

FACTORES PREDICTIVOS DE METÁSTASIS EN GANGLIOS NO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA

María Magdalena Feijóo*, Carla Guscelli,* María Celeste Locatelli,* Ana Nicastro*

RESUMEN

Introducción

La implementación de la técnica de ganglio centinela contribuyó a evitar linfadenectomías innecesarias en pacientes con negatividad del mismo. Por otro lado, en un número importante de casos, este es el único compromiso, lo que implica una cirugía evitable, con sus comorbilidades asociadas. Surge, entonces, la necesidad de determinar qué factores podrían predecir la presencia de metástasis en ganglios no centinela; este es el objetivo del presente estudio.

Material y método

Se analizaron varios factores referidos a la paciente y a las características del tumor y de la axila en 154 mujeres con ganglio centinela positivo.

Resultados

Se observaron metástasis en ganglios no centinela en el 52,59% de los casos. No se hallaron diferencias significativas en cuanto a edad, antecedentes familiares, tipo y grado histológico, receptores hormonales y HER2. Se evidenció relación con ganglios centinela metastásicos en: tumores mayores a 2 cm, multifocales y multicéntricos, invasión linfovascular, más de un ganglio centinela positivo e invasión capsular del mismo.

Conclusiones

Si bien algunos factores se asociaron a la presencia de ganglios no cen-

* Servicio de Mastología del Instituto Quirúrgico del Callao.

Correo electrónico de contacto: magdalenafeijoo@hotmail.com

tinela negativos, no hay aún evidencia suficiente para no realizar una linfadenectomía axilar en pacientes cuyo ganglio centinela arroje un resultado positivo, ni siquiera en aquellas con tumores menos agresivos.

Palabras clave

BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA. GANGLIO NO CENTINELA. FACTORES PREDICTIVOS.

SUMMARY

Introduction

The implementation of sentinel lymph node's technique contributed to avoid unnecessary lymphadenectomy in patients with negative lymph nodes. However, in a significant number of cases, this is the only one involved, implying an unnecessary surgery, with associated co-morbidities. There is a need to determine which factors could predict the presence of metastasis in nonsentinel lymph nodes, which is the objective of this study.

Materials and method

Factors relating to the patient and to the tumor and axilla's characteristics were analyzed in 154 patients with positive sentinel node.

Results

Nonsentinel lymph nodes metastasis were observed in 52.59% of cases. No significant differences in terms of age, familiar background, type and histological grade, hormone receptors and HER2 were found. Relationship with lymph nodes metastatic in tumors larger than 2 cm, multifocal and multicentric, lymphovascular invasion, more than one positive sentinel lymph node and capsular invasion of sentinel lymph node were evident.

Conclusions

Although some factors were associated with the presence of negative nonsentinel lymph nodes, there is still not enough evidence not to complete an axillary lymph node dissection in patients with positive sentinel lymph node, not even in those with less aggressive tumors.

Key words

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY. NONSENTINEL LYMPH NODES. PREDICTIVE FACTORS.

INTRODUCCIÓN

El advenimiento de la técnica de ganglio centinela (GC) hacia fines del siglo xx generó un gran cambio en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, al brindar la posibilidad de predecir de manera confiable el *status* ganglionar, evitando así la linfadenectomía en pacientes con axila negativa.⁽¹⁾

De tal forma, desaparecen las complicaciones inherentes al procedimiento, a saber: linfedema, disminución de la movilización del hombro, neuropatía, oclusión linfática dolorosa y otras más raras como linfangiosarcoma.⁽²⁾

Se define como centinela al primer ganglio en recibir drenaje del tumor primario, reflejando así el estado del resto de la axila. Ergo, un ganglio centinela metastásico obliga a una linfadenectomía axilar (LA), mientras que su resultado negativo permite evitarla.⁽³⁾

Sin embargo, en un número importante de casos (40-60% en distintas series), el GC es el único comprometido, implicando una cirugía innecesaria.⁽⁴⁾

Surge, como consecuencia, la necesidad de determinar qué factores podrían identificar al subgrupo de pacientes con GC positivo sin metástasis en el resto de la axila, cuestión que se plantea como el objetivo del presente estudio.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 154 pacientes atendidas entre 2001 y 2013 en el Servicio de Mastología del Instituto Quirúrgico del Callao.

