

J. Schneider\* \*\*,  
A. Ruibal\*,  
J. Sánchez\* \*\*\*,  
R. Lucas\*,  
M. I. Núñez\*,  
A. Tejerina\*

# Utilización de factores pronósticos tumorales para predecir la invasión ganglionar de la axila en cáncer de mama precoz

## Use of tumor prognostic factors for the prediction of axillary node invasion in early breast cancer

### SUMMARY

*Currently there is an increasing trend towards a more conservative approach in breast cancer treatment, especially in the presence of small tumors. Accordingly, we tried to identify biological prognostic factors of early-stage carcinomas which might predict nodal metastasis. The ideal aim would be to avoid lymphadenectomy in the future in those patients with absent (or negligibly low) risk of axillary lymph node invasion, for whom minimal local treatment would be adequate.*

*Between 1st January 1994 and 31st December 1996, 42 patients with invasive mammary carcinoma of less than 2 cm diameter (pT1) were operated upon at Centro de Patología de la Mama, Madrid, Spain. Patients with multifocal tumors, even if the tumor area was of less than 2 cm diameter, were excluded from the study. Of these 42 patients, 15 (35.7%) had nodal metastasis.*

*Of all the conventional, as well as second and third-generation prognostic factors studied, the only ones significantly correlating with lymph node invasion were histological grade ( $p = 0.016$ ), expression of the c-erb-B2 oncogene ( $p = 0.046$ ) and of the proliferation-associated Ki67 antigen ( $p = 0.02$ ). However, the association of all three proliferation markers studied (ploidy, S-phase fraction and Ki67) had a 100% sensitivity for predicting nodal metastasis, at the price of an extremely low specificity (25.9%). More interestingly, however, normality of all three had a 100% negative predictive value, and this applied to 7 patients. If these preliminary results are confirmed in a larger series, a significant fraction of patients with small breast cancers could possibly be spared the hazards and cost of a lymphadenectomy in the future, without increasing their risk for recurrence.*

\* Centro de Patología de la Mama.  
Madrid.

\*\* Universidad del País Vasco.  
Bilbao.

\*\*\* Universidad de Alcalá de Henares.  
Madrid.

Correspondencia:  
J. Schneider.  
Centro de Patología de la Mama.  
Abascal, 40.  
28003 Madrid.

*Palabras clave*

*Cáncer de mama, T1, Metástasis ganglionar, Factores pronósticos.*

*Key words*

*Breast cancer, T1, Nodal metastasis, Prognostic factors.*

## INTRODUCCIÓN

Aun hoy día, en la era de la biología molecular y de la aparición constante de nuevos factores pronósticos basados en ella, sigue siendo cierto que el parámetro más importante para predecir la evolución de la enfermedad en el cáncer de mama es la presencia o ausencia de invasión tumoral en los ganglios axilares.<sup>1</sup> Ésta, por otro lado, se correlaciona directamente con otros parámetros convencionales fácilmente mensurables, como son el tamaño tumoral,<sup>2</sup> la variedad histológica y, dentro de la más frecuente de todas ellas (el carcinoma ductal infiltrante), el grado histológico y el grado nuclear. Empleando tan sólo estos factores, denominados «de primera generación», es posible definir un subgrupo de pacientes con tumores pequeños y un pronóstico, en principio, óptimo.<sup>3</sup>

El empleo masivo de campañas de *screening* en los países desarrollados hace que cada vez se diagnostiquen más cánceres de mama de pequeño tamaño, anunciando algo que Cady<sup>4</sup> denomina «la nueva era del cáncer de mama». Según este autor, en los años venideros hasta un tercio de los cánceres de mama diagnosticados y tratados en centros terciarios de referencia serán del tipo *in situ* o microinvasor, obligando a un replanteamiento radical de las rutinas diagnósticas y de tratamiento. Los cánceres de mama de menos de 1 cm de diámetro raramente metastatizan en los ganglios axilares y aquellos de diámetro inferior a 5 mm lo hacen de modo absolutamente excepcional. Sin embargo, algunos de ellos lo hacen, y si contemplamos todo el grupo de los tumores T1, de diámetro inferior a 2 cm, la tasa de pacientes con invasión ganglionar, según las series, puede alcanzar el 25%, e incluso el 35% si consideramos sólo el subgrupo de los tumores con un diámetro entre 1 y 2 cm (T1c).<sup>5</sup> Esto hace que en presencia de un cáncer de mama, por pequeño que sea su diámetro, nos veamos obligados todavía a recurrir de modo sistemático a la linfadenectomía axilar para poder establecer el pronóstico de la paciente con mayor exactitud y decidir la indicación de tratamiento complementario, imprescindible en los casos gangliopositivos.

