

# SOBREVIDA EN PACIENTES CON GANGLIOS NEGATIVOS

## QUE SE REALIZARON VACIAMIENTO AXILAR O GANGLIO CENTILENA

GERARDO HERNÁNDEZ MUÑOZ, RICARDO PAREDES HANY, ALLAN ANDRADE, JUAN HERNÁNDEZ RASQUÍN

UNIDAD DE MASTOLOGÍA CLÍNICA LEOPOLDO AGUERREVERE. CARACAS, VENEZUELA

### RESUMEN

**OBJETIVOS:** El propósito de este estudio fue comparar la sobrevida en pacientes con ganglios negativos en quienes se realizó la biopsia del ganglio centinela, con un grupo de control histórico que tenían ganglios axilares negativos, a quienes se les practicó vaciamiento axilar de los niveles I-II, en la era antes de la utilización del ganglio centinela. **MÉTODO:** En nuestra unidad revisamos la historia y datos de 295 pacientes en quienes se practicó mastectomía parcial oncológica con vaciamiento axilar de rutina de los cuales 187 pacientes eran linfonódulos negativos y los comparamos con 180 pacientes a quienes se les practicó mastectomía parcial oncológica y biopsia de ganglio centinela, con la combinación azul + tecnecio 99, de los cuales 156 eran ganglios negativos. **RESULTADOS:** La sobrevida para las pacientes a las cuales se les realizó vaciamiento axilar fue de (67 %) y en el grupo de pacientes a quienes se le practicó el ganglio centinela fue de (70,1 %) comparándolas no encontramos diferencias estadísticamente significativas. **CONCLUSIONES:** El ganglio centinela ha demostrado ser un método exacto para estatificar la axila y puede reemplazar la práctica rutinaria del vaciamiento axilar.

**PALABRAS CLAVE:** Ganglio centinela, vaciamiento axilar, cáncer de mama, estadificación axilar.

Recibido: 02/07/2007 Revisado: 06/08/2007

Aceptado para publicación: 31/08/2007

Correspondencia: Dr. Gerardo Hernández Muñoz.  
Unidad de Mastología Clínica Leopoldo Aguerrevere.  
E-mail: drgerher@cantv.net

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** The purpose of this study was to compare the survival of patients with nodes negatives that underwent sentinel node detection, and the result was compare with a historic control group with negative axillaries nodes, which we realized a axillaries dissection to the levels I and II, according to the costume of pre sentinel node era. **METHOD:** In our unit, we revised the files of 295 patients in whom partial oncology mastectomy with routine axillaries dissection was routine performed, in 187 of them were found lymph nodes negative, and we compared them with a 180 patients who underwent partial oncology mastectomy and sentinel node biopsy, with a combination of blue dye + technetium 99 of which 156 patients were lymph nodes negative. **RESULTS:** The survival in patients with axillaries dissection was (67 %) and in the group of patients that we practice sentinel node the survival were (70.1 %). When we compare both, there was not statistically significant. **CONCLUSIONS:** The sentinel node method has demonstrated to be an exact procedure for the staging of the axils and can replace the routine practice of the axillaries dissection.

**KEY WORDS:** Sentinel node, axillaries dissection, breast cancer, axillaries staging.

### INTRODUCCIÓN

**E**l estado de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico más importante y simple en la sobrevida de las mujeres con cáncer de mama. Por muchas décadas ha tenido un papel crítico en la determinación del tratamiento adyuvante y el

pronóstico. Una estadificación patológica acertada de la axila se considera parte en el tratamiento integral del cáncer de la mama.

Es así que la disección de los niveles I y II es el proceder más apropiado para la estadificación y el control local de la axila, porque elimina la parte gruesa del tejido axilar con su contenido ganglionar.

El riesgo de recidiva axilar después de un muestreo axilar está en relación con el número de ganglios extirpados. El grupo danés de cáncer de mama<sup>(1)</sup> analizó esta relación en 3 128 pacientes con axila clínicamente negativa y la presencia de recidivas axilares. La probabilidad de recidiva axilar a los 5 años fue de 19 % cuando no había ganglios en el vaciamiento axilar, de 5 % cuando se habían extirpado de 3 a 5 ganglios y 3 % cuando se habían extirpado más de 5 ganglios.

