

Invasión ganglionar axilar en el carcinoma mamario T1a y T1b

C. Gegúndez Gómez^a, J.M. Paz Carreira^b, J. Alba Losada^c, E. Casariego Vales^b, J. Cao Pena^a, J.M. Couselo Villanueva^a, M.I. Torres García^a, J. Conde Vales^a, J.L. Blasco Alonso^a, A. Álvarez Gutiérrez^a, I. Monjero Ares^a y J.F. Arija Val^a

^aServicio de Cirugía General. Complexo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo. España. ^bUnidad de Investigación y Docencia. Complexo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo. España. ^cServicio de Anatomía Patológica. Complexo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo. España.

Resumen

Objetivo. El objetivo de este estudio ha sido valorar en el carcinoma mamario invasivo T1a y T1b la relación entre factores clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos con la invasión ganglionar axilar.

Material y métodos. Se realizó una revisión retrospectiva de los carcinomas infiltrantes T1a y T1b entre el período comprendido desde enero de 1996 a diciembre de 2001. El número total de pacientes fue de 50. Las variables estudiadas en relación con la infiltración ganglionar axilar fueron: edad, palpabilidad tumoral, localización tumoral, grado histológico de Bloom-Richardson modificado, invasión vasculolinfática, presencia de receptores de estrógenos y de progesterona, expresión de ki67, p53 y de C-erb B2.

Resultados. La incidencia de invasión ganglionar axilar fue del 28% (17% en T1a y 30% en T1b). En el análisis univariante se observó una relación estadísticamente significativa entre la edad (< 50), palpabilidad tumoral, invasión vasculolinfática, expresión de p53 y de C-erb B2 con la invasión ganglionar axilar. La asociación de estos 5 marcadores tuvo una sensibilidad del 56% para predecir infiltración ganglionar y un valor predictivo positivo del 75%. La ausencia de todos ellos tuvo una especificidad del 50% y un valor predictivo negativo del 100%.

Conclusiones. Son necesarios nuevos estudios de series más amplias para determinar si se puede omitir la linfadenectomía axilar en un subgrupo de pacientes con carcinoma mamario T1a y T1b.

Palabras clave: *Carcinoma mamario precoz. Metástasis axilares.*

AXILLARY LYMPH NODE INVOLVEMENT IN T1A AND T1B BREAST CARCINOMA

Objective. To evaluate the relationship between clinical, histological and immunohistochemical factors and axillary lymph node involvement in T1a and T1b invasive breast carcinoma.

Material and methods. We performed a retrospective review of T1a and T1b infiltrating carcinomas between January 1996 and December 2001. There were a total of 50 patients. The variables studied in relation to axillary lymph node involvement were: age, tumoral palpability, tumoral localization, modified Bloom-Richardson histological grade, vascular-lymphatic involvement, the presence of estrogen and progesterone receptors, and ki67, p53 and C-erb B2 expression.

Results. The incidence of axillary lymph node involvement was 28% (17% in T1a and 30% in T1b). Univariate analysis revealed a statistically significant relationship between age (< 50), tumoral palpability, vascular-lymphatic invasion, p53 and C-erb B2 expression and axillary lymph node involvement. The association of these 5 markers had a sensitivity of 56% in predicting lymph node involvement and a predictive value of 75%. The absence of all markers had a specificity of 50% and a negative predictive value of 100%.

Conclusions. Further studies of larger series are required to determine whether axillary lymphadenectomy can be omitted in a subgroup of patients with T1a and T1b breast carcinoma.

Key words: *Early breast carcinoma. Axillary metastases.*

Correspondencia: Dr. C. Gegúndez Gómez.
Juana de Castro 3, 1.^o B.
27002 Lugo. España.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2002.

Introducción

Con los programas de cribado mamográfico es cada vez mayor el número de carcinomas mamarios invasores que se están diagnosticando en fase más temprana, con

el consiguiente mayor número de casos sin infiltración ganglionar axilar.

