

CÁNCER DE MAMA GANGLIO CENTINELA POSITIVO

¿SIEMPRE NECESARIO UNA DISECCIÓN AXILAR?

VÍCTOR ACOSTA F, ALBERTO CONTRERAS S, RICARDO RAVELO P, ELENA MARÍN M, JORGE PÉREZ F, ITALA LONGOBARDI T, VÍCTOR ACOSTA M, ANA RAMÍREZ C, MARTHELENA ACOSTA M

CENTRO CLÍNICO DE ESTEREOTAXIA-CECLINES

RESUMEN

OBJETIVOS: El objetivo del presente trabajo es el de evaluar los factores que pudieran influir en la presencia de ganglios axilares metastásicos encontrados en una disección axilar, luego de ganglio centinela positivo en pacientes con cáncer de mama. **MÉTODOS:** Se llevaron a cabo 242 biopsias de ganglio centinela mediante la técnica combinada de radioisótopo y colorante. En 48 (19,8 %) el ganglio centinela fue positivo para metástasis. A 44 de las pacientes (91,6 %) se les practicó una disección axilar. **RESULTADOS:** En el grupo en que se encontró enfermedad axilar además del ganglio centinela positivo, el 76,9 % de las pacientes tenían lesiones palpables. De igual manera se observa que el 77 % eran lesiones poco o medianamente diferenciadas. El 92,4 % lo constituyeron lesiones grado nuclear II y III. El embolismo linfo-vascular estuvo presente en el 61,6 %, siendo ésta la única variable estadísticamente significativa. **CONCLUSIONES:** Un porcentaje importante de pacientes con ganglio centinela positivo, la disección axilar no mostrará más enfermedad metastásica. Conocemos de algunos factores que pudieran influir en la positividad axilar luego de un ganglio centinela positivo, no siendo sino el embolismo linfo-vascular el único elemento con poder estadísticamente significativo.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, ganglio, positivo, disección.

SUMMARY

OBJECTIVES: The objective of this work is to evaluate the elements which may have an influence over the patients with breast cancer after a positive sentinel node biopsy, in the presence of metastatic axillaries nodes found in an axillaries dissection. **METHODS:** We realized 242 sentinels' node biopsies and were carried out by a combined technique of radioisotope and coloring. A positive sentinel node for metastasis was found in 48 of them (19.8 %). In 44 of these patients' particular cases (91.6 %), an axillaries dissection was performed. **RESULTS:** In the group with axillaries lesions and positive sentinel node, 76.9 % of the patients had palpable lesions. Also, observed 77 % of the lesions were poor or median differentiated, in 92.4 % were nuclear grade II and III lesions. The only statistically significant difference was that lymph-vascular embolism, it was found in 61.6 % of the cases. **CONCLUSIONS:** On a significant number of sentinel node positive patients, the axillaries dissection won't show metastasis. Some elements are known to us, which may have an influence over the axillaries positivity after a positive sentinel lymph node biopsy. Of these elements, only the lymph-vascular embolism was statistically significant.

KEY WORDS: Cancer, breast, node, positive, dissection.

INTRODUCCIÓN

D

desde la implantación del tratamiento preservador (TP), la biopsia del ganglio centinela (BGC), probablemente es el advenimiento más importante

Recibido: 05/03/2008 Revisado: 16/04/2008

Aceptado para publicación: 23/05/2008

Correspondencia: Víctor Acosta F. Centro Clínico de Estereotaxia-CECLINES. Avda. Libertador. Edif. Siclar. PB. La Florida. 1050 Caracas-Venezuela.

E-mail vacosta@ceclines.com Teléfono: 58 212 7621771

58 212 7621741

en el tratamiento quirúrgico del cáncer de la mama.

