

FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS EN CÁNCER DE MAMA RELACIÓN CON METÁSTASIS EN GANGLIOS NO CENTINELAS AXILARES CUANDO EL CENTINELA ES POSITIVO

VÍCTOR ZÉNZOLA, EFRÉN BOLIVAR, LUIS BETANCOURT, JOANNE SALAS, REINA JIMÉNEZ, MARCOS GUERRA, NELLY CARRERO, LAURA BÉRGAMO, ALÍ GODOY, GABRIEL ROMERO, GIUSEPPE PASQUALE, PEDRO MARTÍNEZ, ÁNGELA RUIZ

INSTITUTO ONCOLÓGICO "DR. LUIS RAZETTI" CARACAS, VENEZUELA. SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA. SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA.

TRABAJO GANADOR PREMIO DR. ALEJANDRO CALVO LAIRET.

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar factores clínico-patológicos en pacientes con biopsia del ganglio centinela positiva, para predecir afectación de ganglios no centinelas, y omitir la disección axilar. **MÉTODOS:** Datos de todas las pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante de la mama entre año 2000 y abril de 2010, sometidas a biopsia ganglio centinela. Se excluyeron las que recibieron neoadyuvancia quedando 219 pacientes. En aquellas con biopsia positiva se estableció relación entre factores clínico-patológicos evaluados y presencia de ganglios no centinelas positivos en disección axilar, utilizando análisis univariable con prueba de Chi cuadrado de Pearson y multivariable a través de modelo de regresión logística. **RESULTADOS:** Positiva (20 %). Se encontraron ganglios no centinelas positivos en 22 (50 %). En el análisis univariable grado nuclear III, presencia de invasión linfovascular y número de ganglios centinelas positivos (2 o más) se asociaron a enfermedad axilar residual. Solo la presencia de invasión linfovascular fue predictor independiente de metástasis en ganglios no centinelas. **CONCLUSIÓN:** Presencia de invasión linfovascular aumenta significativamente posibilidad de enfermedad axilar residual luego de biopsia ganglio centinela positiva. La presencia de enfermedad adicional luego de biopsia positiva es considerable (50 %). No pudimos establecer ningún grupo de factores que proporcionara un punto de corte para omitir la disección axilar. A pesar de la evidencia analizada del posible control de la enfermedad residual axilar por parte de la quimioterapia y la radioterapia, toda paciente con biopsia positiva de

ganglio centinela debe ser sometida a disección axilar.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, ganglio, centinela, factores predictores, ganglios no centinelas.

SUMMARY

OBJECTIVE: Our aim was to determine which clinic pathologic factors can predict involve of non sentinel lymph nodes when the sentinel lymph node biopsy is positive, so to omit the axillaries lymph node dissection. **METHODS:** The data of all patients with invasive breast carcinoma, between 2000 and April 2010, who underwent (271), was reviewed. We excluded the patients who received neo adjuvant therapy, remaining 219 patients. Univariate (Chi square test), and multivariate analysis in a logistical regression model was used to establish the association within some clinic pathologic factors and involve of non sentinel nodes in the group of patients with positive **RESULTS:** Positive sentinel was found in 44 patients (20 %). Non sentinel positive lymph nodes were recorded in 22 (50 %). Nuclear grade III, lymph vascular invasion and number of positive sentinel nodes (2 or more) were associated with residual axillaries disease in the univariate analysis. In the multivariate analysis only lymph vascular invasion was an independent predictor of metastases in non sentinel lymph nodes. **CONCLUSION:** Lymph vascular invasion enhances the chance of axillaries residual disease in patients with positive biopsy. The residual disease after positive biopsy is significant (50 %). We can't find a group of factors that could help to decide in which patients we can omit the axillaries dissection. There is some evidence that chemotherapy and radiotherapy can control axillaries residual disease. Even in this context all patients with positive sentinel biopsy must undergo axillaries dissection. **KEY WORDS:** Breast, cancer, sentinel, lymph node, predictor factors, non sentinel.

