

FACTORES PREDICTIVOS DE METÁSTASIS GANGLIONARES AXILARES EN CÁNCER DE MAMA MENOR DE 2 CENTÍMETROS

ALÍ JOSUÉ GODOY BRICEÑO¹, LUÍS BETANCOURT¹, DAVID PARADA², SERGIO OSORIO MORALES³

¹SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. LUIS RAZETTI". ²HOSPITAL VARGAS DE CARACAS. ³UNIVERSIDAD DEL ZULIA. VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVOS: Demostrar que existen factores clínico-patológicos para predecir metástasis ganglionares axilares en tumores de mama de más o menos 20 mm, de diámetro y también que la disección axilar es un procedimiento innecesario en la mayoría de estas pacientes, que puede omitirse con seguridad en aquellas pacientes con factores pronósticos favorables. **MÉTODOS:** Se realiza un estudio retrospectivo, revisándose los reportes macroscópicos, microscópicos, e inmunohistoquímica en los bloques celulares de pacientes con carcinoma mamario de tamaño hasta 20 mm tratadas en el Instituto Oncológico "Dr. Luis Razzetti", entre enero 2000 y diciembre de 2003, determinándose factores que influyen en la aparición de metástasis axilares, realizándose análisis de uni y multivariados. **RESULTADOS:** El trabajo consistió en una población de 121 pacientes, con una edad media de 57 años, 50 (41,32 %) que presentaron metástasis ganglionar axilar; los factores que se relacionaron con ganglios axilares positivos en el análisis de univariados fueron: grado histológico y nuclear, invasión linfovascular, índice mitótico elevado y tumores aneuploides ($P < 0,05$). En el análisis de multivariados, la invasión linfovascular y el índice mitótico, elevado y la aneuploidía fueron los factores independientes para predecir metástasis axilar ($P < 0,001$). **CONCLUSIONES:** La invasión linfovascular es el principal factor predictivo de metástasis ganglionar axilar en cáncer de mama clasificado como T1, esto combinado con otros factores como índice mitótico y ploidía tumoral, nos pueden indicar a que pacientes se les puede omitir con seguridad la disección axilar y evitar así las complicaciones.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, metástasis, ganglios, axila, pronóstico

SUMMARY

OBJECTIVES: To identify and study that existing pathologically factors and clinical predict nodal metastases axillaries in mammary tumors with diameter size more and minor of 20 mm, so demonstrated in the axillaries dissection is an unnecessary procedure in most of these patients, and can omit with surely in patients with favorable predictive factors. **METHODS:** We realize a retrospective study, review the macroscopic and microscopic reports, and the immunohistochemistry in the cellular blocks of patients with breast carcinoma with size until 20 mm treated in the Oncology Institute "Dr. Luis Razzetti", between January and December of 2000 - 2003, determining factors that influence in the appearance of lymph nodes axillaries positives, making unvaried and multivariate analysis. **RESULTS:** These work consisted in the studied of 121 patients with mean age 57 years, 50 (41,32 %) presented axillaries disease nodes metastases; the factors that were related to positive lymph nodes in the unavaiable analysis were: histological and nuclear grade, linfovascular invasion, mitotic index high, aneuploid tumors ($P < 0,05$). In the multivariate analysis, the linfovascular invasion, mitotic indices elevated and aneuploid tumors were independent factors to predict the axillaries metastases ($P < 0,001$). **CONCLUSIONS:** The linfovascular invasion is main predictive factor of axillaries lymph node positive in the breast cancer stratified how T1, these situation and combined with other factors like mitotic indices and tumor ploidy, can indicate to us that patient them the axillaries dissection can be omitted surely to diminish the complications.

KEY WORDS: Cancer, breast, lymph nodes, metastases, axillaries, prognosis.

Recibido: 12/12/2006 Revisado: 05/01/2007
Aceptado para publicación: 11/01/2007

Correspondencia: Dr. Alí Godoy. Instituto de Oncología "Dr. Luis Razzetti".
San José. Cotiza. E-mail: alicolgel@cantv.net

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de mama continúa siendo una causa importante de mortalidad en las mujeres del mundo occidental. En Venezuela la incidencia de esta enfermedad va en ascenso. En los últimos años el desarrollo de mejores técnicas diagnósticas, con su amplia aplicación, así como una mayor información a las mujeres, ha logrado en los países del primer mundo un incremento evidente en el diagnóstico precoz de la enfermedad, lo que se ha traducido en una mejoría significativa en los resultados del tratamiento. Diversos estudios en años recientes han puesto en duda el valor de la disección axilar en pacientes con tumores pequeños con axila clínicamente negativa, principalmente en tumores menores de 2 cm, donde la tasa reportada de metástasis axilar varía entre 4 % y 31 %⁽¹⁻⁵⁾.

La técnica del ganglio centinela en cáncer de mama descrita por Giuliano a principio de los noventa, ha sido utilizada para evaluar el estado de los ganglios axilares en pacientes sin enfermedad clínica, el cual puede ser identificado en 94 % a 98 % de las axilas, con valores predictivos por encima del 95 %⁽⁶⁻¹⁰⁾.

