

¿Es el fenotipo molecular determinante del ganglio centinela positivo?

Jorgelina A. Cavallero,*

Ángela M. Avegno,**

Marcelo B. Newman,***

Claudia N. Solucci,***

Nora C. Recaman,***

Claudio D. Schiavi,***

Stella Silva,*** Gisel Ponce,****

Carina L. Castro,*****

Mónica B. Carassai,*****

Roberto J. Elizalde***

RESUMEN

Introducción

Durante años, la correlación directa entre el tamaño tumoral y el compromiso ganglionar fue uno de los parámetros de mayor importancia a la hora del diagnóstico del cáncer de mama. La biopsia del ganglio centinela permite estadificar la axila en pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa. Mediante este procedimiento, se evita la linfadenectomía axilar en una proporción de pacientes.

Se han identificado variables independientes de compromiso ganglionar, como la edad de la paciente, el tamaño y grado tumoral, la invasión vasculolinfática, el alto índice de proliferación (Ki67), el estado de los receptores de estrógeno (RE), de receptores de progesterona (RP) y de HER2.

Objetivo

El objetivo de nuestro estudio fue estimar si existe relación entre el compromiso del ganglio centinela y el fenotipo molecular.

Material y método

Este es un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico, en el cual se incluyeron 1.034 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano tratadas entre junio de 2008 y junio 2016 en la Sec-

* Mastología, Hospital Dr. Ignacio Pirovano

** Ginecología, Hospital Francisco Santojanni

*** Ginecología y Mastología,
Hospital Dr. Ignacio Pirovano

**** Tocoginecología,
Hospital Dr. Ignacio Pirovano

***** Patología Mamaria,
Hospital B. Rivadavia

***** Anatomía Patológica,
Hospital Dr. Ignacio Pirovano

Correo electrónico de contacto:
jor_cavallero@yahoo.com.ar

ción de Mastología del Servicio de Ginecología del Hospital de Agudos Dr. Ignacio Pirovano y del consultorio de práctica privada.

Los datos clínicos y anatomopatológicos fueron recabados de la base de datos de ambos centros ingresados en el Registro de Cáncer de Mama de la Sociedad Argentina de Mastología (RCM).

Resultados

El análisis multivariado demostró correlación estadísticamente significativa entre el compromiso del ganglio centinela y los fenotipos Luminal B (OR 1,546; IC 95%, 1,065 - 2,244; $p=0,022$), HER2 (OR 2,23; IC 95%, 1,060 - 4,691; $p=0,035$) y Triple Negativo (OR 0,247; IC 95%, 0,055 - 1,098; $p=0,066$) con respecto a los Luminales A en cáncer de mama estadio temprano.

A mayor tamaño tumoral mayor compromiso del ganglio centinela: en tumores pT1b: OR 3,154 (IC 95%, 1,231- 8,078; $p=0,017$); en tumores pT1c: OR 4,973 (IC 95%, 2,086 - 11,856; $p<0,05$) y en tumores pT2: OR 6,180 (IC 95%, 2,458 - 15,536; $p<0,05$) con respecto al pT1a.

No hubo diferencias significativas con respecto a la invasión linfovascular en nuestra población.

Conclusiones

En el análisis de nuestro estudio podemos concluir que existe relación estadísticamente significativa entre el fenotipo molecular (Luminales, HER2) y el compromiso del ganglio centinela.

Palabras clave

Clasificación molecular. Ganglio centinela. Cáncer de mama estadio temprano.

SUMMARY

Introduction

The relation between tumor size and nodal involvement was one of the most important parameters. The sentinel node biopsy allows staging the axilla in patients with breast cancer and clinically negative axilla. It is possible to avoid the axillary dissection in a proportion of patients.

It's has been identified independent variables of nodal involvement as age, size and tumor grade, vascular and lymphatic invasion, high proliferation index (Ki67), status of estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR) and HER2.

Objective

The aim of our study was to estimate the correlation between the involvement of the sentinel node and the molecular phenotype.

Materials and method

This is an observational, retrospective, transversal and analytical study, in which 1,034 women presented diagnosis of early stage breast cancer between June 2008 and June 2016 in the Mastology Section of Hospital Dr. Ignacio Pirovano and private practice.

Clinical and pathological data were collected from the database of both centers entered in the Register of Breast Cancer of the Society of Argentina Mastology (RCM).

Results

Multivariate analysis showed statistically significant correlation between the involvement of sentinel node and phenotypes Luminal B (OR 1.546; CI 95%, 1.065 - 2.244; $p=0.022$), HER2 (OR 2.23; CI 95% 1.060 - 4.691; $p=0.035$) and Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (OR 0.247; CI 95%, 0.055 - 1.098; $p=0.066$) in comparison with Luminal A phenotype in early stage breast cancer.

Furthermore, if the tumor size is bigger the chance of the involvement of the sentinel node is greater. With tumors pT1b: OR 3,154 (95% CI, 1.231-8.078; $p = 0.017$); pT1c: OR 4,973 (95% CI, 2.086 to 1.856; $p < 0.05$) and pT2: OR 6,180 (95% CI, 2.458 to 15.536; $p < 0.05$) in comparison with pT1a. There were no significant differences regarding lymphovascular invasion in our population.

