



Nº 595. Conferencia

Cáncer de mama. Estudio morfológico de los ganglios linfáticos axilares

Dra. Magaly Suárez Quevedo^[1], Dra. Iris Rodríguez Marzo^[1], Dra. Magdalena Prieto^[1], Lic. Ramón Roperó Toirac^[1], Dr. Miguel O'farril Mateo^[1], Dr. Rene Fernández Santos^[1], Lic Leticia del Pilar Gonzalez Martinez^[2]

(1) Hospital Oncológico Conrado Benítez de Santiago de Cuba CUBA

(2) Facultad de Tecnología de la Salud CUBA

Resumen

Objetivos: Determinar la influencia en la supervivencia del estado de los ganglios linfáticos axilares en las pacientes con cáncer de mama.

Pacientes y Método: Se estudiaron 503 pacientes con cáncer de mama en estadio I, II y III, diagnosticadas en el hospital Oncológico Conrado Benítez de Santiago de Cuba durante los años 1998 al 2002, que recibieron tratamiento quirúrgico con disección ganglionar axilar. Las variables estudiadas incluyeron característica clínica, características morfológicas del tumor y de los ganglios y del tratamiento. Se determinó la supervivencia a 5 años en relación a las siguientes variables relacionadas con los ganglios linfáticos axilares:

- Ganglios negativos & ganglios positivos.
- Número de ganglios metastáticos
- En pN0, número de ganglios disecados.
- En pN0, terapia adyuvante sistémica & no terapia adyuvante sistémica.

Para determinar el valor pronóstico de las variables relacionada con la supervivencia se utilizó el método de Kaplan Mier y la significación estadística de las curvas por el método de Long rank para un nivel de $p < 0.05$. Para las variables cualitativas se empleo el método porcentual.

Resultados: El 72% de las pacientes tenían edades entre 40 y 49 años, el 62.4% en estadio clínico II. Las características tumorales más frecuentes fueron el tipo histológico ductal infiltrante (78.2%), grados histológicos II y III (71.2%) e invasión linfática (44.9%). Hubo diferencias significativas en la supervivencia entre pacientes ganglios negativos y ganglios positivos ($p = 0.0001$), número de ganglios afectados ($p = 0.0001$), número de ganglios disecados en pN0 ($p = 0.0001$) y aplicación de terapia sistémica adyuvante en pN0 ($p = 0.0001$).

Conclusiones: El estudio anatomopatológico de los ganglios axilares en las pacientes con cáncer de mama, ofrece una información valiosa relacionada con la supervivencia. En pacientes sin metástasis ganglionares la disección de 10 ganglios o más, así como la aplicación de terapia sistémica adyuvante influye favorablemente en la supervivencia

Introducción

El cáncer de mama es la primera localización tumoral en la mujer en nuestro país, con una tasa de incidencia de 23.5 por 100 000 habitantes⁽¹⁾.

El pronóstico de esta enfermedad está determinado por factores tales como, el tamaño tumoral, tipo histológico, grado de diferenciación, tasa de receptores hormonales, estado de los ganglios linfáticos regionales y la edad⁽²⁾.

La afectación de los ganglios regionales es el factor principal que condiciona el empleo de terapia adyuvante^(3,4).

La técnica estándar para el manejo de la axila en la práctica contemporánea es la disección de los niveles I y II. Este proceder es terapéutico y además ofrece una información pronóstica importante.

Debido a las complicaciones de la disección ganglionar axilar se ha promovido el estudio del ganglio centinela que está siendo ampliamente utilizado; sin embargo con esta técnica la verdadera extensión de la enfermedad pudiera no ser determinada, el estadiamiento incorrecto y en consecuencia el tratamiento adyuvante no empleado⁽⁵⁾.

En este trabajo se realiza un estudio de pacientes con cáncer de mama operadas, con vaciamiento axilar, para determinar la importancia del estudio morfológico de los ganglios axilares para establecer el pronóstico.

Objetivos. Material y Metodo

OBJETIVOS

General:

Determinar el valor del estudio morfológico de los ganglios regionales axilares para el pronóstico en pacientes con cáncer de mama, atendidas en el hospital Oncológico Conrado Benítez de Santiago de Cuba durante los años 1998 al 2002.