La incidencia de invasión ganglionar axilar varía en función del tamaño tumoral: 0%¹-11%² en los carcinomas cuyo tamaño es ≤ 5 mm (T1a) y 10%³-26%⁴ en los que miden entre 6 y 10 mm (T1b).

Debido a esta baja incidencia de invasión ganglionar axilar, algunos autores son partidarios de evitar la linfadenectomía axilar de rutina en los tumores T1a y T1b si no existen indicadores de mal pronóstico en el tumor primario⁵.

Con este estudio se pretende ver la relación entre factores clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos con el riesgo de infiltración ganglionar axilar en los carcinomas infiltrantes T1a y T1b, para así poder definir un subgrupo de pacientes en las que se podría omitir la linfadenectomía axilar.

Material y métodos

Se ha analizado un total de 50 casos de carcinoma infiltrante de mama cuyo tamaño era ≤ 1 cm (T1a y T1b) durante el período comprendido desde enero de 1996 a diciembre de 2001, en el Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo.

Se estudia la relación entre parámetros clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos con la existencia de invasión ganglionar axilar. Los parámetros analizados fueron los siguientes:

- Edad. Se establecen 2 categorías (< 50 y > 50 años).
- Procedencia de programa de cribado mamográfico.
- Antecedentes familiares de cáncer de mama.
- Palpabilidad tumoral.
- Localización tumoral (cuadrantes externos, cuadrantes internos o centrales).
 - Tipo de intervención quirúrgica (cirugía conservadora con linfadenectomía axilar y mastectomía radical modificada tipo Madden).
 - Tamaño tumoral. Se establecen 2 categorías (pT1a: tumores de tamaño ≤ 5 mm y pT1b: tumores que miden entre 6 y 10 mm).
 - Tipo histológico (ductal, lobular, medular).
 - Grado histológico de Bloom-Richardson modificado (I, II, III).
 - Invasión vasculolinfática.
 - Presencia de receptores de estrógenos y progesterona (positivos cuando se tiñe el 10% o más de los núcleos de las células tumorales y negativos cuando se tiñe menos del 10%).
 - Expresión del factor de proliferación ki67 (bajo índice proliferativo cuando la tinción de los núcleos de las células tumorales es del 0-10%, moderado índice proliferativo cuando es del 11-20% y alto índice cuando es mayor del 20%).
 - Expresión del gen oncosupresor mutado p53 (positividad cuando hay tinción en más del 15% de los núcleos de las células tumorales y negatividad cuando hay menos del 15%).
 - Expresión del oncogén C-erb B2 (positivo cuando al menos el 10% de las células tumorales se tiñen circunferencialmente y negativo cuando no hay tinción circunferencial y sólo es segmentaria o cuando las células se tiñen de forma muy débil o imperceptiblemente).
 - Número de ganglios aislados.
 - Número de ganglios infiltrados.

En relación con las técnicas de inmunohistoquímica utilizadas, las muestras fueron fijadas en formol e incluidas en parafina. Se hizo desenmascaramiento antigenico por calor en olla a presión con citrato a pH 6 y posteriormente inmunohistoquímica en aparato Dako Horizon Tech-Mate.

Se utilizó el método de la regresión logística para determinar los factores independientes relacionados con la presencia o ausencia de invasión ganglionar. En el modelo máximo se incluyeron todas las variables significativas en el análisis univariante. No se incluyeron los términos de interacción en el modelo final al no resultar significativas. El valor $p = 0,05$ se utilizó como límite para la inclusión de variables. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico EGRET.

Resultados

Los casos estudiados pertenecen a 50 pacientes mujeres de edades comprendidas entre 37 y 78 años con una media de 58 ± 9 .

El 38% ($n = 19$) se diagnosticaron a través del programa de cribado mamográfico para la detección precoz de cáncer mamario.

Había antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama en 7 pacientes (14%).

El 44% ($n = 22$) de los tumores eran palpables.