La disección axilar es un procedimiento que requiere ser realizado en quirófano, es laborioso, con un tiempo operatorio significativo y una tasa de morbilidad elevada, con incremento subsiguiente de los costos, aunado al hecho de que cada día se presentan a las consultas oncológicas pacientes con tumores de menor tamaño y enfermedad precoz, que en su mayoría no ameritan este procedimiento. El valor terapéutico de la disección axilar es controversial, evidenciándose en estudios que no existen ventajas significativas en la sobrevida global cuando la disección axilar se realiza electivamente, o de forma diferida si se evidencia posteriormente enfermedad, sugiriendo que esta puede ser omitida con seguridad en pacientes

sin evidencia macroscópica de enfermedad^(2,11-16). El tratamiento quirúrgico convencional del carcinoma mamario fue por años la mastectomía radical clásica de Halsted – Meyer con sus modificaciones (Patey, Madden), hasta la publicación de los trabajos realizados por Fisher en Estados Unidos, y Veronesi en Italia cuando emergen los beneficios de la cirugía preservadora en el tratamiento del cáncer de la mama en etapas tempranas, imponiéndose como modalidad de elección, manteniéndose la práctica de la disección axilar de los niveles I y II⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Como se señaló anteriormente, trabajos de los años noventa cuestionan el beneficio de la disección axilar en pacientes con axilas clínicamente negativas para enfermedad metastásica, manteniéndose únicamente como valor pronóstico, alegándose que casi todas las pacientes son candidatas a tratamiento sistémico cuando el tamaño tumoral es mayor o igual a 1 cm, y que tumores menores a 1 cm tienen una posibilidad de diseminación metastásica axilar muy baja, por lo que la presencia de metástasis ganglionares axilares como indicador de tratamiento sistémico pierde fundamento.

El propósito en el presente estudio es intentar identificar factores tumorales, clínicos, patológicos, e inmunohistoquímicos capaces de predecir con seguridad la posibilidad de metástasis ganglionares axilares en tumores pequeños de la mama, y por lo tanto servir de guía al cirujano para decidir realizar u omitir con criterios objetivos la disección axilar. En este estudio se identificará de forma retrospectiva, y por estudio de bloques de parafina y/o láminas (patología e inmunohistoquímica), los factores tumorales asociados a bajo riesgo de diseminación axilar.

OBJETIVOS GENERALES

1. Demostrar que existen factores clínico patológicos capaces de predecir metástasis ganglionares axilares en cánceres mamarios

con tamaño menor o igual a 20 mm.

2. Demostrar que la disección axilar es un procedimiento innecesario en la mayoría de estos pacientes.

ESPECÍFICOS

1. Demostrar que es posible omitir con seguridad la disección axilar en pacientes con tumores menores de 20 mm y factores clínicos patológicos e inmunohistoquímicos favorables.
2. Demostrar que el valor predictivo de la combinación de factores favorables para predecir escasa posibilidad de metástasis axilares es comparable al método del ganglio centinela.
3. Demostrar que las pacientes con factores desfavorables que predicen metástasis axilares son candidatas a la disección axilar electiva.

HIPÓTESIS

La posibilidad de metástasis axilar es en pacientes con carcinoma de la mama menor o iguales a 20 mm, y factores clínicos, patológicos e inmunohistoquímicos favorables es baja. Variable independiente: presencia o no de metástasis ganglionares axilares. Variables dependientes: tamaño tumoral menor o igual a 20 mm, factores patológicos e inmunohistoquímicos favorables.

Las pacientes con carcinoma de mama cuyos tumores miden 20 mm o menos con factores clínicos, patológicos e inmunohistoquímicos favorables pudieran omitírseles la disección axilar electiva. Variable independiente: omisión de la disección axilar. Variables dependientes: tamaño tumoral menor o igual a 20 mm y factores patológicos e inmunohistoquímicos favorables.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, para lo cual se revisaron los reportes macroscópico, microscópico y de inmunohistoquímica, así como los bloques celulares y láminas de todas las pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama en el Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti" de Caracas entre enero de 2000 y diciembre de 2003, los criterios de inclusión son: 1. Diagnóstico de carcinoma de mama; 2. Sexo femenino; 3. Tumores de 20 mm o menos en su tamaño mayor (determinado en la pieza operatoria); 4. Pacientes tratadas primariamente con cirugía que incluya resección mamaria (mastectomía preservadora) más disección axilar electiva o detección del ganglio centinela. Se excluyen: 1. Recaídas locales; 2. Pacientes tratadas primariamente con otro método terapéutico distinto a la cirugía (radioterapia, quimioterapia u otros), 3. Otro primario distinto a la mama con enfermedad axilar, 4. Estadios IV, 5. Carcinoma *in situ*, 6. Variedades histológicas no epiteliales o tumores de presentación excepcional, 7. Tumores multicéntricos. Los parámetros a evaluar son: edad (menores a 50 años o mayores o iguales a 50 años); tamaño tumoral: T1a \leq menor o igual a 5 mm, T1b entre 6 mm y 10 mm y T1c entre 11 mm y 20 mm; grado histológico según la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson (SBR); grado nuclear; invasión vascular y linfática (ILV); índice mitótico (bajo o elevado); receptores hormonales estrogénicos y de progesterona (comparando la positividad con la negatividad de los mismos determinada por inmunohistoquímica); ploidía tumoral (aneuploide o diploide) Ki-67 como índice de proliferación celular tumoral (baja menor a 40 %, alta mayor o igual a 40 %; y Her-2/neu (c-erbB2). La información de todos los factores se ordenará y tabulará en hojas de cálculo del programa Excel versión 7.0 del Microsoft® para Windows XP profesional. Se determinará

