

Subtipos clínico-patológicos y compromiso linfonodal en pacientes con cáncer de mama.

Jaime Jans B¹, Nicolás Escudero M¹, Dahiana Pulgar B¹, Francisco Acevedo C², César Sánchez R², Mauricio Camus A¹.

¹ Departamento de Cirugía Oncológica y Maxilo Facial.

² Departamento de Hematología-Oncología.

Institución: Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia: Dr. Mauricio Camus Appuhn

Dirección: Marcoleta 352, Santiago, Chile

Teléfono: +562 23543720 Fax: +562 2639-6395

E- mail: mcamus@med.puc.cl

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Resumen.

El cáncer de mama (CM) constituye en la actualidad una enfermedad heterogénea y de comportamiento clínico variado. La clasificación de acuerdo a subtipos ha permitido avanzar en la individualización del tratamiento. El objetivo de este estudio es evaluar el riesgo de compromiso nodal axilar en pacientes con CM, según subtipos clínico-patológicos. Material y métodos: estudio retrospectivo, descriptivo-analítico. Se incluyó a todas las pacientes operadas por CM invasor, con estudio del linfonodo centinela (LC), en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, entre mayo de 1999 y diciembre de 2012. Resultados: Seiscientos treinta y dos pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Mediana de edad 55 años (rango 28 – 95). Quinientos cincuenta y nueve (88,4%) pacientes presentaron tumores receptor de estrógenos (RE) y/o progesterona (RP) positivos. Luminal A: 246 pacientes (38,9%), luminal B: 243 (38,4%), luminal no especificado: 70 (11,1%) triple negativo (TN): 60 (9,5%) y sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2 positivos): 13 (2,1%). Los tumores luminales mostraron mayor riesgo de metástasis en el LC, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,67$). Los tumores TN y HER2 positivos presentaron la mayor proporción de compromiso metastásico en linfonodo no centinela (LnoC) (57,1% y 50%, respectivamente). La presencia de macrometástasis (MA) en el LC se asoció a mayor riesgo de compromiso del LnoC. Conclusiones: Los tumores luminales son los más frecuentes y presentan una mayor proporción de compromiso linfonodal axilar, sin ser estadísticamente significativa. Si bien en los tumores TN y HER2 positivo existió una tendencia a un compromiso axilar más extenso, este tampoco fue estadísticamente significativo. Sólo la presencia de MA en el LC, demostró asociación estadísticamente significativa con el compromiso de LnoC.

Palabras claves (MeSH): *breast neoplasms, sentinel lymph node biopsy, lymph node dissection, triple negative breast neoplasms.*

Introducción.

El cáncer de mama (CM) es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres chilenas. La tasa de mortalidad estimada en Chile es de 14,5 por 100.000 mujeres, seguido por el cáncer de vesícula biliar y el gástrico¹. Su diagnóstico precoz y mejores tratamientos han logrado mejorar el pronóstico e incrementar los niveles de curación de la enfermedad. Actualmente, la mayoría de los casos son diagnosticados en etapas localizadas de la enfermedad los que cursan con sobrevividas a 10 años superiores a 80%². En nuestro país cerca del 95% de los tumores se presentan en etapas localizadas (I, II y III), porcentaje que también se observan en nuestra institución³. Por tanto, el manejo de la enfermedad localizada es el escenario más frecuente.

Los factores pronósticos clásicamente descritos han sido la edad, tipo y grado histológico, invasión linfovascular, expresión de receptores hormonales y del HER2, el tamaño tumoral y el compromiso axilar, éste último constituyendo el factor pronóstico más importante en CM⁴.

Recientemente la descripción de subtipos moleculares de CM ha demostrado tener un rol no sólo pronóstico, sino también predictivo. Mientras la terapia sistémica es en parte guiada por la identificación de estos subtipos, no se ha demostrado claramente que esta información afecte el manejo quirúrgico de la axila. Debido a la posible morbilidad de la disección axilar (DA), varios investigadores han evaluado limitar sus indicaciones. Estudios recientes promueven un manejo más conservador de la enfermedad axilar, incluso en presencia de LC positivo^{5,6}. En la búsqueda de modular el tratamiento quirúrgico, se han investigado factores biológicos que ayuden a determinar el riesgo de enfermedad axilar, con objeto de omitir la DA^{7,8}.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el compromiso axilar en pacientes con CM, según su perfil clínico-patológico. Los objetivos específicos fueron: clasificar los tumores de acuerdo a subtipos, correlacionar estos subtipos con el compromiso del LC, de linfonodos no centinelas (LnoC) post DA, y evaluar factores de riesgo de compromiso en LnoC post DA.

