

¿Es Posible Evitar la Biopsia del Ganglio Centinela en Pacientes con Cáncer de Mama y Ganglio Axilar Positivo con Respuesta Patológica Completa a la Quimioterapia Neoadyuvante?

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.2759>

Is it Possible to Avoid Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients with a Positive Axillary Lymph Node with Complete Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy?

É Possível Evitar a Biópsia do Linfonodo Sentinela em Pacientes com Câncer de Mama e Linfonodo Axilar Positivo com Resposta Patológica Completa à Quimioterapia Neoadjuvante?

Helano de Paula Gonçalves Souza¹; Francisco das Chagas Medeiros²; Marcos Venício Alves Lima³

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama representa el 24,5% de los nuevos casos de neoplasias en mujeres de todo el mundo. La quimioterapia neoadyuvante es una herramienta importante en el tratamiento de esta patología, permitiendo cirugías menos agresivas en la mama y la axila, minimizando las secuelas. **Objetivo:** Analizar la posibilidad de evitar la biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, sometidas a quimioterapia neoadyuvante, con respuesta patológica completa en el tumor primario y en la axila, tratadas en una institución de referencia del nordeste del Brasil. **Método:** Estudio prospectivo, observacional, de cohorte en pacientes con cáncer de mama, sometidas a quimioterapia neoadyuvante y operadas en el *Hospital Haroldo Juaçaba*, en el período de marzo de 2019 a julio de 2021. **Resultados:** Se incluyeron 45 pacientes en el estudio, con una edad media de 52,6 años, y todos eran mujeres. Tras la quimioterapia neoadyuvante, nueve pacientes (21,4%) mostraron respuesta patológica completa en la mama y 17 (40,5%), respuesta patológica completa en los ganglios linfáticos. Las pacientes con respuesta completa en la mama presentaron una prevalencia de respuesta completa en el ganglio linfático 20,44 veces mayor que las pacientes que no tuvieron la misma respuesta. **Conclusión:** La respuesta patológica completa en la mama a la quimioterapia neoadyuvante muestra una tendencia a predecir una respuesta patológica en los ganglios linfáticos axilares, reforzando que, con esta condición, la biopsia del ganglio linfático centinela podría evitarse sin causar daño al control local del cáncer de mama. **Palabras clave:** neoplasias de la mama; biopsia del ganglio linfático centinela; terapia neoadyuvante.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer represents 24.5% of new cases of cancer in women worldwide. Neoadjuvant chemotherapy is an important tool in the treatment of this pathology, allowing less aggressive surgeries at the breast and axilla, minimizing sequelae. **Objective:** Analyze the possibility of avoiding sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer who have undergone neoadjuvant chemotherapy and who present complete pathological response at the primary tumor and axilla, treated at a reference institution in Brazil's Northeast. **Method:** Prospective, observational, cohort study in patients with breast cancer, undergoing neoadjuvant chemotherapy and operated at the *Hospital Haroldo Juaçaba*, from March 2019 to July 2021. **Results:** Forty-five female patients were enrolled in the study, with a mean age of 52.6 years. After neoadjuvant chemotherapy, nine patients (21.4%) had complete pathologic response at the breast and 17 (40.5%), complete pathologic response at the lymph nodes. Patients with complete response at the breast had a prevalence of complete response at lymph node 20.44 times higher than patients who did not have the same response. **Conclusion:** The complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy at the breast shows a tendency to predict the pathologic response at the axillary lymph nodes, raising the doubt that, with this condition, sentinel lymph node biopsy could be avoided without causing harm to the local control of breast cancer.

Key words: breast neoplasms; sentinel lymph node biopsy; neoadjuvant therapy.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama representa 24,5% dos novos casos de neoplasias em mulheres no mundo. A quimioterapia neoadjuvante é uma importante ferramenta no tratamento dessa patologia, possibilita cirurgias menos agressivas na mama e axila, além de minimizar sequelas. **Objetivo:** Analisar a possibilidade de se evitar a realização da biópsia do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante que apresentem resposta patológica completa no tumor primário e na axila, tratadas em uma instituição de referência no Nordeste brasileiro. **Método:** Estudo prospectivo, observacional, de coorte em pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante e operadas no Hospital Haroldo Juaçaba, no período de março de 2019 a julho de 2021. **Resultados:** Foram incluídas no estudo 45 pacientes, com média de idade de 52,6 anos, sendo todas do sexo feminino. Após quimioterapia neoadjuvante, nove pacientes (21,4%) apresentaram resposta patológica completa na mama e 17 (40,5%), resposta patológica completa nos linfonodos. Os pacientes com resposta completa na mama apresentaram uma prevalência de resposta completa em linfonodo 20,44 vezes superior aos pacientes que não tiveram a mesma resposta. **Conclusão:** A resposta patológica completa na mama à quimioterapia neoadjuvante mostra uma tendência em prever uma resposta patológica nos linfonodos axilares, reforçando que, com essa condição, a biópsia do linfonodo sentinela poderia ser evitada sem causar prejuízos ao controle local do câncer de mama.

Palavras-chave: neoplasias da mama; biópsia de linfonodo sentinela; terapia neoadjuvante.

