

MICROMETÁSTASIS Y CÉLULAS TUMORALES AISLADAS EN GANGLIO CENTINELA NUESTRA EXPERIENCIA Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Zeff N, López Olaciregui C, Paesani F, von Stecher F, Ábalo E, Crimi G.

RESUMEN

El estado de los ganglios axilares es el factor de predicción de sobrevida más importante en pacientes con cáncer de mama, siendo además considerado para la decisión de indicación de tratamientos adyuvantes.

La biopsia del ganglio centinela (GC) es actualmente el procedimiento estándar para la estadificación axilar en cáncer de mama con axila clínicamente negativa. Esto redujo el número de ganglios axilares a ser estudiados por el patólogo; de un promedio de 15 a 20 ganglios en una pieza de linfadenectomía axilar a 1 a 3 ganglios en los casos de biopsia de GC. Asimismo, permitió un estudio más exhaustivo del GC y con ello aumentó la detección de metástasis de menor tamaño, sean estas micrometástasis (MMT) o células tumorales aisladas (CTA). Las primeras presentan un tamaño entre 0,2 mm y no mayor a 2,0 mm, y las segundas un tamaño que no supera los 0,2 mm.

En la actualidad existen controversias respecto al impacto clínico y manejo de las MMT y CTA. El siguiente trabajo muestra la experiencia en el manejo de estos casos en el Hospital Universitario CEMIC y realiza una revisión de la literatura.

Palabras clave

Ganglio centinela. Mama. Micrometástasis.

SUMMARY

The axillary lymph node status is the most important predictor of survival in breast cancer patients, influencing as well in the decisions regarding adjuvant therapies.

Sentinel lymph node biopsy is the standard of care for women with clinically node-negative breast cancer. This led to a significant reduction of the number of lymph nodes sent to the pathologist to be assessed, from an average of 15-20 from axillary lymph node dissection to 1-3 sentinel lymph nodes. Also, it allowed a more detailed assessment of the lymph nodes, leading to the detection of smaller metastases, micrometastases (MM) (0.2-2.0 mm) or isolated tumor cells (ITC) (≤ 2 mm).

Controversies exist regarding the clinical significance of MM and ITC as well as the management. The following paper shows the experience of management of these patients at a CEMIC and makes a review of the literature.

Key words

Sentinel lymph node. Breast. Micrometastases.

INTRODUCCIÓN

El estado de los ganglios axilares es uno de los factores de predicción de recurrencia y sobrevida más importante en pacientes con cáncer de mama, siendo además considerado para la decisión de indicación de tratamientos adyuvantes.

La biopsia del ganglio centinela (GC) es actualmente el procedimiento estándar para la estadificación axilar en aquellos casos con axila clínicamente negativa. Esto redujo el número de ganglios axilares a ser estudiados por el patólogo; de un promedio de 15 a 20 ganglios en una pieza de linfadenectomía axilar a 1 a 3 ganglios en los casos de biopsia de GC. Asimismo, permitió un estudio más exhaustivo del GC, permitiendo la detección de metástasis de menor tamaño, sea micrometástasis (MMT) o células tumorales aisladas (CTA). Las primeras presentan un tamaño entre 0,2 mm y no mayor a 2,0 mm, y las segundas un tamaño que no supera los 0,2 mm.

Si bien es clara la definición de estas dos entidades y su diferencia con macrometástasis (tamaño mayor a 2 mm), existen controversias respecto a su valor de pronóstico y manejo terapéutico.

El siguiente trabajo muestra la experiencia en el manejo de estos casos en el Hospital Universitario CEMIC y realiza una revisión de la literatura.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar el manejo de pacientes con cáncer de mama con MMT o CTA en ganglio centinela tratadas en el Hospital Universitario CEMIC.

Objetivos secundarios

- Determinar la incidencia de MMT y CTA en la biopsia de ganglio centinela.

- Evaluar la recurrencia axilar, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en estas pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo en mujeres que asistieron a la sección de Patología Mamaria del Hospital Universitario CEMIC entre enero de 2003 y diciembre de 2011.

De un total de 484 pacientes con cáncer de mama en dicho período, en 292 casos se realizó estudio del GC. Se incluyeron en el siguiente estudio 23 pacientes que presentaron diagnóstico de MMT o CTA en el GC.

La técnica de detección de GC utilizada entre el 2003 y 2005 fue el colorante vital (azul patente). A partir del 2006 se utilizó la doble marcación con azul patente y tecnecio 99.