Específicos:

- 1- Identificar la influencia en la supervivencia del estado ganglionar (ganglios positivos & ganglios negativos).
- 2- Determinar en pacientes con metástasis ganglionares la supervivencia según el número de ganglios afectados.
- 3- Determinar en pacientes con axilas negativas la relación del número de ganglios disecados y de la aplicación de terapia sistémica con la supervivencia.
- 4- Caracterizar a las pacientes según variables clínicas y morfológicas.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en pacientes tratadas por cáncer de mama en el hospital Oncológico Conrado Benítez de Santiago de Cuba durante los años 1998 al 2002.

El universo estuvo constituido por 540 pacientes y la muestra por 503 que cumplieron los siguientes requisitos de inclusión:

- 1- Tratamiento quirúrgico con disección de ganglios axilares regionales.
- 2- Etapa clínica I, II y III.
- 3- Conocimiento de estado actual de la paciente.

Se utilizaron como fuentes las historias clínicas y la base de datos del sistema automatizado de registro y control en Anatomía Patológica (SARCAP). Se estudiaron las siguientes variables:

Para la caracterización clínica de las pacientes: edad, estadio clínico, tratamiento complementario.

Para la caracterización del tumor: tipo histológico, grado histológico, invasión linfática o sanguínea, tamaño y receptores hormonales

Para el estudio de los ganglios linfáticos (pN): estado metastásico, número de ganglios positivos, en pN0 número de ganglios disecados.

Estas variables se categorizaron como:

Número de ganglios positivos: = 3, 4 a 9, = 10

En pN0 número de ganglios disecados: < 10, 10 a 16, > 16.

Las variables obtenidas se introdujeron en una base de datos usando un programa EXCEL 5.0 y se procesaron usando el sistema estadístico SPSS 11.5 para Windows. Se utilizó el método de estadística descriptiva para las variables cualitativas, calculándose el porcentaje y se confeccionaron cuadros para resumir la información.

Para determinar la influencia de las variables relacionadas con los ganglios regionales en la supervivencia a 5 años se empleó el método de Kaplan Meir determinándose la significación estadística de las curvas de supervivencia por el método de Log rank para un nivel de $p < 0.05$ y una confiabilidad de 95%

Resultados

Un total de 503 pacientes fueron evaluadas en el período de estudio. Al distribuir a las pacientes según características clínicas (**Cuadro 1**), observamos que el 77.7% tenían edades entre 40 y 69 años, con distribución similar entre las décadas que incluye este grupo. El 62.4% se diagnóstico en etapa II, mostrando escasa diferencia la frecuencia de los estadios I y III (18% y 19.6% respectivamente).

El 18.8% recibió solo tratamiento quirúrgico y el resto (81.2%) además tratamiento complementario, siendo la radioterapia el más utilizado (71%), seguido de la quimioterapia (69.7%).

En 393 pacientes (78.2%) el tipo histológico del tumor correspondió a carcinoma ductal infiltrante (**Cuadro 2**). Predominaron los tumores de grado histológico II (36.8%) y III (34.4%). La invasión linfovascular estuvo presente en el 44.9% de los casos. El tamaño tumoral (pT) fue menor de 2 cms en 250 pacientes (53.5%), de 2 a 5 cms en 198 (42%) y en el 4.6% de más de 5 cms.

Se determinaron los receptores estrógeno (RE) y d progesterona (RP) en 191 pacientes, siendo positivos en 93 (50.5%) y los receptores de progesterona en 55 con un 37.7% de positividad.

En 312 pacientes (62%) los ganglios axilares fueron negativos (pN0), (**Cuadro 3**). En pacientes ganglios positivos (38%) el número de ganglios afectados fue = 3 en el 52.3%, de 4 a 9 en el 28.7% y = 10 en el 19.9%.

Al relacionar estas variables con la supervivencia 5 años observamos que esta fue de 88.3% en pacientes ganglios negativos y de 74.7% en presencia de ganglios positivos ($p < 0.0001$), (**Figura 1**).

En pacientes con afectación ganglionar = 3 la supervivencia fue de 79.5% y disminuyó hasta 54.9% cuando estaban implicados 10 ó más ($p < 0.0000$), (**Figura 2**).