Hallazgos similares fueron observados por Fowble y col., y el protocolo NSABP-B04) (2,3) (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Riesgo de recidiva axilar después de vaciamiento axilar en relación con el número de ganglios axilares extirpados

Estadio	0	< 3	< 5	> 5	> 10
DBCG <sup>(1)</sup>	19	10	5	3	-
NSAP-B04 <sup>(2)</sup>	21	-	12	0	-
Fowble y col. <sup>(3)</sup>	-	21	-	5	2

En un tercio de los pacientes con axila clínicamente negativas se encuentran metástasis axilares en el examen histopatológico, lo cual las coloca en un grupo importante de pacientes con riesgo de morbilidad, debido al procedimiento quirúrgico practicado si se relaciona este con el beneficio de conocer el estatus ganglionar de la axila. En vista de lo antes establecido, se hace necesario un método que con una morbilidad menor, tenga una precisión similar a la del vaciamiento axilar estándar. La

reciente introducción de la biopsia del ganglio centinela como alternativa a la disección axilar provee un método menos invasivo y con una precisión probablemente igual<sup>(4,5)</sup>.

Es importante puntualizar el concepto para entender el método. El ganglio centinela es el primer ganglio en recibir drenaje del tumor primario y refleja el estado del resto de la red linfática, la creciente demanda de las pacientes por procedimientos menos agresivos, ha ganado la iniciativa para aceptar la biopsia del ganglio centinela; cuando este es negativo al estudio anatomopatológico, sin la práctica de rutina del vaciamiento axilar. Este último procedimiento debe ser realizado por manos experimentadas y con una curva de aprendizaje realizada con una exactitud documentada mayor del 95 % y un porcentaje de localización mayor del 90 %, se impone en este procedimiento la experiencia y el trabajo en equipo<sup>(4,5)</sup>.

## FALSOS NEGATIVOS

Uno de los aspectos más importantes a evaluar es la tasa de falsos negativos, la cual se calcula considerando el número de casos en que el linfonódulo centinela fue negativo, existiendo ganglios positivos en el resto de la axila, esa cifra de falsos negativos se divide por el número total de casos con linfonódulos positivos con metástasis axilar.

La seguridad de la biopsia del linfonódulo centinela, se relaciona directamente con el fracaso en la correcta identificación del estatus histológico ganglionar, lo cual se traduce en la presencia de un falso negativo. La posibilidad de un falso negativo durante la realización de la biopsia del ganglio centinela obligará a un estudio encaminado a determinar los dos factores de control de la biopsia del ganglio centinela: el índice de recidiva locorreionales y la sobrevida.

En el Cuadro 2 podemos apreciar la presencia de falsos negativos en la biopsia de ganglio centinela y el vaciamiento axilar.

La importancia de proceder con un preciso

**Cuadro 2.** Comparación de la biopsia selectiva del ganglio centinela y el vaciamiento axilar en el control del cáncer de mama.

Biopsia	Ganglio centinela %	Vaciamiento axilar %
Falso negativo (tasa superior)	3,5	10 - 29
Falso negativo (tasa inferior)	0	2 - 3 (No disección nivel III)
Metástasis oculta y recidiva axilar	2,5	2 - 3 (No disección nivel III)
Morbilidad	1, 2 %	10 - 50
Sobrevida	?	?

estudio histopatológico del linfonódulo centinela es evitar la posibilidad de que se presente una recidiva en la axila, por diagnosticar una biopsia negativa del ganglio axilar en forma errónea.

El primer informe que se conoce sobre una recidiva en la axila fue una correspondencia de G. Cserni de Hungría, durante la etapa de validación de los tecnicismos del ganglio centinela y se presentó 15 meses después del primer diagnóstico<sup>(6)</sup>. En el Cuadro 3 podemos apreciar los trabajos publicados de recidivas axilares en pacientes con ganglios centinelas negativos.