Recibido: 24/07/2011 Revisado: 08/12/2010

Aceptado para publicación: 15/03/2011

Correspondencia: Dr. Víctor ZéNZola. Servicio de patología mamaria. Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti". Calle Real de Cotiza, San José, Caracas. Tel:

INTRODUCCIÓN

A la espera de los estudios de validación de los *tests* de expresión genética, el estado axilar continúa siendo el factor pronóstico de mayor relevancia en cáncer de mama y es el elemento decisivo en la implementación de terapia sistémica con quimioterapia ⁽¹⁾. El fundamento de que el primer ganglio en la cadena de drenaje linfático representa el estado del resto de la misma revolucionó el tratamiento del cáncer de mama. El concepto del ganglio centinela fue descrito por primera vez por el Dr. Ramón Cabañas en cáncer de pene ⁽²⁾. Morton y col. lo adoptaron posteriormente para melanoma ⁽³⁾. A mediados de los años 90, Giugliano y Krag reportaron en forma independiente sus experiencias con biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama, utilizando azul vital y radioisótopos, respectivamente ^(4,5). En cáncer de mama, ganglio centinela se define como el primer o los primeros ganglios que reciben el flujo linfático mamario. La inyección de sulfuro coloidal marcado con tecnecio 99, azul vital, o ambos en forma peritumoral, en el lecho tumoral o en forma subareolar se traduce en una tasa de identificación del ganglio centinela que va desde un 92 % a un 98 %. La tasa de falsos negativos varía entre 0 % y 15 % con un promedio de 8,8 % ⁽⁶⁾. Se remueve entonces el (los) ganglio(s) con más probabilidad de tener metástasis. Si este no está afectado no se requiere de disección axilar, con la consecuente disminución de la morbilidad asociada a la misma, por demás innecesaria. No existe evidencia de que la implementación del ganglio centinela tenga diferencias en las cifras de sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global y recaída axilar, en comparación con las pacientes sometidas a disección axilar de entrada. La biopsia del ganglio centinela seguida de disección axilar, solo en los casos de positividad de la misma, es hoy día usada en forma estándar como alternativa a la disección axilar rutinaria en

pacientes con axila clínicamente negativa. Esta conducta es el resultado de todos los estudios de validación de la técnica, entre ellos el del Instituto Europeo de Tumores de Milán ⁽⁷⁾, el ALMANAC ⁽⁸⁾, el SNAC ⁽⁹⁾, el NSABP-B32 ⁽¹⁰⁾ y en el estudio de validación de nuestro propio centro en el que la biopsia del ganglio centinela fue capaz de predecir el estado de la axila en el 96 % de las pacientes ⁽¹¹⁾.

La posibilidad de enfermedad adicional metastásica en la axila cuando un ganglio centinela es positivo varía de un 10 % a un 40 %, dependiendo del tamaño tumoral y tamaño de la metástasis en el ganglio centinela (micro metástasis vs., macro metástasis). Por tanto, la práctica actual aceptada es completar la disección axilar en pacientes con ganglio centinela positivo ⁽¹²⁾. Pero por otro lado un grupo significativo de pacientes no tendrían enfermedad adicional axilar y si tenemos en cuenta morbilidad, tiempo operatorio y costos, omitir la disección axilar sería de beneficio en estos pacientes. Una forma de abordar este problema es relacionar los factores clínico-patológicos conocidos en cáncer de mama, con la probabilidad de enfermedad residual en la axila, cuando tenemos uno o varios ganglios centinelas positivos, a fin de establecer la seguridad o no de omitir la disección axilar. Este tema ha sido ampliamente investigado. Modelos clínico-patológicos han sido desarrollados para predecir que pacientes presentan el mayor riesgo de tener enfermedad axilar residual ⁽¹³⁾. Investigadores en el *MD Anderson Cancer Center* determinaron que la probabilidad de ganglios no centinelas positivos se relacionaba con el tamaño del tumor primario, tamaño de la metástasis más grande en el ganglio centinela y la presencia de invasión linfovascular ⁽¹⁴⁾. Existe una gran variabilidad entre los diferentes centros de trabajo en la forma de analizar anatomopatológicamente el ganglio centinela. El objetivo del presente estudio es analizar varios factores clínico-patológicos en caso de pacientes con biopsia del ganglio centinela positiva en cáncer de mama, atendidos en el Instituto Oncológico “Dr. Luis

Razetti”, para determinar cuáles de ellos pueden ayudar a predecir metástasis en el resto de la axila (ganglios no centinelas) y si es posible obtener una combinación de factores que permita establecer una línea de corte con la cual podamos omitir la disección axilar en algunos pacientes cuya biopsia de ganglio centinela (BGC) haya resultado positiva.

