

Incidencia real de invasión ganglionar de la axila en cáncer de mama T1 en nuestra población.

Real incidence of axillar nodal invasion in T1 breast cancer among our population.

Galtzarbearen gongoil inbasioaren egiazko intzidentzia T1 bularreko minbizian, geure biztanleen artean.

J. Schneider (1-2), A. Tejerina (1), J. Sánchez (1-3), R. Lucas (1)

(1) *Fundación Tejerina-Centro de Patología de la Mama, Madrid*

(2) *Universidad Rey Juan Carlos, facultad de Ciencias de la Salud, Alcorcón (Madrid)*

(3) *Universidad de Alcalá (Madrid)*

Resumen

Como mecanismo de control interno, y con el fin de predecir la tasa esperable de ganglios centinela en nuestra población, hemos analizado la tasa de invasión axilar en los últimos 400 casos de cáncer de mama pT1 operados por nosotros utilizando la técnica clásica de linfadenectomía axilar completa.

De los 400 tumores 336 (84.0%) fueron carcinomas ductales infiltrantes NOS, 32 (8.0%) carcinomas lobulillares, 22 carcinomas tubulares puros (5.5%), y los 10 restantes correspondieron a otras variedades histológicas menos frecuentes.

La distribución por tamaños fue la siguiente: 0-5 mm (pT1a), 13 casos; 6-10 mm (pT1b), 102 casos; 11-20 mm (pT1c), 285 casos.

Mediante el test de Spearman, correlacionamos la presencia de metástasis ganglionares de la axila con todos los datos clínicos y biológicos disponibles (histología, tamaño, grado histológico y nuclear, receptores hormonales, Ki67, c-erb-B2 y p53).

Ninguno de los 13 casos de tumor pT1a presentó invasión ganglionar, frente a 19 casos de los 102 pT1b (18.6%) y 93 de los pT1c (32.6%).

El análisis estadístico reveló que los factores significativamente asociados a la invasión ganglionar fueron un grado histológico 3 ($p = 0.0066$) y un índice de Ki67 superior al 10% ($p = 0.0036$). Por el contrario, predijeron de manera significativa la ausencia de invasión ganglionar un tamaño de 5 mm o menor (pT1a) ($p = 0.022$), la variante histológica tubular pura ($p = 0.0026$), un grado nuclear 1 ($p = 0.0018$) y un grado histológico 1 ($p = 0.0022$).

En nuestra población, a la hora de realizar el estudio del ganglio centinela en cánceres de mama T1, cabe esperar globalmente la detección de un ganglio positivo en al menos una de cada cuatro pacientes. En la mitad de los casos o más, ese ganglio será el único positivo de toda la axila. La proporción se eleva a casi uno de cada tres casos para tumores T1c. Los tumores con menor probabilidad de presentar invasión ganglionar son los T1a, así como los carcinomas tubulares de cualquier tamaño.

Palabras Clave Castellano: cáncer, mama, metástasis, axila

Correspondencia:

Jose Schneider

Fundación Tejerina

C/ José Abascal, 40

28003 Madrid, España UE.

Correo electrónico: jose.schneider@urjc.es

Enviado: 17/04/06 Aceptado: 26/06/06

Summary

As an internal control, and in order to predict the expectable positive sentinel node rate in our population, we analyzed the rate of axillary invasion in the last 400 pT1 breast cancer cases operated by us using the classical technique of complete axillary dissection.

Of the 400 tumors, 336 (84.0%) were ductal NOS infiltrating carcinomas, 32 (8.0%) lobular carcinomas, the remaining 10 belonging to other, less frequent histologic varieties.

The distribution by size was as follows: 0-5 mm (pT1a), 13 cases; 6-10mm (pT1b), 102 cases; 11-20 mm (pT1c), 285 cases.

By means of Spearman's test, we correlated the presence of nodal metastases with all available clinical and biological parameters (histology, size, nuclear and histologic grade, hormone receptors, Ki67, c-erb-B2 and p53). None of the 13 pT1a cases showed nodal invasion, as compared with 19 out of 102 pT1b (18.6%) and 93 out of pT1c cases (32.6%).

The statistical analysis revealed that the features significantly associated with nodal invasion were a histologic grade 3 ($p = 0.0066$) and a Ki67 labelling index above 10% ($p = 0.0036$). Conversely, the absence of nodal invasion was significantly predicted by a tumor size equal or inferior to 5 mm (pT1a) ($p = 0.022$), pure tubular histologic variety ($p = 0.0026$), nuclear grade 1 ($p = 0.0018$) and histologic grade 1 ($p = 0.0022$).