Se utilizó la impronta citológica como método diagnóstico para el examen intraoperatorio del GC, seccionando al/o los ganglios en lonjas de 2 mm, para luego fijarlos con alcohol 96% y colorearlos con azul de toluidina. El estudio diferido se realizó con técnicas de hematoxilina-eosina (HE) y determinación de citoqueratina AE1-AE3 (CK AE1-AE3) mediante inmunohistoquímica (IHQ).

El seguimiento de las pacientes se realizó en el consultorio de la sección de Patología Mamaria cada 3-4 meses durante los dos primeros años, cada 6 meses durante los próximos tres años y luego anualmente.

RESULTADOS

Del total de GC evaluados (292), se diagnosticaron 16 casos de MMT y 7 casos de CTA, correspondiente a un 7,88%. Todos los casos de MMT presentaron un tamaño mayor o igual a 1 mm. La Tabla I muestra las características de cada caso, enumerándolos según su año de diagnóstico. La edad promedio al diagnóstico

Caso	Año	Edad (años)	Tipo de cirugía	Histología	Tam. tumor (cm)	MTS en GC	N° GC posit.	N° GC reseca- dos	LA	Tratamiento adyuvante	Seguimiento (meses)	Observaciones
1	2003	81	TC	CDI	1,0	MMT	1	2	Sí (0/15)	RT+HT	67	-
2	2003	59	TC	CDI	1,5	MMT	1	2	Sí (0/10)	RT+QT+HT	119	-
3	2004	41	TC	CLI	1,5	MMT	1	2	No	RT+HT	60	R ecidiva local en SNC
4	2004	43	TC	CDI	2,3	MMT	1	2	Sí (0/15)	RT+HT	s/d	-
5	2004	60	TC	CDI	1,2	CTA	1	1	No	RT+HT	96	-
6	2006	60	TC	CLI	4,0	MMT	1	1	No	QT+RT+HT	80	Ca. mama contralateral (a los 50 meses)
7	2007	68	TC	CDI	0,9	MMT	1	4	No	RT+HT	s/d	-
8	2007	40	TC	CA	1,2	CTA	1	2	No	QT+RT+HT	75	-
9	2007	54	TC	CDI	2,5	CTA	1	2	No	RT+HT	s/d	-
10	2008	74	TC	CLI	2,0	MMT	2	2	Sí	RT+HT	36	-
11	2008	59	TC	CDI	2,2	CTA	1	2	No	QT+RT	20	MTS esternón
12	2008	61	TC	CT	0,8	MMT	1	2	No	RT+HT	48	-
13	2008	73	TC	CDI	1,8	CTA	1	2	No	RT+HT	48	-
14	2009	43	TC	CDI	1,8	MMT	1	4	No	RT+HT	s/d	-
15	2009	58	TC	CLI	2,0	MMT	1	1	No	QT+RT+HT	36	-
16	2009	70	TC	CDI	0,9	MMT	1	4	No	RT+HT	42	-
17	2010	39	M	CDI	1,5	CTA	1	3	No	QT	36	-
18	2010	40	TC	CDI	1,5	CTA	1	3	No	QT+RT+HT	27	-
19	2010	45	TC	CDI	2,5	MMT	1	1	No	QT+RT+HT	19	-
20	2010	69	TC	CDI	1,0	MMT	1	2	No	s/d	s/d	-
21	2011	57	TC	CDI	1,0	MMT	1	4	No	QT+RT+HT	s/d	-
22	2011	63	TC	CDI	1,5	MMT	1	1	No	RT+HT	12	-
23	2011	67	TC	CDI	2,3	MMT	1	5	Sí (0/14)	QT+RT+HT	35	-

M: Mastectomía. TC: Tratamiento conservador. CDI: Carcinoma ductal infiltrante. CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante. CA: Carcinoma apocrino. CT: Carcinoma tubular. MMT: Micrometástasis. CTA: Células tumorales aisladas, LA: Linfadenectomía axilar. QT: Quimioterapia. RT: Radioterapia. HT: Hormonoterapia. s/d: Sin dato.

Tabla I. Características de pacientes con micrometástasis o células tumorales aisladas en GC.

fue de 57 años, siendo el tamaño medio del tumor primario 1,69 cm (mediana 1,5 cm; rango 0,8-4,0 cm).

Con respecto a la histología tumoral hubo 17 casos de carcinoma ductal infiltrante, 4 casos de carcinoma lobulillar infiltrante, 1 caso de carcinoma apocrino y 1 caso de carcinoma tubular. Sólo 2 casos presentaron receptores hormonales negativos (uno de ellos triple negativo) y 5 casos sobreexpresión del HER2/neu.