Conclusions

In the analysis of our study we can conclude that there is a statistically significant relationship between the molecular phenotype (Luminal, HER2) and the involvement of the sentinel node.

Key words

Molecular Subtype Classification, Sentinel Node, Early Breast Cancer.

INTRODUCCIÓN

Durante años, la correlación directa entre el tamaño tumoral y el compromiso ganglionar fue uno de los parámetros de mayor importancia en el diagnóstico y estadificación del carcinoma de mama. Así, a mayor tamaño tumoral, aun con una axila clínicamente negativa, la misma era reseada en sus diferentes niveles según el momento histórico que analicemos.

Hace más de 20 años que la identificación del compromiso o no del ganglio centinela es la forma standard de exploración axilar. Actualmente, se buscan predictores que nos permitan identificar prequirúrgicamente la necesidad de dicha exploración.

Uno de estos parámetros podría ser el fenotipo molecular que expresan los tumores de la mama. Los subtipos inmunohistoquímicos (IHQ) en el cáncer de mama invasor se correlacionan con los perfiles de expresión génica que se subdividen en 3 categorías principales: Luminal, Basal, HER2. En la 12^a Conferencia Internacional de Cáncer de Mama de St. Gallen (2011)¹ se estableció el uso de la IHQ como un subrogante del análisis genético, que incluyó: Luminal A, Luminal B, HER2 y Triple Negativo. Si la evaluación del Ki67 no es posible, una medición alternativa de la proliferación, como el grado histológico, puede ser utilizada para su distinción. Los diferentes subtipos moleculares poseen diferencias en sobrevida y recurrencia y, a su vez, se relacionan con una diferente posibilidad de diseminación más temprana o tardía. Varios autores han comprobado una fuerte relación entre los subtipos moleculares y el compromiso axilar.

Ya que el estado ganglionar es el factor pronóstico² más importante relacionado con la sobrevida global y es uno de los principales determinantes en las decisiones terapéuticas, la estadificación axilar (ya sea por ganglio centinela o por linfadenectomía axilar -LA-) es un paso obligatorio en el manejo del cáncer de mama.

Se han identificado variables independientes de compromiso ganglionar como: edad de la paciente, tamaño y grado tumoral, invasión vasculo-linfática, alto índice de proliferación (Ki67), estado de los receptores de estrógeno (RE), de progesterona (RP) y HER2.

OBJETIVO

El objetivo de nuestro estudio fue estimar si existe relación entre el compromiso del ganglio centinela y el fenotipo molecular.

MATERIAL Y MÉTODO

Este es un estudio observacional, analítico, retrospectivo, y transversal, en el cual se incluyeron 1.034 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano tratadas entre junio de 2008 y junio 2016 en la Sección de Mastología del Servicio de Ginecología del Hospital de Agudos Dr. Ignacio Pirovano y del consultorio de práctica privada.

Los datos clínicos y anatomopatológicos fueron recabados de la base de datos de ambos centros ingresados en el Registro de Cáncer de Mama de la Sociedad Argentina de Mastología (RCM).

Criterios de inclusión

Se incluyeron mujeres con diagnóstico de cáncer de mama infiltrante estadio temprano³ con tamaño tumoral menor o igual a 3 cm basado en clínica e imagenología, con examen clínico axilar negativo, a las cuales se le realizó tratamiento conservador: Cirugía Conservadora (CC) asociada a Radioterapia y Biopsia de Ganglio Centinela (BGC). Este procedimiento fue realizado con inyección subareolar de 2 ml de azul patente al 1%, detección radioisotópica con Tc99 o una combinación de ambos. De este grupo de pacientes. se incluyeron aquellas a las cuales se les realizó valoración de receptores hormonales (RH) y HER2 en las piezas quirúrgicas.

Criterios de exclusión

Se excluyeron las siguientes situaciones:

- pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama localmente avanzado con neoadyuvancia;
- carcinoma de mama y embarazo;
- carcinoma de mama en el hombre;
- carcinoma de mama con axila clínicamente positiva.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Dentro de las variables independientes se incluyeron:

1. *Fenotipo molecular*: se utilizaron los parámetros inmunohistoquímicos como subrogantes de la clasificación molecular según lo descrito en el Consenso de St. Gallen 2011:

- Luminal A (Receptores Hormonales (RH) positivos, Ki 67 < 14% o bajo grado histológico)
- Luminal B (RH positivos, Ki 67 ≥ a 14 % o alto grado histológico, HER2 positivo o negativo)
- HER2 (HER2 positivo - RH negativos)
- Triple Negativos (RH negativos y HER2 negativo)

Siguiendo las Guías de Recomendación de American Society Clinical Oncology / College American Pathology ASCO/CAP,⁵ los receptores hormonales fueron considerados positivos con una expresión > 1%; el HER2⁶ fue evaluado con IHC, y, en caso de ser dudoso (2+), se realizó la técnica de FISH.

2. *Ganglio centinela positivo*: se define como Ganglio Centinela⁷ a el o los ganglios del territorio linfático al que drena inicialmente el tumor primario y el cual tiene mayor probabilidad de albergar metástasis. De acuerdo con esto, se extirparon ganglio/s teñidos de azul o con emisión radioactiva 2 a 3 veces mayor que la basal, o con ambas características, o ganglio linfático no teñido con canalículo aferente azul, o palpables durante la exploración digital intraoperatoria.