El ganglio centinela (GC) ha mostrado un valor predictivo negativo tal, que en la actualidad no se justifica la práctica de una disección axilar (DA) cuando el GC se presenta libre enfermedad metastásica. Lo contrario, si el GC es reportado con siembra metastásica, la DA es lo recomendado con la finalidad de conocer el verdadero estado ganglionar axilar con la consecuente planificación del tratamiento para cada paciente⁽¹⁻³⁾. Ahora bien, con frecuencia luego de llevar a cabo una DA cuando el GC ha sido reportado como positivo, el resto de la axila no muestra ganglios metastásicos⁽⁴⁻⁶⁾, lo cual, obviamente, se traduce en que se ha llevado a cabo una intervención innecesaria. ¿Siempre que tenemos un GC metastásico, se hace necesaria la DA?⁽⁷⁾ ¿Es posible predecir enfermedad residual en la axila cuando el GC muestra enfermedad?⁽⁸⁾.

Posiblemente ciertos factores inherentes al tumor primario en la mama, puedan influir en la probabilidad de que exista enfermedad metastásica en ganglios no centinelas (GNC)⁽⁹⁾. El tamaño del tumor, tipo histológico, grado de diferenciación, grado nuclear, actividad mitótica, la presencia de embolismo linfo-vascular, los receptores de estrógeno y progesterona y la multifocalidad. Otros factores relacionados con el GC, también pudieran influir: número de GC enfermos, tipo de metástasis: macrometástasis o micrometástasis e infiltración transcapsular⁽¹⁰⁾.

Sobre la base de la posibilidad de evitar una DA innecesaria a pacientes con cáncer de mama, aun con GC positivo, nos proponemos hacer un análisis de los factores antes mencionados en pacientes tratados en nuestra institución.

MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo mediante el análisis univariado con los factores que fueron

considerados para los casos con metástasis y los casos sin metástasis. En caso de la comparación, la diferencia porcentual se contrastó con la prueba de Chi cuadrado con corrección de Yates según el caso, y con un nivel de significancia de 0,05. Igualmente para medir el grado de asociación entre el factor y la presencia o no de metástasis se usó el *Odds Ratio* con sus límites de confianza de 95 %.

Indicamos la técnica de biopsia del ganglio centinela (TBGC) a pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama con axila clínicamente negativa.

Para la identificación y extirpación del GC, utilizamos la técnica combinada. Es decir, inyección de un radiofármaco (sulfuro coloidal de tecnecio 99 no filtrado) con la utilización intraoperatoria de un contador de radiaciones gamma (*Europrobe R-Eurorad, Strasbourg®* Francia) y la inyección de un colorante azul Patente (*Blue patente V Guerbet® 2,5 %- 2 cm³*). La inyección del radiofármaco se hizo en un tiempo entre 4 y 12 horas previas a la cirugía; la del colorante siempre fue de 20 minutos antes de la cirugía. El sitio de la inyección de ambos, en su mayoría, fue peri-areolar subdérmica.

Llevamos a cabo 242 BGC. 194 (80,17 %) (194/242) fueron GC negativo y 48 (19,83 %) (48/242) fueron GC positivo para enfermedad metastásica. De las 48 pacientes con GC positivo, a 44 (91,6 %) (43/48) se les practicó DA. En 4 (8,4 %) (4/48) no se llevó a cabo DA. 17 (38,6 %) (17/44) pacientes habían recibido quimioterapia primaria para el momento de practicarse la DA. De los 44 a los que se le practicó DA, en 13 (29,54 %) (13/44) se encontró otros ganglios con enfermedad metastásica, entonces se hizo una comparación entre los 31 pacientes a los que no se encontró ganglios enfermos con los 13 en los que sí se encontró enfermedad. Para la comparación entre los grupos, se analizaron los siguientes factores: lesión palpable y no palpable; tipo histológico; grado nuclear; receptores de estrógenos; actividad mitótica; embolismo

linfo-vascular; grado de diferenciación; tipo de metástasis; tamaño del tumor y número de GC enfermos. Cuando el diagnóstico del tumor mamario fue de carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) o en los casos en que, mediante las coloraciones rutinarias de hematoxilina y eosina, hubo duda en cuanto a la presencia de metástasis en el ganglio, se llevó a cabo estudio de inmunohistoquímica mediante la técnica de avidina-estreptavidina, y procedimiento de citoqueratina AEI-AE3.