El tratamiento del tumor primario fue conservador (tumorectomía ampliada o cuadrantectomía, seguidas de radioterapia) en 22 casos, habiendo sólo un caso en el que se realizó una mastectomía. Este último se trata de una paciente de 39 años, con diagnóstico en el 2010 de un carcinoma ductal infiltrante de 1,5 cm, con componente de carcinoma intraductal extensivo. Presentó receptores hormonales negativos, HER2/neu positivo, realizando quimioterapia

adyuvante (esquema TAC más trastuzumab). No realizó linfadenectomía axilar. Sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global de 36 meses.

Tres de las pacientes con MMT presentaban invasión linfovascular en el tumor primario, con un tamaño tumoral de 1,0 cm en 2 casos y de 1,5 cm en el restante. En ninguno de los casos se realizó vaciamiento axilar y actualmente se encuentran libres de enfermedad.

El promedio de GC resecaos fue de 2,3; presentando 22 casos un sólo GC comprometido y un caso dos GC positivos (para MMT), este último correspondiente a un carcinoma lobulillar infiltrante de 2 cm, receptores hormonales positivos y HER2/neu negativo. En este caso no se realizó linfadenectomía axilar.

Respecto al diagnóstico, 11 casos (47,8%) se diagnosticaron en el estudio por congelación y 12 casos (52,2%) en el estudio diferido, correspondiendo a los 7 casos de CTA y a 5 MMT. De los que se diagnosticaron en diferido, 10 casos fueron inicialmente diagnosticados por técnica de IHQ, correspondiendo a los 7 casos de CTA (siendo en estos casos la evaluación con HE negativa) y 3 casos a MMT (confirmándose posteriormente con HE).

Se realizó linfadenectomía axilar en 5 casos, todos correspondientes a MMT. A continuación se describe cada caso:

1. Año 2003, paciente de 81 años con un carcinoma ductal infiltrante de 1 cm; se realizó la linfadenectomía axilar en el mismo acto operatorio, como parte de la curva de aprendizaje del procedimiento de biopsia de GC.

2. Año 2003, paciente de 59 años con un carcinoma ductal infiltrante de 1,5 cm; se realizó la linfadenectomía axilar en un segundo tiempo.

3. Año 2004, paciente de 43 años con un carcinoma ductal infiltrante de 2,3 cm; se realizó la linfadenectomía axilar en un segundo tiempo.

4. Año 2008, paciente de 74 años con un carcinoma ductal infiltrante de 2,0 cm; se rea-

lizó la linfadenectomía axilar en un segundo tiempo.

5. Año 2011, paciente de 67 años con un carcinoma ductal infiltrante de 2,0 cm; se realizó la linfadenectomía axilar en un segundo tiempo.

En ninguno de los 5 casos se detectó compromiso de ganglios no centinela.

En 22 casos se realizó tratamiento sistémico adyuvante (hormonoterapia y/o quimioterapia).

No hubo ningún caso de recurrencia axilar. Durante el seguimiento se constataron 2 casos de recaída a distancia (uno en esternón y otro en SNC), 1 caso de recaída local (la misma paciente que presentó la metástasis en SNC presentó una recurrencia sobre el lecho del tumor primario) y un caso de cáncer en la mama contralateral. A estas 3 pacientes no se les realizó linfadenectomía axilar.

La mediana de seguimiento fue de 42 meses (rango 12-119 meses). Se perdió el seguimiento de 6 pacientes luego de realizar el tratamiento radiante.

La sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue de 74,3%, no registrándose muertes durante el período de seguimiento.

DISCUSIÓN

El conocimiento actual sobre el manejo terapéutico de las MMT se basa en la experiencia individual de cada centro y la preferencia de cada cirujano y/u oncólogo, no existiendo una conducta estándar frente a estos casos. Algunos grupos realizan linfadenectomía axilar, otros radioterapia y otros toman una conducta expectante. En el caso de GC con CTA, la conducta es más uniforme, no realizándose linfadenectomía axilar posterior.^{1,2}

La tasa de detección de MMT varía entre los distintos centros, debido a diferencias en protocolos y técnicas de histopatología, siendo de 6,6-27,4% (media 15,0%).³ En nuestra casuística, fue del 7,88%.