El protocolo de evaluación histopatológica del ganglio centinela fue de la siguiente manera:

- Las muestras de la BGC eran seccionadas en rodajas de 2 mm y teñidas con HE.
- Se consideraron ganglios centinelas positivos a aquellos que presentaron macrometástasis (> 2 mm) y micrometástasis (≤ 2 mm).

VARIABLES DEPENDIENTES

Se destacaron las siguientes variables dependientes:

- el tipo histológico del tumor;
- el tamaño tumoral: según la clasificación de TNM;
- el tamaño tumoral histopatológico (pT): se define como la medida en mm del componente invasivo del tumor en una pieza quirúrgica. Se determinó el tamaño del tumor, expresado en milímetros, mediante su estudio histopatológico;
- el grado histológico;
- la invasión linfovascular;
- la edad.

Procesamiento estadístico

Los datos se vuelcan en una base de datos (Microsoft Excel 97) y luego se analizan empleando el paquete estadístico (SPSS 20 y VCCstat 2.0).

Para todas las variables se establece su distribución de frecuencias y/o porcentajes en relación con el total de casos.

Para aquellas medidas en escala ordinal o superior, se computarán las siguientes estadísticas: número de casos, valor mínimo hallado, valor máximo hallado, media aritmética, desvío típico y error típico.

Cuando resulta necesario, se estiman los intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Para comparar los diferentes subtipos se usan las fórmulas de Chi².

Se utiliza un análisis de regresión logística multivariado para evaluar la asociación entre el compromiso del ganglio centinela y las siguientes

variables: edad de la paciente, tamaño tumoral, grado histológico, invasión linfovascular, estado de los RE, RP y HER2. En todos los casos se consideró significativo un valor de p menor a 0,05.

Los resultados se presentan como Odds Ratio (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Tabla I. Características clinicopatológicas de las pacientes

	Fenotipos moleculares			
	Luminal A 57,05% (590)	Luminal B 32,88% (340)	HER2 5,42% (56)	Triple Negativo 4,65% (48)
Edad <0= 50 años	24,40% (144)	19,41% (66)	21,42% (12)	37,50% (18)
Edad >50 años	75,60% (446)	80,59% (274)	78,58% (44)	62,50% (30)
Tamaño tumoral				
pT1a	14,92% (88)	8,82% (30)	10,71% (6)	25,00% (12)
pT1b	22,72% (134)	21,18% (72)	10,71% (6)	0
pT1c	48,81% (288)	47,05% (160)	46,43% (26)	25,00% (12)
pT2	13,55% (80)	22,95% (78)	32,15% (18)	50,00% (24)
Tipo histológico				
CDI	75,60% (446)	81,76% (278)	78,57% (44)	87,50% (42)
CLI	24,40% (144)	18,24% (62)	21,43% (12)	12,50% (6)
Ganglio centinela				
Positivo	13,22% (78)	21,76% (74)	32,15% (18)	4,16% (2)
Negativo	86,77% (512)	78,24% (266)	67,85% (38)	95,84% (46)
Grado histológico				
G1	31,86% (188)	11,18% (38)	0	12,50% (6)
G2	38,64% (228)	35,88% (122)	17,85% (10)	12,50% (6)
G3	29,50% (174)	52,94% (180)	82,15% (46)	75,00% (36)
Invasión linfovascular				
Ausente	89,83% (530)	81,76% (278)	25,00% (14)	37,50% (18)
Presente	10,17% (60)	18,24% (62)	75,00% (42)	62,50% (30)

RESULTADOS

Se estudiaron 1.034 pacientes con carcinomas de mama en estadio temprano. En la Tabla I se detallan las características clinicopatológicas según el fenotipo molecular.

Los carcinomas más frecuentes fueron los carcinomas de mama de tipo Luminal A, representando un 57,05% (590 casos), seguidos de los Luminal B con el 32,88% (340 casos), el HER2 con el 5,42% (56 casos) y, por último, los Triple Negativos con un 4,65% (48 casos).

VARIABLES RELACIONADAS CON LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DEL TUMOR

Edad

La edad promedio de las pacientes fue de 59,9 años, con un rango desde 35 hasta 86 años. En los diferentes fenotipos, se dividió a los pacientes de manera arbitraria en menores y mayores de 50 años.

En las pacientes ≤ 50 años, la incidencia de Luminales A fue del 24,40% (144 casos), la de los Luminales B fue del 19,41% (66 casos), la de los HER2 fue del 21,42% (12 casos) y la de los Triple Negativos fue del 37,50% (18 casos).

Con respecto a las mayores de 50 años, la incidencia de Luminales A fue del 75,60% (446 casos), la de los Luminales B fue del 80,59% (274 casos), la de los HER2 fue del 78,58% (44 casos) y la de los Triple Negativos fue del 62,50% (30 casos).

Cuando se consideró la edad mayor 50 años en el análisis multivariado, se encontró que aumenta el riesgo de ganglio centinela positivo de manera independiente en los diferentes fenotipos: OR 2,303 (IC 95%, 1,350 - 3,929; $p=0,002$).

Tipo y grado histológico

El tipo histológico más frecuente en todos los fenotipos moleculares fue el carcinoma ductal invasor (NOS). En los Luminales A fue del 75,60% (446 casos), en los Luminales B fue del 81,76% (278 casos), en los HER2 fue del 78,57% (44 casos) y en los TN fue del 87,50% (42 casos).