Si fuéramos capaces de predecir de un modo exacto cuáles de los tumores pequeños que extirpamos con suficiente margen de tejido sano no van a presentar invasión ganglionar, podríamos ahorrar a

sus portadoras el riesgo, coste y posibles efectos secundarios de una linfadenectomía. Tal y como ha predicho Cady,<sup>4</sup> cada vez nos hallamos con mayor frecuencia ante una situación de este tipo al extirpar con márgenes amplios zonas mamográficamente sospechosas (pequeñas zonas de microcalcificaciones, lesiones mínimas no claramente malignas en la mamografía, etc.), que finalmente se revelan como cánceres en el análisis histológico. Si supiéramos cuáles de ellas no se van a asociar con invasión ganglionar, el tiempo quirúrgico habría concluido con la práctica de la biopsia. Actualmente, además, disponemos de métodos estereotáxicos avanzados (ABBI-system) que nos permiten extirpar lesiones sospechosas no palpables con total exactitud y márgenes amplios, bajo anestesia local y de forma ambulatoria.

El presente trabajo retrospectivo sobre tumores pT1 operados en el Centro de Patología de la Mama de Madrid durante los años 1994-1996 pretende investigar la posible asociación de marcadores pronósticos tanto convencionales como de «segunda generación» (citometría de flujo) y moleculares, con la presencia de invasión ganglionar. El establecimiento de un patrón basado en ellos, que eventualmente nos permitiera predecir con exactitud cuáles de estos tumores de diámetro inferior a los 2 cm no van a invadir la axila, nos abriría el camino hacia un empleo más racional e individualizado de la terapia conservadora del cáncer de mama.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron analizados todos los carcinomas de mama con diámetro inferior a los 2 cm en la pieza histológica (pT1) operados en el Centro de Patología de la Mama de Madrid entre enero de 1994 y diciembre de 1996. Fueron excluidos del estudio todos los casos con tumor multifocal, aunque el diámetro del área tumoral mayor fuera inferior a los 2 cm, así como los carcinomas *in situ*. Esto nos deja con una serie de 42 carcinomas invasores unifocales de mama. La edad media de las pacientes fue de 55 años (rango: 28-83). De ellas, 14 eran premenopáusicas y 28 postmenopáusicas. En cuanto a la histología, 36 casos fueron carcinomas ductales infiltrantes puros, un caso mezcla de carcinoma ductal infiltrante y carcinoma lobulillar infiltrante, tres pacientes presentaron carcinomas coloides y finalmente dos carcinomas tu-

bulares. Dieciocho pacientes fueron sometidas a cirugía radical (tipo Madden o Patey) y 24 a cirugía conservadora (tumorectomía amplia más linfadenectomía axilar). El número medio de ganglios extirpados, que en todos los casos incluyó los tres niveles axilares, fue de 26 (rango: 14-45). Se registraron 15 casos con invasión ganglionar axilar (35,7%). De ellos, nueve presentaban invasión en un único ganglio, y las seis restantes en más de un ganglio (rango: 2-8). Los datos clínicos de estas últimas pacientes con invasión ganglionar están resumidos en la tabla 1.

Se analizaron los siguientes parámetros en relación con la presencia o no de invasión de los ganglios axilares:

- Tamaño inferior o superior-igual a 1 cm.
- Grado nuclear.
- Grado histológico.
- Presencia de receptores de estrógenos y progesterona.
- Expresión del oncogén c-erb-B2 y del gen oncosupresor mutado p53.
- Expresión del factor de proliferación Ki67.
- Ploidía.

La asociación entre presencia de factores pronósticos e invasión ganglionar fue estudiada estadísticamente mediante tablas de contingencia y el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher, dependiendo

del número de casos en cada celda. Para ello empleamos el paquete informático GraphPad Prism. Se consideraron significativos valores de p inferiores al 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

De estas pacientes, 15 (35,7%) presentaron invasión ganglionar de la axila (pT1N1). De todos los factores pronósticos analizados en esta serie tan sólo el grado histológico más desfavorable, la expresión del oncogén c-erb-B2 y la expresión de Ki67 se asociaron de un modo estadísticamente significativo con la presencia de ganglios positivos (tabla 2).