In our population, when studying the sentinel node in T1 breast cancers, the detection of a positive node may globally be expected in one out of four patients. In half of the cases or more, this will be the only positive node in the whole axilla. The proportion rises to one out of three cases for T1c tumors. The tumors with the least probability of showing nodal invasion are T1a cases, as well as tubular carcinomas of any size.

Palabras Clave Inglés: breast, cancer, metastasis, axilla

Laburpena

Barne kontrolerako mekanismo gisa erabiltzeko eta gure biztanleen artean gongoila zentinelaren tasa aurreikusteko helburuarekin, pT1 bularreko minbiziko azken 400 kasuetako besapeko inbasioaren tasa aztertu dugu. Kasu guztietan, besapeko linfadenektomia osoaren teknika klasikoarekin egin da ebakuntza.

400 tumoretatik 336 (%84.0) NOS kartzinoma duktal iragazkorak izan ziren, 32 (%8.0) gingiltxo kartzinomak, 22 kartzinoma tubular puruak (%5.59), eta 10 ohikoak ez diren histologia bariatatekoak.

Tamainen araberako banaketa honako hau izan zen: 0-5 mm (pT1a), 13 kasu; 6-10 mm (pT1b), 102 kasu; 11-20 mm (pT1c), 285 kasu.

Spearman testaren bidez, besapeko gongoila metastasiaren presentzia korrelazioan jarri genuen eskura genituen datu klinikoekin eta biologikoekin (histologia, tamaina, maila histologikoa eta nuklearra, hormona hartzaileak, Ki67, c-erb-B2 eta p53).

pT1 tumoreko 13 kasuetan ez zen gongoila inbasiorik hauteman; aldiz, pT1 101 tumoretatik 19 kasutan (%18.6) inbasioa hauteman zen, eta pT1c tumoreen artean 93 kasutan (32.6%).

Azterketa estatistikoek erakutsi zuten gongoilaren inbasioari nabarmen lotutako faktoreak izan zirela; alde batetik, 3. maila histologikoa ($p = 0.0066$); eta bestetik, %10etik gorako Ki67 indizea ($p = 0.0036$). Bestalde, gongoiletako inbasiorik ez zegoela nahiko ongi aurreikusi zen honako kasu hauetan: 5 mm edo txikiagoetan (pT1a) ($p = 0.022$), histologia bariatate tubular puruan ($p = 0.0026$), 1. maila nuklearrean ($p = 0.0018$), eta 1. maila histologikoan ($p = 0.0022$).

Gure biztanleen artean, T1 bularreko minbizietako gongoil zentinelaren aztertzean, oro har, lau gaixotik gongoil positibo bat hauteman ohi da. Kasuen erdian edo gehiagoetan, gongoil hori basapean egongo den positibo bakarria izango da. Proporzioak gora egiten du T1c tumoreetan; izan ere, hirutik bat hautematen da horrelakoetan. T1a tumoreak eta edozein tamainatako kartzinoma tubularrak dira gongoil inbasioa izateko probabilitate txikiena dutenak.

Hitz gakoak: Minbizia, Ugatz, matastasia, besape

Introducción

La técnica del ganglio centinela se va imponiendo de manera generalizada como el método de elección para el despistaje ganglionar axilar en el tratamiento quirúrgico inicial del cáncer de mama (1). En el caso de tumores relativamente pequeños, de hasta 2-3 cms, la tendencia clara es hacia el estudio del ganglio centinela allí donde la técnica esté instaurada y convenientemente validada. La filosofía subyacente es que la tasa de falsos negativos inherente al procedimiento (3-5%) se ve compensada por la baja incidencia esperable de invasión axilar en tumores del citado tamaño. Sin embargo, ¿es esto último verdaderamente cierto? Intuitivamente se asocia pequeño tamaño tumoral con escasa capacidad metastática, y estadísticamente es un hecho comprobado que existe una relación prácticamente lineal entre diámetro tumoral creciente y número de casos con axila invadida. Por otro lado, también es verdad que aquella mujer con un cáncer de mama pequeño y ganglios axilares metastáticos tiene un pronóstico significativamente peor que el resto, y deberá ser sometida a tratamiento complementario radicalmente distinto. No reconocer a tiempo el hecho de la invasión axilar en estas mujeres constituiría por tanto una auténtica tragedia para ellas. Finalmente, en todos los estudios de validación de la técnica del ganglio centinela realizados hasta la fecha (2), es decir, seguida de linfadenectomía axilar completa para comprobar su sensibilidad y especificidad, se ha constatado un hecho llamativo: en más del 50% de los casos, el único ganglio metastático era precisamente el centinela. Es por tanto de capital importancia como control de calidad interno conocer la tasa de metastatización axilar esperable en nuestra población, para saber si estamos realizando correctamente la técnica. En otras palabras, si nuestra población, mediante la técnica de linfadenectomía clásica, presenta un porcentaje X de casos con axila positiva, una vez que adoptemos la técnica del ganglio centinela, la tasa de ganglios centinela positivos para el mismo tipo de población deberá ser muy similar, cuando no idéntica, o estaremos frente a un número preocupante de falsos negativos. Sin embargo, existen muy pocos trabajos en nuestro ámbito que aborden este problema, soliéndonos fiar de datos que pertenecen a poblaciones muy distintas biológicamente de la nuestra. El tema no es baladí, cuando dentro de una misma población, como es la americana, se ha constatado que los cánceres de mama de las mujeres de raza negra, y en especial los de pequeño tamaño, presentan una tasa de invasión axilar significativamente mayor que el resto (3). Y no conviene olvidar que, a la hora de realizar nuestras propias proyecciones estadísticas en la clínica, con frecuencia solemos utilizar datos provenientes de trabajos norteamericanos.