¹Universidade Federal do Ceará (UFC). Instituto do Câncer do Ceará (ICC). Fortaleza (CE), Brasil. E-mail: helanopgs@hotmail.com. Orcid id: <https://orcid.org/0000-0001-9641-0765>

²UFC, Departamento de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Fortaleza (CE), Brasil. E-mail: prof.fcmedeiros@gmail.com. Orcid id: <https://orcid.org/0000-0003-2716-7807>

³Instituto Nacional de Câncer (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: marcosvalima@hotmail.com. Orcid id: <https://orcid.org/0000-0002-4944-5022>

Dirección para correspondencia: Helano de Paula Gonçalves. Rua Nunes Valente, 1817, apto. 1304 – Meireles. Fortaleza (CE), Brasil. CEP 60125-035. E-mail: helanopgs@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama, con cerca de 2300 millones de casos nuevos estimados en 2020, representando el 24,5% de los nuevos casos de cáncer en mujeres, está clasificado como la principal causa de muerte relacionada a la neoplasia en el sexo femenino con una estimación de 684 996 óbitos esperados para el año 2021, correspondiendo al 15,5% de las muertes por cáncer en mujeres en el mundo¹.

En el Brasil, hay una estimación de 73 610 casos nuevos de cáncer de mama para 2023, que representa una incidencia de 41,89 casos por cada 100 000 mujeres¹. Los óbitos por cáncer de mama ocupan el primer lugar en el país en la mortalidad proporcional por cáncer en mujeres, correspondiendo al 16,5% del total de decesos en 2022.

Inicialmente indicada en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado, la quimioterapia neoadyuvante, a partir de la década de 1990, pasó a ser considerada una opción de tratamiento para el cáncer de mama operable. En términos de supervivencia global (SG), al compararse la quimioterapia adyuvante con la neoadyuvante en el cáncer de mama operable, no hay diferencias²⁻⁴. Sin embargo, se tiene la posibilidad de disminuir el volumen tumoral y el compromiso axilar (*downstaging*) con el tratamiento neoadyuvante, aumentando la posibilidad de cirugía conservadora sin perjuicio a la supervivencia, siendo la respuesta patológica completa (pCR) un excelente predictor del pronóstico^{5,6}.

En el enfoque axilar de las pacientes con cáncer de mama, la biopsia del ganglio centinela (BGC) fue una importante herramienta descrita en 1994⁷. El estado ganglionar axilar es un factor determinante en el tratamiento del cáncer de mama y tiene un poderoso significado como factor pronóstico^{7,8}. Estudios aleatorizados demostraron que la BGC refleja con buena fidelidad la presencia, o ausencia, de metástasis axilar; presentando control local, supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG semejantes al vaciamiento axilar en pacientes con axila clínicamente negativa^{9,10}.

Estudios como ACOSOG Z1071¹¹ y AMAROS¹² fueron un poco más allá en la defensa de la conservación de la axila, con la intención de evitar la mutilación del vaciamiento como sentencia incontestable para compromiso ganglionar metastático de la axila. Los dos estudios mostraron resultados semejantes en el control locorregional y en la supervivencia global, al compararse la BGC asociada a la radioterapia *versus* el vaciamiento axilar, en pacientes y situaciones seleccionados, con metástasis axilar comprobada¹¹⁻¹³.

La conducta patrón en la axila, luego de la quimioterapia neoadyuvante, fue, por muchos años, el vaciamiento axilar¹⁴. Sin embargo, Fisher et al.¹⁵ observaron que cerca del 40% de los pacientes con ganglio axilar positivo presentaban pCR luego de la quimioterapia neoadyuvante,

y las tasas aumentaban a más del 70% con el uso de terapia contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

El estudio ACOSOG Z1071¹¹ demostró que la BGC era posible en axilas inicialmente positivas (cN1) que presentaron resultados negativos luego de la quimioterapia neoadyuvante. Con tasa de falso negativo aceptable, con el uso de doble marcación (colorante y radioisótopo) y haciendo la resección de tres o más ganglios centinelas (ycN0), el procedimiento podía ser usado con seguridad oncológica aceptable^{11,13}.

Con el objetivo de volver a la técnica de BGC post quimioterapia neoadyuvante más confiable, algunos autores^{16,17} reportaron que, marcando el ganglio sospechoso en el momento de su biopsia pretratamiento con clip metálico o semilla de yodo 123 (I¹²³) guiada por ecografía, el índice de falso negativo se volvió más aceptable.

Análisis recientes demostraron que la tasa de supervivencia está más influenciada por la pCR que por el estado clínico inicial, aun en pacientes con metástasis axilar pretratamiento, fortaleciendo el uso de la BGC postquimioterapia neoadyuvante¹⁸.

Mediante este estudio, se intenta correlacionar la respuesta del tumor primario de mama con la presencia de metástasis ganglionar luego de la quimioterapia neoadyuvante en mujeres tratadas en una institución de referencia en el nordeste brasileño. Se tiene la intención, con la presentación de estos datos, de contribuir para la solución de la cuestión: “¿Es posible evitar la BGC postquimioterapia neoadyuvante en pacientes con pCR en la mama?”