Pacientes y Métodos.

Estudio retrospectivo descriptivo-analítico. Incluimos a todas las pacientes operadas por CM invasor entre mayo de 1999 y diciembre de 2012 en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, con biopsia del LC. Se excluyeron pacientes con carcinoma microinvasor (T1mic), aquellas tratadas con neoadyuvancia y tumores con información insuficiente para ser clasificadas en subtipos clínico-patológicos luminales o no luminales. La técnica de biopsia del LC empleada en la mayoría de las pacientes fue la técnica mixta (linfocintigrafía con inyección de Nanoscint® marcado con Tecnecio99m, con uso de sonda

intraoperatoria detectora de radiactividad y tinta azul patente al 1%). La DA se realizó a las pacientes con LC metastásico, tomando en cuenta variables como la edad, comorbilidades, el tamaño de las metástasis, el uso de terapias adyuvantes y la decisión consensuada en comité oncológico⁹. Obtuvimos información desde un registro prospectivo de fichas clínicas y biopsias del Departamento de Anatomía Patológica de nuestro centro.

Además de variables demográficas, obtuvimos información anatómo-patológica: tipo histológico, grado de diferenciación histológica (GH) según la clasificación de Elston y Bloom, modificada por Elston y Ellis¹⁰, estudio de RE y RP, en escala de 0-100%, HER2 en escala de + a +++. Todos por métodos de inmunohistoquímica (IHC). Consideramos RE o RP positivos: a aquellos con una tinción $\geq 1\%$. Siendo para HER2: + negativo, ++ incierto, evaluado adicionalmente por inmunofluorescencia in situ (FISH), y +++ positivo.

Se definió el subtipo tumoral clínico-patológico según los siguientes elementos: Luminal A (RE positivo y RP $\geq 20\%$, GH 1-2, HER2 negativo); Luminal B (RE positivo y RP $< 20\%$, GH 3 y /o HER2 positivo), TN (RE, RP y HER2 negativos), HER2+ (RE y RP negativos, HER2 positivo)¹¹. Durante el período del estudio no se contó con Ki67, por lo que usamos el GH como un parámetro asociado al valor de Ki67¹². Se consideró MA aquellas mayores de 2 mm, micrometástasis (MI) entre 0,2 mm-2 mm y submicrometástasis (SM) aquellas de hasta 0,2 mm¹³.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 20.0. Se realizó estadística descriptiva. Para comparar pruebas, se realizó pruebas de hipótesis paramétricas y no paramétricas según la determinación de normalidad. Se consideró estadísticamente significativo un nivel de confianza del 95 % con un valor $p < 0,05$.

Resultados.

Durante el período analizado se realizó biopsia de LC a 773 pacientes. Seiscientos treinta y dos cumplieron los criterios de inclusión. Sus características se muestran en la **tabla 1**. La mediana de edad de las pacientes fue de 55 años (rango 28 – 95). Quinientos dieciocho (82%) tumores correspondieron a adenocarcinomas ductales, 409 (64,7%) menores de 2 cm y 559 (88,4%) presentaron RE y/o RP positivos.

Los subtipos clínico-patológico más frecuentes fueron el luminal A con 246 (38,9%), seguido del luminal B con 243 (38,4%). Hubo 70 tumores luminales (11,1%) cuyo subtipo no pudo ser especificado. Entre los tumores no luminales, el TN correspondió a 60 (9,5%) y el HER2 sobre-expresado sólo a 13 (2,1%) pacientes.