Al distribuir a las pacientes pN0 según el número de ganglios disecados, observamos que 271 (86.9%) se disecaron 10 ó más ganglios y de ellas en 162 (52%) más de 16. Observamos una relación directa entre el número de ganglio disecados y la supervivencia a 5 años, que fue de 76.9% con menos de 10 ganglios, de 88.7% de 10 a 16 y de 92.3% en mas de 16 ($p < 0.0000$), (**Figura 3**).

La supervivencia en pacientes pN0 que recibieron terapia sistémica fue de 88.3% y de 71.4% en las que no se beneficiaron del mismo ($p < 0.0000$).

Discusion**DISCUSIÓN**

La edad es un factor de riesgo para el cáncer de mama, aumentando su incidencia con el incremento de la edad ^(6,7). En nuestro estudio la mayoría de las pacientes tenían edades entre 40 y 69 años. Gaffney y col. ⁽⁸⁾ en su estudio 35 769 pacientes reportan que el 81.7% tenían edades a partir de los 46 años, con mayor frecuencia a partir de los 65 años

(36.3%). Barnejee y col. ⁽⁹⁾ en su trabajo sobre 1 055 enfermas reportan el 68% a partir de los 50 años, con una media de 59 años. Este mismo autor en la distribución por etapas clínicas, informa el 41% de los casos diagnosticados en etapa I y el 48% en etapa II, no coincidiendo con nuestros resultados, en los que el porcentaje de pacientes diagnosticadas en etapa I fue menor. De igual forma, Hurtado ⁽¹⁰⁾ informa mayor frecuencia que la nuestra, de pacientes en etapa I (34.5%) y coincide con nuestro resultados para la etapa II (61,9%).

Todas las pacientes fueron tratadas con cirugía ya sea radical o conservadora. La aplicación de terapia complementaria adyuvante o neoadyuvante depende de la etapa clínica y de la evaluación anatomopatológica postquirúrgica, que define la verdadera extensión de la enfermedad (pTN) y otras características tumorales de pronóstico como son el grado de diferenciación, la invasión linfovascular, receptores hormonales y expresión de Her-2, que se encuentran dentro del estándar del informe anatomopatológico actual en el cáncer de mama.

Se determinaron los receptores hormonales solo al 37.7% del los pacientes por problemas de recursos, lo que pudo haber repercutido en la aplicación del tratamiento hormonal ya que se basó en criterios clínico ⁽¹¹⁾, y al contrario de lo reportado por otros autores fue el tratamiento adyuvante menos utilizado

En el estudio de Gabino Hurtado la hormonoterapia fue el tratamiento adyuvante más empleado (56.10%), seguido de radioterapia (36.4%) y quimioterapia (20.2%). De igual forma, Barnejee y col. reportan el 50.8% de las pacientes tratadas con hormonoterapia, 48.5% con radioterapia y la quimioterapia en el 40.2%.

En relación a las características morfológicas del tumor, el carcinoma ductal infiltrante fue el tipo histológico que predominó. Todos los trabajos consultados coinciden en que la mayoría de los carcinomas mamarios son de tipo ductales o lobulillares infiltrantes, con predominio del primero, ya sea de formas pura o combinado con otros tipos. Entre el 50 y el 70% de los carcinomas infiltrantes son de tipo ductal sin características histológicas especiales ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

En el estudio de Chuba y col. ⁽¹⁵⁾ en 255 114 pacientes, el carcinoma ductal infiltrante representó el 71%; Hanneman y col. ⁽¹⁶⁾ informan el 83% para esta variedad histológica y el 13% para el lobulillar invasor. Atalay y col. ⁽¹⁷⁾ en 472 mujeres menores de 35 años reporta una frecuencia mayor, que en los trabajos anteriores, para el carcinoma ductal infiltrante (96%).

En la mayoría de los trabajos consultados los tumores bien diferenciados son menos frecuentes, como observamos en el nuestro.

Hurtado y col. reportan el 8.7% de tumores grado I, y mayor predominio de tumores grado II o de diferenciación moderada (55.7%). Atalay y col. reportan el 62% de tumores grado II, 31% grado III y solo el 6% de grado I. Por el contrario Wong y col. ⁽¹⁸⁾ reportan solo el 20% de tumores con alto grado histológico en un estudio realizado en 3809 enfermas en Singapur.