En un análisis ulterior estudiamos la correlación entre cualquier parámetro predictivo de una proliferación excesiva (aneuploidía, fase S elevada o expresión de Ki67) e invasión ganglionar. Todos los casos con ganglios invadidos presentaron alteración de alguno (o varios) de estos parámetros (sensibilidad, 100%), mientras que no hubo ningún caso con todos ellos normales que tuviera metástasis ganglionar axilar (valor predictivo negativo, 100%) (tabla 3). Sin embargo, sí hubo una proporción elevada de casos (20/27) N0 con algún marcador de proliferación alterado, con lo cual el valor predictivo positivo y la especificidad de los mismos descendieron al 42,9 y 25,9%, respectivamente. A pesar de todo, tal y como refleja la tabla 3, se dieron siete casos (16,7% del total) con todos los parámetros de proliferación normales, y este hecho, junto con la ausencia de casos N1

TABLA 1  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES  
CON INVASIÓN GANGLIONAR (n = 15)

Paciente	Edad	Meno-pausia	Histología	Tamaño (cm)	Ganglios extirpados	Ganglios afectados
1	46	No	CDI	1,1	22	1
2	43	No	Coloide	1,2	16	1
3	54	Sí	CDI	1,2	24	2
4	61	Sí	CDI	1,0	30	8
5	80	Sí	CDI	1,3	31	1
6	50	No	CI	1,3	22	3
7	44	No	CDI	0,6	26	1
8	52	Sí	CDI	2,0	30	1
9	61	Sí	CDI	1,9	31	1
10	53	No	CDI	2,0	45	1
11	56	Sí	CDI	1,8	25	5
12	60	Sí	CDI	1,9	20	1
13	56	Sí	CDI	1,8	32	4
14	67	Sí	CDI	2,0	29	1
15	65	Sí	CDI	2,0	21	1

CDI: carcinoma ductal infiltrante.

TABLA 2  
FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE MAMA  
UNIFOCAL pT1. CORRELACIÓN CON LA PRESENCIA  
DE GANGLIOS AXILARES AFECTADOS (n = 42)

	N+ (%)	N- (%)	p
< 1 cm vs ≥ 1 cm	6,7	29,6	ns
GN3 vs GN1,2	33,3	22,2	ns
GH3 vs GH1,2	40,0	7,0	0,016
RE+	73,3	74,1	ns
RP+	60,0	70,4	ns
p53+	13,3	14,8	ns
c-erb-B2+	26,7	3,0	0,046
Ki67+	66,7	25,9	0,02
Aneuploidía	66,7	44,4	ns
Fase S > 8%	80,0	56,2	ns

GN: grado nuclear. GH: grado histológico. RE: receptores de estrógenos. RP: receptores de progesterona.

**TABLA 3**  
**ANÁLISIS DE FACTORES DE PROLIFERACIÓN**  
**EN CÁNCER DE MAMA UNIFOCAL pT1. CORRELACIÓN**  
**CON LA PRESENCIA DE GANGLIOS AXILARES**  
**AFECTADOS (n = 42; p = 0,038)**

	<b>Aneuploidía, fase S &gt; 8%, Ki67 positivo</b>	<b>Diploidía, Fase S &lt; 8%, Ki67 negativo</b>	
N+ .....	15	0	Sens. = 100%
NO .....	20	7	Esp. = 25,9%
	VPP = 42,9%	VPN = 100%	

VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

en esa columna, configura el valor predictivo negativo del 100% que arroja la batería de test de proliferación empleada por nosotros. El análisis estadístico de la tabla finalmente, y a pesar del tamaño modesto de la serie, confirmó que la distribución de resultados no se debió al azar, sino a una correlación significativa entre proliferación, según los parámetros analizados, e invasión ganglionar ( $p = 0,038$ ).

## DISCUSIÓN

El valor pronóstico en cáncer de mama de múltiples marcadores, clásicos y modernos, ha sido evaluado en una serie de recientes trabajos sobre el tema. Pocos de los nuevos marcadores moleculares, sin embargo, se han revelado como realmente eficaces, o en cualquier caso superiores a los convencionales, utilizados desde hace décadas para predecir de un modo más exacto la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad de las pacientes.<sup>6</sup> Sin embargo, este mismo arsenal de factores pronósticos pocas veces ha sido utilizado con fines más modestos, tales como tratar de identificar con exactitud el subgrupo de pacientes con el peor pronóstico *a priori*, que son aquellos con metástasis ganglionares axilares en el momento de la cirugía inicial. El más importante de estos estudios, realizado sobre una población de pacientes, llegó a la conclusión de que el modelo predictivo utilizado, basado en el tamaño tumoral, la edad de la paciente, la fracción de células en fase S y el contenido de receptores de progesterona era incapaz de predecir con una fiabilidad superior al 95% las pacientes con ganglios afectados.<sup>7</sup> Nosotros, en el presente estudio piloto, hemos tratado de restringir al máximo la selección de pacientes (a aquellas con