La mediana de LC detectados fue de 2 (rango 1 – 11). Se detectaron metástasis en LC en 207/632 casos (32,8%). Ciento cuarenta (67,6%) correspondieron a MA, 35 (16,9%) a MI y 32 (15,5%) a SM. Los tumores con perfil luminal A presentaron la mayor proporción de compromiso metastásico en el LC (34,6%) y los TN la menor (25%), sin embargo no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los distintos perfiles en relación al compromiso del LC ($p=0,67$) (**tabla 2**).

De los 207 casos con metástasis en el LC, 184 (88,9%) fueron tratados con DA, encontrándose metástasis adicionales en LnoC en 79 (42,9%) pacientes. La frecuencia de metástasis en LnoC fue de 47,1% en pacientes con MA (66/140), 28% en MI (7/25), y 31,6% en SM (6/19). Los tumores TN y HER2 positivos presentaron la mayor proporción de compromiso metastásico en LnoC (57,1% y 50%, respectivamente), sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el compromiso metastásico de LnoC de acuerdo al perfil clínico-patológico (**tabla 3**). Al subdividir los luminales B en HER2 positivos y HER2 negativos, los primeros presentaron un compromiso en LnoC significativamente menor (25% vs 53,8%; $p= 0,04$).

Para determinar la frecuencia de modificación en la etapa linfonodal post DA, agrupamos los pacientes según perfil clínico-patológico en luminales y no luminales. De los 166 tumores luminales disecados, 27 cambiaron su etapa linfonodal a pN2 y 6 a pN3, lo que determinó un porcentaje de modificación de 19,9%, y de los 18 tumores no luminales disecados, 3 cambiaron su etapa linfonodal a pN2 y 2 a pN3, lo que determinó un porcentaje de modificación del 27,8%. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p= 0,43$).

Al subdividir los pacientes según el tamaño de las metástasis, en los pacientes con MA, la modificación de la etapa linfonodal fue de 24,2% vs 33,3%, en los luminales y no luminales, respectivamente ($p= 0,44$). Tampoco encontramos diferencia significativa al correlacionar los resultados con el tamaño tumoral ($p= 0,15$) (**tabla 4**). En los pacientes con MI y SM, la modificación de la etapa linfonodal fue de 18,6% vs 66,7%, en los luminales y no luminales, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas (**tabla 5**).

Finalmente, evaluamos si la edad, el tamaño tumoral, el tamaño de las metástasis en el LC o el subtipo se correlacionaban con la presencia de metástasis en LnoC. Sólo la presencia de MA en el LC, demostró asociación estadísticamente significativa con el compromiso de LnoC en la DA ($p=0,04$) (**tabla 6**).

Discusión.

El estudio del LC es en la actualidad la técnica estándar para determinar el compromiso de los linfonodos axilares en pacientes con CM y axila clínicamente negativa^{14,15,16,17}, con morbilidad mucho menor que la DA^{18,19,20,21}. Esto ha permitido seleccionar a los pacientes, dejando a la DA como un procedimiento terapéutico y no diagnóstico. El estudio del LC permite realizar la estadificación patológica de la axila (pN), identificando a las pacientes que no tienen compromiso nodal axilar, y que por tanto, no requieren de cirugía adicional; y las pacientes con metástasis nodales, que podrían verse favorecidas con una DA posterior. Sin embargo, el real beneficio de la DA no está del todo dilucidado^{6,22,23,24} y ha sido cuestionada en aquellos pacientes con LC positivos sin afectación de LnoC, situación que se presenta en el 50-70% de los casos²⁵. Varios estudios clínicos han establecido la seguridad de omitir la DA en pacientes con hasta 2 LC metastásicos, tratados con cirugía conservadora (mastectomía parcial más radioterapia) y terapia sistémica (quimioterapia y/u hormonoterapia)⁴.

