

A. Zornoza,
F. Rotellar,
A. Gil,
N. R.-Spiteri,
F. M.-Regueira,
G. Zornoza

¿Es necesario el vaciamiento sistemático de la axila en el cáncer de mama?

Is systematic dissection of the axilla necessary in breast cancer?

SUMMARY

Introduction. *The most important prognostic indicator for the breast cancer (BC) is the axillary lymph node involvement. We tried to determine if the lymph node were negative below a certain tumor size.*

Material and methods. *A review of 1,230 BC cases (excluded the purely in situ carcinoma) was carried out to investigate the incidence of axillary metastasis. On average, 17.1 nodes per patient were removed. Cases with a pT up to 1 cm were selected (160 patients) and an analysis of the best known factors was carried out.*

Results. *There were 689 patients (56.1%) with negative nodes. Some biological factors have been investigated in the subgroup of tumors with sizes up to 1 cm, taking into account the ganglionic stage. It has been summarized in the table.*

With a follow up of 5 years, 2.1% of pN(-) patients have died in comparison with 15.8% of pN(+).

Conclusions. *A linear relationship was found between tumor size and the percent of cases with positive lymph node. It can be concluded that axillary removal can be avoided in the case of infiltrating BC lesions lower than 5 mm due to the extremely low frequency of ganglionic involvement in these tumors, specially when they have low histologic grade (HG) and Ki 67 labeling.*

Palabras clave

Cáncer de mama, Vaciamiento axilar.

Key words

Breast cancer, Axillary node dissection.

Área de Patología Mamaria.
Clínica Universitaria.
Pamplona.

Correspondencia:
A. Zornoza.
Avda. Bayona, 4, 6.º C.
31011 Pamplona.

INTRODUCCIÓN

En las dos últimas décadas se asiste a una cirugía progresivamente más conservadora en el tratamiento del cáncer de mama; los criterios para la conservación de la mama, con ligeras variaciones, parecen plenamente establecidos. Sin embargo, existe controversia sobre la actitud a seguir respecto del vaciamiento de los ganglios axilares.

Frente al hecho indiscutible de que el conocimiento del estado de los ganglios axilares sigue siendo el

factor fundamental para el establecimiento del pronóstico individual en cada caso, se está produciendo un progresivo incremento de los tumores diagnosticados y tratados en fases más tempranas, de tamaño más pequeño, con el consiguiente incremento en el número de axilas no afectadas que podrían haber quedado exentas de cirugía o ser esta cirugía más limitada.

Pretendemos analizar la relación existente entre la afectación axilar y otros parámetros clinicobiológicos en un intento de establecer unos criterios que permi-

tan excluir de la cirugía axilar a aquellas pacientes que no la precisen.

MATERIAL Y MÉTODOS

Analizamos una serie de 1.230 cánceres de mama intervenidos en el Área de Patología Mamaria (Clínica Universitaria de Navarra) a los que se ha practicado alguna forma de resección del tumor (tumorectomía, resección segmentaria o mastectomía) y vaciamiento axilar (al menos de los niveles I y II). Se han excluido aquellos casos en los que el estudio histológico confirmó tratarse exclusivamente de carcinomas *in situ* en cualquiera de sus formas.

Se establece la correlación entre tamaño tumoral (pT) y estado ganglionar (pN). De forma más selectiva en el grupo de tumores de hasta 1 cm se analiza la relación existente entre la afectación ganglionar axilar y factores morfológicos como el tamaño tumoral y el grado histológico (GH) o factores biológicos como la ploidía, fase S, Ki67, la expresión por parte del tumor de receptores para estrógenos y de oncoproteínas (p53 y c-erbB2).

Los estudios de correlación se llevaron a cabo mediante la prueba exacta de Fisher, considerando estadísticamente significativos los valores de $p < 0,5$.

RESULTADOS

El análisis de la serie muestra en la última década un incremento significativo de las pacientes que acu-

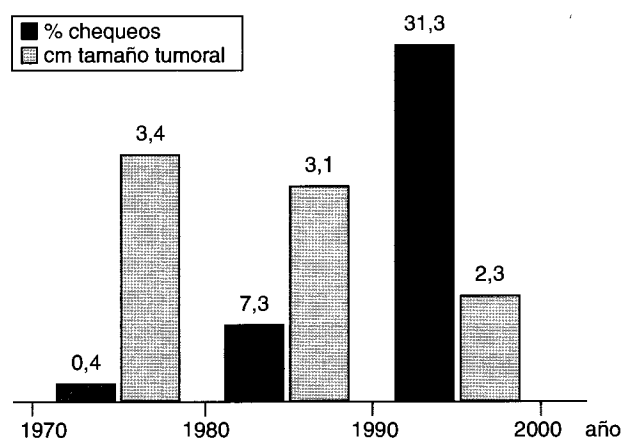


Fig. 1. Disminución del tamaño tumoral en relación con el incremento de los exámenes de diagnóstico precoz.