el valor de cada factor en la aparición de metástasis axilares por análisis de univariable a través del Chi cuadrado (prueba de Pearson) y la prueba exacta de Fisher, y posteriormente se realizará una evaluación de múltiples variables con el método de regresión logística, para determinar el valor independiente significativo y el riesgo relativo de metástasis ganglionar axilar. Se considera que una variable es significativa desde el punto de vista estadístico si $P < 0,05$.

RESULTADOS

El presente estudio incluye 225 pacientes con tumores menores o iguales a 20 mm, 114 no cumplieron los criterios de inclusión: 34 recibieron quimioterapia neoadyuvante, 38 eran carcinomas *in situ*, 7 se presentaron como recaída local, 6 eran estadios IV, 5 eran tumores no epiteliales, en 2 pacientes no se realizó disección axilar, 2 eran multicéntricos, y en 10 no estuvo disponible el bloque o las láminas para practicar inmunohistoquímica. En 121 pacientes se cumplieron con los criterios de inclusión, todas del sexo femenino, la edad mínima fue de 32 años, una máxima de 78 años, con media de 57 años, un promedio de 53,53 % cincuenta pacientes (41,32 %) menores de 50 años y 71 (58,68 %) de 50 o más años, las metástasis axilares se presentaron en el 40 % ($n = 20$) y 42,25 % ($n = 30$) respectivamente ($P = 0,971$). 93 pacientes (76,85 %) se sometieron a cirugía preservadora, 25 (20,66 %) a mastectomía radical modificada tipo Madden, y 3 (2,47 %) a mastectomía con conservación de piel. En 99 pacientes (81,81 %) la axila era N0 desde el punto de vista clínico, 15 (12,39 %) N1 y 7 (5,78 %) N2, 111 se sometieron a disección axilar, 24 a la técnica del ganglio centinela, 10 de las cuales este fue el único procedimiento realizado en la axila. Se obtuvieron un total de 1 656 ganglios, 1 624 a través de disección axilar y 32 por la técnica del ganglio centinela, un

promedio de 14,63 % en cada disección axilar y de 1,33 % en los ganglios centinelas. Resultaron positivos un total de 200 ganglios, 6 de los cuales eran centinelas, 50 pacientes (41,32 %) resultaron con metástasis ganglionares.

El tamaño tumoral varió desde 1 mm (microinvasivo) hasta 20 mm, con una media de 15 mm, y un promedio de 14,59 mm 1 (0,82 %) presentó microinvasión, en 5 (4,13 %) el tamaño tumoral varió de 2 mm a 5 mm (T1a), 28 (23,14 %) de 6 mm a 10 mm, (T1b), y 87 (71,90 %) entre 11 mm y 20 mm, la presencia de metástasis ganglionares fue del 38,23 % (13/34) para los tumores hasta 10 mm, y de 42,52 % (37/87) para los tumores mayores de 10 mm ($P = 0,271$).

102 pacientes presentaron carcinoma ductal infiltrante (84,29 %), y 17 (14,04 %) carcinoma lobulillar, con un porcentaje de metástasis axilar de 40,19 % y 41,17 % ($P = 0,235$) respectivamente, lo cual no representa una diferencia estadísticamente significativa.

Respecto a los grados histológicos y nuclear y su relación con metástasis ganglionar axilar, se destaca que existe una diferencia estadísticamente significativa en el grado histológico entre I y III 33,33 % y 45,94 % respectivamente ($P = 0,0464$), y grado nuclear I en el 27,77 % y III 48,57 % ($P = 0,0415$).

La invasión linfovascular (ILV) es uno de los factores mayormente relacionados de forma individual con metástasis ganglionar de la axila, en 70 (57,85 %) pacientes estuvo ausente y el porcentaje de metástasis fue de 11,42 %, muy inferior a la presentada en las 51 pacientes con positividad para ILV y que fue del 82,35 % lo cual es estadísticamente significativo ($P < 0,0001$).

El índice mitótico (IM) bajo estuvo presente en 86 (71,07 %) pacientes, y elevado fue en 35 pacientes (28,92 %), con un porcentaje de metástasis significativamente mayor en el segundo grupo con 71,42 % contra 20,06 % ($P < 0,0001$).

En los factores determinados por inmunohistoquímica, tenemos que los receptores estrogénicos se manifestaron en 74 (61,15 %) de los tumores con una tasa de metástasis axilar del 41,89 %, y 47 (38,84 %) fueron negativos con un porcentaje de metástasis de 40,42 % ($P = 0,873$), no existiendo diferencia estadísticamente significativa. Los receptores de progesterona presentaron un comportamiento similar con una tasa de metástasis ganglionar axilar de 43,24 % y 38,29 % ($P = 0,701$) para la positividad y negatividad respectivamente.