La mayoría de los nomogramas que han sido desarrollados y validados para predecir el riesgo de compromiso del LC y también de LnoC, están basados principalmente en parámetros histopatológicos clásicos^{26,27,28}. La integración de la información aportada por el conocimiento de perfil molecular del tumor podría ayudar a mejorar la predicción de estos modelos. En el año 2000, Perou y cols.²⁹ describió el patrón de expresión genética del CM invasivo logrando establecer una clasificación molecular del CM, actualmente representada mayoritariamente por 4 subtipos: luminales A y B, HER2 y TN. Cada uno de ellos con características y pronósticos definidos. La caracterización inmunohistoquímica permitió llegar a una aproximación de estos subtipos moleculares, estableciendo 4 subtipos basados en la expresión de RE, RP, HER2 y la presencia de indicadores de proliferación celular, como el Ki67 y/o el GH. La definición de subtipos moleculares o clínico-patológicos se ha transformado en un parámetro fundamental a la hora de decidir terapias adyuvantes, evaluar pronóstico y eventualmente para definir la aproximación quirúrgica de la axila, basada en la predicción de enfermedad linfonodal.

En este estudio hemos buscado evaluar el compromiso axilar en pacientes con CM, según su perfil clínico-patológico definido por el estudio de IHC y el GH. Al igual que otras series, la mayoría de nuestras pacientes presentaron neoplasias luminales (88,4%: A 38,9% y B 38,4%), un 9,5% fueron tumores TN y sólo un 2,1% HER2 enriquecidos. En un 11,1% el estado del HER2 fue desconocido, esto porque antes del año 2005 su estudio no era realizado rutinariamente en nuestro centro.

Para la clasificación en subtipos clínico-patológicos utilizamos una modificación de las definiciones propuestas por el último consenso de St. Gallen²⁴, reemplazando la medición del Ki67 por el GH, para diferenciar luminal A (GH 1-2) y luminal B (GH3). Esto debido a que no realizamos el análisis del Ki67 a todas nuestras pacientes, al no formar parte de nuestro protocolo de trabajo habitual.

Varios trabajos han demostrado que el GH es un buen parámetro de proliferación celular, correlacionándose adecuadamente con los valores de Ki67^{10,11,12}.

Encontramos que el compromiso del LC fue mayor en tumores luminales A (34,6%) y menor en los TN (25%), sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,16$). Esto es concordante con los hallazgos reportados por otros autores. Gann et al³⁰, analizaron factores predictores de compromiso linfonodal axilar. La ausencia de RE y RP se asoció a un menor riesgo de compromiso nodal (OR= 0,82). Lu y cols³¹, determinaron un modelo de predicción linfonodal axilar incluyendo tamaño tumoral, invasión linfovascular (ILV) y subtipo biológico (basado en RE, HER2 y GH). Al comparar tumores de igual tamaño y estado de ILV, los pacientes con RE positivos y HER2 negativo tuvieron la mayor probabilidad de compromiso metastásico linfonodal, siendo los RE y los HER2 negativos los de menor riesgo. Bevilacqua et al³², del MSKCC, elaboraron un normograma utilizando 9 variables clínicas y patológicas de 3.786 biopsias de LC, encontrando que la tasa de metástasis en el LC era mayor en tumores luminales. Viale et al³³, estudiaron factores predictores de compromiso del LC en 4.352 pacientes. Encontraron que éste se asociaba directamente al tamaño tumoral, multifocalidad y la presencia de invasión vascular peritumoral, además existía una asociación inversa con la histología favorable y la ausencia de RP. Por otro lado, Crabb et al³⁴, encontraron que el subtipo basal tenía el menor riesgo de compromiso linfonodal (OR = 0,53).

Con respecto al compromiso de LnoC, encontramos que los tumores TN y HER2 positivos presentaron la mayor proporción de compromiso metastásico (57,1% y 50%, respectivamente), sin encontrar diferencia estadísticamente significativa según subtipos (**tabla 3**); lo que puede deberse al tamaño muestral de nuestra serie. Varios autores han evaluado factores predictores de compromiso en el LnoC, sin encontrar para marcadores biológicos (RE, RP, HER2), significancia estadística en los análisis multivariados³⁵. Degnim et al³⁶ realizaron un metaanálisis para evaluar factores clínico patológicos de metástasis en LnoC. Once estudios cumplieron los criterios de inclusión, encontrando que la presencia de MA, invasión extranodal, el tamaño tumoral >2cm, 2 o más LC positivos y la presencia de ILV en el tumor primario se asociaban a más del doble de riesgo. Por último, Kwon et al³⁵, analizaron factores clínico patológicos y biológicos predictores de compromiso de LnoC en pacientes con LC metastásico. Encontraron que las MA, la presencia de 2 o más LC positivos y la extensión extranodal eran predictores independientes de metástasis en LnoC. Ningún marcador biológico clásico, incluidos los receptores hormonales, el HER2 y el Ki67 fueron predictores útiles. Además encontraron que los pacientes con las 3 características: micrometástasis, sólo 1 LC positivo y ausencia de extensión extranodal, tenían una posibilidad de metástasis axilares adicionales de sólo un 5,6%. En nuestro análisis, solo la presencia de MA en el LC se asoció en forma significativa a más LnoC, concordante con lo descrito anteriormente.