TABLA 1
AUMENTO EN LA INCIDENCIA
DE LA AFECTACIÓN AXILAR EN RELACIÓN
DIRECTA CON EL TAMAÑO TUMORAL

pT (cm)	N.º casos	% casos	pN(+)	% (pN+)
0,1-0,5	26	2,1	0	0
0,6-1	134	13,9	19	14,2
1,1-2	346	28,1	104	30
0-2	506	41,1	123	24,3
2,1-3	374	30,4	188	50,3
3,1-4	187	15,2	120	64,2
4,1-5	76	6,2	43	56,6
5,1-10	86	7,5	66	76,3
>10	1	0,1	1	100
	1.230		541	43,9

den a consulta estando asintomáticas (31,3%) para un chequeo mamario (Fig. 1) y en esta circunstancia se descubre un tumor mamario.

Se han estudiado 1.230 cánceres infiltrantes de mama, el 43,9% de los cuales mostró afectación axilar. La media de ganglios extraídos fue de 17,1/axila. El porcentaje de axilas afectadas se incrementó en relación directa con el aumento del pT (tabla 1) hasta valores próximos al 100% en los tumores mayores de 10 cm de diámetro ($p < 0,0001$).

Al analizar los tumores de hasta 1 cm (tabla 2) se apreció que el pN fue negativo en los 26 casos de tumores $\leq 0,5$ cm de tamaño histológico y que existía afectación ganglionar en el 14,2% de los tumores comprendidos entre 0,6 y 1 cm.

TABLA 2
DISTRIBUCIÓN DE LA AFECTACIÓN GANGLIONAR
AXILAR EN LOS TUMORES DE HASTA 1 CM DE TAMAÑO

pT (cm)	N.º casos	% casos	pN(+)	% (pN+)
0,0-0,1	1		0	0
0,1-0,2	3		0	0
0,2-0,3	2		0	0
0,3-0,4	3		0	0
0,4-0,5	17		0	0
	26	2,1	0	0
0,5-0,6	9		2	22,2
0,6-0,7	13		3	23,1
0,7-0,8	24		2	8,3
0,8-0,9	9		1	12,5
0,9-1,0	80		11	13,8
	134	10,9	19	14,2
0-1	160	13	19	11,9

TABLA 3
ANÁLISIS DE ALGUNOS PARÁMETROS BIOLÓGICOS
EN TUMORES DE HASTA 1 CM EN FUNCIÓN
DEL ESTADO GANGLIONAR AXILAR

	pT < 1 cm	%	pN(-)	%	pN(+)	%
N.º	160		141	88,1	19	11,9
pT cm (\bar{x})			0,81		0,89	
GH:						
— I	59	52,2	54	55,1	5	33,3
— II	42	37,2	38	38,8	4	26,7
— III	12	10,6	6	6,1	6	40
Ploidía (diploides)						
.....	19/50	38	17/44	38,6	2/6	33,3
Fase S (\bar{x})	7,5		7		9,9	
p53 (+)		43,2		42,1		50
c-erbB (+)		52		50		66,7
Ki67 (x)	15,5			14,8		20,1
R. estrg. (\bar{x})		77,8		78,1		75,7

El estudio de factores biológicos realizado sobre este subgrupo de tumores de hasta 1 cm cuando se analizaron en función de la afectación ganglionar (tabla 3) mostró que habían sido etiquetados como GH-I el 55,1% de los pN(-), frente al 33,3% en el caso de los tumores con afectación axilar ($p < 0,05$). El Ki67 que mostró un valor medio de 15,5% en la serie de 160 tumores de hasta 1 cm fue del 14,8% en el caso de los pN(-) y del 20,1% ($p < 0,05$) en los pN+, con valores $>20\%$ en el 49% en el caso de los tumores con afectación axilar. No se apreciaron diferencias significativas al estudiar la ploidía ni la expresión de R. estrg.; aunque existían diferencias en el porcentaje de células en fase S y en la expresión de p53 y c-erbB2 estas diferencias no fueron significativas.

Con un seguimiento medio de 5 años se ha producido el fallecimiento de un 2,1% de las pacientes con pN(-) frente al 15,8% (3/19 casos) en las pN(+), todo ello referido al grupo de tumores con pT < 1 cm.