Los tumores aneuploides presentaron una tasa significativamente mayor de metástasis ($P < 0,0001$) que los tumores diploides 84 % (21 de 25) y 30,20 % (29 de 96) respectivamente.

El Ki-67 como marcador de proliferación celular y expresión de fase S se manifestó alto en 46 (38,01 %) pacientes con una tasa de afectación axilar en 20 (43,47 %), y se reportó bajo o moderado en 75 (61,98 %) mujeres, con una tasa de metástasis axilar en 30 (40 %), no observándose diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,161$) en lo que respecta a la afectación ganglionar axilar.

El c-erbB2 (Her-2/neu) se evidenció en 58 (47,93 %) de las muestras tumorales con un 36,2 % de metástasis axilar, y fue negativo en 63 (52,06 %) con una tasa de metástasis ganglionar axilar del 46,03 %, sin diferencia significativa desde el punto de vista estadístico ($P = 0,415$). Si incluimos aquellas pacientes con sobreexpresión del c-erbB2 (porcentaje de células que marcan mayor o igual a 90 %), al igual que para predecir resistencia a las antraciclinas sólo 24 (19,83 %) pacientes manifestaron en el estudio inmunohistoquímico sobre expresión, con una tasa de afección de ganglios axilares del 43,24 %, no diferente estadísticamente al manifestado (42,96 %) por las 97 (80,16 %) pacientes ($P = 0,7651$) que no sobreexpresaron el c-erbB2. En el análisis estadístico de múltiples variables observamos que la invasión linfovascular, el índice mitótico

y los tumores aneuploides son factores predictivos significativos de metástasis ganglionar axilar ($P < 0,001$). Y el grado histológico, nuclear, o el tamaño tumoral en esta serie no demostraron ser factores independientes predictivos de presencia de enfermedad ganglionar axilar. El análisis de factores favorables para predecir ausencia de enfermedad metastásica axilar documentó 71 pacientes sin enfermedad axilar, de estos 57 (80,28 %) presentaban ILV ausente, IM bajo, y tumores diploides, además hay que destacar que sólo 3 pacientes (5,3 %) con ILV ausente, IM bajo y tumores diploides presentaron metástasis en la axila. Un total de 64 pacientes evidenciaron uno de estos tres factores adversos o la combinación de estos (ILV, IM elevado, tumores aneuploides) y tumores de mama menores o iguales a 20 mm, 47 de estas (73,4 %) presentaron metástasis ($P < 0,0001$). Cuando se presentó un factor desfavorable la tasa de metástasis fue de 61,29 % (19 /31), con dos factores asociados de 73,68 % (14 /19), y con los tres (ILV, IM elevado y tumores aneuploides) la tasa de afección axilar fue de 92,85 % (13/14) ($P < 0,01$), lo que demuestra la importancia clínica de estos factores.

Ahora si excluimos las pacientes que clínicamente presentan metástasis axilares e incluimos sólo los (N0) clínicos, tenemos 99 pacientes ganglios negativos desde el punto de vista clínico, 31 (31,31 %) de estas presentaron metástasis en el estudio histológico definitivo, los factores predictivos de metástasis en este grupo continúan siendo los mismos: Invasión linfovascular, índice mitótico elevado y tumores aneuploides.

DISCUSIÓN

La incidencia del carcinoma precoz de la mama y el carcinoma *in situ* está en ascenso, esto se debe a la utilización de métodos de diagnóstico en masa, principalmente la

mamografía, y al mejoramiento del nivel de información y educación de las mujeres. En los países del tercer mundo las cifras de cáncer de mama localmente avanzado continúan siendo preocupantes, ya que superan en el mejor de los casos el 30 %, en nuestro país cifras similares han sido reportadas. Los tumores de mama menores de 2 cm se presentan con una frecuencia cercana al 50 % en la literatura publicada, en nuestra serie ésta es del 12,87 %, con una incidencia de metástasis del 41,32 %, muy alta si se compara a la reportada por otros autores que varía entre 4 % y 31 %⁽¹⁻⁵⁾, situación que se explica por el hecho de que los tumores menores de 0,5 cm y algunos entre 0,5 cm y 1 cm se presentaron como motivo de consulta con enfermedad de la axila, esto también influye en que el tamaño tumoral no sea un factor predictivo importante de metástasis axilar como comentaremos más adelante.

La edad no demostró en nuestra serie tener influencia en la incidencia de metástasis axilares, siendo de 42,25 % y 40 % entre menores y mayores de 50 años respectivamente. Chadha y col.⁽³⁾ reportan una tasa de metástasis de 35 % y 21 % para pacientes menores o iguales a 60 años y mayores de 60 años respectivamente, cifras que en su serie de 263 mujeres con tumores malignos de mama T1 no fue estadísticamente significativa. Guarnieri y col.⁽¹¹⁾ tampoco encontraron que la edad fuese un factor determinante en la presencia de enfermedad axilar en paciente con T1, encontrando en su serie una tasa de 30 % para pacientes menores o iguales a 70 años, y de 27 % para pacientes mayores de 70 años. Gajdos y col.⁽¹⁷⁾ encontraron al dividir en cuatro grupos la población de mujeres con cáncer de mama menor de 2 cm, una tasa de metástasis axilar del 37 % para menores de 40 años, cuando se comparó con los otros grupos etarios entre 40-49 años, 50-59 años, 60-69 años y 70 o más años donde varió entre 18 % y 28 %, pero cuando se hizo el análisis de múltiples factores no tuvo