MÉTODOS

Se evaluaron en forma prospectiva los datos de todas las pacientes sometidas a BGC centinela, ingresadas en el servicio de patología mamaria del Instituto Oncológico “Dr. Luis Razetti”, desde el año 2000 hasta abril de 2010, con diagnóstico de carcinoma infiltrante de la mama y axila clínicamente negativa. Todas las biopsias fueron analizadas o re-evaluadas por el servicio de anatomía patológica. En ese período se realizaron 271 procedimientos de mapeo linfático y BGC, en los cuales se lograron identificar por lo menos un ganglio centinela ya sea con técnica de inyección de azul vital o combinado, es decir azul vital más radiofármaco. Dentro de este grupo se excluyeron las pacientes que recibieron neoadyuvancia con quimioterapia (N=52), que pasaron a formar parte de un estudio paralelo de validación del ganglio centinela posterior a quimioterapia neoadyuvante, por lo que el total de pacientes evaluadas con BGC se redujo a 219. Dentro de este grupo identificamos aquellas pacientes que tenían BGC positiva y que fueron sometidas en consecuencia a disección axilar de los niveles I y II de Berg, lo cual es la práctica de rutina en nuestra institución. Cuarenta y cuatro pacientes (N=44), de las 219 sometidas a BGC tuvieron ganglio centinela positivo (20 %), y constituyen nuestra población de estudio.

Alas primeras 31 pacientes sometidas a BGC se les practicó disección axilar independientemente del resultado de la misma, puesto que formaron parte de nuestro estudio de validación⁽¹¹⁾. Las siguientes pacientes fueron sometidas a disección

axilar únicamente en caso de BGC positiva.

TÉCNICA DE MAPEO LINFÁTICO Y BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA INTRAOPERATORIA

El mapeo linfático intraoperatorio en nuestro instituto es llevado a cabo de la siguiente forma: una vez que la paciente está anestesiada, se inyecta en forma retro areolar 2 cm³ de azul patente (*Blue Patente V*[®], *Laboratorio Guerbet*, Francia) o en su defecto azul de metileno al 1 % estéril (Laboratorio del Instituto de Biomedicina, Universidad Central de Venezuela) y se procede a masaje de la glándula mamaria por 10 minutos. A través de una incisión de 2 cm - 3 cm en la línea inferior del vello axilar se procede a extraer todos los ganglios teñidos de azul o aquellos que reciben en forma evidente afluentes linfáticos teñidos de azul. Si la paciente es sometida a mastectomía total se utiliza la incisión de la misma como vía de abordaje a la axila para la identificación de los ganglios centinelas. Si se utiliza la técnica combinada con radiofármaco además de la inyección de azul vital intraoperatorio descrita, en la mañana del procedimiento se inyectan 1 mCi de coloide de azufre tecnecio 99 en la zona retro areolar. Imágenes de gammagrafía en sentido antero-oblicuo se toman a partir de los 30 min de la inyección, hasta obtenerse el punto máximo de captación en la axila. Ya en quirófano, con una gamma cámara manual (*Europrobe*)[®], se ubica el “punto caliente” en la axila, es decir, el punto de mayor radioactividad, considerándose que ocurrió una migración satisfactoria si el conteo en la axila representa como mínimo un 10 % de lo obtenido en el sitio de la inyección. Sobre este punto se procede a realizar la incisión y todos los ganglios “calientes”, teñidos de azul o ambas cosas, son extraídos y enviados a estudio histopatológico.

EVALUACIÓN PATOLÓGICA DEL GANGLIO CENTINELA

El ganglio centinela es seccionado a través

de su eje menor, primero en 2 mitades y luego cada mitad en varios segmentos a intervalos de 8 micras, dependiendo del tamaño del mismo, para análisis por corte congelado. El resto del material es fijado en parafina y los cortes se realizan a intervalos de 4 micras. Solo se utiliza hematoxilina-eosina. No se utiliza inmunohistoquímica. Se mide el número de depósitos tumorales y el de mayor tamaño, y se clasifica la afectación del ganglio en células tumorales aisladas, micro metástasis (mayor de 0,2 mm hasta 2 mm) y en macro metástasis (mayor de 2 mm), según la clasificación TNM de la sexta edición de la *AJCC* del 2002 ⁽¹⁵⁾.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon las frecuencias y los porcentajes de las variables nominales. En los 44 pacientes con BGC positiva se estableció la asociación entre la positividad de la disección axilar subsecuente (ganglios no centinelas positivos) y los factores edad (<50 años, >50 años), tamaño tumoral (<2 cm, >2 cm), tipo histológico (ductal, lobulillar), positividad del receptor estrogénico (cualquier valor de >1 % por inmunohistoquímica), actividad del Her 2 Neu (2 o 3 cruces por inmunohistoquímica), grado nuclear (I-II vs. III), invasión linfovascular, número de ganglios centinelas removidos (solo uno, dos o más), número de ganglios centinelas positivos (solo uno, dos o más), tamaño de la mayor metástasis en el ganglio centinela (micro metástasis vs. macro metástasis) y extensión extra nodal, utilizando contrastes bivariados (análisis univariable) basados en la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. Valores de $P < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Los factores clínico patológicos que fueran considerados significativos en el análisis univariable se sometieron a análisis multivariable aplicando un modelo de regresión logístico dicotómico. Se determinó la bondad del modelo a través del estadístico de contraste Hosmer-Lemeshow. El modelo de clasificación

usado se consideró significativo si más del 50 % de los casos se discriminaban correctamente entre un grupo y otro. Se consideró un valor significativo de contraste si $P < 0,05$. Los datos se analizaron con JMP-SAS 8.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, DEL TUMOR PRIMARIO Y DEL (LOS) GANGLIO(S) CENTINELAS Y NO CENTINELAS