RESULTADOS

Analizaremos los 44 casos en que el GC fue positivo y llevamos a cabo una DA. En (77,3 %) 34/44, eran pacientes con lesiones palpables (LP) y (22,7 %) 10/44 lesiones no palpables (LNP). El tamaño promedio del tumor primario fue de 25 mm con un rango entre 5 y 70 mm. Carcinoma ductal infiltrante (CDI) fueron (72,7 %) 32/44; (11,3 %) 5/44, carcinomas lobulillares infiltrantes (CLI); (9,1 %) 4/44, carcinomas ductales *in situ* con microinvasión (CDIS mic); (6,9 %) 3/44, carcinomas ductales infiltrantes asociados a carcinomas lobulillares infiltrantes (mixtos). En (13,6 %) 6/44 fueron bien diferenciados (BD); (47,7 %) 21/44 moderadamente diferenciados (MD) y (27,3 %) 12/44 poco diferenciados (PD); (11,4 %) 5/44 CLI, correspondieron a la variedad clásica. (2,3 %) 1/44 fue grado nuclear I (GN); (56,8 %) 25/44 GN II; (40,9 %) 18/44 GN III. En cuanto a la actividad mitótica (AM), (29,5 %) 13/44 fueron baja; (66 %) 29/44 AM moderada y (4,5 %) 2/44 AM alta. En (34,1 %) 15/44 presentaban embolismo linfo-vascular (ELV); (65,9 %) (29/44) no mostraron ELV. Los receptores de estrógeno (RE) fueron positivos en (72,7 %) 32/44, negativos en (22,7 %) 10/44 y no se realizó (NR), en (4,6 %) 2/44; los receptores de progesterona (RP) fueron positivos en el (65,9 %) 29/44, negativos en (31,8 %) 14/44 y NR en (2,3 %) 1/44. En (9,0 %) 4/44 fueron multifocales. En (20,4 %) 9/44 pacientes que

se llevó a cabo estudio por inmunohistoquímica del ganglio, éste no aportó ninguna información adicional. En relación con los factores inherentes al GC, tenemos que se identificaron 80 GC, lo que muestra un promedio de 1,8 GC por paciente con un rango entre 1 y 5. En 70,5 % 31/44 fueron macro metástasis, 22,7 % 10/44 micro metástasis, (2,3 %) 1/44 se presentó como un embolismo sub-capsular y (4,5 %) 2/44 fueron macro metástasis con invasión a tejidos blandos. El número total de ganglios disecados fue de 585. Los obtenidos en la DA sumaron 505, promedio de 11,4 ganglios, con un rango entre 3 y 21. En (15,9 %) 97/44 se encontraron GNC con enfermedad metastásica, de los cuales en sólo (14,2 %) 1/7, hubo más enfermedad en la axila. En (29,5 %) 13/44 se diagnosticaron otros ganglios metastásicos en la DA. De estos, (77 %) 10/13 eran palpables y (23 %) 3/13 no palpables. (53,9 %) 7/13 fueron CDI; (23 %) 3/13 CLI, (15,4 %) CDIS mic y (7,7 %) 1/13 fue un CDI asociado a CLI. El tamaño tumoral promedio fue de 30,4 con un rango entre 10 y 70. En (46,1 %) 6/13 eran mal diferenciados; (30,8 %) 4/13 moderadamente diferenciados, (7,7 %) 1/13 bien diferenciados. (15,4 %) 2/13 CLI pertenecían a la variedad clásica. En (53,9 %) 7/13 eran GN III; (38,4 %) 5/13 GN II y (7,7 %) 1/13 GN I. Siete (53,9 %) fueron RE positivos, (38,4 %) (5/13) RE negativos y en 1 caso (7,7 %) NR. El (84,7 %) 11/13 tuvieron macrometástasis y (15,3 %) (2/13) micrometástasis. En el (84,7 %) 11/13 sólo 1 GC fue positivo y en (15,3 %) 2/13 hubo más de un GC positivo. Se observó embolismo linfático y vascular en el (61,6 %) 8/13 y en (38,4 %) no hubo embolismo linfático y vascular. En (76,9 %) 10/13 la actividad mitótica fue moderada; en (15,4 %) fue baja y en (7,7 %) 1/13 fue alta.