MÉTODO

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, de cohorte, realizado en el Hospital Haroldo Juaçaba, referencia Norte/Nordeste del país en el tratamiento oncológico, en el período entre marzo de 2019 y julio de 2021.

La población fue compuesta por 45 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, inicialmente sin tratamiento, con axila clínicamente positiva, sometidas a la quimioterapia neoadyuvante y al tratamiento quirúrgico. La muestra es no probabilística por conveniencia y está compuesta por todas las pacientes con cáncer de mama que cumplieron con los criterios de inclusión de la investigación descrita a continuación. Las variables estudiadas fueron: perfil inmunohistoquímico de los tumores; citología de ganglio clínicamente positivo inicial; respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en mama y ganglios, incluyendo, en este criterio, la respuesta objetiva, que fue considerada como la adición de la respuesta completa y de la respuesta parcial; positividad del ganglio

centinela; estadificación clínico pre y post quimioterapia; coincidencia o no del ganglio clínicamente positivo prequimioterapia, con clip con el ganglio centinela resecaado durante la investigación del ganglio centinela en la cirugía terapéutica.

Han sido utilizados como criterios de inclusión mujeres con edades entre 18 y 75 años con diagnóstico de carcinoma invasor de la mama, tumores mayores que 2 cm, axila clínicamente positiva, estadificaciones clínicas T2-T3 y N1-N2, que empezaron el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia con el seguimiento del Servicio de Mastología del Hospital Haroldo Juaçaba y aceptaron participar en el estudio por medio de la firma del Término de Consentimiento Libre e Informado.

Han sido excluidas de la investigación pacientes con metástasis (M1) en el momento del diagnóstico; sometidas a la biopsia escisional; con cirugía axilares anteriores; y ecografía axilar normal.

Han sido realizadas punciones aspirativas bajo efecto de anestesia local, xilocaína al 4%, guiada por ecografía, con colocación de clip metálico en el ganglio axilar clínicamente sospechoso, palpable, y análisis citológico con investigación de células neoplásicas antes de la realización de la quimioterapia neoadyuvante. Las pacientes fueron acompañadas y examinadas periódicamente durante la quimioterapia, con el análisis clínico de respuesta del tumor al tratamiento.

Luego de la conclusión de la quimioterapia neoadyuvante, las pacientes fueron sometidas al procedimiento quirúrgico, radical o conservador, de la mama y axila, basado en indicaciones clínicas, con enfoque axilar y análisis anatomopatológico de la muestra, proporcionando datos más precisos sobre la respuesta de la enfermedad al tratamiento quimioterápico.

Para validar la confiabilidad del método postquimioterapia neoadyuvante, se usó la doble marcación para investigación del ganglio centinela, realizando inyección intradérmica de 0,8 ml del radiofármaco fitato marcado con tecnecio-99, dosis de 29,6 MBq (0,8 mCi) y de 0,5 ml de azul patente, periareolar, en los cuatro puntos cardinales de la mama afectada. El ganglio centinela fue ubicado con la ayuda de una sonda de detección de radiación gamma (*probe*) e identificación visual, retirado y enviado al patólogo, siendo, entonces, cortado de manera seriada y longitudinal en partes de 2 mm a lo largo de su mayor eje, sometiendo todas las fracciones al examen histológico y verificando, en el transcurso del proceso, la presencia del clip metálico.

Fueron respetados todos los principios éticos y las directrices y normas necesarias, y se siguió estrictamente la Resolución n.º 466/12 del Consejo Nacional de Salud (CNS)¹⁹, observando la dignidad de la persona humana y proporcionando la debida protección en la participación en investigaciones científicas. Asimismo, se cumplió

con la bioética en la esfera colectiva e individual de cada participante, respetando la autonomía, no maleficencia, beneficencia, justicia y equidad, anhelando garantizar los derechos y deberes en la realización del estudio como preconiza la comunidad científica.

Los datos fueron recolectados después de la aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación de la Universidad Federal do Ceará, Pró-Reitoria de Pesquisa (CEP/UFC/Propesq), y por el CEP del Instituto do Câncer do Ceará (ICC), Hospital Haroldo Juaçaba, bajo el número de registro 3.227.730 (CAAE: 09507218.4.0000.5054).

Las informaciones y datos obtenidos en la historia clínica de los pacientes tuvieron como destino solamente fines científicos, habiendo sido garantizado el sigilo. Los datos fueron procesados en una hoja de cálculo estándar en *Microsoft Excel* y exportados hacia el *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), en el cual fueron realizados los análisis adoptando un intervalo de confianza del 95%.

Además, los datos fueron expresados en forma de frecuencia absoluta y porcentual. Las frecuencias de respuesta objetiva y completa a la neoadyuvancia en mama y ganglios fueron asociadas a las demás características clínicas por medio de las pruebas chi cuadrado de Pearson o exacto de Fisher.