Cuando se realizó el análisis multivariado, se observó que el tipo histológico ductal tiene un efecto favorable con un OR 0,475 (IC 95%, 0,289 - 0,780; $p=0,003$). Los carcinomas de tipo lobulillar infiltrante (CLI) se observaron en los fenotipos moleculares con la siguiente frecuencia: 24,40% de casos en Luminal A, 18,24% de casos en los Luminal B, en el 21,43% de los HER2 y en el 12,50% de los casos de los TN.

En relación con el grado histológico y los diferentes fenotipos moleculares, se observó que en los tumores HER2 y TN predominaban los grado 3 (82,15% y 75% respectivamente). Los tumores Luminales A presentaron las siguientes incidencia con respecto a los grados: G1 31,86% (188 casos), G2 38,64% (228 casos) y G3 29,50% (174 casos). En los tumores Luminales B la incidencia fue la siguiente: G1 11,18% (38), G2 35,88% (122) y G3 52,94% (180). En los Tumores HER2 y TN se observó la siguiente incidencia: para los G1 en los HER2 no hubo casos y en los TN fue de 12,50% (6 casos); para los G2 y G3: 17,85% (10 casos), 12,50% (6 casos) y 82,15% (46 casos) y 75,00% (36 casos), respectivamente.

Cuando se realizó el análisis multivariado, no se observaron diferencias significativas en G3 OR 1,045 (IC 95% 0,607 - 1,798; $p=0,873$) y G2 OR 1,018 (IC 95%, 0,601-1,725; $p=0,946$) con respecto al G1.

Invasión linfovascular

La invasión linfovascular estuvo presente en diferentes proporciones en los distintos fenotipos de cáncer de mama: Luminal A 10,17% (60 casos), Luminal B 18,24% (62 casos), HER2 75,00% (42 casos) y Triple Negativos 62,50% (30 casos).

Cuando realizamos el análisis multivariado en nuestro estudio, la invasión linfovascular no fue estadísticamente significativa: ILV presente OR 1,158 (IC 95%, 0,721 - 1,861; $p=0,543$).

Tamaño tumoral

Con respecto al tamaño tumoral en los diferentes fenotipos moleculares, podemos ver que en nuestra muestra observamos:

- para los tumores Luminales A: de pT1a 14,92% (88 casos), de pT1b 22,72% (134 casos), de pT1c 48,81% (288 casos) y de pT2 13,55% (80 casos);
- para los tumores Luminales B: de pT1a 8,82% (30 casos), de pT1b 21,18% (72 casos), de pT1c 47,05% (160 casos) y de pT2 22,95% (78 casos).
- para los tumores HER2: 10,71% (6 casos) de pT1a, de pT1b 10,71% (6 casos), de pT1c de 46,43% (26 casos) y de pT2 de 32,15% (18 casos);
- para el grupo de TN: de pT1a 25,00% (12 casos), de pT1b 0 casos, de pT1c 25,00% (12 casos) y de pT2 50,00% (24 casos).

Cuando se realizó el análisis multivariado, se observó una diferencia estadísticamente significativa con un riesgo aumentado de compromiso ganglionar en cada fenotipo con respecto a la variable tamaño: pT1b OR 3,154 (IC 95%, 1,231- 8,078; $p=0,017$), pT1c OR 4,973 (IC 95%, 2,086 - 11,856; $p<0,05$) y pT2 OR 6,180 (IC 95% 2,458 - 15,536; $p<0,0005$), comparado con pT1a.

Compromiso axilar

El compromiso del ganglio centinela en nuestra muestra según los diferentes fenotipos se observó con la siguiente frecuencia: positivo Luminales A 13,22% (78 casos), Luminales B 21,76% (74 casos), HER2 32,15% (18) y TN 4,16% (2 casos).

Se realizó un modelo de regresión logística multivariado comparando los fenotipos moleculares y el compromiso del ganglio centinela independientemente de las variables edad, tamaño tumoral, tipo y grado histológico e invasión linfovascular.

A continuación, se presenta un análisis multivariado que permite identificar si el fenotipo molecular se relaciona con el compromiso del ganglio centinela en cáncer de mama temprano, manteniendo constante el resto de las variables consideradas. Por ello, se presentan los resultados de un modelo de regresión logística que permiten estimar la fuerza y el sentido de una serie de características sobre la probabilidad de obtener ganglio centinela positivo según el fenotipo molecular. (Tabla II)

Con este modelo se propone estimar la probabilidad de presentar ganglio centinela positivo según el fenotipo molecular independiente de las variables tamaño tumoral, grado histológico, tipo histológico, invasión linfocelular y edad. El porcentaje de aciertos que explica el modelo final es del 66,5%.