significancia estadística. Bader y col.⁽²³⁾ encontraron una tasa de metástasis axilar de 40,3 %, 27,3 % y 22,7 % respectivamente para pacientes menores de 45 años, entre 45 y 65 años, y mayores de 65 años respectivamente, estas diferencias no representaron diferencias significativas. Otros autores han obtenido resultados similares⁽²¹⁻²⁷⁾. Anan⁽²⁸⁾, sin embargo, obtuvo una tasa de 41 % de afectación de la axila en mujeres menores de 35 años, al compararla con una tasa que varió entre 15 % y 30 % en los grupos de 35 a 49 años, 50 a 64 años y mayores de 65 años, esta además se mantuvo como un factor significativo en el análisis de múltiples variables, esto podría explicarse por ser la población menor de 35 años un grupo aparte que se ha demostrado cursan con enfermedad más agresiva, el número total de pacientes de esta serie fue de 1 003, pero sólo 39 eran menores de 35 años.

El tamaño tumoral ha sido reportado de forma casi invariable como un factor predictivo significativo para presencia de enfermedad ganglionar axilar, cuando se comparan T1a, b y c. Barth⁽²⁾ observó que las pacientes con tumores T1a presentaron una tasa significativamente menor de metástasis axilar al compararlas a sus homónimas con tumores T1b y c. Chadha y col.⁽³⁾ encontraron al comparar tumores menores o iguales a 10 mm, con aquellos entre 11 mm y 20 mm, que el porcentaje de afección axilar fue de 15 % y 35 % respectivamente ($P = 0,001$) dato significativo que persistió al realizar un análisis de múltiples variables ($P = 0,0018$). Guarnieri⁽¹¹⁾ en una serie de 547 pacientes con tumores menores de 2 cm, al comparar T1a y b con T1c obtuvo cifras de enfermedad en axila del 21 % y 34 % respectivamente ($P < 0,005$), además se mantuvo como un factor independiente en el análisis de múltiples variables ($P = 0,04$). Gajdos⁽¹⁷⁾ en una serie de 634 pacientes dividió en tres grupos los pacientes encontrando tasas de enfermedad axilar de 8 % 15 % y 35 % respectivamente para T1a,b y c, lo cual fue estadísticamente significativo y se correspondió

como tal al correlacionar con el resto de las variables analizadas. Bader y col.⁽²³⁾ igualmente consiguieron que el tamaño tumoral entre 11 mm y 20 mm, presentó una tasa significativamente mayor de metástasis ganglionar axilar que aquellas mujeres con tumores de 10 mm o menos. Ron y col.⁽²⁴⁾ en una serie del *Tel Aviv Sourasky Medical Center* reportan una tasa de 0 %, 14,7 % y 34,2 % de metástasis axilar para T1a, b, y c respectivamente diferencias que fueron estadísticamente significativas, y que se correlacionaron con otras variables ($P = 0,0024$). Brenin⁽²⁹⁾ en una serie de 1 416 pacientes demostró que el tamaño tumoral era determinante en la tasa de metástasis axilar en pacientes con tumores menores de 20 mm, sus cifras fueron 11 %, 15 % y 29 % en T1a, b y c respectivamente y esta correlación persistió en el análisis de multivariantes. Otros autores han correlacionado al tamaño tumoral como factor predictivo de metástasis axilar^(27,28). Otras series han estudiado más detalladamente la relación entre el tamaño tumoral y la presencia de metástasis ganglionares axilares, al comparar sólo T1a con T1b, la serie del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* agrupó a 81 pacientes T1a y 166 T1b, con una tasa global de nódulos axilares positivos de 12,1 % y de 7,4 % y 14,55 % para T1a y b respectivamente, esto no representó ser significativo desde el punto de vista estadístico⁽⁵⁾. Mustafá y col.⁽²⁶⁾ demostraron que los tumores de 5 mm o menos tienen una incidencia menor de metástasis que aquellos entre 6 mm y 10 mm 11,3 % contra 17,3 % respectivamente ($P = 0,01$), pero este no se sostuvo como un factor independiente en el análisis de múltiples variables ($P = 0,3$), este estudio contó con una población mayor a 2 000 mujeres. Mincey⁽³⁰⁾ en cambio encontró en una serie de 50 pacientes T1a y 144 T1b, una tasa de 0 % y 11,3 % respectivamente de metástasis axilares, diferente a la de los autores anteriores, pero con un número significativamente menor de pacientes. La serie presentada tiene 34 pacientes con tumores menores o iguales a 10

mm y una tasa de enfermedad ganglionar axilar de 38,23 % (13/34), y de 42,53 % para T1c (37/87), lo cual no es diferente desde el punto de vista estadístico, sin embargo, hay que señalar que en nuestra serie coincide con la frecuencia de cáncer de mama por estadios en nuestra población, de las 6 mujeres con tumores T1a, 4 se presentaron con enfermedad axilar como motivo de consulta, y en todas fue demostrada histológicamente, por esta razón este subgrupo este no es un factor independiente de metástasis.