Se evaluaron los datos de 271 pacientes consecutivas sometidas a BGC, excluyéndose 52 pacientes que recibieron neoadyuvancia. De las 219 pacientes restantes, el ganglio centinela resultó positivo en 44 de ellas (20 %). Veintiocho con técnica de azul vital y 16 con técnica combinada (azul vital más radiofármaco). Esta es nuestra población de estudio. En las 44 pacientes se procedió a disección axilar, encontrándose ganglios adicionales positivos (ganglios no centinelas positivos) en 22 pacientes (50 %). La mediana en la edad fue de 49,5 años (rango 36-59). La mediana en el tamaño tumoral fue de 2,5 cm (rango 0,8-4,5). El tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal infiltrante con 81,8 %. Treinta pacientes fueron receptor estrogénico positivo (68,2 %). En 3 pacientes no pudo ser determinado. El Her 2-Neu resultó positivo en 13 pacientes (29,5 %). En 3 pacientes no pudo ser determinado. En 32 pacientes el grado nuclear fue de I o II (72,7 %). En las 12 pacientes restantes el tumor presentaba un grado nuclear de III. Exactamente en la mitad de los pacientes se determinó presencia de invasión linfovascular. La mediana en el número de ganglios centinelas removidos fue de 1,9 (rango 1-5). En cuanto al número de ganglios centinelas positivos, la mediana fue de 1,4 (rango 1-3). La mediana en cuanto al número de ganglios linfáticos obtenidos en la disección axilar fue de 14,5 (rango 6-23). Cuando se identificaron en la

disección axilar subsecuente a la BGC positiva, aquellos pacientes con ganglios linfáticos adicionales metastáticos (22 de los 44 pacientes del estudio), la mediana en el número de ganglios adicionales metastáticos (ganglios no centinelas positivos), fue de 3,2 (rango 1-10).

CORRELACIÓN ENTRE LOS FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS Y GANGLIOS NO CENTINELAS METASTÁSICOS EN LA DISECCIÓN AXILAR

Se estableció la correlación estadística entre los factores clínico-patológicos estudiados y la presencia de afectación metastásica en los ganglios no centinelas en las 44 pacientes con BGC positiva. En el análisis univariable (Cuadro 1) se demostró que el grado nuclear III, la presencia de invasión linfovascular y el número de ganglios centinelas positivos (2 o más), guardan relación estadísticamente significativa ($P < 0,05$) con la presencia de afectación metastásica en la disección axilar subsecuente (ganglios no centinelas positivos). En las 12 pacientes con grado nuclear III, 10 se asociaron con disección axilar positiva. De las 22 pacientes con presencia de invasión linfovascular, 18 presentaron ganglios no centinelas metastáticos en contraste con solo 4 de las 22 pacientes que no presentaron invasión linfovascular. La obtención de más de un ganglio centinela positivo se asocia a una mayor probabilidad de enfermedad residual axilar. No se encontró relación significativa entre el tamaño tumoral (menos de 2 cm vs. más de 2 cm) y enfermedad residual metastásica en la axila. Solo 2 pacientes presentaron tumores iguales o menores a 1 cm. Un tumor de 1 cm y el otro de 0,8 cm (T1 b). Este se asoció a invasión linfovascular y se encontró 1 ganglio centinela positivo de uno removido y 2 ganglios adicionales positivos (ganglios no centinelas positivos) en la disección axilar. En solo 6 de las 44 pacientes se encontró ganglio centinela positivo por micro metástasis bajo las

condiciones de análisis convencional del mismo en nuestro centro, ya anteriormente expuesto. De estas, en una paciente hubo enfermedad residual axilar. Esta paciente presentó 2 ganglios centinelas con micro metástasis, en un tumor de 2,3 cm y con invasión linfovascular presente.

Cuando se sometieron todos los factores a análisis multivariable, el único factor que resultó estadísticamente significativo como predictores independiente de metástasis en ganglios no centinelas fue la invasión linfovascular ($P = 0,01$) (Cuadro 2).