tumores pequeños), maximizando el número de factores estudiados, especialmente en lo que se refiere a marcadores de proliferación, ya sea directos (fracción de células en fase S, Ki67) como indirectos (ploidía, p53, c-erb-B2). Tan sólo la combinación de varios de ellos, y en concreto los más directamente relacionados con la proliferación en sí, se han revelado como útiles desde un punto de vista práctico al permitirnos delimitar una fracción de pacientes con riesgo nulo de metástasis ganglionar. Curiosamente, de los tres marcadores implicados en este resultado alentador tan sólo uno (Ki67) se había revelado como estadísticamente significativo en el análisis univariable previo, mientras la expresión del oncogén c-erb-B2, reconocida universalmente como de mal pronóstico (y estadísticamente significativa en nuestro propio análisis univariable), no ha aportado datos adicionales. Lo pequeño de la serie, que en principio constituye una desventaja, nos ha permitido realizar en este caso un reagrupamiento de factores pronósticos que deberá ser necesariamente contrastado en una serie más amplia que incluya el estudio de otros marcadores recientes (nm23, HSP's, uPA, etc.). De ser confirmados estos resultados preliminares podríamos en un futuro delimitar de un modo mucho más exacto la necesidad o no de realizar linfadenectomía axilar sistemática frente al hallazgo muchas veces casual de un carcinoma infiltrante de mama de mínimo tamaño en biopsias de áreas no palpables, mamográficamente sospechosas. Esto constituiría una contribución realmente importante al tratamiento conservador del cáncer de mama.

## RESUMEN

Actualmente existe una tendencia hacia un tratamiento cada vez más conservador del cáncer de mama, especialmente frente a tumores de pequeño tamaño. En esta línea hemos intentado identificar factores pronósticos biológicos de carcinomas en estadio precoz que permitieran predecir la metástasis ganglionar. El objetivo ideal sería evitar en el futuro la linfadenectomía a aquellas pacientes con nulo (o despreciablemente bajo) riesgo de invasión axilar, en las que un tratamiento local mínimo sería adecuado.

Entre el 1 de enero de 1994 y el 31 de diciembre de 1996 fueron operadas en el Centro de Patología de la Mama de Madrid 42 pacientes con un carcino-

ma invasor de mama de diámetro inferior a los 2 cm (pT1). Se excluyeron del estudio los casos de tumor multifocal, aunque el diámetro del área tumoral fuera inferior a los 2 cm. De estas 42 pacientes, 15 (35,7%) presentaron metástasis ganglionar.

De todos los factores pronósticos estudiados, tanto convencionales como de segunda y tercera generación, los únicos que se correlacionaron de un modo significativo con la presencia de invasión ganglionar fueron el grado histológico ( $p = 0,016$ ), la expresión del oncogén c-erb-B2 ( $p = 0,046$ ) y del antígeno asociado a la proliferación Ki67 ( $p = 0,02$ ). Sin embargo, la asociación de los tres marcadores de proliferación estudiados (ploidía, fase S y Ki67) tuvo una sensibilidad del 100% para predecir metástasis ganglionares, aunque al precio de una especificidad bajísima (25,9%). Mucho más interesante, sin embargo, fue el hecho de que esa misma asociación presentó un valor predictivo negativo del 100% cuando los tres marcadores fueron normales. Esta circunstancia favorable se dio en siete de nuestras pacientes. De confirmarse estos resultados alentadores en una serie más amplia podríamos ahorrar en un futuro a una fracción significativa de pacientes portadoras de cánceres de

mama pequeños, los riesgos y el coste de una linfadenectomía axilar, sin aumentar su riesgo de recidiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arnesson LG, Smeds S, Fagerberg G. Recurrence-free survival in patients with small breast cancer. An analysis of cancers 10 mm or less detected clinically and by screening. *Eur J Surg* 1994;160:271-6.
2. Rosner D, Lane WW. Should all patients with node-negative breast cancer receive adjuvant therapy? Identifying additional subsets of low-risk patients who are highly curable by surgery alone. *Cancer* 1991;68:1482-94.
3. Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K, Rasmussen BB, Carstensen B, Mouridsen HT. The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Breast Cancer Res Treat* 1994;32:281-90.
4. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996;131: 301-8.
5. Nemoto T, Vana J, Bedwani RU, Baker HW, McGregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980;45:2917-24.
6. Schneider J. ¿Cuál es el cáncer de mama de buen pronóstico? *Progr Obstet Ginecol* 1997;40(suppl 1):32-8.
7. Ravdin PM, De Laurentiis 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;86:1771-5.