Un gran problema práctico ha sido el gran número de tumores con diferenciación intermedia, lo que ha llevado a crear modificaciones del sistema clásico de Bloom y Richardson, como la propuesta por el grupo de Nottingham ^(19,20)

En relación al tamaño tumoral, predominaron los tumores de menos de 2 cms en nuestro trabajo al igual a lo reportado por otros antes mencionados ^(9,10). Por el contrario Davidson y col. ⁽²¹⁾ en su estudio sobre 1053 mujeres con carcinomas mamarios informan menor frecuencia de tumores de menos de 2cms (40%), y 60% de 2 ó más; al igual que Harrys y col. ⁽³⁾ con 42.3% de tumores menores de 2 cms y 51.4% de 2 a 4.9 cms.

La frecuencia con que observamos la invasión linfovascular concuerda con la de otros autores que oscila entre el 20 y el 50% ^(2,14,19). Esta diferencia pudiera estar en relación con la dificultad para distinguir entre verdaderos vasos y artefactos de retracción con el empleo de técnicas histológicas de rutina, por lo que algunos laboratorios utilizan marcadores de endotelio vascular para identificarlos ⁽²²⁾. Prinder y col. ⁽²³⁾ utilizando estrictos criterios morfológicos en cortes procesados con técnicas de rutina (Hematoxilina y Eosina), estudiaron la invasión vascular en 1704 pacientes y observaron esta característica morfológica en el 22.8% de los casos. Moorek y col. ⁽²⁴⁾ en 1813 pacientes reportó esta característica en el 19%. Kohr ⁽²⁵⁾ en su trabajo en 976 pacientes en quienes evaluó el ganglio centinela, observó que el 73.3% de las pacientes con ganglios centinela positivo, que tenían invasión linfovascular en el tumor, mostraron metástasis en el resto de los ganglios; considerando esta característica morfológica, junto con el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela y el tamaño tumoral, como los mayores predictores de riesgo de metástasis, en el resto de los ganglios axilares, frente a un ganglio centinela positivo. La invasión linfovascular es considerada uno de los principales factores de riesgo de recidiva local tras cirugía conservadora.

La frecuencia de afectación metastásica de los ganglios axilares, así como del número de ganglios involucrados en nuestro estudio coincidió con los resultados de otros autores ^(9,10,21)

La supervivencia de pacientes con cáncer de mama se reduce considerablemente con la presencia de ganglios metastáticos, como observamos en nuestro estudio, ya que es el factor de riesgo mas importante para recurrencia y muerte ⁽²⁻⁷⁾. Además el pronóstico se relaciona con el número de ganglios afectados, siendo considerado este parámetro como el factor pronóstico de más significación para recurrencia en pacientes ganglios positivos ⁽⁹⁾.

En la mayoría de los pacientes se diseccionaron 10 ó más ganglios, y en más de la mitad más de 16, lo que indica que en nuestra institución se realiza lo establecido en la práctica corriente de la disección axilar, que es remover 10 ó más ganglios.

Saloma y col. ⁽²⁶⁾ en su trabajo para determinar la importancia del número de ganglios diseccionados en pacientes ganglios negativos, concluye que remover 10 ó más ganglios es un factor pronóstico para la supervivencia, como así lo confirman nuestros resultados, que nos llevan a considerar que pudiera ser un elemento más a tener en cuenta para la aplicación de terapia sistémica adyuvante en pacientes ganglios negativos.

Más recientemente a la presencia de células tumorales depositadas en ganglios axilares negativos, pNO(i+), o nanometástasis, ha sido atribuida una fracción significante de la diversidad de pronósticos en pacientes ganglios negativos, ya que constituye un factor de riesgo importante para la supervivencia libre de eventos, en análisis multivariados y univariados, por lo que se sugiere se incluya el estudio inmunohistoquímico de los ganglios para detectarlas ⁽⁵⁾.