DISCUSIÓN

La BGC es aceptada ampliamente hoy día como método para establecer el estado axilar. La reunión de consenso venezolana sobre ganglio centinela recomienda la disección axilar en caso de BGC positiva⁽¹⁶⁾. Cuando el ganglio centinela es positivo existe un riesgo establecido de 10 % a 40 % de dejar enfermedad residual en la axila⁽¹²⁾. En nuestro estudio 50 % de las pacientes tenían enfermedad adicional en la axila. Completar la disección axilar tendría efectos positivos sobre el control regional de la enfermedad y redefiniría el pronóstico del paciente en base al número total de ganglios afectados, con efecto adicional marginal sobre la sobrevida global⁽¹⁷⁾. Sin embargo, ya desde comienzos de la década de 2000 algunos grupos han planteado el concepto de que el papel principal de la BGC es el de estadificación, y que el hallazgo de BGC positiva es suficiente para decidir el implemento de la terapia sistémica con quimioterapia. Completar la disección axilar en este contexto no ha demostrado en forma contundente que tenga impacto en la sobrevida global. El control regional de la enfermedad puede ser establecido si el ganglio centinela es el único ganglio afectado y que en caso contrario, la terapia sistémica con quimioterapia y la radioterapia pueden controlar efectivamente la enfermedad residual en axila⁽¹⁸⁾. Esta

Cuadro 1. Correlación entre los factores clínico-patológicos y ganglios no centinelas (GNC) metastásicos en la disección axilar. Análisis univariable

Variables	N=44 %	Pacientes con GNC Positivos	Análisis univariable Valores de P
Edad (años)			P = 0,361
<50	19	8 (36,4)	
>50	25	14 (63,6)	
Tamaño tumoral			P = 0,361
<2 cm	19	8 (36,4)	
>2 cm	25	14 (63,6)	
Histología			P = 1,000
Ductal	36	18 (81,8)	
Lobulillar	6	3 (13,6)	
Ducto lobulillar	2	1 (4,5)	
Receptor estrogénico			P = 0,249
Positivo	30	13 (65)	
Negativo	11	7 (35)	
Desconocido	3		
Her 2 Neu			P = 0,074
Positivo	13	9 (45)	
Negativo	28	11 (55)	
Desconocido	3		
Grado nuclear			P = 0,007
I-II	32	12 (54,5)	
III	12	10 (45,5)	
Infiltración linfovascular			P = 0,001
Presente	22	18 (81,8)	
Ausente	22	4 (18,2)	
N de ganlios centinelas			P = 0,531
Solo uno	16	7 (31,8%)	
Dos o, más	28	15 (68,2%)	
N de ganglios centinelas pos			P = 0,03
Solo uno	27	10 (45,5)	
Dos o más	17	12 (54,5)	
Tamaño de la Mt en el GC			P = 0,079
Micro metástasis	6	1 (4,5)	
Macro metástasis	38	21 (95,5)	
Extensión extra nodal			P = 0,294
Presente	4	3 (13,6)	
Ausente	40	19 (86,4)	

P<0,05 se consideró estadísticamente significativo.

controversia sigue vigente en la actualidad. Para ayudar en la toma de decisiones sobre la necesidad o no de completar la disección axilar en pacientes

con BGC positiva se pueden identificar dos estrategias básicas. La primera es tratar de establecer con cierto margen de seguridad la

Cuadro 2. Razones de probabilidad obtenidas por regresión logística dicotómica usando como variable de clasificación la disección axilar. Factores independientes de ganglios no centinelas metastásicos (análisis multivariable)

Variables	OR	IC – 95 %		P
		Inferior	Superior	
Edad	1,0	0,0	19,7	0,992
Tamaño del tumor	0,3	0,0	6,3	0,470
Histología	2,3	0,2	19,9	0,752
Receptor estrogénico	0,6	0,0	5,1	0,793
her-2-neu	12,9	0,3	33,7	0,190
Grado nuclear	0,4	0,0	10,5	0,552
Infiltración linfovascular	6,9	1,3	22,7	0,01
Ganglio centinelas	20,1	0,2	49,9	0,199
Ganglio centinelas positivos	0,0	0,0	1,8	0,093
Tamaño de la MT	0,1	0,0	7,4	0,281
Extensión extranodal	5,5	0,5	16,9	0,096