Autor	Año	Nº de pacientes	Casos con compromiso de GC	Casos con MMT en GC (%)	Linfadenectomía axilar en MMT	Casos con compromiso de ganglios no centinela (%)
Mustac	2010	259	59	50,8	30	Sin dato
Reed	2008	1.259	366	15,6	41	27,0
Cox	2008	2.381	273	33,7	97	15,5
Fortunato	2008	251	13	2,4	Sin dato	0,0
Van Deurzen	2007	317	317	31,8	101	19,8
Van Rijk	2006	2.150	649	23,0	106	19,0
Houvenaeghel	2006	700	488	61,7	301	14,2
Di Tomasso	2006	540	162	38,0	62	16,1
Gipponi	2006	116	116	100,0	116	13,8
Schrenk	2005	379	379	36,4	122	18,0
Leidenius	2005	84	84	100,0	84	26,2
Viale	2005	1.228	1.228	25,9	318	21,4
Fan	2005	390	114	39,5	18	16,6
Carlo	2005	345	93	49,5	25	16,0
Rutledge	2005	358	89	32,6	29	3,0
Giard	2004	542	142	38,7	40	15,0
Dabbs	2004	445	224	21,8	49	8,1
Fournier	2004	194	48	42,7	16	6,0
Ganaraj	2003	305	84	48,8	24	8,3
Nos	2003	800	263	46,7	123	7,0
Hwang	2003	627	131	22,9	30	57,0
Mignotti	2002	288	120	63,3	68	22,0
Den Bakker	2002	32	32	100,0	32	34,4
Viale	2001	634	250	43,6	109	21,8
Liang	2001	227	82	18,3	11	0,0
Turner	2000	514	194	48,0	93	25,8
Reynolds	1999	222	60	45,0	27	22,2
Chu	1999	422	158	43,7	69	7,2

Extraído de Salhab, et al. *Surg Oncol* 2011; 20: 195-206.

Tabla II. Incidencia de compromiso de ganglio no centinela en pacientes con MMT en GC.

A fin de conocer el significado biológico e impacto clínico de las MMT y CTA, es importante saber la incidencia de compromiso de ganglios no centinela, su tasa de recurrencia local y sobrevida global.

Es aceptado que el tamaño de la metástasis en el GC se correlaciona con el compromiso de ganglios no centinela. La tasa de compromiso de los ganglios no centinela varía entre un 3-21% dependiendo las series en el caso de que la metástasis en el GC no supere los 2 mm (es decir, MMT y CTA), pudiendo alcanzar un 39-79% (media 50%) en el caso de macrometástasis en el GC. Existen series que reportan hasta un 57% de compromiso de ganglio no centinela en pacientes con GC con MMT (Tabla II).³ Rutledge y col. en una serie de 358 pacientes a las que se le realizó biopsia de GC, re-

portó 29 casos de MMT en el GC, presentando un solo caso de compromiso de ganglio no centinela, con una tasa del 3%.⁴ Por otro lado, Viale y col. en una serie de 111 pacientes con MMT en el GC reportó una tasa de 21% de compromiso de ganglios no centinela (24 casos, siendo 18 macrometástasis y 6 MMT en los ganglios no centinela). Cabe destacar que en esta serie se utilizaron técnicas de IHQ para la evaluación de los ganglios en la pieza de linfadenectomía, lo que explicaría el mayor compromiso de ganglios no centinela. Además, Viale demostró una asociación entre el tamaño de la MMT y el compromiso de ganglio no centinela, considerando al tamaño de la MMT una variable continua. Dividiendo a las pacientes en aquellas con MMT mayor o menor a 1 mm, demostró que las primeras se asociaban a un 36% de compromiso

de ganglios no centinela y las segundas a un 16%.⁵ Los distintos estudios demuestran que el tamaño de las metástasis en los ganglios no centinela puede ser mayor a la del GC; las series informan una incidencia de un 8-15% de macrometástasis en los ganglios no centinela.¹

Estudios realizados en nuestro país muestran resultados similares.⁶⁻⁸ Un estudio retrospectivo del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo que evaluó 257 pacientes con cáncer de mama temprano a las que se les había realizado biopsia de ganglio centinela, encontró micrometástasis en 12 casos (4,7%), hallando compromiso de ganglio no centinela en un solo caso (10 ganglios positivos de 26 resecados en la pieza de linfadenectomía axilar).⁶ Otra serie, de un estudio observacional prospectivo del Instituto Alexander Fleming, evaluó el compromiso de ganglios no centinela en función al tamaño de la metástasis del ganglio centinela. De 190 pacientes con ganglios centinela positivo: 135 casos fueron macrometástasis (71,0%), 44 casos MMT (23,2%) y 11 casos CTA (5,8%), siendo la cantidad de ganglios no centinela afectados 66 (48,80%), 10 (22,72%) y 1 (9,10%), respectivamente.⁷

En nuestra casuística, de los 5 casos a los que se le realizó linfadenectomía, no tuvimos compromiso de ganglios no centinela, utilizando en estos casos como único método diagnóstico la técnica de coloración con hematoxilina-eosina.

