

## FACTORES PREDICTIVOS DE AUSENCIA DE AFECTACIÓN GANGLIONAR EN LA LINFADENECTOMÍA AXILAR Y VALIDACIÓN DE DOS NOMOGRAMAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA POSITIVA

Ariadna Tibau Martorell<sup>1</sup>, Joan Duch<sup>2</sup>, Maria Jesús Quintana<sup>3</sup>, Enrique Lerma<sup>4</sup>, Maria Carmen Alonso<sup>1</sup>, Maria Belén Ojeda<sup>1</sup>, Montserrat Estorch<sup>2</sup>, Lúdia Robert<sup>1</sup>, Ana Sebio<sup>1</sup>, Agustí Barnadas<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

<sup>3</sup> Servicio de Epidemiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

<sup>4</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Málaga, 20 de octubre del 2011

## INTRODUCCIÓN

- La linfadenectomía axilar (LNA) es el estándar de tratamiento en pacientes con cáncer de mama (CM) y biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) positiva.
- Entre un 40% y un 70% de estas pacientes tienen una LNA negativa<sup>1</sup>.
- La probabilidad de no tener metástasis ganglionares en otros ganglios axilares cuando el ganglio centinela es positivo, depende de distintos factores clínico-patológicos. Sin embargo, ninguna de estas características por separado permite identificar aquellas con bajo riesgo de afectación metastásica ganglionar axilar.
- Se han publicado nomogramas que intentan predecir el riesgo individual de afectación ganglionar axilar cuando el ganglio centinela (GC) es positivo.

# INTRODUCCIÓN

## Nomograma Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)

**Enter Your Information** [Clear](#) [Calculate](#)

**Frozen Section Performed?**  YES  
Was a frozen section analysis performed during pathological examination? This does not have to be the method that detected the cancer in the sentinel lymph nodes, but it is necessary to know as a variable for this calculator.

**Pathological Size**  
Size of the primary tumor, in centimeters.  (0.1 to 9.0 cm)

**Tumor Type and Grade**  
Indicate if tumor type is ductal or lobular, as noted in the pathology report. If ductal, indicate the nuclear grade -- I: slight or no variation in the size and shape of the nucleus; II: moderate variation in the size and shape of the nucleus; III: marked variation in the size and shape of the nucleus.

**Number of Positive Sentinel Lymph Nodes**  
Indicate the number of sentinel lymph nodes found to have cancer when biopsied.  nodes (1 to 7)

**SLN Method of Detection**  
Select the method used to detect cancer spread to the sentinel lymph nodes.

**Number of Negative Sentinel Lymph Nodes**  
Indicate the number of sentinel lymph nodes that were found not to have cancer when biopsied.  nodes (0 to 14)

**Lymphatic or Vascular Structure Involvement (Lymphovascular Invasion)**  YES  
Check box if one or more tumor cells were found in blood or lymphatic vessels.

**Multifocality?**  YES  
Check box if patient has cancer cells that have separated from the main tumor mass.

**Estrogen Receptor Positive?**  YES  
Select YES if breast cancer cells tested positive for estrogen receptors.

[Clear](#) [Calculate](#)

**Your Results**


[Learn more](#) about your results below.

**Probability of Spread to Additional Lymph Nodes** 77%

[Print These Results](#)

**Make An Appointment**

Call us to schedule an appointment or contact us online [contact us](#)



## Nomograma Stanford

**CALCULATOR**

**Enter Tumor Size (cm):**

**Size of Sentinel Lymph Node Metastasis (mm):**

- Isolated Tumor Cells (less than or equal to 0.2mm)
- Micrometastasis (greater than 0.2mm to 2mm)
- Macrometastasis (greater than 2mm)

**Angiolymphatic Invasion:**

- Yes
- No

[Calculate](#)

[Clear / Start Over](#)

**Results:** NSLN Value: 0.998

<http://www.mskcc.org/applications/nomograms/breast>

<https://www3-hrpdcc.stanford.edu/nsln-calculator/>

## OBJETIVOS

- Identificar las variables predictivas de ausencia de afectación ganglionar en la LNA.
- Validar en nuestro centro los nomogramas del MSKCC y de Stanford.