RESULTADOS

La presente muestra está compuesta por 45 pacientes con cáncer de mama. La edad promedio fue de $52,6 \pm 12,5$ años, variando de 26 a 74 años, con 30 pacientes (66,7%) con edad superior a los 45 años. La estadificación T más prevalente fue el T3 (n=27; 60%) y la estadificación N más predominante el N1 (n=32; 71,1%). La inmunoexpresión para receptor de estrógeno fue observada en 25 pacientes (55,6%), receptor de progesterona en 24 (53,3%) y HER2 en ocho (17,8%). La mayor parte de las pacientes presentaba fenotipo luminal B (n=22; 48,9%), y 17 pacientes (37,8%) presentaban tumores triple negativos. El grado tumoral más prevalente fue el II (n=27; 67,5%), en cinco pacientes (11,11%) de la muestra no fue definido el grado tumoral. Se verificó la invasión linfovascular en cuatro pacientes (9,8%) y ninguna paciente presentó invasión perineural; en cuatro pacientes de la muestra total no fue definida por el análisis anatomopatológico la presencia o ausencia de invasión linfovascular y de invasión perineural. Cuarenta y dos pacientes fueron sometidas a la realización de la BGC, de las cuales 38 (90,4%) presentaron el clip posicionado en el ganglio centinela. Tres pacientes (6,6%) de la muestra inicial de 45 no realizaron la BGC, una de ellas (2,2%) perdió el seguimiento y dos de ellas (4,4%) presentaron progresión de enfermedad sistémica. Todas las 45 pacientes que presentaban axila clínicamente

positiva (N1 o N2) fueron sometidas a la punción aspirativa por aguja delgada (PAAF) y el análisis citológico del ganglio axilar sospechoso de compromiso; 30 (66,6%) presentaron resultado positivo para investigación de células neoplásicas, diez (22,2%) presentaron ausencia de células neoplásicas y cinco (11,1%) tuvieron como resultado muestra no satisfactoria (Figura 1).

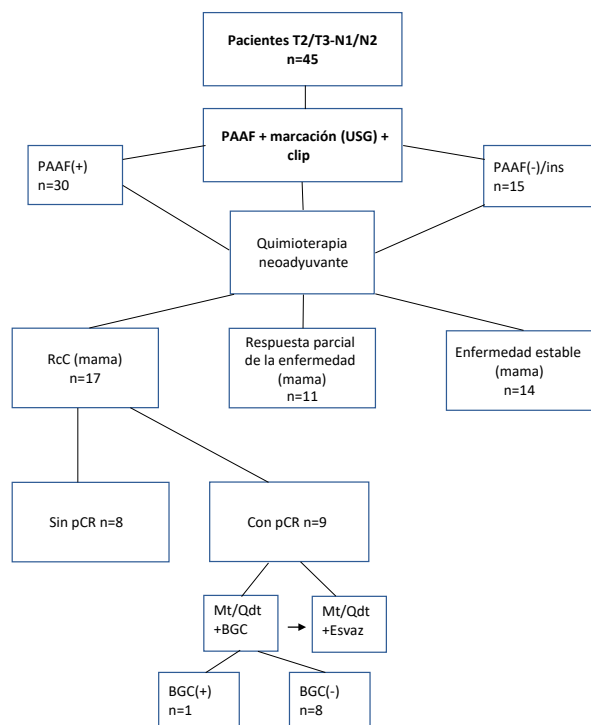


Figura 1. Diagrama de flujo de las pacientes en la investigación
Leyendas: PAAF = punción aspirativa por aguja delgada; USG = ecografía; Ins = material no satisfactorio; RcC = respuesta clínica completa; pCR = respuesta patológica completa; Mt = mastectomía; Qdt = cuadrantectomía; BGC = biopsia del ganglio centinela; Esvaz = vaciamiento axilar.

La mayor parte de las pacientes presentó, en la mama, respuesta patológica parcial (n=19; 45,2%), seguida de enfermedad estable (n=14; 31,13%), y pCR (n=9; 21,4%). En el examen clínico, postquimioterapia neoadyuvante y quirúrgico, 17 pacientes presentaban respuesta clínica

completa (RcC), de las cuales, como fue mencionado, solo nueve tuvieron correlación con pCR en la mama. Ninguna paciente presentó progresión de enfermedad en mama. En ganglios, la mayor parte de las pacientes presentó pCR (n=17; 40,5%), seguido de enfermedad estable (n=13; 31,0%), progresión de enfermedad (n=8; 17,8%) y respuesta patológica parcial (n=4; 9,5%). La tasa de pCR fue significativamente mayor en el ganglio que en la mama (p<0,001) (Tabla 1).

En los tumores triple negativos, la mayor parte de las respuestas patológicas en mama fue enfermedad estable (n=7; 43,8%) y, en ganglio, las pCR (n=7; 41,2%). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en el perfil de respuesta patológica de mama y de ganglio en estas pacientes (p=0,188) (Tabla 1).

Las pacientes con los pCR en mama presentaron una tasa de pCR en ganglio 20,44 veces superior (IC95%=2,23-187,69) que las pacientes que no tuvieron pCR en mama (p=0,002) (Tabla 2).

Edad (p=0,161), estadificación T (p=0,537) y N (p=0,862), expresión para receptor de estrógeno (p=0,483), receptor de progesterona (p=0,591), fenotipo (p=0,588), grado tumoral (p=0,415) y presencia de invasión linfovascular (p=0,838) no fueron asociados a la respuesta patológica en mama. Sin embargo, pacientes con positividad para HER2 presentaron una tasa de pCR en mama 12,50 veces mayor (IC95%=2,13-73,47) que pacientes que presentaban negatividad para esta proteína (p=0,006) (Tabla 3).