Existen varios estudios realizados a fin de identificar un subgrupo de pacientes en quienes se puede evitar realizar un vaciamiento axilar. Reynolds y col., en una serie de 27 pacientes con MMT en el GC, demostró que ninguna de las 18 pacientes con MMT y tamaño del tumor primario menor o igual a 2 cm (T1) presentó compromiso de ganglios no centinela.⁹ Chu y col. mostró los mismos resultados para tumores T1a y T1b; es decir, menores o igual a 1 cm.¹⁰ Gipponi y col. publicó en el 2006 una serie de 116 pacientes con MMT en la biopsia de GC,

hallando una correlación estadísticamente significativa entre el tamaño del tumor primario, la invasión linfovascular ($p=0,011$ y $p=0,001$, respectivamente) y el compromiso de ganglios no centinela. No encontró compromiso ganglionar no centinela en aquellos tumores grado histológico 1.¹¹ Con estos datos, sería razonable omitir la linfadenectomía axilar en casos de GC con MMT cuyo tumor primario sea pequeño (menor a 1-2 cm), bien diferenciado, sin invasión linfovascular.

Un estudio del Hospital Universitario Austral sobre 95 casos de GC positivo, mostró que la única variable que demostró en forma significativa ser un factor de riesgo independiente para compromiso de ganglios no centinela, fue el tamaño de la metástasis en el GC ($p=0,009$), no siéndolo el resto de las variables evaluadas (edad, tipo y grado histológico, factores inmunohistoquímicos, invasión linfovascular, tamaño y multifocalidad del tumor primario, cantidad de GC resecados y compromiso capsular del GC).¹²

En nuestra serie encontramos 3 casos con MMT mayor a 1 mm, que presentaron invasión linfovascular; con un tamaño del tumor primario menor a 2 cm. En ninguno de estos casos se realizó linfadenectomía axilar posterior y tampoco hubo recurrencias locales o sistémicas.

Giuliano y col. realizaron un ensayo clínico *randomizado* de tipo no inferioridad fase 3 (ACOSOG Z0011) para determinar el impacto en la sobrevida global de la linfadenectomía axilar en pacientes con 1 o 2 GC positivos (macrometástasis), a las que se les había realizado un tratamiento conservador del tumor primario con radioterapia mamaria adyuvante (aplicación en campos tangenciales) ($n=900$). Con una mediana de seguimiento de 6 años, no hallaron diferencias significativas en sobrevida global en aquellas pacientes a las que se les había realizado la linfadenectomía axilar *versus* aquellas a las que no. En otras palabras, la omisión de la linfadenectomía axilar no resultó en una menor sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad ni

mayor recurrencia local/regional en pacientes con tumores T1-2 a las que se les realizó tumorectomía mamaria seguida de radioterapia y tratamiento sistémico. La tasa de recurrencia axilar en el grupo en el que no se realizó la linfadenectomía axilar fue del 0,9%. La única información que aporta la linfadenectomía axilar es el número de ganglios no centinela comprometidos, la cual probablemente no modifique la decisión de indicar una terapia sistémica, teniendo en cambio un impacto importante en la morbilidad de las pacientes. Cabe mencionar que este ensayo no incluyó pacientes a las que se les realizó mastectomía o tumorectomía sin radioterapia, o aquellas tratadas con irradiación parcial de la mama, tratamiento neoadyuvante o radioterapia en posición prona; es decir, todos casos en los que no se tratan los niveles inferiores de la axila.¹³ Galimberti y col. publicó un ensayo prospectivo multicéntrico fase 3 (IBCSG 23-01), con similar diseño y resultados que el ACOSOG Z0011 en pacientes con GC con MMT.¹⁴

Solá y col. realizó otro ensayo *randomizado* prospectivo incluyendo pacientes con cáncer de mama temprano con MMT en GC que eran seleccionadas aleatoriamente a realizar linfadenectomía axilar posterior o conducta expectante (n=247). Con una mediana de seguimiento de 5 años, la biopsia de GC sin vaciamiento posterior fue suficiente para el control local/regional y a distancia, sin impacto en la sobrevida global. Todas las pacientes realizaron tratamiento adyuvante sistémico (sea hormonoterapia o quimioterapia). El 93,4% de las pacientes realizó tratamiento conservador de la mama seguido de radioterapia y el 6,6% realizó mastectomía sin radioterapia posterior. Los resultados de este estudio indicarían que en los casos de MMT en el GC se podría omitir la linfadenectomía axilar, basándose en que la terapia sistémica y en muchas ocasiones la radioterapia, serían útiles para el tratamiento del volumen de enfermedad residual.¹⁵

En nuestro estudio de las 23 pacientes, hubo en 22 casos a las que se les realizó tratamiento conservador seguido de radioterapia y a la paciente restante se le realizó una mastectomía sin radioterapia adyuvante. En el período de seguimiento no hubo ningún caso de recurrencia axilar.