Tabla II. Modelo de regresión logística multivariado

Variables	OR	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
Fenotipo molecular				
LUMINAL B	1,546	(1,065 - 2,244)		0,022
HER2	2,230	(1,060 - 4,691)		0,035
TN	0,247	(0,055 - 1,098)		0,066
Tamaño tumoral				
pT1b	3,154	(1,231 - 8,078)		0,017
pT1c	4,973	(2,086 - 11,856)		<0,005
pT2	6,180	(2,458 - 15,536)		<0,005
ILV presente	1,158	(0,721 - 1,861)		0,543
Grado histológico				
GRADO III	1,045	(0,607 - 1,798)		0,873
GRADO II	1,018	(0,601 - 1,725)		0,946
EDAD > 50	2,303	(1,350 - 3,929)		0,002
Tipo histológico				
Ductal	0,475	(0,289 - 0,780)		0,003

Referencias: ILV: invasión linfocelular. Las variables fenotipo molecular se compararon con Luminal A, el tamaño tumoral con pT1a y el grado histológico con Grado 1.

En el análisis de regresión logística multivariado podemos observar que, en nuestra población, los tumores Luminales B tienen un 54% más de chances de tener compromiso del ganglio centinela: OR 1,546 (IC 95%, 1,065 - 2,244; p=0,022), al igual que los tumores HER2 positivos con un riesgo de 2,2 veces: OR 2,230 (IC 95% 1,060 - 4,691; p=0,035) comparado con los tumores Luminales A. Con respecto a los tumores, TN no hubo significación estadística (p= 0,066).

DISCUSIÓN

Creemos que poder predecir el compromiso del ganglio centinela es un aspecto importante en el enfoque terapéutico del cáncer de mama temprano. El compromiso axilar es uno de los factores pronósticos más importante en estos pacientes. Por muchos años, se ha indicado tratamiento quimioterápico a expensas del compromiso o ausencia de metástasis ganglionares. Sin embargo, actualmente se sabe que pacientes sin compromiso axilar se benefician del tratamiento adyuvante. Debido a los recientes avances en el diagnóstico precoz del cáncer de mama, el número de pacientes con ganglios linfáticos negativos está aumentando y, simultáneamente, se observa una disminución en el tamaño del tumor en el momento del diagnóstico.⁸

Dos estudios han develado esta tendencia. Por un lado, Bilimoria *et al.*⁹ realizaron una revisión de 97.314 pacientes en la National Cancer Data Base intervenidas durante el período 1998-2005 para analizar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes en quienes se realizó únicamente BGC o una LA. El

estudio mostró que durante este período los cirujanos omitieron la LA en mujeres con afectación metastásica del GC en pacientes de mayor edad y con menor tamaño tumoral sin que se observase un incremento en las recidivas axilares.

Por su parte, Yi *et al.*¹⁰ también evitaron la LA en las pacientes mayores de 60 años con tumores de bajo grado y con expresión de receptores estrogénicos.

En pacientes de bajo riesgo con ganglio centinela positivo es incierto el papel de la linfadenectomía axilar para el pronóstico y el control locorregional del tumor.

En el ensayo de fase III ACOSOG Z0011 del American College of Surgeons Oncology Group, publicado en el año 2011, se discute la necesidad de efectuar la linfadenectomía axilar en las pacientes con cáncer de mama temprano con 1 o 2 ganglios positivos a las cuales se les realiza tratamiento conservador y adyuvancia sistémica. En este protocolo, se randomizaron a las pacientes a linfadenectomía axilar o a ganglio centinela solo. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con tumores de hasta 5 cm (T1 y T2), axila clínicamente negativa, 1 o 2 ganglios centinelas positivos, a las cuales se les realizará cirugía conservadora, radioterapia de volumen mamario total y tratamiento adyuvante sistémico. Los primeros resultados del Z0011 demostraron que no existe diferencia en la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en las pacientes con o sin linfadenectomía axilar. Con un seguimiento de 9,25 años, los resultados son similares, aunque no aplicables a tumor mayor a 5 cm, axila con ganglios palpables altamente sospechosos, más de 2 ganglios centinelas positivos, extensión extranodal de las metástasis ganglionares, pacientes a las cuales se les realizará una mastectomía, o irradiación parcial de la mama, o se les indicará neoadyuvancia sistémica.¹¹

Es menester investigar cuáles son los factores que predicen el estado de los ganglios linfáticos axilares y proporcionan información sobre el pronóstico comparable al valor del estado de los ganglios linfáticos axilares. La mayoría de los pacientes con cáncer de mama son diagnosticadas mediante una biopsia histológica preoperatoria con aguja gruesa guiada por ecografía o mamografía. El tejido obtenido mediante este procedimiento puede analizarse fácilmente para detectar parámetros tumorales biológicos tales como el estado de los RH, la expresión de Ki-67, HER2, y varios otros. Además, los criterios clínicos, como el tamaño del tumor y la locali-

zación, también se pueden estimar mediante el diagnóstico preoperatorio. Estos factores clínicos están relacionados con el riesgo de metástasis ganglionares axilares.¹²

Consideramos el fenotipo Luminal A para comparar en el análisis multivariado. Para responder al objetivo de nuestro estudio –donde nos planteamos estimar si existe relación entre el compromiso del ganglio centinela y el fenotipo molecular–, pudimos observar que, en el análisis de regresión logística multivariado que realizamos, los tumores Luminales B tienen un 54% más de chances de tener compromiso del ganglio centinela –OR 1,546 (IC 95%, 1,065 - 2,244; p=0,022)– al igual que los tumores HER2 positivos con un riesgo de 2,2 veces –OR 2,230 (IC 95%, 1,060 - 4,691; p=0,035)– comparado con los tumores Luminales A. Con respecto a los tumores TN, no hubo significación estadística (p= 0,066).