Conclusiones.

En nuestra serie los tumores luminales son los más frecuentes y presentan una mayor proporción de compromiso linfonodal axilar, sin ser estadísticamente significativa. Si bien en los tumores TN y HER2 positivo existió una tendencia a un compromiso axilar más extenso, esto tampoco fue estadísticamente significativo. Sólo la presencia de MA en el LC, demostró asociación estadísticamente significativa con el compromiso de LnoC en la DA. Parece importante tener en consideración el perfil clínico-patológico al momento del diseño de estudios clínicos que evalúan el manejo de la axila, dado que los estudios prospectivos que apoyan la no realización de la DA, poseen en su mayoría tumores luminales, y los tumores TN y HER2 enriquecidos están sub-representados. Nuestro estudio muestra una tendencia a mayor compromiso nodal axilar en tumores no luminales, cuando el LC está afectado, al igual que lo reportado en otras series, sin embargo, nuestros resultados deben ser valorados con cautela, debido al bajo número de pacientes con tumores de este subtipo. Mejores conclusiones deben provenir de estudios prospectivos con desenlaces clínicos.

Bibliografía.

1. Itriago L, Silva N and Cortes G (2013) **Cáncer en Chile y el Mundo: Una Mirada Epidemiológica, Presente y Futuro** Rev Med Clin Condes **24** (4) 531-52.
2. Siegel R, Naishadham D and Jemal A (2012) **Cancer Statistics, 2012** CA Cancer J Clin **62**(1) 10-29.
3. Sánchez C, Acevedo F, Petric M, Galindo H, Domínguez F, León A et al (2014) **Cáncer de mama metastásico. Caracterización de una cohorte según subtipos** Rev Med Chile **142** 428-35.
4. EBCTCG (1998) **Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials** Lancet **352** 930-42.
5. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al (2011) **Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial** JAMA **305** 569-75.
6. Rao R, Euhus D, Mayo HG and Balch C (2013) **Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review** JAMA **310**(13) 1385-94.
7. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ et al (2011) **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 **22** 1736-47.
8. Ngo C, Mouttet D, De Rycke Y, Reyal F, Fourchette V, Hugonnet F, et al (2012) **Validation over time of a nomogram including HER2 status to predict the sentinel node positivity in early breast carcinoma** EJSO **38** 1211-17.
9. Escudero N, Jans J, León F, León A, Domínguez F, Goñi I et al (2014) **Impacto de las metástasis del linfonodo centinela y su tamaño, en el tratamiento del cáncer de mama** Rev Chil Cir **66** (1) 45-51.
10. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E, et al (2011) **Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer** J Clin Oncol **29**(32) 4273-8.

11. Rakha EA, Reis-filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al (2010) **Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade** Breast Cancer Res **12**(4) 207.
12. Lips EH, Mulder L, de Ronde JJ, Mandjes I a M, Koolen BB, Wessels LF a, et al (2013) **Breast cancer subtyping by immunohistochemistry and histological grade outperforms breast cancer intrinsic subtypes in predicting neoadjuvant chemotherapy response** Breast Cancer Res Treat **140**(1) 63–71
13. Wiatrek R and Kruper L (2011) **Sentinel lymph node biopsy indications and controversies in breast cancer** Maturitas **69** 7–10.
14. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al (1998) **The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study** N Engl J Med **339** 941-6.
15. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U; Consensus Conference Committee (2002) **Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania** Cancer **94** 2542-51.
16. Edge SB, Niland JC, Bookman MA, Theriault RL, Ottesen R, Lepisto E, et al (2003) **Emergence of sentinel node biopsy in breast cancer as standard-of-care in academic comprehensive cancer centers** J Natl Cancer Inst **95** 1514-21.
17. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al (2003) **A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer** N Engl J Med **349** 546-53.
18. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A and Wayand W (2000) **Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma** Cancer **88** 608-14.
19. Burak WE, Hollenbeck ST, Zervos EE, Hock KL, Kemp LC and Young DC (2002) **Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer** Am J Surg **183** 23-7.
20. Swenson KK, Nissen MJ, Ceronsky C, Swenson L, Lee MW and Tuttle TM (2002) **Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer** Ann Surg Oncol **9** 745-53.