En estas publicaciones, desde el año 2000 al 2005 sobre recidivas locorregionales en 9 434 pacientes, sólo hubo 40 casos de recidivas locales (0,71 %), sin embargo, cuando se hace el vaciamiento axilar con menos de 10 ganglio extirpados, la recidiva alcanza un 5 %<sup>(3)</sup>.

El propósito de esta revisión fue analizar y comparar la supervivencia alcanzada en pacientes con cáncer de mama infiltrante con ganglio negativos, a los cuales se les realizó iden-

tificación del ganglio centinela y compararla con un control histórico de pacientes con ganglios axilares negativos, a los cuales si se les practicó vaciamiento axilar en los niveles I y II, cuando no se realizaba la técnica del ganglio centinela.

## MÉTODOS

En nuestra unidad hemos revisado nuestra data de 295 pacientes con tratamiento conservador y vaciamiento axilar de los niveles I y II entre 1986 hasta 1998, de las cuales 187 eran linfonódulos negativos al vaciamiento axilar y lo comparamos con 180 pacientes de las cuales 156 eran ganglios centinela negativo. A las pacientes con cáncer de mama se les practicó una mastectomía parcial oncológica y se identifica el ganglio centinela usando una combinación de azul patente al 3 % y el radiocoloide (Tecnecio 99).

Las pacientes a quienes se les practicó vaciamiento axilar, tuvieron un 16 % de edema del brazo y en el grupo de pacientes a quienes se les realizó ganglio centinela, sólo una paciente presentó discreta inflamación del brazo (0,64 %).

## RESULTADOS

La supervivencia actuarial a los 15 años en los pacientes con vaciamiento axilar y ganglios axilares negativos fue de 67 % comparándolas con las pacientes con ganglio centinela negativo que fue de 70,1 % de acuerdo a la curva de supervivencia de Kaplan y Meier en el cual  $P = > 0,05$  no fue altamente significativa y no hubo diferencia entre ambos grupos (Figura 1).

El promedio de ganglios extirpados en el grupo de vaciamiento axilar fue 14 ganglios y en el grupo de ganglio centinela fue de 2,3 ganglios.

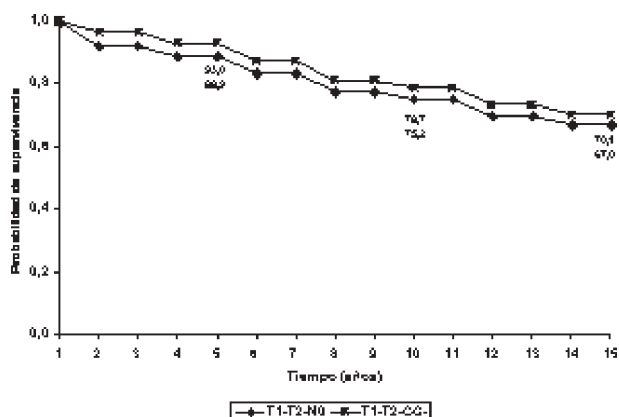


Figura 1. Curva de sobrevida de KM de T1-T2-N0 (n = 187) versus T1-T2-ganglio centinela negativo (n = 156).

### DISCUSIÓN

La hipótesis en la cual la disección de los ganglios linfáticos axilares en pacientes con cáncer de mama es útil, principalmente como

un procedimiento de estadificación y estudios han demostrado que el vaciamiento axilar no mejora la sobrevida<sup>(27)</sup>, sin embargo, la información obtenida del examen de los linfonódulos axilares es importante como factor pronóstico y para planificar el tratamiento posoperatorio.

El vaciamiento axilar presenta complicaciones como son: el edema del brazo, y la limitación en el movimiento del mismo presente en el 21 % de las pacientes; en nuestras pacientes a quienes se les practicó la disección de los ganglios axilares este resultado fue de 16 %. Por el contrario las complicaciones con respecto al edema del brazo y la dificultad del movimiento, son excepcionales en aquellas enfermas a las que se les realizó la técnica del ganglio centinela. En nuestras pacientes sólo hubo un caso (0,64 %) con discreto linfedema.