Se incluyeron pacientes mujeres, con tumores menores a 5 cm (T1-2), axila clínicamente negativa (No), ganglio centinela positivo y posterior LA, que no hubiesen sido sometidas a neoadyuvancia.^(5,6)

Se realizó un estudio con diseño retrospectivo observacional.

Como variables predictivas, se evaluaron las siguientes:

- Edad
- Historia familiar de cáncer de mama
- Tipo histológico
- Grado histológico (GH)
- Tamaño tumoral
- Multicentricidad y multifocalidad
- Invasión linfovascular (ILV)
- Expresión de receptores hormonales (RH) y HER2
- Número de GC positivos
- Invasión capsular ganglionar del centinela (ICGC)
- Ganglios no centinela (GNC) positivos

Para la identificación del GC, se aplicó inyección de 1-2 ml de azul patente al 3% a nivel subareolar 15 minutos antes de la intervención quirúrgica de la axila.

Para la detección de metástasis en GC, se realizó impronta citológica en el intraoperatorio y posterior estudio diferido con H&E.

Frente a un resultado positivo, se efectuó LA.

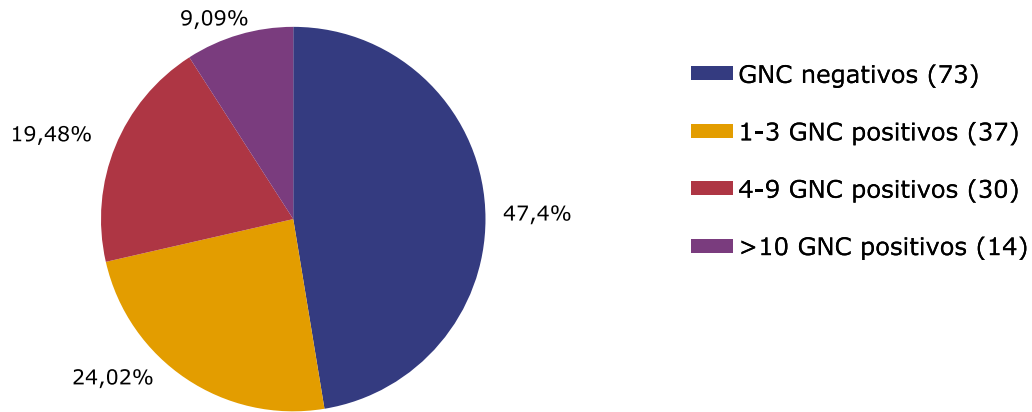
RESULTADOS

Se estudiaron 154 pacientes con ganglio centinela positivo, y se hallaron 81 con al menos un GNC positivo (52,59%) y 73 con GNC negativos (47,41%).

Las pacientes se dividieron de acuerdo con la cantidad de GNC metastásicos (véase el Gráfico 1). En un apartado especial se mencionan los GC con micrometástasis (Mic), los cuales se correlacionaron con GNC negativos. Los resultados fueron los siguientes:

- GC Mic: 17
- GNC negativos: 73 (47,40%)
- 1-3 GNC positivos: 37 (24,02%)
- 4-9 GNC positivos: 30 (19,48%)
- Más de 10 GNC positivos: 14 (9,09%)

Se analizaron las variables predictivas dividiendo a las pacientes en dos grupos: GNC negativos y GNC positivos.

Gráfico 1. Distribución según número de ganglios comprometidos**Tabla I.** Distribución según tipo histológico

GNC TIPO HIST.	Negativos	Positivos
Ductal	71 (48,63%)	75 (51,36%)
Lobulillar	1 (16,66%)	5 (83,3%)
Tubular	1 (100%)	0
Apócrino	0	1 (100%)

Grupo etario

Se observó que el promedio de edades fue de 53,20 para GNC negativos (rango 30-79) y de 51,17 para GNC positivos (rango 32-83).

Historia familiar de cáncer de mama

La presencia de antecedentes familiares se halló en el 28,76% de los GNC negativos y en el 28,39% de los GNC positivos.