21. Golshan M, Martin WJ and Dowlatshahi K (2003) **Sentinel lymph node biopsy lowers the rate of lymphedema when compared with standard axillary lymph node dissection** *Am Surg* **69** 209-12.
22. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A and Giuliano AE (1999) **Do all the patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection?** *Ann Surg* **229** 536-41.
23. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL et al (2014) **Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update** *J Clin Oncol* **32**(13) 1-22.
24. Goldhirsch A, Winer E, Coates A, Gelber R, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B et al (2013) **Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013** *Ann Oncol* **24**(9) 2206-23.
25. Jans J, Escudero N, León F, León A, Domínguez F, Goñi I, et al (2013) **Rendimiento de la biopsia intraoperatoria por congelación en el estudio del linfonodo centinela en cáncer de mama** *Rev Chil Cir* **65** 115-20.
26. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK et al (2003) **A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy** *Ann Surg Oncol* **10** 1140-51.
27. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE and Purushotham AD (2008) **A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive** *Br J Surg* **95** 302-9.
28. Gur AS, Unal B, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, Gordon P et al (2009) **Predictive probability of four different breast cancer nomograms for non-sentinel axillary lymph node metastasis in positive sentinel node biopsy** *J Am Coll Surg* **208** 229-35.
29. Perou C, Sørlie T, Eisen M, van de Rijn M, Jeffrey S and Rees C (2000) **Molecular portraits of human breast tumours** *Nature* **406**(6797) 747-52.
30. Gann PH, Colilla SA, Gapstur SM, Winchester DJ and Winchester DP (1999) **Factors associated with axillary lymph node metastasis from breast carcinoma: descriptive and predictive analyses** *Cancer* **86** 1511-9.

31. Lu X, Lu X, Wang ZC, Iglehart JD, Zhang X and Richardson AL (2008) **Predicting features of breast cancer with gene expression patterns** Breast Cancer Res Treat **108** 191–201.
32. Bevilacqua JL, Kattan MW, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI and Van Zee KJ. (2007) **Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation** J Clin Oncol **25** 3670–9.
33. Viale G, Zurrada S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruneri G, Paganelli G et al (2005) **Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution** Cancer **103** 492–500.
34. Crabb SJ, Cheang MC, Leung S, Immonen T, Nielsen TO, Huntsman DD et al (2008) **Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer** Clin Breast Cancer **8** 249–56.
35. Kwon Y, Ro J, Kang HS, Kim SK, Hong EK, Khang SK et al (2011) **Clinicopathological parameters and biological markers predicting non-sentinel node metastasis in sentinel node-positive breast cancer patients** Oncology reports **25** 1063-71.
36. Degnim AC, Griffith KA, Sabel MS, Hayes DF, Cimmino VM, Diehl KM et al (2003) **Clinicopathologic features of metastasis in non-sentinel lymph nodes of breast carcinoma patients** Cancer **98** 2307-15.

Tablas.

Tabla 1. Características clínicas y patológicas de 632 pacientes con cáncer de mama estudiadas con linfonodo centinela.

Variable	n	%
Edad (años)		
Mediana (rango)	55 (28-95)	-----
Histología		
Ductal	518	82,0
Lobulillar	47	7,4
Otros	67	10,6
Estadio T		
1	409	64,7
2	204	32,3
3	16	2,5
4	3	0,5
RE y/o RP		
Positivo	559	88,4
Negativo	73	11,6
HER2		
Positivo	56	8,9
Negativo	506	80,1
Desconocido	70	11,1
GH 3		
Si	211	33,4
No	377	59,7
Desconocido	44	7,0

RE: receptor de estrógenos, RP: receptor de progesterona, GH: grado histológico.