Atendiendo a la localización tumoral, el 86% de los tumores ($n = 43$) eran de mama derecha y el 14% ($n = 7$) eran de mama izquierda. El 60% ($n = 29$) se localizaba en cuadrantes externos, el 26% ($n = 13$) en cuadrantes internos y el 14% ($n = 8$) eran centrales.

La intervención quirúrgica consistió en cirugía conservadora de mama con linfadenectomía axilar en el 80% ($n = 40$) y mastectomía radical modificada tipo Madden en el 20% ($n = 10$).

El tamaño tumoral osciló entre 4 y 10 mm con una media de 8 mm. El 12% ($n = 6$) de los tumores eran T1a y el 88% ($n = 44$) eran T1b.

Atendiendo al tipo histológico, 48 tumores (96%) eran del tipo carcinoma ductal infiltrante, 1 (2%) era un carcinoma lobular infiltrante y 1 (2%) un carcinoma medular.

Según el grado histológico de Bloom-Richardson modificado, el 34% ($n = 17$) eran grado I, el 50% ($n = 25$) eran grado II y el 16% ($n = 8$) eran grado III.

En un 20% ($n = 10$) había infiltración vasculolinfática.

Los receptores de estrógenos fueron positivos en 42 pacientes (84%) y los de progesterona en 38 (76%).

El índice de proliferación celular (ki67) fue alto en 6 pacientes (12%), moderado en 14 (28%) y bajo en 30 (60%).

La proteína p53 fue positiva en 22 pacientes (44%).

La expresión del oncogén C-erb B2 fue positiva en 26 pacientes (52%).

El número de ganglios aislados osciló entre 10 y 31 con una media de 17.

El 27% de las pacientes ($n = 14$) tenían invasión ganglionar axilar, siendo en un solo ganglio en el 50% ($n = 7$) y con más de 3 ganglios en el 21% ($n = 3$). En los tumores T1a la incidencia de invasión ganglionar fue de 17% ($n = 1$) y en los tumores T1b fue del 30% ($n = 13$).

En la tabla 1 se recoge la incidencia de afectación ganglionar en función de la edad, palpabilidad, localización, grado histológico de Bloom-Richardson modificado, invasión vasculolinfática, receptores hormonales, índice ki67, p53 y C-erb B2. Todas las variables que fueron significativas en el análisis univariante fueron incluidas en el análisis multivariante, resultando sólo la palpabilidad tumoral relacionada de manera estadísticamente con la invasión ganglionar ($p = 0,001$).

En un subgrupo de pacientes ($n = 10$) la incidencia de invasión ganglionar fue nula. Dichas pacientes reunían 5 condiciones: edad > 50, ausencia de palpabilidad tumoral, ausencia de invasión vasculolinfática, ausencia de expresión de p53 y de C-erb B2. En las que no se cumplía ninguna de las anteriores condiciones ($n = 4$) la incidencia de afectación ganglionar era del 75%.

TABLA 1. Relación entre parámetros clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos con la invasión ganglionar axilar

Parámetro	Categoría	N.º pacientes	N.º pacientes con metástasis	Porcentaje de pacientes con metástasis	Valor p
Edad	< 50 > 50	10 40	5 9	50 22	< 0,05
Tumor palpable	Sí No	22 28	10 4	45 14	< 0,05
Localización	Externa Internas Central	29 13 8	11 2 1	38 15 12	n.s.
Grado histológico	I II III	17 25 8	2 9 3	12 36 38	n.s.
Infiltración vasculolinfática	Sí No	10 40	8 6	80 15	< 0,05
RE	+	42	12	28	
	-	8	2	25	n.s.
RP	+	38	11	29	
	-	12	3	25	n.s.
ki67	Alto Medio Bajo	6 14 30	1 4 9	16 28 30	n.s.
p53	+	23	10	43	
	-	27	4	15	< 0,05
C-erb B2	+	26	10	39	
	-	24	4	16	< 0,05

n.s.: no significativa; RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona.