Tipo histológico

En nuestra serie, se encontró mayormente carcinoma ductal (146-94,8%). El resto fueron: lobulillar (6-3,89%), tubular (1-0,64%) y apócrino (1-0,64%). Al agruparlos según el estado de la axila, alcanzamos los resultados indicados en la Tabla I.

Grado histológico (GH)

No hallamos diferencias significativas en cuanto al grado histológico según la negatividad y positividad de la axila, siendo los valores: para GH1: 0-3, para GH2: 41-41, para GH3: 30-31, respectivamente.

Tamaño tumoral

En cuanto al tamaño tumoral, pudieron verse diferencias en las pacientes con GNC positivos y negativos, como puede apreciarse en la Tabla II.

Multicentricidad y multifocalidad

En nuestra muestra, hallamos 3 pacientes con tumores multicéntricos, las cuales presentaban axila metastásica, y 11 con tumores multifocales (5 con GNC negativos).

Invasión linfovascular (ILV)

En lo que respecta a este ítem, cabe destacar que no en todos los informes de anatomía patológica

Tabla II. Distribución según tamaño tumoral

GNC TAMAÑO	Negativos	Positivos
≤ 2 cms	49 (61,25%)	31 (38,75%)
2-5 cms	24 (32,43%)	50 (67,56%)

se consignaba este dato, resultando en un *n* de 37. Dentro de este grupo, se halló ILV en 12 pacientes con GNC negativo y en 16 con GNC positivo. No se encontró ILV en 6 casos con GNC negativo y en 3 con GNC positivo.

Expresión de Receptores Hormonales y HER2

Se estudiaron de forma independiente RH de Estrógenos, de Progesterona y HER2. Cabe aclarar que, con respecto a este último, el *n* fue menor, dado que en nuestro centro se realiza la determinación del mismo desde el año 2004. Los resultados fueron los que se observan en la Tabla III.

Número de GC positivos

Se analizaron 17 pacientes que presentaban más de un GC positivo, de las cuales 12 (70,5%) tenían otros ganglios metastásicos en el resto de la axila.

Invasión capsular del GC (ICGC)

Al igual que lo se señaló respecto de la ILV, este ítem tampoco se hallaba en la totalidad de los informes histológicos. En este caso, nuestro *n* fue de 31 pacientes, de las cuales 19 presentaban ICGC y se asociaban fuertemente con GNC metastásicos (14-73,68% vs 5-26,31%). Dentro del grupo con ausencia de ICGC (*n*=12), solo una paciente presentó un GNC comprometido.

Asociación de factores más favorables

En nuestra muestra, relacionamos factores que se asocian a tumores menos agresivos (edad mayor

Tabla III. Distribución según estudio de inmunohistoquímica

GNC FACTOR	Negativos	Positivos
RH estrogénico positivo	63 (47,36%)	70 (52,63%)
RH estrogénico negativo	11 (52,38%)	10 (47,61%)
RH de progesterona positivo	61 (47,65%)	67 (52,34%)
RH de progesterona negativo	13 (50%)	13 (50%)
HER2 positivo	21 (51,21%)	20 (48,78%)
HER2 negativo	44 (46,31%)	51 (53,68%)

a 50 años, sin antecedentes, carcinoma ductal, GH 1 y 2, T1, RH positivos y HER2 negativo), obteniéndose un total de 10 pacientes. De estas, 2 presentaron GNC positivos (20%).

DISCUSIÓN

Durante las últimas décadas, fundamentalmente gracias a la implementación de estudios de *screening*, el tamaño de los tumores de mama disminuyó y, consecuentemente, la incidencia de metástasis en la axila. Esto impulsó a buscar factores de riesgo que pudiesen predecir el *status* axilar, evitando que la paciente sea sometida a la extirpación innecesaria de los ganglios linfáticos axilares.

En la muestra, pudimos hallar mayor porcentaje de metástasis en GNC en pacientes con tumores mayores a 2 cm (67,56%), multifocales y multicéntricos, presencia de ILV (84,21% presentaron GNC positivos), más de un GC positivo (70,5%) y hallazgo de ICGC (73,68%). Si bien nuestra serie cuenta con un *n* bajo, creemos que puede advertirse una tendencia coincidente con la literatura nacional e internacional.

