predictivos negativos y positivos que están altamente afectados por la prevalencia de la variable no sirven para esto. Ya pasó lo mismo con ganglio centinela. Acá hay consistencia de todas maneras en los indicadores; realmente el cálculo de los valores predictivos está bien completo; pero, desde el punto de vista matemático, no expresan nada cuando la probabilidad de la variable es tan alta.