DISCUSIÓN

La TBGC se diseñó para evitar DA innecesarias en aquellas pacientes con diagnóstico de cáncer

de mama cuya región axilar pudiera no estar afectada por la enfermedad. El hecho es que alrededor de un 75 % de las pacientes con enfermedad temprana (estadio I, la axila será negativa para enfermedad metastásica axilar, por lo que una DA de rutina significa, en la mayoría de los casos, un esfuerzo adicional inútil.

En nuestra experiencia, el 19,83 % de las pacientes a quienes se les practicó la TBGC, resultaron con GC positivo. Esta cifra luce por debajo de las reportadas en la literatura pero, la misma se explicaría porque en nuestra institución más del 75 % de los casos, son estadios I.

En la actualidad, GC positivo para enfermedad metastásica, exige una DA con el fin de verificar el verdadero estado axilar de esa paciente⁽¹¹⁾.

Sobre la base de que un número relativamente elevado de pacientes con cáncer de mama cuyo GC fue positivo y en la DA no se encontró más enfermedad, es que se viene intentando la identificación de un grupo de pacientes en quienes, a pesar de tener GC positivo, podríamos no encontrar más enfermedad en la axila, con lo que estaríamos evitando una DA innecesaria con todas sus consecuencias. En ese grupo de pacientes, aun con GC positivo, y con baja posibilidad de enfermedad axilar, podríamos obviar la DA y proceder a la instauración del tratamiento más adecuado para cada paciente⁽¹²⁻¹⁴⁾. En esta misma vía encontramos publicaciones donde se plantea que, en determinados pacientes con GC positivo, la observación de la axila o la aplicación de otro tipo de tratamiento local como es la radioterapia podrían ser una alternativa en el manejo de la axila⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

En las 44 pacientes en que se llevó a cabo una DA, cuyo GC había sido positivo, el estudio histológico de los ganglios linfáticos encontrados, reportó que en el 29,5 % se encontraron otros ganglios enfermos o, lo que es lo mismo, que en el 70,5 % el GC era el único ganglio enfermo. Significa esto que si de alguna manera pudiéramos identificar al grupo de pacientes con enfermedad metastásica

únicamente en GC, con el resto de la axila sana, a estas pacientes, a pesar de tener GC positivo, le podríamos obviar la DA. Encontramos en la literatura intentos de identificar el grupo de pacientes con baja probabilidad de enfermedad axilar con GC positivo⁽⁸⁾, sin que, en la actualidad, se pueda tomar decisión alguna basado en esos *tests*. Nosotros en publicación anterior hicimos la observación de que en pacientes con GC positivo y con algunos factores morfológicos favorables como BD y GN I o II, la posibilidad de encontrar ganglios adicionales enfermos en la axila era poco probable⁽¹⁾.

En este estudio, en el grupo en que se encontró enfermedad axilar además del GC positivo, el 76,9 % de las pacientes, sus tumores eran LP. De igual manera se observa que el 77 % eran lesiones PD o MD. El 46,2 % lo constituyó pacientes con GN III y si le sumamos los GN II, la cifra se eleva al 92,4 %. Sólo un caso (7,7 %) fue GN I. El 58,3 % lo constituyó pacientes RE positivos; el tamaño tumoral promedio fue 30,4 mm comparado con 22,7 mm en el grupo con el resto de la axila negativa. Aunque estos valores nos indican que son los tumores con características morfológicas agresivas los que tienen mayor probabilidad de presentar enfermedad axilar cuando el GC es positivo, dichos valores no fueron estadísticamente significativos. La comparación de los dos grupos en relación con el número de ganglios centinelas no mostró diferencia significativa. El único factor que mostró cifras estadísticamente significativas fue el embolismo linfovascular, el cual estuvo presente en el 61,5 % de los casos comparado con el 22,6 % de los casos en que no hubo más enfermedad axilar. La TBGC es un procedimiento seguro para el conocimiento del estado axilar en las pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa.

Un número importante de pacientes con GC positivo para enfermedad metastásica, el mismo será el único ganglio enfermo.