La histología fue predominantemente carcinoma ductal infiltrante con un 84,29 %, y lobulillar infiltrante en un 14,04 %, con una tasa de metástasis ganglionar axilar de 40,19 % y 41,17 % respectivamente, lo cual no es desde el punto de vista estadístico significativo, y se corresponde de manera uniforme a lo reportado en la literatura^(1,3,5,11,15,17,23-29).

El grado histológico y nuclear ha presentado una diversidad de resultados en la literatura, no siendo homogéneas las conclusiones en todos los estudios. Chadha⁽⁵⁾ reporta una tasa de metástasis ganglionar axilar de 14 % y 32 % para grado nuclear I en comparación con grado II y III, esta diferencia no fue significativa desde el punto de vista estadístico. Guarnieri y col.⁽¹¹⁾ encontraron que la incidencia de nódulo linfático axilar positivo era de 17 % para grado histológico I, 33 % para grado II y 29 % para grado III, al comparar el primer grupo con los dos últimos la diferencia es estadísticamente significativa, pero esta se pierde en el análisis de múltiples variables. Bader⁽²³⁾ reporta una tasa de metástasis del 18,4 % y 42,1 % para grado I y II al comparar con el grado III, con significancia estadística ($P < 0,0001$), además de ser un factor con valor independiente significativo al correlacionar con otras variables. Ron y col.⁽²⁴⁾ obtuvieron una tasa de metástasis axilares de 4,7 %, 22,9 % y 43,7 % para grado I, II y III respectivamente lo que es estadísticamente significativo, pero que al correlacionar con otras variables carece de valor independiente. Mustafá⁽²⁶⁾ reporta en su serie

de 2 185 pacientes con tumores T1a y b solamente una incidencia de metástasis axilar de 9,5 % 17,2 % y 22,3 % respectivamente para cada uno de los grados histológicos, esta al comparar con otras variables fue un factor independiente de enfermedad axilar ($P = 0,02$ y $P = 0,03$). Brenin⁽³⁰⁾ también reporta que el grado histológico desfavorable es un factor predictivo de metástasis axilar tanto individual como independiente ($P = 0,0004$) con tasas de 11 % 22 % y 32 % para grados I, II, y III ($P = 0,01$). Sin embargo, autores como Silverstein y Gajdos^(15,17) no relacionaron el grado histológico con enfermedad axilar^(4,17). Nuestra serie presenta una tasa de ganglios axilares positivos de 33,33 % 40,38 % y 45,94 % para grado histológico I, II y III respectivamente que es estadísticamente significativo, pero no es un factor independiente. Con respecto al grado nuclear el porcentaje de afectación axilar es de 27,77 % 40,74 % y 48,57 % para grado I, II, y III respectivamente, lo cual es significativo en el análisis de uni variables, pero no el análisis de múltiples variables.

Fue ILV el factor más importante en la predicción de metástasis ganglionar axilar. Un total de 42 de 51 (82,35 %) pacientes que presentaron ILV tuvieron nódulos linfáticos metastásicos en axila ($P < 0,0001$), este se mantuvo como un factor independiente en el análisis de múltiples variables. Diversos estudios han relacionado la ILV con metástasis ganglionares axilares, Chadha⁽³⁾ reporta una tasa de 64 % de afectación de axila en pacientes que presentaban la misma en comparación con 20 % en las pacientes sin ILV ($P < 0,0001$), y este fue el factor independiente de mayor importancia. Guarnieri⁽¹¹⁾ en una serie de 547 pacientes con tumores T1, asoció a la ILV con enfermedad metastásica axilar (48 %), siendo este el factor de mayor importancia, incluso en el análisis de múltiples variables. Igualmente en la serie de Gajdos⁽¹⁷⁾ la tasa de metástasis axilar fue de 51 % contra 19 % de los pacientes sin ILV, este continuó siendo el principal factor en el análisis

de multivariantes. Bader y col.⁽²³⁾ asociaron a la ILV como el factor independiente más importante en relación con la presencia de metástasis ganglionar axilar ($P < 0,00001$).

El índice mitótico elevado se relacionó en nuestra serie con enfermedad axilar, con una tasa de metástasis de 71,07 % ($P < 0,05$), y en el análisis de múltiples variables este factor mantiene su importancia. Sólo Radvin y col.⁽³¹⁾ asociaron de forma independiente a esta variable, pero la mayoría de las series no lo incluye como un factor de análisis y es difícil sacar conclusiones al respecto.

Las variables determinadas por inmunohistoquímica exceptuando a la ploidía tumoral no guardaron mayor relación con metástasis ganglionar axilar, los receptores de estrógenos y progesterona se han asociado con mejoría en la sobrevida global en aquellas pacientes con tumores que manifiestan positividad a los mismos, sin embargo, estos no han sido factores determinantes de enfermedad axilar en la mayoría de los estudios publicados^(1,3,5,11,15,17,23-30). La ploidía tumoral en cambio fue un factor independiente de enfermedad axilar en nuestra serie, con 84 % en comparación con 30,2 % de metástasis en tumores aneuploide y diploides respectivamente ($P < 0,001$), sin embargo, la literatura está llena de resultados contradictorios, la mayoría de los estudios no asocian a este factor con enfermedad axilar o no lo toman en cuenta como un factor a analizar^(3,11,15,23,31).