CUADRO 1

DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEL TRATAMIENTO

n = 503		
EDAD	N	%
< 40 años	64	12.7
40 a 69 años	391	77.7
70 ó más	48	9.6

ETAPA CLÍNICA		
I	91	18.0
II	314	62.4
III	98	19.6
TRATAMIENTO		
Cirugía	95	18.8
Cir.+ tto. complement	408	81.2
Quimioterapia	351	69.7
Hormonoterapia	233	46.3
Radioterapia	370	71

CUADRO 2

DISTRIBUCIÓN SEGÚN CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

TIPO HISTOLOGICO n=503	N	%
Ca. Ductal infiltrante	393	78.2
Ca. Lobulillar invasor	67	13.3
Otros	43	8.5
GRADO HISTOLOGICO n=489		
I	141	28.8
II	180	36.8
III	169	34.4
INVASIÓN VASCULAR n=489		
SI	220	44.9
NO	269	55.1
TAMANO (pT) n=489		
< 2 cm	240	53.4
2 - 5 cm	188	42.0
> 5 cm	21	4.6
RECEP.HORMONALES n=191		
Estrógeno +	93	50.5
Progesterona +	55	33.7

CUADRO 3

CARACTERÍSTICAS DE LOS GANGLIOS AXILARES (pNO)

SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS

ESTADO GANGL. N=503	N (%)	SUPERVIVENCIA 5 AÑOS (%)	Log rank P
NEGATIVOS	312 (62%)	88.3	
POSITIVOS	191 (38%)	77.4	0.0001
NO. GANGLIOS POSITIVOS (n=191)			
= 3	100 (52.3%)	79.5	
4 a 9	55 (28.7%)	76.4	
10 ó más	36 (19%)	54.9	0.0000
pNO. NO. GANG. DISECAD. (n=312)			
< 10	41 (13.1%)	76.9	
10 - 16	109 (34.9%)	87.8	
> 16	162 (52%)	92.3	0.0000
pNO. TERAPIA SISTEMIC. (n=312)			
SI	291(93.4%)	89.3	
NO	21(6.3%)	71.4	0.0000