Tabla 2. Influencia de la respuesta terapéutica en tumor primario en la respuesta terapéutica en cadena ganglionar de mujeres con cáncer de mama sometidas a la quimioterapia neoadyuvante

	RC mama		p-valor
	No	Sí	
RC ganglio			
No	24 (72,7%)*	1 (11,1%)	0,002
Sí	9 (27,3%)	8 (88,9%)*	

Leyendas: RC = respuesta completa.
(*) p<0,05, prueba exacta de Fisher o chi cuadrado de Pearson.
Nota: Los datos fueron expresados en forma de frecuencia absoluta y porcentual.

Tabla 1. Perfil de respuesta terapéutica en tumor primario y cadena ganglionar de mujeres con cáncer de mama o cáncer de mama triple negativo sometidas a la quimioterapia neoadyuvante

Respuesta terapéutica	Mama	Ganglio	p-valor	Triple negativos		
				Mama	Ganglio	p-valor
RC	9 (21,4%)	17 (40,5%)*	<0,001	3 (18,8%)	7 (41,2%)	0,188
RP	19 (45,2%)*	4 (9,5%)		6 (37,5%)	4 (23,5%)	
DE	14 (31,1%)	13 (31,0%)		7 (43,8%)	4 (23,5%)	
PD	0 (0,0%)	8 (17,8%)		0 (0,0%)	2 (11,8%)	

Leyendas: RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; DE = enfermedad estable; PD = progresión de enfermedad.
(*) p<0,05, prueba exacta de Fisher o chi cuadrado de Pearson.
Nota: Los datos fueron expresados en forma de frecuencia absoluta y porcentual.

Tabla 3. Indicadores de respuesta terapéutica completa en tumor primario y cadena ganglionar de mujeres con cáncer de mama sometidas a la quimioterapia neoadyuvante

	RC mama		p-Valor	RC ganglio		p-Valor
	No	Sí		No	Sí	
Edad						
Hasta 45 años	10 (30,3%)	5 (55,6%)	0,161	8 (32,0%)	6 (35,3%)	0,824
Más de 45 años	23 (69,7%)	4 (44,4%)		17 (68,0%)	11 (64,7%)	
T						
T2	11 (33,3%)	4 (44,4%)	0,537	8 (32,0%)	7 (41,2%)	0,542
T3	22 (66,7%)	5 (55,6%)		17 (68,0%)	10 (58,8%)	
N						
N1	23 (69,7%)	6 (66,7%)	0,862	18 (72,0%)	12 (70,6%)	0,921
N2	10 (30,3%)	3 (33,3%)		7 (28,0%)	5 (29,4%)	
RE						
No	14 (42,4%)	5 (55,6%)	0,483	10 (40,0%)	9 (52,9%)	0,408
Sí	19 (57,6%)	4 (44,4%)		15 (60,0%)	8 (47,1%)	
RP						
No	15 (45,5%)	5 (55,6%)	0,591	12 (48,0%)	8 (47,1%)	0,952
Sí	18 (54,5%)	4 (44,4%)		13 (52,0%)	9 (52,9%)	
HER2						
No	30 (90,9%)*	4 (44,4%)	0,006	25 (100,0%)*	10 (58,8%)	<0,001
Sí	3 (9,1%)	5 (55,6%)*		0 (0,0%)	7 (41,2%)*	
Fenotipo						
Luminal A	3 (9,1%)	0 (0,0%)	0,588	3 (12,0%)	0 (0,0%)	0,313
Luminal B	16 (48,5%)	5 (55,6%)		12 (48,0%)	9 (52,9%)	
HER2+	1 (3,0%)	1 (11,1%)		0 (0,0%)	1 (5,9%)	
Triple negativo	13 (39,4%)	3 (33,3%)		10 (40,0%)	7 (41,2%)	
Grado tumoral						
I	4 (13,8%)	0 (0,0%)	0,415	4 (18,2%)	0 (0,0%)	0,189
II	19 (65,5%)	7 (87,5%)		13 (59,1%)	12 (80,0%)	
III	6 (20,7%)	1 (12,5%)		5 (22,7%)	3 (20,0%)	
ILV						
No	27 (90,0%)	7 (87,5%)	0,838	20 (87,0%)	14 (93,3%)	0,531
Sí	3 (10,0%)	1 (12,5%)		3 (13,0%)	1 (6,7%)	

Leyendas: RC = respuesta completa; T = tamaño del tumor; N = ganglio; RE = receptor de estrógeno; RP = receptor de progesterona; HER2 = factor de crecimiento epidérmico humano receptor 2; ILV = invasión linfovascular.

(*) $p < 0,05$ = prueba exacta de Fisher o chi cuadrado de Pearson.

Nota: Los datos fueron expresados en forma de frecuencia absoluta y porcentual.