Respecto al impacto clínico sobre recurrencia y sobrevida global de las MMT del GC, existen estudios con resultados diferentes, siendo la mayoría retrospectivos (Tabla III).¹ Chen y col. utilizó la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) que incluyó más de 20.000 pacientes, demostrando que la presencia de MMT tiene una sobrevida global intermedia entre pacientes N0 (ganglios negativos) y N1 (ganglios positivos con macrometástasis).¹⁶ Otras series publicadas por Maaskant-Braat y col.¹⁷ y Hansen y col.¹⁸ no hallaron diferencias clínicamente significativas en sobrevida global entre aquellas pacientes con MMT en el GC y aquellas con GC negativo. No obstante, el seguimiento en estas dos series no superó los 72 meses. Estudios con períodos de seguimientos de 10 años o más demostraron un impacto negativo en la sobrevida de las MMT en el GC; una posible explicación sería que los focos de MMT están constituidos por células de lento crecimiento y por lo tanto, con demora en un impacto clínico. Por otro lado, si bien faltan ensayos clínicos *randomizados* controlados, existen estudios que muestran una mejoría en la sobrevida global cuando en los casos de MMT o CTA en GC (habiendo realizado o no linfadenectomía axilar) se realizó quimioterapia adyuvante, queriendo demostrar un valor de pronóstico adverso a la presencia de MMT o CTA en el GC.^{1,3}

De Boer y col. presentaron un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes (estudio MIRROR (Micrometastasis and Isolated Tumour Cells: Relevant and Robust or Rubbish?)) con tumores de mama con factores de pronóstico favorables, a quienes se les había realizado biopsia

Autor	Año	n	Evaluación	Seguimiento (meses)	Resultado
Susnik	2004	96	MTS a distancia	174,0	Efecto adverso
Nagashina	2006	19	MTS a distancia	30,0	Sin efecto
Gobardhan	2009	81	MTS a distancia	40,0	Efecto adverso
Kuijt	2005	133	Sobrevida	300,0	Efecto adverso
Colleoni	2005	174	Recurrencia local y a distancia, sobrevida	49,9	Efecto adverso en sobrevida libre de enfermedad y MTS a distancia
Maibenco	2006	1.724	Sobrevida global	144,0	Efecto adverso
Cox	2008	151	Sobrevida	Sin dato	Efecto adverso
Hansen	2009	54	Sobrevida	72,5	Sin efecto
Pugliese	2010	73	Sobrevida	45,4	Sin efecto
Park	2009	84	Sobrevida	98,0	Efecto adverso en sobrevida específica por cáncer de mama
Reed	2009	57	Sobrevida libre de enfermedad	59,0	Efecto adverso
De Boer	2008	1.851	Sobrevida libre de enfermedad	61,0	Efecto adverso
Maaskant-Braat	2011	451	Sobrevida	50,0	Sin efecto

Extraído de Jafferbhoy, et al. *Clin Breast Cancer* 2012; 12(5): 308-12.

Tabla III. Estudios que evalúan el valor de pronóstico de MMT en GC.

de ganglio centinela, determinando una asociación entre la presencia de MMT o CTA en el GC y una reducción en la sobrevida libre de enfermedad. Con una mediana de seguimiento de 5 años, demostró que la presencia de MMT o CTA se asoció a una reducción absoluta de la sobrevida libre de enfermedad cercana al 10% (HR=1,50; IC 95%: 1,15-1,94). Además, describió que aquellas pacientes con MMT o CTA que habían recibido tratamiento adyuvante (sea hormonoterapia o quimioterapia) presentaron una mejoría en la tasa de sobrevida libre de enfermedad a 5 años con un beneficio absoluto cercano al 10% (HR=0,57; IC 95%: 0,45-0,73).¹⁹