En cuanto a los estudios publicados, Jones *et al.* analizaron el papel pronóstico de los subtipos de cáncer de mama en la afectación ganglionar y encontraron asociaciones significativas entre los diferentes subtipos de cáncer de mama y la edad, el estadio tumoral, la histología y la raza, pero no encontraron asociaciones con la afectación ganglionar. Esos autores concluyeron que el subtipo de cáncer de mama puede no ser un factor pronóstico útil para las decisiones con respecto al manejo locorregional del cáncer de mama en estadio temprano.¹³

Viale *et al.* informaron que la ILV combinada con un gran tamaño tumoral, tipo histológico ductal, la presencia de multifocalidad y alta expresión de RP, podría predecir el compromiso del ganglio centinela. Sin embargo, en nuestro estudio, la ILV no fue estadísticamente significativa.¹⁴

Otro de los resultados analizados por nuestro grupo es el tamaño tumoral (pT) en los diferentes fenotipos moleculares. Pudimos observar que en nuestra muestra fue:

- para los tumores Luminales A: pT1a 14,92% (88 casos), pT1b 22,72% (134 casos), pT1c 48,81% (288 casos) y pT2 13,55% (80 casos);
- para los tumores Luminales B: pT1a 8,82% (30 casos), pT1b 21,18% (72 casos), pT1c 47,05% (160 casos) y pT2 22,95% (78 casos);
- para los tumores HER2: pT1a 10,71% (6 casos), pT1b 10,71% (6 casos), pT1c 46,43% (26 casos) y pT2 32,15% (18 casos);
- para los tumores TN: pT1a 25,00% (12 casos), pT1b 0 casos, pT1c 25,00% (12 casos) y pT2 50,00% (24 casos).

Cuando se realizó el análisis multivariado, se observó una diferencia estadísticamente significativa con un riesgo aumentado de compromiso ganglionar en cada fenotipo con respecto a la variable tamaño, comparado con pT1a:

- pT1b: OR 3,154 (IC 95%, 1,231- 8,078; p=0,017);
- pT1c: OR 4,973 (IC 95%, 2,086 - 11,856; p<0,05);
- pT2: OR 6,180 (IC 95%, 2,458 - 15,536; p <0,0005).

Aitken *et al.* encontraron que las metástasis de los ganglios linfáticos fueron más fuertemente pronosticadas por un tamaño tumoral >50 mm (OR 2,33), seguido por la presencia de ILV (OR 1,33).¹⁵

Yoshihara *et al.* evaluaron cuáles eran los factores tumorales asociados con la metástasis ganglionar axilar en el cáncer de mama cT1-T2 sin un análisis específico sobre metástasis en ganglio centinela. En su cohorte de 1.300 pacientes, la afectación ganglionar estuvo asociada con la presencia de ILV (p<0,0001), tumores grandes (p<0,0001), localización retroareolar y externa (p=0,0019), y multifocalidad (p=0,0155).¹⁶

Bevilacqua *et al.* y Klar *et al.* mostraron que la ILV combinada con el tamaño tumoral influenciaría en el compromiso axilar.¹⁷ También se ha demostrado que la ILV predice un alto riesgo de metástasis concomitante en ganglios linfáticos no centinelas.¹⁸

Una revisión sistemática de la literatura, que incluyó 290 artículos, se centró en los factores pronósticos del compromiso de los ganglios linfáticos axilares. No encontraron ninguna asociación entre el estado ganglionar y el tamaño del tumor, el grado, la multifocalidad, la ILV, la neoangiogénesis, el estado de los receptores hormonales y los marcadores genéticos. Sin embargo, estos autores enfatizaron las limitaciones de sus hallazgos: muchos de los estudios incluidos eran retrospectivos, tenían tamaños de muestra pequeños y no implementaron un enfoque estadístico totalmente adecuado.¹⁹

En cualquier caso, esta cuestión controvertida pronto será obsoleta, debido a los datos proporcionados por el ensayo en curso Sentinel Node US Observation After Axillary Ultrasound (SOUND).²⁰

En el Instituto Europeo de Oncología de Milán, diseñaron un estudio prospectivo randomizado controlado y multicéntrico SOUND (Sentinel node vs Observation after axillary Ultra-Sound) que representa un paso más adelante en el enfoque conservador del tratamiento del cáncer de

mama. Los criterios de elegibilidad fueron: tumores menores o iguales a 2 cm con axila clínicamente negativa, cualquier edad, candidatas a cirugía conservadora y radioterapia, con evaluación preoperatoria negativa de la axila (ecografía con o sin PAAF en caso de ganglio sospechoso) y posibilidad de seguimiento. Los criterios de exclusión fueron: metástasis a distancia, neoplasias previas, multifocalidad o multicentricidad, neoadyuvancia, embarazo o lactancia, diagnóstico preoperatorio (citológico o histológico) de metástasis ganglionar y ecografía sospechosa de compromiso ganglionar axilar. Pacientes con axila negativa por ecografía o por punción fueron randomizadas en 2 grupos: 1. GC – LA; 2. No realizar tratamiento quirúrgico axilar. En el brazo 1, no se hará LA si el GC es negativo o presenta células tumorales aisladas o micrometástasis. Se completará la LA si el GC es positivo para macrometástasis. El objetivo primario del ensayo es sobrevida libre de enfermedad a distancia. Es un estudio de no inferioridad. En dicho estudio se enfrenta la biopsia del ganglio centinela vs. observación, apoyado en el estudio negativo por ultrasonido de la axila, en pacientes con cáncer de mama pasibles de tratamiento conservador. La ecografía habrá dado un paso muy importante para consolidar su indicación en el estudio preoperatorio axilar de estas pacientes. Por lo tanto, están desafiando el paradigma de BGC en todos los pacientes con carcinoma de mama estadio temprano.