Figura 1

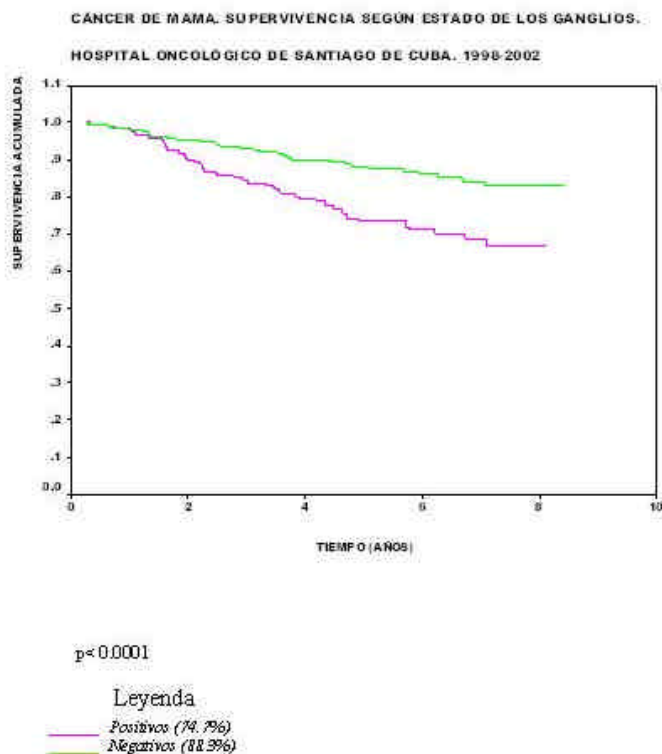


Figura 1

Figura 2

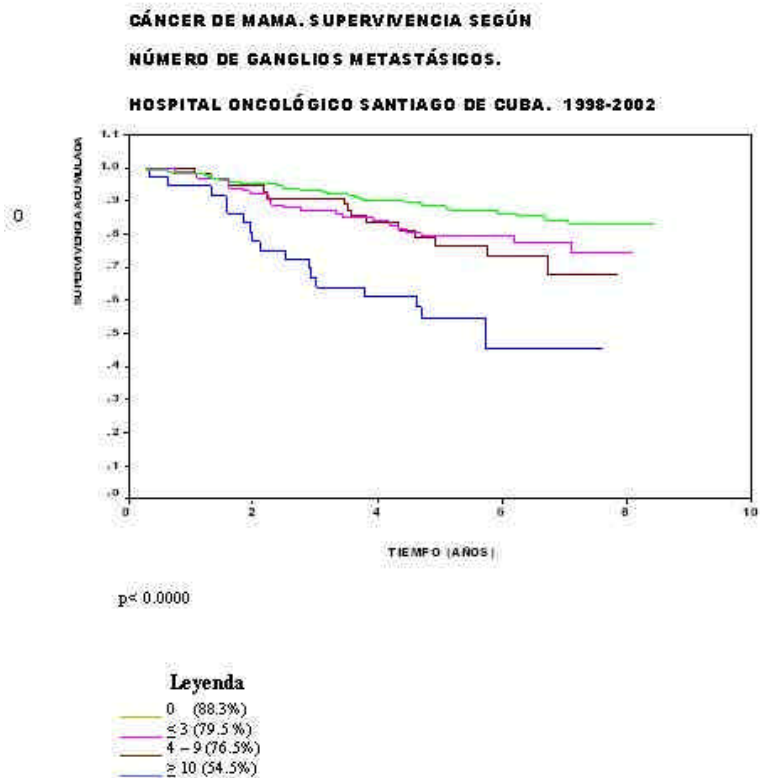


Figura 2

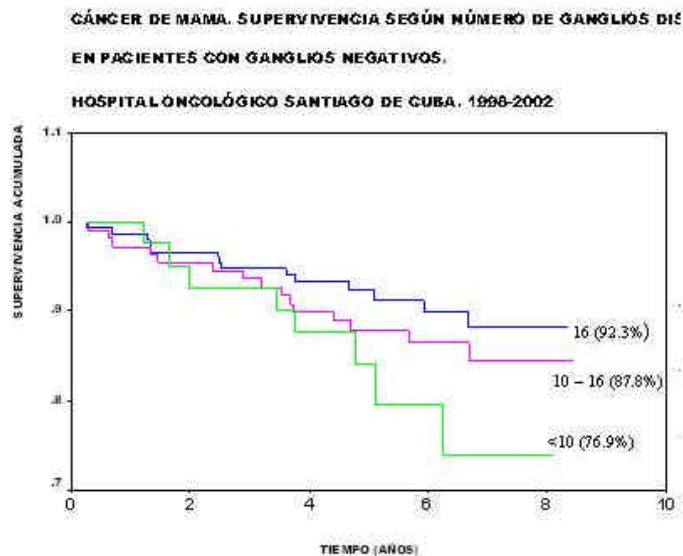
Figura 3

Figura 3

Conclusiones

- 1- El estudio anatomopatológico de los ganglios axilares en el cáncer de mama aporta información pronóstica valiosa.
- 2- En pacientes con afectación metastásica de los ganglios se observó diferencias significativas en la supervivencia según el número de ganglios involucrados.
- 3- En pacientes pN0, el número de ganglios disecados influyó de forma significativa en la supervivencia
- 4- La supervivencia en pacientes pN0 que recibieron terapia sistémica fue mayor.
- 5- Con excepción del poco número de pacientes diagnosticadas en etapa I y de la menor aplicación de la hormonoterapia, el resto de las características clínicas, del tratamiento y morfológicas del tumor estudiadas, son las reportadas por estudios previos.