DISCUSIÓN

Existe consenso sobre la actitud a seguir en el caso de los carcinomas no infiltrantes de mama: tumor que por no haber atravesado la membrana basal conceptualmente no puede diseminarse, haciendo con ello innecesario el vaciamiento de la axila. En este estudio hemos descartado al grupo de pacientes portadoras de este estadio neoplásico.

La proporción de pacientes que no muestran afectación axilar se ha incrementado de forma significativa con los programas de *screening*, y con ello el diagnóstico de tumores progresivamente menores. En la última década un 31% de los cánceres de mama han sido descubiertos tras la práctica de una mamografía en mujeres asintomáticas.

Es bien conocida la relación entre el tamaño del tumor y la afectación axilar. En este estudio se aprecia un relación lineal entre el tamaño tumoral y la afectación ganglionar, confirmando los hallazgos de otros autores.¹⁻⁴ Parece necesario analizar si dentro de los tumores infiltrantes existe algún dato que pueda ayudar a excluir del vaciamiento axilar a aquellos que no deben presentar afectación ganglionar.

En nuestra serie ninguno de los tumores de hasta 0,5 cm mostró afectación axilar. En la serie de Sacre⁵ esto ocurre en los tumores de hasta 1 cm; por el contrario, Silverstein⁴ encuentra afectación ganglionar axilar en el 3% de los tumores $< 0,5$ cm y en la serie de Shetty³ este hallazgo alcanza el 7,8%.

En base a estos datos hemos analizado los tumores de tamaño ≤ 1 cm (160 casos). Representan el 13% respecto del total de la serie, el 21,5% si analizamos sólo los últimos 5 años, mostrando de esta forma un incremento importante en el diagnóstico de tumores progresivamente más pequeño, aun lejos del 28% descrito por Cady⁶ en su serie de cánceres de mama infiltrantes. En este grupo de tumores, 19 casos (11,9%) presentaron afectación axilar, valor intermedio entre el 10% hallado por Cady⁶ y el 14,5% de Shetty.³ De estos 19 casos con afectación axilar, 10 (52,6%) presentaron afectación de un solo ganglio y en seis de ellos esta afectación fue en forma de micrometástasis.

¿Presentan estos pequeños tumores algún carácter que permita sospechar la afectación axilar? Se han descrito numerosos factores pronósticos para el cáncer de mama, la mayoría de los cuales estudiados por técnicas de biología molecular o inmunohistoquímica, algunas de ellas sofisticadas de difícil generalización; otras veces son factores histológicos de valoración subjetiva y en consecuencia de difícil estandarización. Todo ello da origen a resultados con frecuencia dispares que no permiten definir su verdadero valor. Se hacen necesarios estudios multivariantes en los que se enfrente estos factores frente a los bien conocidos como el tamaño tumoral, el grado de afectación ganglionar o el grado histológico.

El análisis de factores morfológicos como el grado histopronóstico en relación con la afectación axilar mostró diferencias significativas: fueron GH-I el 55,1% de los casos pN(-) frente al 33,2% en los pN(+) (GH-III, el 6,1 y 40,2%, respectivamente), confirmando otros estudios^{3,7} que señalan un peor GH en los tumores con afectación axilar, expresión de que esta afectación axilar, también en tumores pequeños, es el resultado de una biología más agresiva.

Entre los marcadores de proliferación celular, como manifestación de la velocidad de crecimiento de un tumor, los mejor estudiados son la citometría de flujo y la expresión de la proteína nuclear Ki67. No encontramos correlación entre la afectación ganglionar y la ploidía tumoral, confirmando otros trabajos.⁸ Tampoco el porcentaje de células en fase S, determinado mediante citometría de flujo, mostró diferencias entre los tumores con o sin afectación ganglionar.

La determinación inmunohistoquímica de Ki67 mostró valores más altos en los tumores con afectación ganglionar en estrecha relación con el GH, confirmando ser expresión del grado de diferenciación tumoral y con ello un importante factor pronóstico de acuerdo con otras observaciones.⁹ Locker,¹⁰ que confirma el valor pronóstico del Ki67, no encuentra correlación entre este parámetro y factores como el tamaño tumoral o la afectación axilar, adjudicándole un valor pronóstico independiente.

No se conoce en qué momento del desarrollo del cáncer de mama se produce la disregulación de oncógenes como el c-erbB2 o de genes supresores como el p53. No se han encontrado diferencias significativas en la positividad inmunohistoquímica del p53 en relación con la afectación ganglionar, confirmando estudios previos;¹¹ por otro lado, los valores hallados en el caso de tumores de hasta 1 cm no difieren de los encontrados en el resto de carcinomas cualquiera que sea su tamaño. De cualquier forma la cortedad de la serie sobre los que se efectuaron estas determinaciones inmunohistoquímicas (46 casos) no permite extraer conclusiones.