CONCLUSIONES

En nuestra población, hemos encontrado que el fenotipo molecular es un determinante del compromiso del ganglio centinela; por lo tanto, creemos que es imprescindible obtener de la punción histológica todos los datos que nos permitan clasificar al tumor dentro de un fenotipo molecular para poder formular una adecuada estrategia de tratamiento.

Nuestros resultados indican que la aplicación de estos marcadores de inmunohistoquímica en el ámbito clínico permite obtener una mejor definición pronóstica del cáncer de mama y diseñar tratamientos en forma individualizada para obtener mayor beneficio con el menor riesgo posible.

Actualmente, la metástasis de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico más importante en el carcinoma de mama temprano. Los resultados aquí presentados pueden ser útiles para brindar información del manejo de grupos selectos de pacientes que, debido a comorbilidades o rechazo, han evitado intervenciones quirúrgicas en la axila.

En conclusión, habrá que esperar identificar otros predictores, como puede ser la ecografía axilar, para tratar de definir subgrupos cuyo riesgo sea tan bajo que permita evitar la realización de la biopsia del ganglio centinela. Hasta entonces, esta técnica seguirá siendo necesaria para estas pacientes.

REFERENCIAS

1. Goldhirsch A *et al.* Strategies for subtypes dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736-47.
2. Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM, Osborne CK. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2334-40.
3. AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition.
4. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 17; 406(6797): 747-752.
5. Hammond MEH, Hayes DF, Craig D *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology Guidelines, 2010.
6. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG *et al.* Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *JCO* 2013; 31 (31): 3997-4013.
7. Sociedad Argentina de Mastología. Sociedad Argentina de Patología. Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear. Reunion Nacional de Consenso. Biopsia de Ganglio Centinela en Cáncer de Mama, 2004.
8. Webb PM, Cummings MC, Bain CJ *et al.* Changes in survival after breast cancer: improvements in diagnosis or treatment? *Breast* 2004; 13: 7-14.
9. Bilimoria KY1, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY *et al.* Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (18): 2946-53.
10. Yi M, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Mittendorf EA, Kuerer HM, Hwang RF *et al.* Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 Suppl 3: 343-51.
11. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M, Ballman K. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252 (3): 426-432 (432-423).
12. Fehm T, Maul H, Gebauer S, Scharf A, Baier P, Sohn C *et al.* Prediction of axillary lymph node status of breast cancer patients by tumor biological factors of the primary tumor. *Strahlenther Onkol* 2005;181 (9): 580-586.

13. Jones T, Neboori H, Wu H, Yang Q, Haffty BG, Evans S, Higgins S, Moran MS. Are breast cancer subtypes prognostic for nodal involvement and associated with clinicopathologic features at presentation in early-stage breast cancer? *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (9): 2866-2872.
14. Viale G, Zurrada S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruneri G, Paganelli G, Maisonneuve P, Veronesi U. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer* 2005; 103 (3): 492-500.
15. Aitken E, Osman M. Factors affecting nodal status in invasive breast cancer: a retrospective analysis of 623 patients. *Breast J* 2010; 16 (3): 271-278.
16. Yoshihara E, Smeets A, Laenen A, Reynders A, Soens J, Van Ongeval C, Moerman P, Paridaens R, Wildiers H, Neven P *et al*. Predictors of axillary lymph node metastases in early breast cancer and their applicability in clinical practice. *Breast* 2013; 22 (3): 357-361.
17. Bevilacqua JL, Kattan MW, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI, Van Zee KJ. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol* 2007; 25 (24): 3670-3679.
18. Kwon Y, Ro J, Kang HS, Kim SK, Hong EK, Khang SK, Gong G, Ro JY. Clinicopathological parameters and biological markers predicting non-sentinel node metastasis in sentinel node-positive breast cancer patients. *Oncol Rep* 2011; 25(4): 1063-1071.
19. Patani NR, Dwek MV, Douek M Predictors of axillary lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33 (4): 409-419.
20. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: sentinel node vs Observation after axillary UltraSound). *Breast* 2012; 21(5): 678-681.
21. Liu M, Wang S, Pan L, Yang D, Xie F, Liu P, Guo J, Zhang J, Zhou B. A new model for predicting non-sentinel lymph node status in Chinese sentinel lymph node positive breast cancer patients. *PLoS One* 2014; 9 (8): e104117.
22. García G, Uría, M. Inés, Godoy G. (2015) Análisis de los factores clinicopatológicos en relación con el estado del ganglio centinela. *Revista Argentina de Mastología* 2015; 34: (21-31).
23. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79 (10): 1918-1922.
24. Darraidou, MC, Coló FA, Loza M, Loza J, O'Connor JM, Nadal J, Amat M, Buongiorno V, Chacón R. Validación del nomograma desarrollado por el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center en pacientes del Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina: Limitaciones del uso de un modelo de predicción en ganglio no centinela positivo en cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología* 2011; 30 (108): 290-301.
25. González-Vela MC, Garijo MF, Fernández FA, Buelta L, Val-Bernal JF. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with invasive breast carcinoma by a combination of classical and biological prognostic factors. *Pathol Res Pract* 1999; 195 (9): 611-618.
26. Guarnieri A, Neri A, Correale PP, Lottini M, Testa M, Mariani F *et al*. Prediction of lymph node status by analysis of prognostic factors and possible indications for elective axillary dissection in T1 breast cancers. *Eur J Surg* 2001; 167 (4): 255-259.
27. Olivetto IA, Jackson JS, Mates D, Andersen S, Davidson W, Bryce CJ *et al*. Prediction of axillary lymph node involvement of women with invasive breast carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer* 1998; 183 (5): 948-955.
28. Yip CH, Taib NA, Tan GH, Ng KL, Yoong BK, Choo WY. Predictors of axillary lymph node metastases in breast cancer: is there a role for minimal axillary surgery? *World J Surg* 2009; 33 (1): 54-57.
29. Bader AA, Tio J, Petru E, Buhner M, Pfahlberg A, Volkholz H *et al*. T1 breast cancer: identification of patients at low risk of axillary lymph node metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76 (1): 11-17.
30. Beccar Varela E, McLean I., Mosto J, Palaszczuk C, Centeno M *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. *Revista Argentina de Mastología* 2011; 30 (108).