Bibliografía

1. Anuario Estadístico de la Salud en Cuba (2005). Infomed. Estadística de Salud.
2. López Gómez I, Roldán Robadan M. Factores de pronóstico. En: Lombardía Prieto J, Rodríguez Prieto I, Carrera Gómez C. La mama paso a paso. Ediciones Ergon SA, Madrid, 2002: 317.
3. Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne K. Disease of the Breast. 2 ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 440-442.
4. Carlson RW, Anderson BO, Burstein HJ, et al. Breast Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology. JNCCN, 2005; 3(3): 238-285.
5. Albery S et al. Axillary lymph node nanometastasis are prognostic Factors for metastatic relapse in breast cancer patients. Journal of Clinical Oncology, 2006; 24(18S): 30.
6. Winer E, Morrow M, Osborne CK, Harris J. Malignant Tumor of The Breast. En: DeVita Jr. V, Hellman S, Rosenberg S. Cancer Principles & Practice of Oncology 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001; p 11651-57.
7. Ruibal Morell E. El cáncer de mama. Biología y marcadores Tumorales. Ene Ediciones, Madrid, 1996. p. 1 - 20
8. Gaffney DK, Tsodikov A, Wiggins CH L. Diminished survival in patients with Inner versus Outer Quadrant Breast Cancer. J Clin Oncol, 2003; 21: 467-472.
9. Barnejee M, George J, Yung E, Ray A, Hryniuk W. Tree-Base-Model For Breast Cancer Prognostication. J Clin Oncol, 2004; 32(3): 2567- 2575.
10. Hurtado G y col. Cáncer de mama con axila negativa (pN0). Resulta dos en 5 años en el Hospital General de Mexico. Gamo, 2004; 3(3): 55-58.
11. Moreno de Miguel L, Martín García A, Popov E, Pérez Braujo I, Pascual RM. Criterios clínicos y anatomopatológicos en la búsqueda de la hormonodependencia en el cáncer de mama. Rev Cubana Oncol, 1990; 6(2): 171-176.
12. Lester SC, Ramzy S, Cotran R. La mama. En: Cotran R, Kumar V, Collins T. Robbins, Patología Estructural y Funcional. 6 ed. MacGraw-Hill-Interamericana, Madrid, 2000; p 1136-1164.
13. World Health Organization. Histological Typing of Breast Tumours 2nd ed. Ginebra, 1981.
14. Rosen P. Tumor of the mammary gland. AFIP, Bethesda, Maryland, 1993; p 7-9.

15. Chuba et al. Bilateral Risk for Subsequent Breast Cancer after Lobular carcinoma in situ: Analysis of Surveillance, Epidemiology and End Results Data. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 5534-5541.
16. Hannemann I et al. Changes in Gene Expression associated with response to neoadjuvant radiotherapy in Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2005; 23(15): 3331-3342.
17. Atalay B, Dane F, Iyikesici S, et al. Clinical and pathological characteristics of early breast cancer (EBC) patients < 35 year old *J Clin Oncol*, 2005, 23 (165):887
18. Wong NS et al. Confirmation of double-peaked time distribution of mortality for breast cancer in a population based study. *V Clin Oncol*, 2006; 74 (185): 265.
19. Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. The Nottingham prognostic index (NPI) a combination of multiple prognostic factors derived from the Nottingham Tenovus Primary Cancer Study. *Mod Pathol*, 1991, 4: 11A.
20. Elston CW, Eddis IO. Pathological prognostic factor in Breast Cancer I: The value of histological grade in breast cancer-experience from a large study with long-term follow-up *histopathology*, 1991; 19:403-410.
21. Davidson N, O'Neill A, Vuco A, et al. chemo endocrine therapy for premenopausal woman with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: result from INTO 101 (E5188). *J Clin Oncol*, 2005; 23(25): 5973-5982.
22. Palacios Calvo J. factores pronósticos anatomopatológicas en el cáncer de mamas. *J. Congreso Virtual Anatomía Patológica*. <http://www.conganat.org/congreso/conferencias/014/canceroma.htm>.
23. Pincher SE, Ellis IO, Galea M. Pathological prognostic factor in breast cancer. III vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 1994; 24(1): 41-7.
24. Moore K, Thaler HT, Tan LK, Borgen PI, Cody HS. Displacement of breast cancer cells in IHC-detected sentinel nodes. *The American Journal of Oncology Review*, 2004; 12 (3): 723-722
25. Kort HE. Predicting Node-Sentinel Lymph Node involvement in breast cancer *J Clin Oncol*, 2006; 24 (185):105.
26. Saloma J, Herman R, Lin Fen, et al. The Prognostic Significance of the number of lymph nodes examined in Node-Negative breast cancer. *The American Journal of Oncology Review*, 2005 ; (6): 405-409.

Web mantenido y actualizado por el [Servicio de informática](#) uclm. Modificado: 26/05/2007 20:23:23