Por las razones anteriores, y debido a la reciente implantación del estudio del ganglio centinela en nuestro centro como técnica estándar para tumores T1 de mama, hemos analizado la tasa de invasión axilar de los últimos 400 casos operados previamente por nosotros mediante la técnica clásica de linfadenectomía axilar completa.

Material y Métodos

Se estudiaron los registros de Anatomía patológica de 400 casos consecutivos de cirugía primaria por cáncer de mama unifocal, de diámetro igual o inferior a 20 mm en la pieza histológica (pT1). La media de ganglios extirpados fue de 24 (rango: 18 - 52). Todos los casos fueron diagnosticados por el mismo patólogo (RL), y las determinaciones inmunohistoquímicas (receptores hormonales, c-erb-B2, p53 y Ki67) fueron realizadas igualmente por un mismo patólogo (JS). Por tanto, se excluyen en este estudio las inevitables variaciones interpatólogo habituales en trabajos más amplios, provenientes de distintos centros, o de un mismo centro en el que hayan intervenido varios patólogos en el análisis de las piezas.

En cuanto a la variedad histológica, 336 (84.0%) fueron carcinomas ductales infiltrantes NOS, 32 (8.0%) carcinomas lobulillares, 22 carcinomas tubulares puros (5.5%), 6 carcinomas coloides, 2 carcinomas papilares, un carcinoma medular y un carcinoma de células claras.

La distribución por tamaños fue la siguiente: 0-5 mm (pT1a), 13 casos; 6-10 mm (pT1b), 102 casos; 11-20 mm (pT1c), 285 casos.

Finalmente, mediante el test de correlación de Spearman, intentamos definir parámetros que nos permitan predecir la eventualidad de la metástasis axilar, incluyendo en el análisis todos los datos clínicos y biológicos disponibles.

Resultados

De los 400 casos estudiados, 112 (28%) tenían metástasis ganglionares axilares.

De estos 112 casos, presentaban afectación de un único ganglio 61 (54.5%). Reagrupando según el esquema tradicional, 87 casos tenían de 1-3 ganglios afectados, 20 de 4-10 ganglios y cinco casos más de 10 ganglios (un caso con 14, dos con 17, uno con 23 y uno con 27 metástasis ganglionares axilares, respectivamente).

Ninguno de los 13 casos de tumor pT1a presentó invasión ganglionar, frente a 19 casos de los 102 pT1b (18.6%) y 93 de los pT1c (32.6%).

El análisis estadístico reveló que los factores significativamente asociados a la invasión ganglionar fueron un grado histológico 3 ($p = 0.0066$) y un índice de Ki67 superior al 10% ($p = 0.0036$). Por el contrario, predijeron de manera

significativa la ausencia de invasión ganglionar un tamaño de 5 mm o menor (pT1a) ($p = 0.022$), la variante histológica tubular pura ($p = 0.026$), un grado nuclear 1 ($p = 0.0018$) y un grado histológico 1 ($P = 0.0022$).

Todos estos resultados se hallan resumidos en la **Tabla I**.

Discusión

Aunque existe la falsa creencia de que los cánceres de mama de menos de dos centímetros muy raramente presentan metástasis ganglionares en la axila, nuestros resultados muestran muy claramente que esto no es así. Según nuestros datos, globalmente cabe esperar este hecho en más de una de cada cuatro pacientes, y si consideramos el subgrupo de máximo riesgo, el de los tumores pT1c, esta proporción casi alcanza a una de cada tres pacientes.