Respecto a los ganglios, edad ($p=0,824$), estadificación T ($p=0,542$) y N ($p=0,921$), expresión para receptor de estrógeno ($p=0,408$), receptor de progesterona ($p=0,952$), fenotipo ($p=0,313$), grado tumoral ($p=0,189$) y presencia de invasión linfovascular ($p=0,531$) no fueron asociados a la respuesta patológica en axila. Sin embargo, pacientes con positividad para HER2 presentaron una tasa de pCR en ganglio 36,43 veces mayor (IC95%=1,90-697,60) que pacientes que presentaron negatividad para esta proteína ($p < 0,001$) (Tabla 3).

Ninguna de las variables estudiadas influyó significativamente la tasa de pCR en la mama, sin embargo, respecto a los ganglios, a pesar de la edad ($p=0,661$), la estadificación T ($p=0,262$) y N ($p=0,327$), la expresión para receptor de progesterona ($p=0,204$), el fenotipo ($p=0,085$), el grado tumoral ($p=0,056$) y la presencia de invasión linfovascular ($p=0,823$) haber mostrado asociación significativa con la respuesta patológica en ganglio, pacientes con positividad para HER2 presentaron una tasa de respuesta patológica objetiva en ganglio 17,73

veces mayor (IC95%=1,03-334,50) que los pacientes que presentaban negatividad para esta proteína (p=0,011), y pacientes negativos para RE presentaron una tasa de respuesta patológica objetiva en ganglio 4,36 veces mayor (IC95%=1,16-16,32) que pacientes con la expresión de este receptor (Tabla 4).

En los tumores triple negativos, ninguna de las variables estudiadas presentó asociación significativa con la pCR u objetiva en mama o ganglios.

DISCUSIÓN

El enfoque quirúrgico del cáncer de mama viene pasando por un no escalonamiento. En un inicio, se

tenía la mastectomía radical de Halsted^{20,21}, que consistía en la exéresis total de la mama, musculatura pectoral y cadenas ganglionares axilares. Luego, se llegó a Patey y Dyson²², con la conservación de los músculos pectorales. Se evolucionó con la cirugía conservadora mamaria de Veronesi et al.²³. En la axila, la regla era el vaciamiento ganglionar axilar hasta, más recientemente, con Giuliano et al.⁷, la llegada de la BGC, que, a pesar de ser menos invasivo, todavía puede causar secuelas²⁴.

La afectación ganglionar axilar metastática es uno de los principales factores pronósticos en el cáncer de mama. Esta información puede ser obtenida con la investigación del ganglio centinela o con el vaciamiento axilar. Los dos procedimientos, aunque con proporciones diferentes, son

Tabla 4. Indicadores de respuesta terapéutica objetiva (respuesta completa o respuesta parcial) en tumor primario y cadena ganglionar de mujeres con cáncer de mama sometidas a la quimioterapia neoadyuvante

	Respuesta objetiva mama		p-Valor	Respuesta objetiva ganglio		p-Valor
	No	Sí		No	Sí	
Edad						
Hasta 45 años	3 (23,1%)	12 (41,4%)	0,252	7 (36,8%)	7 (30,4%)	0,661
Más de 45 años	10 (76,9%)	17 (58,6%)		12 (63,2%)	16 (69,6%)	
T						
T2	6 (46,2%)	9 (31,0%)	0,344	5 (26,3%)	10 (43,5%)	0,292
T3	7 (53,8%)	20 (69,0%)		14 (73,7%)	13 (56,5%)	
N						
N1	7 (53,8%)	22 (75,9%)	0,154	15 (78,9%)	15 (65,2%)	0,327
N2	6 (46,2%)	7 (24,1%)		4 (21,1%)	8 (34,8%)	
RE						
No	6 (46,2%)	13 (44,8%)	0,936	5 (26,3%)	14 (60,9%)*	0,025
Sí	7 (53,8%)	16 (55,2%)		14 (73,7%)*	9 (39,1%)	
RP						
No	7 (53,8%)	13 (44,8%)	0,588	7 (36,8%)	13 (56,5%)	0,204
Sí	6 (46,2%)	16 (55,2%)		12 (63,2%)	10 (43,5%)	
HER2						
No	12 (92,3%)	22 (75,9%)	0,210	19 (100,0%)*	16 (69,6%)	0,011
Sí	1 (7,7%)	7 (24,1%)		0 (0,0%)	7 (30,4%)*	
Fenotipo						
Luminal A	2 (15,4%)	1 (3,4%)	0,320	3 (15,8%)	0 (0,0%)	0,085
Luminal B	5 (38,5%)	16 (55,2%)		11 (57,9%)	10 (43,5%)	
HER2+	0 (0,0%)	2 (6,9%)		0 (0,0%)	1 (4,3%)	
Triple negativo	6 (46,2%)	10 (34,5%)		5 (26,3%)	12 (52,2%)	
Grado tumoral						
I	2 (18,2%)	2 (7,7%)	0,384	4 (23,5%)	0 (0,0%)	0,056
II	6 (54,5%)	20 (76,9%)		9 (52,9%)	16 (80,0%)	
III	3 (27,3%)	4 (15,4%)		4 (23,5%)	4 (20,0%)	
ILV						
No	10 (90,9%)	24 (88,9%)	0,854	15 (88,2%)	19 (90,5%)	0,823
Sí	1 (9,1%)	3 (11,1%)		2 (11,8%)	2 (9,5%)	

Leyendas: T = tamaño del tumor; N = ganglio; RE = receptor de estrógeno; RP = receptor de progesterona; HER2 = factor de crecimiento epidérmico humano receptor 2; ILV = invasión linfovascular.