La evidencia más reciente, si bien no concluyente, sugeriría que la presencia de MMT en el GC indicaría aplicar tratamiento adyuvante sistémico, similar a los casos utilizados para GC comprometidos con macrometástasis. Como fue

mencionado anteriormente, el estudio MIRROR es concluyente acerca del beneficio del tratamiento sistémico en casos de MMT o CTA, aunque no queda claro el manejo óptimo de estas pacientes dado que a un 49% de los casos se le había realizado la linfadenectomía axilar. Por otra parte, los resultados del estudio ACOSOG Z0011 no demostraron inferioridad en sobrevida entre pacientes con enfermedad en GC limitada con tratamiento conservador y radioterapia, a quienes se les había realizado sólo biopsia de ganglio centinela *versus* a las que se les había realizado linfadenectomía axilar. Cabe aclarar que en este estudio un 97% de las pacientes realizaron terapia sistémica adyuvante y un 89% realizaron radioterapia mamaria.

En nuestra casuística, 22 de las 23 pacientes realizaron tratamiento adyuvante sistémico, sea hormonoterapia y/o quimioterapia. Esta indica-

ción se basó en factores adicionales primarios del tumor y de la paciente, como ser edad, tamaño tumoral y expresión de receptores hormonales y HER2/neu.

CONCLUSIONES

Nuestra casuística brinda una tasa de MMT y CTA similar a la reportada en la literatura. Si bien se realizaron pocas linfadenectomías axilares (5/23), no tuvimos compromiso de ganglios no centinela. Tampoco tuvimos casos de recurrencias axilares en los 23 casos. En todos los casos, la decisión de terapia sistémica adyuvante se basó en datos adicionales como ser edad de la paciente, tamaño del tumor primario, estado de receptores hormonales y sobreexpresión del HER2/neu.

Como fue mencionado, aún existen dudas acerca del significado clínico y el valor de pronóstico de las MMT en el GC. Existen diferentes estudios retrospectivos que demuestran una menor sobrevida global y libre de enfermedad en este grupo de pacientes, en comparación con aquéllas con ganglio centinela negativo y otros estudios que no hallan diferencias significativas entre estos dos grupos. Todavía no queda claro si la presencia de MMT es un factor de pronóstico independiente que avale la indicación de un tratamiento adyuvante sistémico. Actualmente esta indicación es influenciada por distintos factores relacionados con el tumor y el paciente.²⁰

En los primeros años del período evaluado en este estudio (2003-2011), el rol de la linfadenectomía axilar en MMT y CTA era discutido. Los resultados del ACOSOG Z0011 y IBCSG 23-01 han aclarado esta discusión y probablemente lleven a cambios de conducta en la práctica clínica.

Es de gran interés poder identificar aquel subgrupo de pacientes con MMT que se beneficie con la linfadenectomía axilar. Probablemente, en esto nos ayude el estudio NSABP B-32

(ensayo fase 3 que *randomiza* a GC o linfadenectomía axilar, en pacientes con axila clínicamente negativa) que está en marcha.

REFERENCIAS

1. Jafferbhoy S, McWilliams B. Clinical significance and management of sentinel node micrometastasis in invasive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2012; 12(5): 308-12.
2. Pautas en Oncología. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - Universidad de Buenos Aires, 2012.
3. Salhab M, Patani N, Mokbel K. Sentinel lymph node micrometastasis in human breast cancer: an update. *Surg Oncol* 2011; 20: 195-206.
4. Rutledge H, Davis J, Chiu R, et al. Sentinel node micrometastasis in breast carcinoma may not be an indication for complete axillary dissection. *Mod Pathol* 2005; 18: 762-8.
5. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1378-84.
6. Noblía C, Cresta Morgado C, Gonzalez E, et al. Ganglio centinela en cáncer de mama. Actualización de resultados de protocolos de investigación del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. *Rev Arg Mastol* 2004; 23(80): 242-56.
7. Darraidou M, Coló F, Loza M, et al. Validación del normograma desarrollado por el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center en pacientes del Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina. *Rev Arg Mastol* 2011; 30(108): 290-301.
8. Isetta J, Candás G, Uriburu J, et al. Factores de predicción del compromiso ganglionar axilar no centinela en casos de ganglio centinela positivo. *Rev Arg Mastol* 2012; 31(113): 403-13.
9. Reynolds C, Mick R, Donohue J, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol* 1999; 17: 1720-6.
10. Chu K, Turner R, Hanses N, et al. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999; 222: 536-41.
11. Gipponi M, Canavese G, Lionetto R, et al. The role of axillary lymph node dissection in breast cancer patients with sentinel lymph node micrometastases. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 143-7.