Prueba de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2 = 23,926$

Valor de P < 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

OR: Odds ratio

IC-95 %: Intervalo de confianza al 95 % de la OR

probabilidad de encontrar enfermedad metastásica en los ganglios no centinelas. La segunda es que existe evidencia de que la quimioterapia y la radioterapia que la paciente recibiría por su enfermedad, efectivamente pueden controlar la enfermedad en los ganglios no centinelas ⁽¹²⁾. Nuestro estudio se centra sobre la primera estrategia. Existen factores clínico-patológicos que se asocian a enfermedad adicional axilar en caso de BGC positiva. Como predictores independientes de metástasis en ganglios no centinelas, la presencia de invasión linfovascular, el tamaño tumoral de más de 2 cm y la presencia de macro metástasis en el ganglio centinela (> 2 mm) se asocian a un riesgo relativo de 3,7, 4,1 y 6 respectivamente, de enfermedad residual axilar luego de BGC positiva ⁽¹⁴⁾. En nuestro estudio 3 factores fueron estadísticamente significativos en el análisis univariable para predecir el estado de los ganglios no centinelas: el grado nuclear III, la presencia de invasión

linfovascular y el número de ganglios centinelas positivos (2 o más). Sin embargo, como predictores independiente (análisis multivariable), solo la presencia de invasión linfovascular permaneció estadísticamente significativa. De las 22 pacientes con presencia de invasión linfovascular, 18 presentaron ganglios no centinelas metastásicos en contraste con solo 4 de las 22 pacientes sin la misma. No encontramos ningún estudio que relacione en forma aislada el grado nuclear y el número de ganglios centinelas positivos a la presencia de ganglios no centinelas positivos. Llama la atención la poca significancia estadística del tamaño tumoral que no resultó vinculante, ni siquiera en el análisis univariable. Weisery col., encontraron que un tamaño tumoral menor o igual a 1 cm se correlacionaba con una menor presencia de ganglios no centinelas positivos ⁽¹⁹⁾. En la mayoría de los grandes estudios un tamaño tumoral mayor de 2 cm es predictor independiente de ganglios

no centinelas positivos^(10,13,14). De las 44 pacientes con BGC positiva, 19 tenían tumores menores de 2 cm y 25 tumores mayores de 2 cm. La mediana en el tamaño tumoral fue de 2,5 cm (rango 0,8-4,5). La dicotomización de los datos en menos o más de 2 cm no pudo establecer ninguna relación significativa con ganglios no centinelas positivos. El haber ubicado la dicotomización en menos o más de 1 cm probablemente no hubiese arrojado cambios en los resultados pues solo 2 pacientes presentaron tumores iguales o menores a 1 cm. Un tumor de 1 cm sin ganglios no centinelas positivos y el otro de 0,8 cm (T1 b), que se asoció a invasión linfovascular y en el que se encontraron 2 ganglios no centinelas metastásicos en la disección axilar. Apenas 6 de las 44 pacientes en la serie, presentaron ganglio centinela positivo para micro metástasis. Una de estas 6 presentó enfermedad residual en la disección axilar. Se asoció a un tumor de 2,3 cm con invasión linfovascular. En nuestro estudio, la cantidad tan pequeña de BGC positiva para micro metástasis no permitió establecer conclusión alguna. El haber utilizado inmunohistoquímica en los casos de ganglios centinelas negativos con hematoxilina-eosina probablemente hubiese detectado un mayor número de micro metástasis y podría haber detectado casos con células tumorales aisladas, inexistentes en nuestra serie. La conducta frente a un ganglio centinela con micro metástasis sigue siendo un tema de controversia. Cserni y col., encontraron 20 % de metástasis adicionales en ganglios no centinelas en presencia de micro metástasis en la BGC⁽²⁰⁾. La reunión de consenso venezolana sobre ganglio centinela deja la decisión a juicio de cada grupo tratante, sin embargo, menciona que la ASCO recomienda la disección axilar⁽¹⁶⁾. La mayoría de los cirujanos actualmente no lleva a cabo una disección axilar en presencia de células tumorales aisladas⁽¹²⁾, aunque esta definición y la conducta a seguir están actualmente en evolución. Van Deurzen y col., en un estudio de revisión de varias series, encontraron que en presencia de ganglio centinela