Discusión

La incidencia de invasión ganglionar axilar en el carcinoma mamario infiltrante de tamaño no > 1 cm (T1a y T1b) varía entre el 8%³ y el 18%⁶. En la tabla 2 se recogen algunas de las incidencias registradas en la bibliografía¹⁻¹¹. En la serie actual el porcentaje de pacientes con invasión ganglionar fue más alta (27% en global, 17% en T1a y 30% en T1b).

Coincidendo con otros autores, en los pacientes con infiltración ganglionar hay una mayor incidencia de infiltración en un único ganglio (50%) y una menor incidencia de infiltración en más de 3 ganglios (21%)^{12,13}.

En varios estudios se intentan definir subgrupos de pacientes en las que se podría omitir el vaciamiento ganglionar axilar:

– Iwasaki et al¹⁴ son partidarios de la omisión de la linfadenectomía axilar en pacientes posmenopáusicas de edad > 50 años con tumores de tamaño ≤ 1 cm con histología favorable y cuando no hay microcalcificaciones ni espículaciones en la mamografía.

– Barth et al⁵ informan en una serie de 117 pacientes con carcinomas infiltrantes de tamaño ≤ 1 cm, no palpables, sin infiltración vasculolinfática y de grado nuclear no alto, una incidencia de afectación ganglionar axilar del 3%.

TABLA 2. Incidencia de metástasis axilares en el carcinoma mamario T1a y T1b

Autor	N.º de casos			Porcentaje de casos con metástasis		
	T1a	T1b	T1a y T1b	T1a	T1b	T1a y T1b
Saiz et al ¹	24	93	117	0	13	10
Sinn et al ²	64	97	161	11	19	15
Reger et al ³	34	144	178	3	10	8
Markopoulos et al ⁴	13	35	48	0	26	18
Barth et al ⁵	92	245	337	4	17	13
White et al ⁶	123	808	931	10	19	18
Seidman et al ⁷	11	9	20	0	22	10
Abner et al ⁸	10	50	150	10	20	18
Pandelidis et al ⁹	75	188	263	4	12	9
Gajdos et al ¹⁰	105	275	380	8	15	13
Shoup et al ¹¹	23	55	78	4	16	13

– Zornoza et al¹⁵ concluyen que se podría prescindir del vaciamiento ganglionar en los casos de carcinomas infiltrantes de tamaño no > 5 mm si se acompañan de un grado histológico bajo, ki67 bajo y que no expresan p53 ni C-erb B2.

De las variables analizadas en este estudio, sólo se han relacionado de modo estadísticamente significativo con la invasión ganglionar axilar, en el análisis univarian-

te: edad < 50 años, palpabilidad tumoral, invasión vasculolinfática, expresión de p53 y de C-erb B2. En el análisis multivariante sólo la palpabilidad tumoral se relacionó con la invasión ganglionar.

En relación con la edad, se coincide con otros autores¹⁴ en que las pacientes > 50 años tienen una menor incidencia de infiltración ganglionar, que es estadísticamente significativa. Sin embargo, en otros estudios^{4,5,11} no existen diferencias significativas.

En cuanto al factor palpabilidad tumoral, hubo un mayor riesgo significativo de invasión ganglionar en los tumores palpables, en lo que se coincide con otros autores^{5,16}.

La invasión vasculolinfática, reconocida de forma general como factor predictivo de invasión ganglionar, fue también relacionada de forma significativa con la presencia de afectación ganglionar.

La positividad de p53 (presencia de proteína producida por el gen oncosupresor mutado p53), considerada como factor pronóstico negativo en el cáncer de mama^{17,18}, tuvo una relación significativa con la invasión ganglionar. En otros estudios no se demostró relación significativa¹³.

La expresión del oncogén C-erb B2, reconocida universalmente como factor de mal pronóstico¹³, se asoció significativamente con la positividad ganglionar, al igual que en la serie aportada por Schneider et al¹³.