Entramos en una era en la que se impone un tratamiento que debe ser cada vez más seleccionado para el cáncer de mama, resultado de un análisis individualizado. Es de esperar que pasada una década este tratamiento se simplificará más ante el hallazgo de tumores de tamaño más reducido, fruto del diagnóstico precoz, que posiblemente no precisarán de algunas de las medidas terapéuticas hoy considera-

das fundamentales. En el momento actual no está justificado el vaciamiento axilar en el caso de carcinomas no infiltrantes, y no creemos sea precisa su realización en los tumores mínimamente invasivos. No obstante, no debe olvidarse que el estado ganglionar axilar no sólo es un marcador de la historia natural del tumor, sino también un marcador de la agresividad biológica del mismo.¹²

No obstante, el índice de axilas positivas en tumores pT1 es suficientemente alto como para obligar a valorar técnicas que permitan una selección de los casos subsidiarios del vaciamiento axilar. El estudio del ganglio centinela como técnica cruenta y la PET como técnica de imagen pueden llenar este campo de necesaria resolución.

RESUMEN

Introducción. El indicador pronóstico más importante en el cáncer de mama es el grado de afectación axilar. Se intenta ver a partir de qué tamaño tumoral los ganglios son negativos y puede prescindirse del vaciamiento axilar.

Material y métodos. Se efectúa una revisión de 1.230 casos de cáncer de mama intervenidos quirúrgicamente (excluidos los carcinomas intraductales puros) seleccionados para analizar la incidencia de metástasis axilares. La media de ganglios extraídos fue de 17,1 por paciente.

Resultados. Quinientos cuarenta y un pacientes (43,9%) presentaron afectación axilar. El porcentaje de afectación axilar se incremento con el pT.

Sobre 160 tumores de hasta 1 cm, el 11,9% presentaron afectación ganglionar, todos ellos pT1b. Se observó relación significativa de la afectación axilar con el GH y el Ki67, no así con los RE, la ploidía, la fase S y la expresión de p53 y c-erbB2.

Conclusiones. Existe una relación lineal entre el diámetro tumoral y el porcentaje de casos con ganglios positivos. Puede prescindirse del vaciamiento axilar en el caso de cánceres infiltrantes menores de 5 mm dada la excepcional frecuencia de afectación ganglionar en estos tumores, especialmente si se acompañan de un grado histológico y un Ki 67 bajos y no expresan p53 o c-erbB.

REFERENCIAS

1. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.

2. Fracchia AA, Rosen PP, Ashikari R. Mammary carcinoma of the breast without axillary lymph node metastases. *Surg Gyn Obstet* 1980;151:375-8.
3. Shetty MR, Reiman HM. Tumor size and axillary metastasis, a correlative occurrence in 1,244 cases of breast cancer between 1980 and 1995. *Europ J Surg Oncol* 1997;23:139-41.
4. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, Colburn WJ, Gamagami P. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer* 1994;73:664-7.
5. Sacre RA. Clinical evaluation of axilar lymph nodes compared to surgical and pathological findings. *Europ J Surg Oncol* 1986;12:169-73.
6. 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.
7. Ketterhagen JP, Quackenbush SR, Haushalter RA. Tumor histology as a prognostic determinant in carcinoma of the breast. *Surg Gyn Obst* 1984;158:120-3.
8. Dowle CS, Owainati A, Robins A, Burns K, Ellis IO, Elston CW. Prognostic significance of the DNA content of human breast cancer. *Br J Cancer* 1987;74:133-6.
9. Bouzubar N, Walker KJ, Griffiths K, Ellis IO, Elston CW. Ki67 immunostaining in primary breast cancer: pathological and clinical associations. *Br J Cancer* 1989; 59:943-7.
10. Locker AP, Birrel K, Bell JA, Nicholson RI, Elston CW, Blamey RW, Ellis IO. Ki67 immunoreactivity in breast carcinoma: relationships to prognostic variables and short term survival. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:224-9.
11. Martinazi M, Crivelly F, Zampatti C, Martinazzi S. Relationship between p53 expression and other prognostic factors in human breast carcinoma. An immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 1993;100:213-7.
12. Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM, Osborne CK. Significance of axillary lymph node metastases in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2334-40.

EDITORIAL GARSA **Número 1**

Revistas

- Indexadas en bases de datos
- Traducciones de las más prestigiosas revistas internacionales

Internet @

CD-ROM

Teléfono de atención al cliente

902 21 00 74