(*) p<0,05 = prueba exacta de Fisher o chi cuadrado de Pearson.

Nota: Los datos fueron expresados en forma de frecuencia absoluta y porcentual.

pasibles de presentar efectos adversos, como linfedema, hematoma, seroma e infecciones^{9,22,25}.

Con el creciente uso de la quimioterapia neoadyuvante, el perfil de tratamiento viene cambiando y surgen nuevas informaciones sobre el comportamiento de la enfermedad. Estudios recientes demostraron que la tasa de supervivencia está más influenciada por la pCR que por el estado clínico inicial, incluso en pacientes que presentaban ganglios axilares positivos antes del tratamiento^{18,26}.

El estudio ACOSOG Z1071¹¹ mostró que es viable la realización de la BGC en axilas que inicialmente eran clínicamente positivas (cN1) e hicieron negativa la postquimioterapia neoadyuvante (ycN0)^{11,13,27,28}.

En esta investigación, se observó una posible correlación entre la respuesta del tumor primario de la mama a la quimioterapia neoadyuvante y la presencia de metástasis en ganglios axilares luego de este tratamiento.

Pacientes con pCR en mama, en este estudio, presentaron una tasa de pCR en ganglio 20,44 veces superior a aquella en pacientes que no tuvieron la misma respuesta en la mama. La información obtenida en este análisis lleva a la deducción que, si ocurre una respuesta patológica en la mama, la BGC tiene alta probabilidad de ser negativa, pudiendo así ser evitada, así como sus posibles secuelas y efectos adversos, sin interferencia en el tratamiento sistémico y en el control local de la enfermedad.

En el presente estudio, se verificó la posibilidad de existir otros factores relacionados a la respuesta de la enfermedad axilar a la quimioterapia neoadyuvante, siendo analizados: edad, tamaño del tumor (T), compromiso axilar (N), expresión para receptor de progesterona, receptor de estrógeno, HER2, fenotipo (subtipo molecular), grado tumoral y presencia de invasión linfovascular.

Entre las variables estudiadas, la positividad para HER2 presentó una fuerte asociación con la pCR en ganglios axilares, siendo 36,43 veces mayor con su presencia. La positividad para HER2 también tuvo expresión en la tasa de pCR en la mama, presentándose 12,50 veces mayor que en tumores HER2 negativos. La ausencia del receptor de estrógeno fue otro aspecto que interfirió en la tasa de respuesta patológica objetiva en ganglio, siendo 4,36 veces mayor en pacientes sin la expresión de este receptor.

Estudios publicados anteriormente^{18,29,30} mostraron que pacientes con tumores triple negativos y HER2 positivos, con axilas clínicamente negativas en la presentación (cN0), que tuvieron pCR en la mama, postquimioterapia neoadyuvante, presentaron una tasa baja de positividad en la BGC (<2%), sugiriendo, para estas dos clases tumorales, una correlación entre

RpC postquimioterapia neoadyuvante en la mama y negatividad para metástasis en la investigación de la BGC.

En los tumores triple negativos de la investigación, ninguna de las variables estudiadas presentó asociación significativa con la pCR u objetiva en mama o ganglios, no coincidiendo con los datos publicados en otros trabajos.

En la literatura, hay pocos marcadores tumorales aislados que son predictivos de pCR. Sin embargo, se verificó que la expresión tumoral de HER2, cuando está asociada a la terapia de trastuzumabe y a la quimioterapia neoadyuvante, alcanza una tasa del 65% de pCR³¹. La ausencia de expresión de estrógeno es otro marcador descrito, asociado a la tasa de pCR³². Ambos factores influyen en la tasa de pCR y están de acuerdo con los datos encontrados en esta investigación.

Para verificar la asociación del N1 clínico con el ganglio centinela postquimioterapia neoadyuvante, se observó si el ganglio centinela resecao contenía el clip metálico posicionado antes de la quimioterapia, guiado por ecografía, en el mismo momento de la realización de la PAAF. Como resultado, el ganglio centinela contenía el clip metálico en el 90,47% de los casos analizados. La situación de no encontrar el clip metálico durante el procedimiento de la BGC puede ser atribuida al tiempo transcurrido de la quimioterapia y su posible desplazamiento, estadística semejante a la encontrada en la literatura^{17,20,33}.

La PAAF y el análisis citológico para la detección de células neoplásicas en el N1 clínico obtuvieron una tasa de positividad del 68,8%. Todas las PAAF de los ganglios axilares sospechosos de afectación neoplásica fueron guiados por ecografía.

En el estudio acerca de la existencia de correlación entre RcC y pCR, se encontró una tasa de concordancia en el 52,9% solamente.

A partir de los datos obtenidos, relacionados al tipo tumoral y a la repuesta a la quimioterapia neoadyuvante, pueden ser seleccionadas situaciones en las que la investigación del ganglio centinela tiende a ser negativa y, por consiguiente, predecir la ausencia de enfermedad metastática axilar adicional, que posibilita, en estas situaciones, evitar el procedimiento de la BGC y sus secuelas^{18,34}.