## MATERIAL Y METODOS

- Se han estudiado de forma retrospectiva y consecutivamente 829 pacientes con CM y BSGC, intervenidas quirúrgicamente entre marzo 2004 y mayo 2011 en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
- 104 pacientes (12,5%) presentaron una BSGC positiva, y se realizó posteriormente una LNA.
- Criterios de inclusión:
  - Histología de CDI o CLI.
  - Estadios T1-3N0.
  - Axila clínicamente negativa, con BSGC positiva i posterior LNA.
  - Ausencia de tratamiento neoadyuvante.
  - Evaluación anatómo-patológica del GC mediante extensión citológica, H&E e IHQ.
  - Determinación de los RRHH (IHQ), el HER2Neu (IHQ y/o FISH) y el Ki67 (IHQ).
  - Performance Status de 0,1 ó 2.

# RESULTADOS

## Características clínico-patológicas



### Variables n = 104

Edad	60 a (35-90)
Estatus menstrual	
Pre/Perimenopausica	28 (27%)
Postmenopáusica	76 (73%)
Enfermedad Palpable	
Si	38 (36.5%)
No	66 (63.5%)
Tamaño tumoral	
≤ 2cm	52 (50%)
>2-5cm	48 (46%)
>5cm	4 (4%)
Tipo histológico	
CDI	91 (87%)
CLI	6 (6%)
Mixto	7 (7%)

### Variables n = 104

Grado Histológico	
I-II	74 (71%)
III	30 (29%)
RE	
Positivo	90 (86.5%)
Negativo	14 (13.5%)
RP	
Positivo	73 (70%)
Negativo	31 (30%)
HER2Neu	
Positivo	14 (13.5%)
Negativo	90 (86.5%)
Ki67	
≤10%	61 (59%)
>10%	38 (36%)
Desconocido	5 (5%)

# RESULTADOS

## Características clínico-patológicas



### Variables

n = 104

<b>Multifocalidad/centricidad</b>	
Si	35 (34%)
No	69 (66%)
<b>Tipo de cirugía</b>	
Tumorectomía	76 (73%)
Mastectomía	28 (27%)
<b>Invasión linfovascular</b>	
Si	21 (20%)
No	83 (80%)
<b>LNA</b>	
Positiva	34 (33%)
Negativa	70 (67%)
<b>Método detección M1 GC</b>	
Extensión citológica	69 (66%)
H&E	13 (13%)
IHQ	22 (21%)

### Variables

n = 104

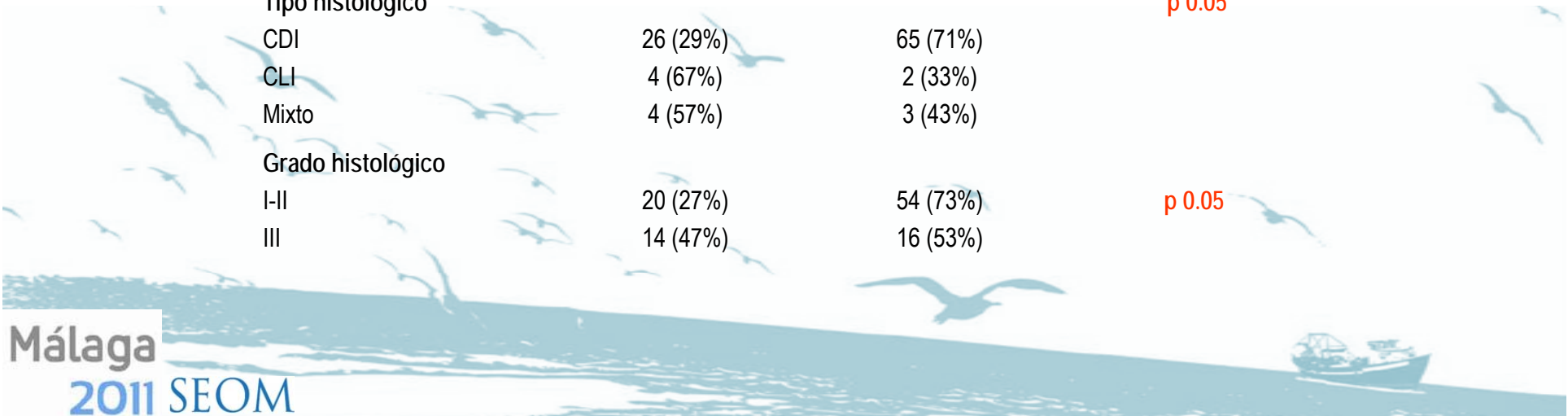
<b>Tamaño M1 GC</b>	
Micrometástasis	21 (20%)
Macrometástasis	83 (80%)
<b>Número GC+</b>	
1	72 (69%)
2	19 (18%)
≥3	13 (13%)
<b>Ratio GC+/GC</b>	
≤0.5	41 (39%)
>0.5-1	63 (61%)
<b>Ext- Extracapsular</b>	
Si	28 (27%)
No	74 (71%)
Desconocido	2 (2%)