Aunque conocemos factores inherentes

al tumor y al tipo de metástasis que están en relación con una menor probabilidad de encontrar ganglios axilares metastásicos además del GC, la DA axilar debe ser practicada de rutina ante un GC positivo.

En nuestra revisión fue el embolismo linfocelular, la única variable significativa en predecir el estado ganglionar con GC positivo.

REFERENCIAS

1. Bauerfeind IG, Kahlert S, Himsel I, Sorokina Y, Ruehl IM, Lebeai A, et al. The risk of non-sentinel metastases in primary breast cancer. *Anticancer Research*. 2007;27(4A):1929-1932.
2. Kapur U, Rubinas T, Ghai R, Sinacore J, Yao K, Rajan PB. Prediction of non sentinel lymph node metastases in sentinel node-positive breast carcinoma. *Ann Diagn Pathol*. 2007;11(1):10-12.
3. Carmon M, Oisha O, Schecter WP, Raveh D, Reinus C, Herschko DD, et al. The "Sentinel Chain": A new concept for prediction of axillaries node status in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;97(3):323-328.
4. Motomura K, Egawa C, Komoike Y, Nagumo S, Koyama H, Inaji H. Three-axillaries lymph node sampling for the prediction of no sentinel node metastases in breast cancer patients with sentinel node metastases. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(7):985-989.
5. Hwang RF, Gonzalez-Angulo AM, Yi M, Buchholz TA, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, et al. Low loco regional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillaries dissection. *Cancer*. 2007;110(4):723-730.
6. Fentiman IS. Is axillaries clearance the standard of care for breast cancer patients with sentinel node involvement? *Future Oncol*. 2006;2(5):621-626.
7. Bevilacqua JL, Kattan MW, Fev JV, Cody Iii HS, Borgen PI, Van Zee KJ. Doctor, what are my changes of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3670-3679.
8. Leidenius MH, Vironen JH, Riihela MS, Krogerus LA, Toivonen TS, Von Smitten KA, et al. The prevalence of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with sentinel node micro metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31(3):13-18.
9. Ponzzone R, Maggiorotto F, Mariani L, Jacomuzzi ME, Magistris A, Mininanni P, et al. Comparison of two models for the prediction of non sentinel node metastases in breast cancer. *Am J Surg*. 2007;193(6):686-692.
10. Yah-Yuen Tan, Chen-Teng Wu, Yang-Guo Fan, Hwang S, Ewing Ch, Lane K, et al. Primary tumor characteristics predict sentinel lymph node macro metastases in breast cancer. *J Breast*. 2005;11(5):338-340.
11. Hung WK, Chan MC, Mak KL, Chong SF, Lau Y, Ho CM, et al. Non-sentinel node lymph metastases in breast cancer patients with metastatic sentinel nodes. *ANZ J Surg*. 2005;75(1-2):27-31.
12. Penzone R, Maggiorotto F, Jacomuzzi ME, Magistris A, Mininanni P, Biglia N, et al. Comparison of two models for the prediction of non sentinel node metastases in breast cancer. *Am J Surg*. 2007;193(6):686-692.
13. Cripe MH, Beran LC, Liang WC, Sickle-Santanello BJ. The likelihood of additional nodal disease following positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: Validation of a nomogram. *Am J Surg*. 2006;192(4):484-487.
14. Specht MC, Kattan MW, Gonen M, Fey J, Van Zee KJ. Predicting non sentinel node status after positive sentinel lymph biopsy for breast cancer: Clinicians versus nomogram. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(8):654-659.
15. Buchholz TA, Strom EA, McNeese MD, Hunt KK. Radiation therapy as an adjuvant treatment after sentinel lymph node surgery for breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2003;83(4):911-930.
16. Zippel D, Papa M. Patients with breast cancer and positive sentinel nodes: Axillaries dissection or axillaries radiotherapy? *Arch Surg*. 2003;138(10):1159-1160.
17. Acosta V, Contreras A, Ravelo R, Marín M E, Ott S, Aguilar Y, et al. Revisión anatomopatológica del ganglio centinela. *Rev Venez Oncol*. 2006;18(4):209-214.