En la revisión bibliográfica, se han encontrado numerosos autores que investigaron este tema.

En el año 2001, en el trabajo de Wong y cols., se hallaron diferencias significativas a nivel del tamaño tumoral (T1a: 14%, T1b: 22%, T1c: 30%, T2: 45% y T3: 57%) y con la cantidad de GC positivos (50% vs 32%).⁽⁷⁾

En el mismo año, Rahusen y cols. encontraron GNC positivos en un 49% de las pacientes. A su vez, exponen que en los casos con un GC positivo y con metástasis menores a 1 mm no se evidencian GNC comprometidos.⁽⁸⁾ Kanath y cols. coinciden también con esto último.⁽⁹⁾

Vale destacar el meta-análisis de Degnim y cols. (2003), en el cual se estudiaron 11 trabajos y se evidenciaron los siguientes factores predictivos: tamaño tumoral mayor a 2 cm, ILV, metástasis en GC mayor a 2 mm, ICGC y más de un GC positivo.⁽¹⁰⁾

Viale y cols., en 2005, estudiaron como factores de predicción de metástasis en GNC al tamaño y número de GC afectados y a la presencia de ILV en el tumor primario.⁽¹¹⁾

En cuanto a los trabajos nacionales, podemos mencionar el del Hospital Británico de Buenos Aires, en el que se evidenciaron los siguientes factores como independientes de compromiso de GNC: invasión linfovascular, macrometástasis y presencia de todos los ganglios centinela positivos.⁽¹²⁾ En el caso del Hospital Universitario Austral, se agrega la multifocalidad del tumor y la ICGC. Sin embargo, en el análisis multivariante solo se demuestran resultados significativos en el tamaño de las metástasis en el GC.⁽¹³⁾

En cuanto a las micrometástasis en GC, hallamos GNC negativos en el 100% de los casos, al igual que el grupo de trabajo del Instituto de Oncología del Hospital Alemán de Buenos Aires.⁽¹⁴⁾

Sin embargo, fue a partir del año 2011 que se planteó un cambio de paradigma, evaluando la posibilidad cierta de no realizar un vaciamiento axilar con un resultado positivo de GC. El estudio ACOSOG Z0011 demuestra que no hay diferencia significativa en la supervivencia global y en la recurrencia loco-regional entre pacientes con estadios iniciales a las que se les realizó cirugía conservadora incluyendo radioterapia con uno o dos GC positivos y las que fueron además sometidas a LA.⁽¹⁵⁾

Con posterioridad a dicho estudio, el MD Anderson Cancer Center realizó una revisión y formuló una guía para implementar los datos del Z0011. Incluyeron pacientes con los mismos criterios anteriormente mencionados, y llegaron a la conclusión de que pueden aconsejar a las mujeres con tumores T1-2, N0, con un GC positivo, realizar cirugía conservadora más radioterapia solamente, sin impacto en la tasa de recurrencia o de supervivencia global.⁽¹⁶⁾

También en las guías de NCCN 2013, puede verse la opción a no realizar LA en pacientes seleccionadas.⁽¹⁷⁾

Asimismo, en St. Gallen 2013, como contestación a la pregunta que plantea la posibilidad de omitir una LA en pacientes con 1 o 2 GC, cirugía conservadora y radioterapia, el 72,7% dio una respuesta afirmativa.⁽¹⁸⁾

Como podemos ver a lo largo de esta búsqueda bibliográfica, nos encontramos quizás en una transición hacia un tratamiento quirúrgicamente aún más conservador en el cáncer de mama.

CONCLUSIÓN

En el transcurso de este estudio, pudimos observar que los factores que se relacionan con GNC comprometidos fueron: tumores mayores a 2 cm,

multifocales y multicéntricos, invasión linfovascular, más de un ganglio centinela positivo e invasión capsular del mismo. Por el contrario, la edad, la presencia de antecedentes familiares, el tipo y grado histológico, el estado de RH y HER2, no resultaron significativos. Estos hallazgos fueron coincidentes con la literatura. Sin embargo, existe a su vez un pequeño porcentaje de pacientes con factores que se asocian con tumores menos agresivos y que, aun así, presentan GNC positivos. Por ello, no hay todavía evidencia suficiente para no realizar una LA en pacientes cuyo GC arroje un resultado positivo.