El Ki-67 es otro factor donde los resultados no son homogéneos, los nuestros coinciden con los de la mayoría de la literatura publicada, en donde no asocian a este factor de forma independiente con enfermedad metastásica axilar^(3,11,31), sin embargo, Bader⁽²³⁾ en un estudio alemán encontró que el 40,9 % de las pacientes con expresión alta de este índice presentaron metástasis ganglionares axilares y 18,9 % en aquellos tumores que no manifestaron en forma acentuada el Ki-67, no todas las series estudian

esta variable.

La sobre expresión tumoral del c-erbB2 (HER-2/neu), se ha asociado en carcinoma mamario con predicción a la resistencia al tratamiento con regímenes de quimioterapia que contengan antraciclinas^(32,33). Sin embargo, se ha tratado de asociar el mismo con sobrevida global y libre de enfermedad no siendo de utilidad para tal fin, los resultados son casi uniformes al reportar que no existe relación alguna entre la sobre expresión del c-erbB2 y la presencia de metástasis ganglionar axilar en tumores T1 de la mama^(23,24,29,30), aunque no en todos los estudios ha sido un factor de análisis, nuestros resultados son concordantes con los reportados por las series que estudian este factor.

Es importante afirmar que aunque no hay pautas de recomendación definitiva respecto a la disección axilar en tumores menores o iguales a 20 mm, en pacientes con factores tumorales favorables incluyendo la ILV, tamaño tumoral menor o igual a 10 mm, tumores diploides, índice mitótico bajo, y grado tumoral bajo. En nuestra serie fue de 5,3 % la presencia de metástasis ganglionar en pacientes con ausencia de ILV, IM bajo y tumores diploides y de 73,4 % en los pacientes con uno o más de estos factores (ILV, IM elevado, tumores aneuploides) presentes, al comparar al valor predictivo positivo de la técnica del ganglio centinela no hay diferencia importante⁽⁶⁻¹⁰⁾. Varios autores han recomendado que ante tumores de estas características la disección axilar debe ser omitida, ya que la posibilidad de enfermedad axilar es muy baja, evitándose así sus complicaciones, además la disección axilar diferida o realizada en el momento de manifestarse clínicamente, no modifica la sobrevida global en este grupo de pacientes^(1,2,11,15,23). Sin embargo, en un estudio del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* de Nueva York, en el que incluyeron sólo T1a y T1b tumores llegaron a la conclusión de que debía continuarse

practicando de rutina la disección axilar⁽⁵⁾. Nosotros realizamos una relación entre los factores más importante de predicción de metástasis ganglionar axilar de nuestra serie y concluimos que aquellos pacientes sin factores de riesgo presentan una posibilidad muy baja de enfermedad axilar (5,3 %), estos resultados nos animan a afirmar que la disección axilar deberá individualizarse en un futuro cercano, incluso la práctica de la técnica del ganglio centinela que es el estándar actual en pacientes con tumores menores de 3 cm y axila clínicamente negativa, además algunos autores aducen que la disección axilar no es un parámetro terapéutico sino pronóstico e indicador de tratamiento adyuvante, que por otra parte está indicado en todo paciente con tumores mayores o iguales a 10 mm^(19,20,34,35).

La mayoría de las disecciones axilares practicadas en los pacientes con cáncer de mama y tumores T1 son innecesarias.

La invasión linfovascular es el principal factor asociado a la presencia de metástasis ganglionar axilar. Otros factores determinantes son el índice mitótico, ploidía y grado tumoral, todos estos con resultados no homogéneos en las series publicadas.

El tamaño tumoral es otro factor determinante de presencia o no de metástasis axilar en la mayoría de los estudios publicados, sin embargo, en nuestra serie esto no se demostró.

Factores como edad, histología, receptores hormonales, marcadores de proliferación celular y c-erbB2 no son parámetros importantes en la predicción de metástasis ganglionar axilar.

La combinación de factores histopatológicos predictivos favorables en tumores de mama T1 pueden ser tomados en cuenta para omitir la disección axilar y estos son comparables en sus resultados a la técnica del ganglio centinela.

El tamaño tumoral y la invasión linfovascular son los factores consecuentemente publicados como predictivos de metástasis ganglionar axilar

en pacientes con tumores de mama T1.

Futuros estudios, así como la aparición de nuevos factores pronósticos nos llevarán en un

tiempo mediano a afirmar que la disección axilar se debe realizar en este tipo de pacientes en casos individualizados.