con células tumorales aisladas el porcentaje de afectación en los ganglios no centinelas tenía un promedio de 12,3 %. Sorprendentemente 64 % eran macro metástasis. Sugieren que si la paciente no va a recibir terapia adyuvante sistémica se le someta a disección axilar⁽²¹⁾. Más práctico que analizar cada uno de los factores por separado para determinar la presencia de ganglios no centinelas positivos es agrupar los factores predictores independientes para tratar de establecer un punto de corte que permita una aproximación al estado del resto de la axila cuando la BGC es positiva. Weiser y col., establecieron que pacientes con tumores iguales o menores a 1 cm, sin invasión linfovascular y con micro metástasis en el ganglio centinela, tenían un muy bajo riesgo de ganglios no centinelas positivos y que por tanto podrían no requerir de disección axilar⁽¹⁹⁾. El MD Anderson Cancer Center desarrolló un sistema de valores (*scoring system*) a partir de un estudio en el que los factores clínico-patológicos predictores independientes que encontraron (tamaño tumoral de más de 2 cm, invasión linfovascular, tamaño de la metástasis en el ganglio centinela mayor de 2 mm y número de ganglios centinelas extraídos mayor o igual a 3) eran colocados en un sistema estadístico matemático que asigna valores de -2 hasta 4. La predicción de la presencia de ganglios no centinelas positivos es fácil en los extremos. En el nivel de -2 se agrupan los tumores menores de 2 cm, sin invasión linfovascular, con micro metástasis y 3 o más ganglios centinelas extraídos. En este grupo la probabilidad de encontrar ganglios no centinelas positivos se acerca a cero. En el nivel 4 se agrupan los tumores mayores de 2 cm, con invasión linfovascular, macro metástasis y con menos de 3 ganglios centinelas obtenidos. En este grupo la probabilidad de hallar ganglios no centinelas positivos se acerca a 100 %⁽¹⁴⁾. Estos 2 niveles agrupaban apenas un tercio de los pacientes con BGC positiva y en los grupos intermedios la predicción de los ganglios no centinelas positivos no es certera. En el *Memorial*

Sloan Kettering Cancer Center, Van Zee y col., desarrollaron a partir de todos los factores incluidos en nuestro estudio otro modelo estadístico matemático llamado nomograma, en el que el resultado final es un porcentaje de estimación de la afectación en los ganglios no centinelas en caso de BGC positiva. Los datos de cada paciente en particular pueden ser incluidos en una tabla de cálculo disponible a través de la página web www.mskcc.org. El resultado es una probabilidad expresada en porcentajes, pero no establece una conducta a seguir⁽¹³⁾. En el NSABP-B32⁽¹⁰⁾, dentro de los diferentes objetivos del estudio estuvo analizar los factores clínico-patológicos asociados a ganglios no centinelas positivos. Igualmente el tamaño tumoral, la presencia de invasión linfovascular y la macro metástasis en el ganglio centinela fueron predictores independientes. No se consideró ningún punto de corte en particular para el tamaño tumoral pues se le consideró una variable continua (mayor tamaño, mayor afectación).

En cuanto a la segunda estrategia para omitir la disección axilar en caso de BGC positiva se ha considerado que la quimioterapia y la radioterapia pueden controlar la enfermedad axilar remanente⁽¹²⁾. Los campos tangenciales de radioterapia externa utilizados en cirugía preservadora de la mama abarcan entre un tercio y dos tercios de la axila, es decir, los niveles I y II de Berg⁽²²⁾. El estudio AMAROS (*The after mapping of the axilla: Radiotherapy or surgery*), es un estudio fase III de la EORTC (Organización Europea para la investigación y el tratamiento del cáncer), aún activo, que arrojará conclusiones sobre el control de la radioterapia sobre la axila luego de BGC positiva. En el estudio MIRROR casi 2 600 pacientes con tumores de características biológicas favorables, sin indicación de adyuvancia sistémica con quimioterapia, con ganglios centinelas negativos pN0, células tumorales aisladas pN0(i+) o positivos para micro metástasis pN1mi, fueron separados en forma aleatoria para solo ganglio centinela, completar la

disección axilar o radioterapia a la axila. En este estudio omitir la disección axilar o la radioterapia a la axila en pacientes con BGC positiva para micro metástasis resultó en una mayor tasa de recaída axilar a los 5 años⁽²³⁾. En el ACOSOG Z0011, gemelo del Z0010, las pacientes sometidas a cirugía preservadora con tumores T1 y T2, con BGC positiva que ya tenían indicaciones de radioterapia por su cirugía preservadora y que recibieron terapia sistémica con quimioterapia, fueron divididas en forma aleatoria a un grupo de disección axilar y otro de observación. A pesar de ser cerrado por falta de reclutamiento, en la plenaria de ASCO de 2010, Giugliano A y col., presentaron los resultados de las pacientes que habían sido incluidas. Concluyeron que existía una “tendencia estadísticamente significativa” en los resultados que sugería que la disección axilar no tenía impacto clínico favorable en pacientes con enfermedad ganglionar limitada⁽²³⁾. A nuestro criterio son resultados basados en un estudio que, a pesar de ser fase III fue cerrado prematuramente, no ha tenido un seguimiento a largo plazo, no cuenta con una cantidad suficiente de pacientes (aproximadamente 450 en cada brazo) y que se deben establecer otros estudios de estructura similar, antes de establecer conclusiones definitivas.