DEBATE

Dr. Uriburu: Muchas gracias, doctora Cavallero. Está en consideración el trabajo.

Dr. Cortese: Te felicito por el esfuerzo, una gran casuística. Hago un aporte. Quizá, ya que teníamos tan buena casuística, se podría haber estratificado entre 10% de receptores, 5% de receptores; porque lo que hoy se ve en la clínica es que muchos tumores que no vienen categorizados como Triple Negativos, porque tienen 5% de Receptor Estrogénico y un Ki-67 alto, se comportan como Triple Negativos; y uno, desde la clínica, los trata como un Triple Negativo. Quizá, si se hubiera hecho esa subestratificación, el resultado se hubiese sacado más hacia lo que todos estábamos esperando: que el Triple Negativo predijera más el compromiso ganglionar.

Dr. Uriburu: Nos mostraste –y se vio claramente como dato positivo– que, comparados con los Luminales A, eran factores predictivos el fenotipo en el caso del Luminal B –que aumentaba el 54%– y más aún en el HER2, no así en el Triple Negativo. Ese resultado –aunque dijiste que no era significativo, incluso que era más bajo–. ¿ustedes lo toman como un dato positivo o lo atribuyen a un bajo tamaño de la muestra?

Dra. Cavallero: Lo atribuimos al bajo tamaño de la muestra: de 48 pacientes que tenían diagnóstico de Triple Negativo, solo 2 tenían ganglio centinela positivo. Además, nos dio como si fuera al contrario, más bajo. Creemos que es por el bajo tamaño de la muestra.

Dr. Uriburu: Tengo otra pregunta. Mostraste muy bien que los HER2 y los Triple Negativos tenían mayor presencia de infiltración linfovascular; sin embargo, no encontraron que esa infiltración linfovascular tuviera mayor riesgo de gan-

glio centinela positivo; ¿esto también lo analizaron, a qué lo atribuyen?

Dr. Cavallero: No sabemos por qué pasó eso en nuestra muestra, pero sí encontramos, como dije, en algunas de las diferentes publicaciones, que la invasión linfovascular era una variable independiente para compromiso de ganglio centinela; en otros no mostraban asociación. Con eso nos pasó igual que en publicaciones que leímos; pero no sabemos por qué pasó esto en nuestra muestra.

Dr. Uriburu: ¿Eso sí fue significativo y lo aceptaron como un dato positivo?

Dra. Cavallero: Sí.

Dr. Billingham: Un aporte en la conclusión: donde dicen que hay un 54% más de riesgo si eran Luminales B y que si eran HER 2 el riesgo era 2,2 veces más, me parece que habría que unificar las unidades, o todo porcentaje o todo en veces. Porque si no estamos comparando con distintas unidades los resultados.

Dra. Azar: Felicidades, Jorgelina. Un poco refrendando los resultados de la doctora, quiero señalar que mucha de la bibliografía habla de que los Triple Negativos frecuentemente son axila negativa; incluso algunos estipulan que la vía de diseminación no sería la linfática sino la hematológica. Y me parece que eso es coincidente con lo que uno ve en la clínica; tumores agresivos pero que son axila negativa y son Triple Negativos.

Dr. Uriburu: ¿Alguna otra pregunta? Muchas gracias por la observación, pero igualmente no es significativa la muestra como para tomar esa conclusión. Yo, por último, quería preguntarte a los fines de este trabajo: ¿dijiste bien que consideraban axilas positivas no solo

a las micrometástasis sino también a las células tumorales aisladas? ¿Eso lo consideraron ganglio centinela positivo?

Dra. Cavallero: Células tumorales aisladas es

ganglio centinela negativo. En el trabajo se incluyeron solo micrometástasis como positivos.

Dr. Uriburu: Muchas gracias, doctora.