REFERENCIAS

1. Barth AM, Crag PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer*. 1997;15:1918-1922.
2. Cady B. Is axillary lymph-node dissection necessary in routine management of breast cancer? *Import Adv Oncol*. 1996;251-265.
3. Chadha M, Chabon AB, Friedmann P, Vikram B. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer: A multivariable analysis. *Cancer*. 1994;73:350-353.
4. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Colburn WJ, Gama Gami P. Predicting axillary nodes positivity in patients with invasive carcinoma of the breast by using a combination of T category and palpability. *J Am Coll Surg*. 1995;180:700-704.
5. Port ER, Tan LK, Borgen PI, Van Zee KJ. The incidence of axillary lymphatic nodes metastases in: T1a and T1b breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1998;5:22-27.
6. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL. Improved axillary staging of breast cancer, with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg*. 1995;222:394-401.
7. Linehan DC, Hill AD, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Tran KN, et al. HS. Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:450-454.
8. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti G, Viale G, Zurrada S, Bedon, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet*. 1997;349:1864-1867.
9. Hernández G, Paredes RA, Marín CE, Manso A, Hernández J. Identificación del ganglio centinela en cáncer de mama: Experiencia en la Unidad de Mastología del Centro Clínico Leopoldo Aguerreverre. *Rev Venez Oncol*. 2000;12(4):132-142.
10. Martirené E, Higuerey J, Rodríguez JC, Rodríguez D, Paredes RA, Betancourt L. Detección del ganglio centinela en cáncer de mama: Experiencia en el Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti". *Rev Venez Oncol*. 2002;14(1):2-10.
11. Guarnieri A, Neri A, Correale PP, Lottini M, Testa M, Mariani F, et al. Prediction of lymph node status by analysis of prognostic factors and possible indications for elective axillary dissection in T1 breast cancers. *Eur J Surg*. 2001;167:255-259.
12. Moffat F, Senofsky G, Davis K, Clark KC, Robinson DS, Ketcham AS. Axillary node dissection for early breast cancer: Some is good, but all is better. *J Surg Oncol*. 1992;51:8-13.
13. Kissin KW, Querci Della Rovere G, Eston D. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg*. 1986;73:580-581.
14. Giuliano AE, Barth AM, Spivack B, Beitsch PD, Evans SW. Incidence and predictors of axillary metastases in T1 carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg*. 1995;183:185-189.
15. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Colburn WJ, Senofsky GM, Colburn WJ, et al. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: Is it indicated? *Cancer*. 1994;73(3):664-667.
16. Shoup M, Malinzak L, Weisenberger J, Aranha GV. Predictors of axillary lymph node metastases in T1 breast cancer. *Ann Surg*. 1999;65:748-752.
17. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss JJ. Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancer. *Ann Surg*. 1999;230:692-696.
18. Anuarios de mortalidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud. Caracas, Venezuela. 2003.

19. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Bryant J, Deutsch M, Fisher ER, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1985;312:665-673.
20. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing the radical mastectomy with quadrantectomy, the axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancer of the breast. *N Engl J Med.* 1981;305:6-11.
21. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, 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;347:1233-1241.
22. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1227-1232.
23. Bader AA, Tio J, Petru E, Bühner M, Pfahlberg A, Volkholz H, et al. T1 breast cancer: Identification of patients at low risk of axillary lymph node metastases. *Breast Cancer Res and Treat.* 2002;76:11-17.
24. Ron IG, Kovner F, Mercer BL, Inbar MJ. Progesterone receptor status and tumor size as possible indicators of axillary lymph node involvement in T1 carcinoma of the breast. *Acta Oncol.* 2001;40(5):629-632.
25. Greco M, Agresti R, Cascinelli N, Casalini P, Giovanazzi R, Maucione A, et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery: Clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg.* 2001;232(1):1-7.
26. Mustafa IA, Cole B, Wanebo HJ, Bland KI, Chang HR. The impact of histopathology nodal metastases, in minimal breast cancer. *Arch Surg.* 1997;132:384-391.
27. Wong JS, O'Neill A, Recht A, Schnitt S, Connolly JL, Silver B, et al. The relationship between lymphatic vessel invasion, tumor size and pathologic nodal status: Can we predict who can avoid a third field in absence of axillary dissection? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(1):133-137.
28. Anan K, Mitsuyama S, Tamae K, Nishihara K, Iwashita T, Abe Y, et al. Axillary lymph node metastases in patients with small carcinomas of the breast: Is accurate prediction possible? *Eur J Surg.* 2000;166:610-615.
29. Brenin DR, Manasseh DM, El-Tamer M, Troxel A, Schnabel F, Ditkoff BA, et al. Factors correlating with lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(5):432-437.
30. Mincey BA, Bammer T, Atkinson EJ, Perez EA. Role of axillary node dissection in patients with T1a and T1b breast cancer. *Arch Surg.* 2001;136:779-782.
31. Ravdin PM, De Laurentis M, Vendely T, Clark GM. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:1771-1777.
32. Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Lui ET, Koerner F, et al. c-erbB2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early stage breast cancer. *N Engl J Med.* 1994;330:1260-1266.
33. Weidner N, Cady B, Goodson III WH. Pathologic prognostic factors for patients with breast carcinoma. *Surg Oncol Clin.* 1997;6(3):415-462.
34. Morrow M, Jordan VC, Takei H, Gradishar WJ, Pierce LJ. Current Function and controversies in breast cancer management. *Curr Probl Surg.* 1999;36(3):151-217.
35. Styblo TM, Wood W. Quimioterapia adyuvante en caso de cáncer mamario con ganglios negativos. *Clin Cir Nort.* 1996;2(2):323-337.