Datos bibliográficos pertenecientes a dos series americanas, una de mayor y otra de menor tamaño que la nuestra, avalan plenamente estos hallazgos (4,5). Ambas concuerdan con la nuestra en la distribución de tipos histológicos y la incidencia global de invasión axilar. Sorprende, sin embargo, que en una de ellas (McGee y cols.) el 12% de los tumores T1a presenten invasión axilar, una tasa que, según admiten los propios autores, cuadruplica la referida en el resto de la bibliografía. Esto puede deberse a que se trata del único estudio multicéntrico de todos los revisados, y a que por tanto la uniformidad de criterios a la hora de evaluar el tamaño tumoral pueda no ser absoluta. Por otro lado, se trata igualmente de la mayor serie de T1 de mama jamás publicada (3.077 casos evaluados, de los cuales 74 eran T1a), y ello nos obliga a tener en cuenta los resultados, por discordantes que sean con los nuestros y con todos los demás.

Finalmente, según se desprende de nuestro análisis estadístico, una serie de factores, aparte del tamaño tumoral, nos permite acotar un poco más el riesgo de invasión ganglionar, o lo que es más interesante, la posibilidad de que ese riesgo sea mínimo. Esta última casi se limita a la presencia de histología tubular pura. Ninguno de nuestros casos de carcinoma tubular T1 metastatizó en la axila, y ello engloba a los otros dos factores predictivos de no invasión, el grado histológico y nuclear 1, ya que los carcinomas tubulares tienen por definición esas dos características de altísima diferenciación. El grupo de Silverstein (6), previamente, había ya intentado definir parámetros de benignidad que permitieran obviar la realización de linfadenectomía axilar en cánceres de mama T1, y habían llegado a la conclusión de que el grado nuclear 3, la invasión vascular linfática, el tamaño tumoral y la palpabilidad clínica de los ganglios permitían establecer el grupo de máximo riesgo. Recomendaban, basándose en estos parámetros, realizar linfadenectomía sistemáticamente en

Tabla I. Factores predictivos de metástasis ganglionar axilar en cánceres pT1a de mama.

N = 400

Variable	r	p
pT1a	0.114	0.022 **
Histología tubular	- 0.150	0.0026 *
GN1	- 0.167	0.0018 *
GN3	0.094	0.08
GH1	- 0.165	0.0022 *
GH3	0.145	0.0066 **
Ki67 > 10%	0.150	0.0036 **
c-erb-B2	0.04	0.37
P53	0.01	0.79
RE	0.00	0.89
RP	0.00	0.85

* correlación significativa inversa

** correlación significativa directa

todos los tumores de más de 1 cm, reservándose la posibilidad de evitarla en tumores más pequeños, con grado nuclear bajo y ausencia de invasión del espacio vascular linfático.

En resumen, en nuestra población, a la hora de realizar el estudio del ganglio centinela en cánceres de mama T1, cabe esperar globalmente la detección de un ganglio positivo en al menos una de cada cuatro pacientes. En la mitad de los casos o más, ese ganglio será el único positivo de toda la axila. La proporción se eleva a casi uno de cada tres casos para tumores T1c. Los tumores con menor probabilidad de presentar invasión ganglionar son los T1a, así como los carcinomas tubulares de cualquier tamaño.

Bibliografía

1. Rutgers EJT. Sentinel node in breast carcinoma: a valid tool to omit unnecessary axillary treatment or even more? *Eur J Cancer* 2004; 40:182-6
2. Macmillan RD, Rampaul RS, Lewis S, Evans AJ. Preoperative ultrasound-guided node biopsy and sentinel node augmented node sample is best practice. *Eur J Cancer* 2004; 40:176-8
3. Crowe JP, Patrick RJ, Rybicki LA, Grudfest-Broniatowski S, Kim JA, Lee JB. Race is a fundamental prognostic indicator for 2325 northeastern Ohio women with infiltrating breast cancer. *Breast J* 2005; 11:124-8
4. Shoup M, Malinzak L, Weissenberger J, Aranha GV. Predictors of axillary lymph node metastasis in T1 breast carcinoma. *Am Surg* 1999; 65:748-53
5. McGee JM, Yourmans R, Clingan F, Malnar K, Bellefeuille C, Berry B. The value of axillary dissection in T1a breast cancer. *Am J Surg* 1996; 172:501-5
6. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79:1918-22