Tabla 2. Compromiso de linfonodo centinela (LC) según subtipo clínico-patológico y tamaño de la metástasis.

Subtipo clínico-patológico	n	%	LC+				%	p*
			MA	MI	SM	Total		
Luminal A	246	38,9	54	17	14	85	34,6	
Luminal B	243	38,4	56	12	12	80	32,9	0,69
Luminal no especificado	70	11,1	15	4	4	23	32,9	0,79
HER2	13	2,1	3	0	1	4	30,8	0,78
Triple negativo	60	9,5	12	2	1	15	25,0	0,16
Total	632	100,0	140	35	32	207	32,8	

MA: macrometástasis, MI: micrometástasis, SM: submicrometástasis.

* Valor p calculado en base a prueba chi cuadrado. Todos los perfiles fueron comparados con luminales A.

Tabla 3. Pacientes con LC positivo. Compromiso de LnoC según subtipo clínico-patológico.

Metástasis en el LC	Pacientes con DA			Pacientes con LnoC+		
	n	n	%	n	%	p*
Perfil Molecular						
Luminal A	85	75	88,2	31	41,3	----
Luminal B	80	71	88,8	33	46,5	0,53
Luminal no especificado	23	20	87,0	5	25,0	0,18
HER2	4	4	100,0	2	50,0	0,73
Triple negativo	15	14	93,3	8	57,1	0,27
Total	207	184	88,9	79	42,9	

LC: linfonodo centinela, LnoC: linfonodo no centinela, DA: disección axilar.

* Valor p calculado en base a prueba chi cuadrado. Todos los perfiles fueron comparados con el tipo luminal A.

Tabla 4. Compromiso metastásico en LnoC. Porcentaje de modificación a etapa pN2 y pN3, en pacientes con MA, según subtipo clínico-patológico y tamaño tumoral (n=140 pacientes).

Etapa N pre DA	Etapa N post DA					% modificación	p*
	Con DA	LnoC +	pN1a	pN2	pN3		
LUMINAL	125	56	26	24	6	24,2	...
Tu ≤ 2cm	53	27	17	8	2	17,0	
Tu > 2cm	72	30	9	18	4	29,2	0,15
NO LUMINAL	15	8	3	3	2	33,3	0,44
Tu ≤ 2cm	9	5	3	1	1	22,2	
Tu > 2cm	6	3	0	2	1	50,0	0,26

LnoC: linfonodo no centinela, MA: macrometastasis, DA: diseccion axilar.

* Valor p calculado en base a prueba chi cuadrado.

Tabla 5. Compromiso metastásico en LnoC y porcentaje de modificación a etapa pN2 y pN3, en pacientes con MI y SM, de acuerdo a subtipos y tamaño tumoral (n= 44 pacientes).

Etapa N pre DA	Con DA	LNC +	Etapa N post DA			% modificación	p*
			pN1a	pN2	pN3		
LUMINAL	41	12	6	1	0	18,6	
Tu ≤ 2cm	25	4	1	1	0	8,0	
Tu > 2cm	16	7	5	0	0	31,3	0,05^
NO LUMINAL	3	2	2	0	0	66,7	0,05^
No se realiza división por tamaño							

LnoC: linfonodo no centinela, Mi: micrometástasis, SM: submicrometástasis, DA: disección axilar.

* Valor p calculado en base a prueba chi cuadrado. ^ Significación calculada para la prueba Chi-cuadrado no es válida, debido al bajo número de casos.

Tabla 6. Factores de riesgo asociados a la presencia de metástasis en LnoC en pacientes con DA (n= 184).

	LnoC + (n= 79)	LnoC- (n= 105)	p
Edad (años)			
Mediana (rango)	55 (32 - 84)	53 (29 - 79)	0,45
T			
<2 cm	36	51	0,68
>2 cm	43	54	
LC +			
MA	66	74	0,039
MI y/o SM	13	31	
Perfil Molecular			
Luminal	69	97	0,25
No Luminal	10	8	