En conclusión, en nuestro estudio la presencia de enfermedad residual en la axila en los casos de BGC positiva es considerable (50 %). El grado nuclear III, la invasión linfovascular y el número de ganglios centinelas metastásicos (2 o más) se pueden asociar a la presencia de ganglios no centinelas positivos en la disección axilar cuando el ganglio centinela es positivo. Sin embargo, el único factor predictor independiente es la presencia de invasión linfovascular. Esta aumenta significativamente el riesgo de enfermedad axilar residual luego de BGC positiva. No pudimos determinar ningún grupo de factores que establecieran un punto de corte que ayudara a predecir un bajo riesgo de afectación en los ganglios no centinelas y por tanto poder omitir la disección axilar. Basados

en nuestros resultados y a pesar de la evidencia analizada de que la quimioterapia y la radioterapia pudieran controlar la enfermedad residual axilar de pequeño volumen, toda paciente con BGC positiva, incluyendo la presencia de micro metástasis, debe ser sometida a disección axilar para redefinir su pronóstico en base al número total de ganglios axilares comprometidos y

fundamentalmente para asegurar el control regional de la enfermedad. Cualquier conducta diferente debe ser producto del juicio clínico aplicado a cada caso en particular. Se deberán hacer los correctivos necesarios para optimizar el análisis histopatológico del ganglio centinela al añadir inmunohistoquímica.

REFERENCIAS

1. Carter CL, Allen C, Henson DC. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24 740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;(63):181-187.
2. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;(39):456-466.
3. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intra-operative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;(127):392-399.
4. Giugliano AE, Kirgan DM, Guenther JM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;(220):391-398.
5. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998;(339):941-946.
6. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, 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):7703-7720.
7. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillaries dissection in breast cancer. *New Engl J Med*. 2003;349(6):546-553.
8. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Sentinel node biopsy versus standard axillaries treatment: Results of the randomized multicenter. The ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):599-609.
9. Gill PG. Sentinel lymph node biopsy versus axillaries clearance in operable breast cancer. The RACS SNAC trial: A Multicenter randomized trial of the Royal Australian College of Surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2004;(11):216-221.
10. Krag D, Anderson S, Julian T, Brown A, Harlow S, Constantino J, et al. Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillaries dissection in clinically node negative breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010;28:18S(Suppl) abstr LBA505).
11. Martirene E, Higuerey J, Rodríguez J, Rodríguez D, Paredes R, Betancourt L. Detección del ganglio centinela en cáncer de mama. Experiencia inicial en el Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti". *Rev Venez Oncol*. 2001;14(1):2-15.
12. Kuerer H, Newman L. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for breast cancer: Developments and resolving controversies. *J Clin Oncol*. 2005;(23):1689-1705.
13. Van Zee K, Manaseeh DM, Bevilacqua J, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastasis in breast cancer patients with positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003;(10):1140-1151.
14. Hwang R, Krishnamurthy S, Hunt K, Mirza N, Ames FC, Feig B, et al. Clinic pathologic factors predicting

- involvement of none sentinel axillaries nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003;(10):248-325.
15. Breast. En: American Joint Committee on Cancer. *AJCC Staging Manual*. 6ª edición. Nueva York, NY; Springer: 2002.p.171-180.
 16. Hernández G, Contreras A, Betancourt L, Acosta V, Pérez BR, Gómez A, et al. Reunión de Consenso. Ganglio centinela en cáncer de mama. *Rev Venez Oncol*. 2010;22(2):133-141.
 17. Morrow M. Is Axillaries dissection necessary after positive sentinel node biopsy? Yes or not. *Ann Surg Oncol*. 2001;8 (9Suppl):74-76.
 18. Giugliano A. Current status of sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(9Suppl):52-55.
 19. Weiser M, Montgomery L, Tan L, Susnik B, Leung DY, Borgen PI, et al. Lymphovascular invasion enhances the prediction of non sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(2):145-149.
 20. Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A. Metanálisis of none sentinel nodes metastases associated with micro metastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg*. 2004;91(10):1241-1242.
 21. Van Deurzen CH, de Boer M, Monnikhof EM, van der Wall E, van Diest PJ. Non sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(22):1574-1580.
 22. Tjan-Heijnen V, Pepels M, Boer M, Borm G. Impact of omission of completion axillaries lymph node dissection or axillaries radiotherapy in breast cancer patients with micro metastasis or isolated tumor cells in the sentinel lymph node: Results from the MIRROR study. *J Clin Oncol*. 2009;27(Suppl 17)(S18).
 23. Giugliano A, Call L, Beitsch P, Whitworth P, Morrow M, Blumencranz A, et al. ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillaries node dissection in women with clinical T1-2 No Mo breast cancer, who have a positive sentinel node. *J Clin Oncol*. 2010;28(Suppl 18):CRA506ASCO.