# RESULTADOS

## ANÁLISIS UNIVARIADO

	LNA Positiva	LNA Negativa	Significación
<b>Estatus Menstrual</b>			p 0.310
Pre/Perimenopáusica	7 (25%)	21 (75%)	
Postmenopáusica	27 (35.5%)	49 (64.5%)	
<b>Enfermedad Palpable</b>			p 0.015
Si	18 (47%)	20 (53%)	
No	16 (24%)	50 (75%)	
<b>Tamaño tumoral</b>			p 0.017
≤2cm	11 (21%)	41 (79%)	
>2-5cm	20 (42%)	28 (58%)	
>5cm	3 (75%)	1 (25%)	
<b>Tipo histológico</b>			p 0.05
CDI	26 (29%)	65 (71%)	
CLI	4 (67%)	2 (33%)	
Mixto	4 (57%)	3 (43%)	
<b>Grado histológico</b>			p 0.05
I-II	20 (27%)	54 (73%)	
III	14 (47%)	16 (53%)	





# RESULTADOS

## ANÁLISIS UNIVARIADO

	LNA Positiva	LNA Negativa	Significación
Multifocalidad/centricidad			p 0.491
Si	13 (37%)	22 (63%)	
No	21 (30%)	48 (70%)	
RE			p 0.38
Positivo	28 (31%)	62 (69%)	
Negativo	6 (43%)	8 (57%)	
RP			p 0.39
Positivo	22 (30%)	51 (70%)	
Negativo	12 (39%)	19 (61%)	
HER2/Neu			p 0.036
Positivo	8 (57%)	6 (43%)	
Negativo	26 (29%)	64 (71%)	
Ki67			p 0.281
≤10%	17 (28%)	44 (72%)	
>10%	16 (42%)	22 (58%)	
Desconocido	1 (20%)	4 (80%)	

# RESULTADOS

## ANÁLISIS UNIVARIADO



	LNA Positiva	LNA Negativa	Significación
Método det M1 GC			
Extensión citológica	28 (41%)	41 (59%)	p 0.047
H&E	3 (23%)	10 (77%)	
IHQ	3 (14%)	19 (86%)	
Tamaño M1 GC			
Micrometástasis	3 (14%)	18 (86%)	p 0.044
Macrometástasis	31 (37%)	52 (63%)	
Número GC +			
1	17 (24%)	55 (76%)	p 0.010
2	11 (58%)	8 (42%)	
≥3	6 (46%)	7 (54%)	
Ratio GC+/GC			p 0.021
≤0.5	8 (20%)	33 (80%)	
>0.5-1	26 (40%)	37 (60%)	
Ext- Extracapsular			p 0.017
Si	15 (54%)	13 (46%)	
No	18 (24%)	56 (76%)	
Desconocido	1 (50%)	1 (50%)	

# RESULTADOS

## ANÁLISIS UNIVARIADO

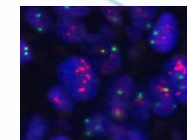
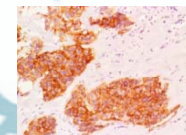
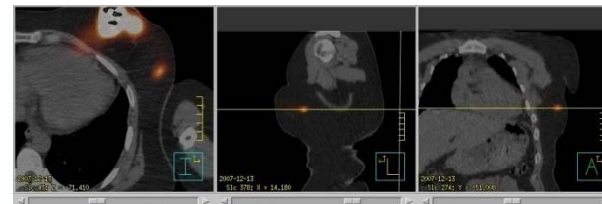
### Significación

Enf. Palpable	$p 0.015$
Tamaño tumoral	$p 0.017$
Tipo histológico	$p 0.05$
Grado histológico	$p 0.05$
HER2Neu	$p 0.036$
Método det M1 GC	$p 0.016$
Número GC +	$p 0.014$
Tamaño M1 GC	$p 0.010$
Ratio GC+/GC	$p 0.021$
Ext- Extracapsular	