CONCLUSIÓN

En el presente estudio, la respuesta patológica en la mama, la presencia de la proteína HER2 y la ausencia del receptor de estrógeno en el tumor primario muestran efectos en predecir una buena respuesta axilar a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes vírgenes de tratamiento, con estadificaciones clínicas T2-T3/N1-N2.

Otros factores analizados como edad, estadificación T y N inicial, expresión para receptor de progesterona, Ki-67, subtipos moleculares, grado tumoral y presencia de invasión linfocelular no mostraron efectos en la predicción de repuesta axilar a la quimioterapia.

La RcC tuvo una baja correlación con la pCR, no siendo posible, de esta manera, orientar ninguna tendencia sobre el enfoque quirúrgico axilar. Aisladamente, la pCR en la mama fue el principal factor relacionado a la investigación negativa para metástasis axilar en ganglio centinela.

El estudio, limitado por el tamaño de la muestra, no responde al cuestionamiento inicial, pero refuerza la pregunta: “¿Es posible evitar la BGC postquimioterapia neoadyuvante en pacientes con pCR en la mama?”

La investigación también proporcionó datos relacionados a la predicción de pCR en la mama y axila.

Son necesarios estudios con muestras más grandes, estadísticamente significativas, y el seguimiento de este grupo de pacientes por un periodo mayor para evaluación de recidiva local, SLE, SG y otros desenlaces.

APORTES

Todos los autores contribuyeron substancialmente con la concepción y/o en la planificación del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica; y aprobaron la versión final a publicarse.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada que declarar.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

- Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [data desconhecida]. Estimativa; 2022 out 12 [atualizado 2022 nov 23; acesso 2023 jan 16]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>
- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):778-85. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0235>
- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(3):188-94. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/dji021>
- Siso C, Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, et al. Intraoperative ultrasound-guided excision of axillary clip in patients with node-positive breast cancer treated with neoadjuvant therapy (ILINA Trial): a new tool to guide the excision of the clipped node after neoadjuvant treatment. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(3):784-91. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6270-z>
- Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4165-74. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.12.005>
- Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2019-27. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.1665>
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220(3):391-8. doi: <https://doi.org/10.1097/00000658-199409000-00015>
- Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63(1):181-7. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890101\)63:1<181::AID-CNCR2820630129>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890101)63:1<181::AID-CNCR2820630129>3.0.CO;2-H)
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2006;7(12):983-90. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70947-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70947-0)
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, 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;11(10):927-33. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70207-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70207-2)
- 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(14):1455-61. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278932>
- Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(7):1854-61. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0945-z>
- Newman EA, Sabel MS, Nees AV, et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy

- is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2946-52. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9403-y>
14. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7703-20. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.001>
 15. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-41. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152>
 16. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1072-8. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0094>
 17. Donker M, Straver ME, Wesseling J, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg*. 2015;261(2):378-82. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000558>
 18. Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, et al. The clinical significance of breast-only and node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): a review of 20,000 breast cancer patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg*. 2018;268(4):591-601. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002953>
 19. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [Internet]. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*. 2013 jun 13 [acesso 2021 ago 1]; Seção 1:59. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
 20. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg*. 1907;46(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.1097/00000658-190707000-00001>
 21. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg*. 1894;20(5):497-555. doi: <https://doi.org/10.1097/00000658-189407000-00075>
 22. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*. 1948;2(1):7-13. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.1948.2>
 23. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981;305(1):6-11. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198107023050102>
 24. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(4):491-500. doi: <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.05.013>
 25. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer*. 1998;83(7):1362-8. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981001\)83:7<1362::aid-cncr13>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981001)83:7<1362::aid-cncr13>3.0.co;2-2)
 26. Hartmann S, Reimer T, Gerber B, et al. Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic therapy. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(9):1307-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.05.035>
 27. Balasubramanian R, Morgan C, Shaari E, et al. Wire guided localisation for targeted axillary node dissection is accurate in axillary staging in node positive breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(6):1028-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.12.007>
 28. García-Novoa A, Acea-Nebri B, Díaz Carballada C, et al. Combining wire localization of clipped nodes with sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer: preliminary results from a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(2):958-67. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08925-5>
 29. Kim EY, Byon WS, Lee KH, et al. Feasibility of preoperative axillary lymph node marking with a clip in breast cancer patients before neoadjuvant chemotherapy: a preliminary study. *World J Surg*. 2018;42(2):582-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4171-8>
 30. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275-81. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.4147>
 31. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3676-85. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.032>
 32. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3

weeks. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5983-92. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.232>

33. Mariscal Martínez A, Vives Roselló I, Salazar Gómez A, et al. Advantages of preoperative localization and surgical resection of metastatic axillary lymph nodes using magnetic seeds after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Surg Oncol.* 2021;36:28-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.11.013>
34. Laws A, Dillon K, Kelly BN, et al. Node-positive patients treated with neoadjuvant chemotherapy can be spared axillary lymph node dissection with wireless non-radioactive localizers. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(12):4819-27. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08902-y>

Recebido em 5/7/2022
Aprovado em 6/10/2022