REFERENCIAS

1. Giuliano A, Kirgan D, Guenther J, Morton D. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994.
2. Hernández Muñoz G, Barros A, Del Castillo R. Ganglio centinela en mastología, 2006, pp. 20-23.
3. Sociedad Argentina de Mastología, Reunión Nacional de Consenso: Biopsia del ganglio centinela, 2004.
4. Bland K, Copeland E. La Mama: manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. 2007. 3° ed. Tomo II, pp. 1114-1116.
5. American Joint Committee on Cancer. 7th edition. Breast Cancer Staging, 2009.
6. Lyman G, Temin S, Edge S *et al.* Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology. Clinical Practice Guideline Update. 2014. *Journal of Clinical Oncology*; vol. 32, núm. 13: 1365-1383.
7. Wong S, Edwards M, Chao C *et al.* Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. *Arch Surg* 2001; 136: 563-568.
8. Rahusen F, Torrenga H, van Diest P *et al.* Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001; 136: 1059-1063.
9. Kamath V, Giuliano R, Dauway E *et al.* Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla. *Arch Surg* 2001; 136: 688-692.
10. Degnim A, Griffith K, Sabel M *et al.* Clinicopathologic features of metastasis in nonsentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. A metaanalysis. *Cancer* 2003; 98: 2307-15.
11. Viale G, Maiorano E, Pruneri G *et al.* Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; 241(2): 319-25.
12. Isetta J, Candás G, García A *et al.* Factores de predicción del compromiso ganglionar axilar no centinela en casos de ganglio centinela positivo. *Rev Arg Mastol* 2012; 31(113): 403-413.
13. Beccar Varela E, McLean I, Mosto J *et al.* Ganglio centinela positivo en pacientes con cáncer de mama: análisis de factores de riesgo para resultados positivos en el resto de la axila. Experiencia del centro mamario del Hospital Universitario Austral. *Rev Arg Mastol* 2011; 30(108): 349-358.
14. Maletti G, Engel M, Habich D, Finkenstein Viegas M, Castaño R, Gori J. Micrometástasis en ganglio centinela axilar en cáncer de mama. Experiencia de un hospital de comunidad en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Rev Arg Mastol* 2011; 30(108): 302-312.
15. Giuliano A, Hunt K, Ballman K, *et al.* Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A randomized clinical trial. *JAM* 2011; 305(6): 569-575.

16. Candle A, Hunt K, Kuerer H *et al.* Multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 Study: A practice-changing trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2407-2412.
17. NCCN Guidelines versión 3.2013. Invasive Breast Cancer.
18. 13 th Saint Gallen Breast Cancer Conference. 2013.

DEBATE

Auditorio: Doctora, la gran pregunta que nos hacemos, cada vez que operamos un paciente y tiene un ganglio centinela positivo, es: ¿no habrá en la axila ganglio no centinela positivo que estoy dejando con enfermedad? ¿Usted piensa que este trabajo tiene alguna aplicabilidad, alguna utilidad para la toma de decisión en cuanto a qué hacer con esas pacientes?

Dra. Feijóo: Creo que por ahora no hay todavía evidencia como para utilizar este tipo de factores como determinantes de una conducta. Por ejemplo, la aplicación de nomogramas, que manejan factores similares –y que utilizamos también como referencia–, tampoco se emplea de manera rutinaria como para determinar la conducta de no realizar una linfadenectomía axilar.

Auditorio: En el Instituto Fleming, en el año 2011, hicimos una validación del nomograma con 214 pacientes publicada en la revista de la Sociedad de Mastología, y no pudimos validarlo como una herramienta útil. Creo que en este momento son muy pocos los lugares que lo están utilizando, porque, aunque realmente puede asistir al médico en la toma de decisiones, es muy variable: no es lo mismo tener un tumor pequeño con un ganglio positivo que tener un tumor más grande de 5 cm con ganglio positivo. En el primer caso, el riesgo de tener ganglios no centinela positivos está en el orden del 26-27%; en cambio, cuando los tumores son más grandes y más agresivos, el riesgo sube a un 84%. Esos valores son los que nos hacen dudar con respecto a no hacer nada en la axila.