Como conclusiones de este estudio cabe destacar una mayor incidencia de infiltración ganglionar axilar que la registrada en la bibliografía para el carcinoma mamario invasivo T1a y T1b y que la asociación de 5 marcadores (edad < 50 años, palpabilidad tumoral, invasión vasculolinfática, expresión de p53 y expresión de C-erb B2) tuvo una sensibilidad del 56% para predecir invasión ganglionar axilar y un valor predictivo positivo del 75%. La ausencia de estos 5 marcadores tuvo una especificidad del 50% y un valor predictivo negativo del 100%. Debido a la discrepancia de los resultados entre el análisis uni y multivariante, son necesarios nuevos estudios que incluyan un número mayor de pacientes para corroborar estos hallazgos y determinar si efectivamente se podría omitir la linfadenectomía axilar en este subgrupo de pacientes.

Bibliografía

1. Saiz E, Toonkel R, Poppiti R, Robinson M. Infiltrating breast carcinoma smaller than 0,5 centimeters. Is lymph node dissection necessary? *Cancer* 1999;85:2206-11.
2. Sinn HP, Oelmann A, Anton HW, Diel IJ. Metastatic potential of small and minimally invasive breast carcinomas. *Virchows Arch* 1994;425:237-41.
3. Reger V, Beito G, Jolly PC. Factors affecting the incidence of lymph node metastases in small cancers of the breast. *Am J Surg* 1989;157:501-2.
4. Markopoulos C, Kouskos E, Gogas H, Mandas D, Kakisis J, Cogas J. Factors affecting axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Am Surg* 2000;66:1011-3.
5. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1997;79:1998-2022.
6. White RE, Vezeridis MP, Konstadoulakis M, Cole BF, Wanebo HJ, Bland KI. Therapeutic options and results for the management of minimally invasive carcinoma of the breast: influence of axillary dissection for treatment of T1a and t1b lesions. *J Am Coll Surg* 1996; 183:575-82.
7. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastases. *Cancer* 1995;75:65-71.
8. Abner AL, Collins L, Peiro G, Recht A, Come S, Shulman LN, et al. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1998; 83:2502-8.
9. Pandelidis SM, Peters KL, Walusimbi MS, Casady RL, Laux SV, Cavanaugh SH, et al. The role of axillary dissection in mammographically detected carcinoma. *J Am Coll Surg* 1997;184:397-8.
10. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ. Lymphatic invasion, tumor size and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Ann Surg* 1999;230:392-6.
11. Shoup M, Malinzak L, Weisenberger J, Aranha GV. Predictors of axillary lymph node metastases in T1 breast carcinoma. *Am Surg* 1999;65:748-53.
12. Alejo M, Martínez MJ, Autonell J, Verge J. Evaluación del vaciamiento axilar en tumores pT1 de mama. *Rev Senol Patol Mam* 1999; 12: 36-9.
13. Schneider J, Ruibal A, Sánchez R, Núñez I, Tejerina A. Utilización de factores pronósticos tumorales para predecir la invasión ganglionar de la axila en cáncer de mama precoz. *Rev Senol Patol Mam* 1999;12:7-11.
14. Iwasaki I, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S, Nanasawa T, Tsuda H. Axillary node metastases from T1N0M0 breast cancer. Possible avoidance of dissection in a subgroup. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:601-3.
15. Zornoza A, Rotellar F, Gil A, Spiteri NR, Regueira FM, Zornoza G. ¿Es necesario el vaciamiento sistemático de la axila en el cáncer de mama? *Rev Senol Patol Mam* 2000;13:129-33.
16. Promish DL. Prediction of axillary lymph node involvement of women with invasive breast carcinoma. *Cancer* 1999;85:1201-2.
17. Quintela D, López JJB, Senra A. La proteína p53 y el cáncer de mama. Revisión crítica. *Rev Senol Patol Mam* 2001;14:71-7.
18. Göhring VJ, Scharl A, Heckel C, Ahr A, Crombach G. p53 protein in 204 patients with primary breast carcinoma-immunohistochemical detection and clinical value as a prognostic factor. *Arch Gynecol Obstet* 1995;256:139-46.