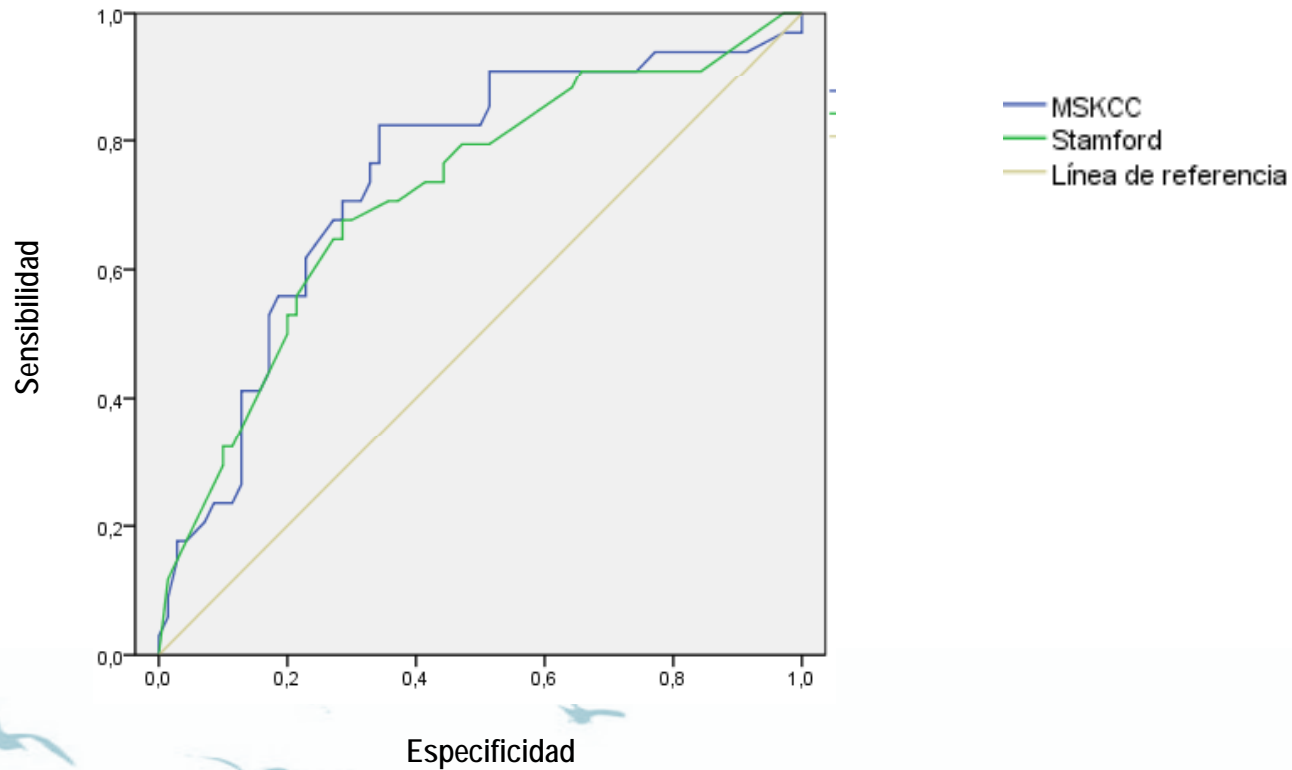
## ANÁLISIS MULTIVARIADO

### Significación

Número GC+	$p 0.015$
HER2/Neu	$p 0.05$



# RESULTADOS



## Modelos Predictivos Originales

Nomograma	AUC
MSKCC <sup>2</sup>	0,76
Stanford <sup>3</sup>	0,72

## Modelos Predictivos Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP)

Nomograma	AUC	95% CI	Significación
MSKCC <sub>HSCSP</sub>	0,745	0.642 – 0.848	<i>p</i> 0.0001
Stanford <sub>HSCSP</sub>	0,718	0.612 – 0.825	<i>p</i> 0.0001

## CONCLUSIONES

- Este estudio demuestra la existencia de características clínicas, biológicas y patológicas predictivas de LNA negativa en pacientes con CM y BSGC positiva.
- En el análisis multivariado, la probabilidad de LNA negativa aumentaba cuando menor era el número de GC positivos i cuando el HER2/neu era negativo.
- La aplicación de nomogramas a nuestra población a estudio proporciona un modelo preciso, reproducible y discriminativo.
- El nomograma desarrollado por el MSKCC permite predecir con una mayor fiabilidad el estado (metastásico o no) de los ganglios no centinela en las pacientes con CM y BSGC positiva.