La presencia de recidiva en la axila es infrecuente cuando se realiza la biopsia del ganglio centinela (Cuadro 3), en nuestras

**Cuadro 3.** Recidiva axilar en ganglio centinela negativo

Estudio	Promedio seguimiento (meses)	Nº casos	Recidiva local	Porcentaje
Cserni G <sup>(6)</sup>	15		1	
Roumen R <sup>(7)</sup>		100	1	1
Salmon RJ <sup>(8)</sup>	19		1	
Chung MA <sup>(9)</sup>	26	208	3	1,4
Roka S <sup>(10)</sup>	19,5	383	2	1,44
Barbera L <sup>(11)</sup>		268	1	0,37
Meijer S <sup>(12)</sup>	47	100	1	1
Tina WF <sup>(13)</sup>			1	
Estourigie SH <sup>(14)</sup>	22	361	1	0,27
Badgwell BD <sup>(15)</sup>	32	159	1	0,62
Naik AM <sup>(16)</sup>	31	4 008	10	0,25
Van der Vegt B <sup>(17)</sup>	35	106	1	0,94
Torrenza H <sup>(18)</sup>	57	104	1	0,96
Langer I <sup>(19)</sup>	42	222	1	0,7
Veronesi U <sup>(20)</sup>	38	953	3	0,31
Smidt ML <sup>(21)</sup>	26	439	2	0,45
Jeruss JS <sup>(22)</sup>	27,4	633	2	0,32
Giard S <sup>(23)</sup>	20	580	1	0,17
Kokke MC <sup>(24)</sup>	37,5	113	1	0,88
Snoj M <sup>(25)</sup>	26	50	1	2
Swenson KK <sup>(26)</sup>	33	647	4	0,85
<b>Totales</b>	<b>30,08</b>	<b>9 434</b>	<b>40</b>	<b>0,71</b>

pacientes no se ha presentado esta complicación.

Veronesi y col.<sup>(28)</sup> comprobaron que la diferencia en la sobrevida de las pacientes en las cuales se realizó vaciamiento axilar, fue similar al grupo de pacientes con identificación de ganglio centinela. Cox y col.<sup>(29)</sup> en un reciente estudio publicado llegan a similares conclusiones. Estos hallazgos comprueban nuestros resultados, en los que se obtiene una sobrevida actuarial a los 15 años de 70,1 en los grupos de pacientes con ganglios centinelas negativos y de 67,0 en las pacientes con vaciamiento axilar y ganglio negativos ( $P > 0,05$ ) sin las complicaciones que se presentan cuando se practica la disección de la axila. Podemos concluir que el ganglio centinela ha demostrado ser un método exacto para estadificar la axila y puede reemplazar la disección axilar como método de estadificación axilar.

## REFERENCIAS

1. Kjaergaard L, Blichert T, Andersen J, Rank F, Pedersen B. Probability of false negative nodal status in conjunction with partial axillaries dissection in breast cancer. *Br J Surg.* 1985;72:365-367.
2. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmon C, Gebhardt M. The accuracy of clinical nodal staging and limited axillaries dissection also determinant of histological nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;152:765-762.
3. Fowble B, Solin L, Schultz D, Goodman RL. Frequency sites of relapse, and outcome of regional node failures following surgery and radiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:703-710.
4. Hernández Muñoz G, Paredes Hany R, Manzo A, Marín E, Hernández J. Experiencia de la Unidad de Mastología de la Clínica Leopoldo Aguerrevere. En: Hernández G, Barrios A, Del Castillo R, editores. *Ganglio centinela en mastología.* Editorial Panamericana; 2005.p.305-309.
5. Hernández Muñoz G, Manzo A, Paredes R, Marín E, Hernández J. Investigación del ganglio centinela. En: Hernández G, Bernardello TP, Pinotti JA, Barrios A, editores. *Cáncer de mama.* 2ª edición. Caracas. Mc.Graw-Hill Interamericana de Venezuela SA; 2007.p.141-155.
6. Cserni G, Axils recurrence of breast cancer following negative sentinel lymph node biopsy and axillaries disease. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26:629.
7. Roumen RM, Knijt GP, Liem IH, Van Beech MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without axillaries dissection. *Br J Surg.* 2001;88:1639-1643.
8. Salmon RJ, Bounillet TH, Lewis JS, Clough KB. Recurrence in the axils after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:199.
9. Chung MA, Steinhoff MM, Cady B. *The Am J Surg.* 2002;184(4):310-314.
10. Vander Vegt B, Doiting MH, Jager PL, Wesseling J, De Vries J. Axillaries recurrence after sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(7):715-720.
11. Barbera L. Sentinel lymph nodes in breast cancer. Multidisciplinary approach; critical analysis of the learning curve; results obtained with a radiopharmaceutical not previously utilized. *Rev Esp Med Nucl.* 2001;20(4):269-275.
12. Meijer S, Torrenga H, Van der Sijp JR Negative sentinel node in breast cancer patients a good indicator for continued absence of axillaries metastases. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2002;18:942-946.
13. Yen T, Mann G, Thomas J. An Axillaries recurrence of breast cancer following a negative sentinel lymph node biopsy. *The Breast Journal.* 2003;9:234.
14. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes RA, Rutgers EJ, Peterse JL, Kroon BB. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(4):336-340.
15. Badgwell BD, Povoski SP, Abdessalam SF, Young DC, Farrar WB, Walker MJ, et al. Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(4):376-380.
16. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, et al. The risk of axillaries relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillaries lymph node dissection: A follow-up study of 4 008 procedures. *Ann Surg.* 2004;240(3):462-468.
17. Van der Vegt B. Axillary's recurrence after sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(8):715-720.
18. Torrenga H, Hans F, Joost RM, Van der Sijp J. Omitting axillaries lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: A long term follow-up analysis. *Surg Oncol.* 2004:4-7.

19. Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F. Axillaries recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micro metastases: Prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg.* 2005;24(1):152-158.
20. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: Early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillaries dissection. *Eur J Cancer.* 2005;41(2):231-237.
21. Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM, Bruggink ED, Strobbe LJ. Axillaries recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: Incidence and clinical significance. *Ann Surg Oncol.* 2005;(12)1:9.
22. Jeruus JS, Winchester DJ, Senser SF. Feinberg School of Medicine, Northwestern University. Axilar recurrence after sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(1):34-40.
23. Giard S, Chauvet MP. Sentinel node biopsy without systematic axillaries dissection: Study about 1 000 procedures. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005;33(4):213-219.
24. Kokke MC, Jannink I, Barneveld PC, Van der Linden JC, Gelderman W, Wissing JC, et al. Incidence of axillaries recurrence in 113 sentinel node negative breast cancer patients: A 3-year follow-up study. *Eur J Sur Oncol.* 2005;31:221-225.
25. Snoj M, Bracko M, Sabar I. Axillaries recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node. *Croat Med J.* 2005;46(3):377-381.
26. Swenson KK, Mahipal A, Nissen MJ, Tuttle TM, Heaton K, Lally RM, et al. Axillary's disease recurrence after sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *Cancer.* 2005, 104(9): 1834-1839.
27. Krag D, Takamaru A. The design of trials comparing sentinel-node surgery and axillary's resection. *New Engl J Med.* Editorial. 2003;399(6):603-605.
28. Veronesi U, Paganelli G, Viale G. Sentinel - Lymph node biopsy as a staging procedure en breast cancer: Update of a randomized controlled study. Disponible en: URL: <http://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1471111/>
29. Cox C, White L, Allred N, Meyers M, Dickson D, Dupont E, et al. Survival outcomes in node negative breast cancer patients evaluated with complete axillary's node dissection versus sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(5):708-711.