12. Beccar Varela E, McLean I, Mosto J, et al. Ganglio centinela positivo en pacientes con cáncer de mama: Análisis de factores de riesgo para resultados positivos en el resto de la axilar. Experiencia del centro mamario del Hospital Universitario Austral. *Rev Arg Mastol* 2011; 30(108): 349-58.
13. Giuliano A, Hunt K, Ballman K, et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis –A randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(6): 569-75.
14. Galimberti V, Cole B, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 14: 297-305.
15. Solá M, Alberro J, Fraile M, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 120-27.
16. Chen S, Hoehne, Giuliano A. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 9513-6.
17. Maaskant-Braat A, van de Poll-Franse L, Voogd A, et al. Sentinel node micrometastases in breast cancer do not affect prognosis: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127: 195-203.
18. Hansen N, Grube B, Ye X, et al. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4679-84.
19. De Boer M, van Deurzen C, van Dijck J, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(7): 653-63.
20. Maaskant-Braat A, Voogd A, Lonneke V, et al. Axillary and systemic treatment of patients with breast cancer and micrometastatic disease or isolated tumor cells in the sentinel lymph node. *Breast* 2012; 21: 524-8.

DEBATE

Dr. Dávalos: Me parece muy interesante el trabajo, pero realmente no entendí a qué conclusión llegan; es decir, no sé qué es lo que hacen en CEMIC con la micrometástasis. Creo que con 5 linfadenectomías no se puede llegar a ninguna conclusión; entonces, no sé si en CEMIC hacen linfadenectomía o no. Así que me gustaría si pueden ser más explícitos en la conducta.

Dra. Zeff: Actualmente, en los últimos casos ya no la estábamos realizando.

Dr. Crimi: El trabajo está hecho del 2003 al 2010, cuando todavía teníamos dudas de qué hacer cuando nos llegaba la paciente con la micrometástasis. Por eso mostramos que en 5 casos hicimos; es decir, que en la mayoría de las pacientes no hicimos una linfadenectomía axilar y considerábamos que con la radioterapia posterior, haciendo radiación en la parte baja de la axila, podíamos llegar a no afectar el pronóstico de la paciente. La idea principal del grupo, salvo esas 5 pacientes, es que tenemos que ver cada caso en especial. En ese momento no realizábamos generalmente la linfadenectomía axilar cuando teníamos el hallazgo de micrometástasis y menos con células tumorales aisladas.

Dr. Elizalde: Dr. Dávalos, ¿usted quiere saber que hacen?

Dr. Crimi: No lo hacemos hoy.

Dr. Dávalos: Pero estamos en presencia de axilas positivas. Entonces, quiero preguntar si esa axila está tratada con un campo axilar o no le hacen nada. Porque según otros trabajos, que no son el Z11, dicen que con esa axila positiva habría que hacer linfadenectomía o habría que irradiar, con un campo axilar directo y algunos con axilo-supraclavicular. Quisiera saber si usan campo tangencial alto, como hacen en el Anderson, o si le hacen un campo axilar directo.

Dra. Zeff: Dentro de las 23 pacientes del trabajo, 22 casos habían realizado radioterapia y la paciente que realizó mastectomía no se le hizo linfadenectomía axilar y se completó el tratamiento sistémico con hormonoterapia y quimioterapia.

Dr. Elizalde: A mí me llama la atención una sola cosa. Creo que todos hacemos lo mismo y en definitiva es extrapolar las experiencias internacionales, aquellos que de alguna manera marcan nuestra conducta. Acá hay algo donde hay que tener cuidado, puede hacerse o no el vaciamiento, lo podemos discutir o no, pero es cómo consideraron las pacientes perdidas des-

de el punto de vista estadístico; tienen el 25% de pacientes perdidas, tienen 6 casos de 22 pacientes.

Dra. Zeff: Las perdimos a los 3 meses pos-radioterapia.

Dr. Elizalde: Estas pacientes desde el punto de vista estadístico, es considerada como una recidiva, al ser perdidas. Tal vez habría que sacarlas del trabajo o mencionar que al ser perdidas se debe considerar como una metástasis. Porque no hay forma de evaluar qué es lo que pasó en ellas. Probablemente sea igual que en las demás, pero la probabilidad no es parte de la metodología científica. Creo que eso es lo único que le marcaría al trabajo. Realmente trabajan igual que como lo hacemos la mayoría; en micrometástasis no se hace vaciamiento axilar, creo que es la conducta mayoritaria. No sé si están de acuerdo los demás, pero lo que sí se irradiaba la axila en forma marginal, no el campo inferior.

Dr. Ábalo: Con respecto de la radioterapia, supongo que a todos ustedes les habrá pasado lo mismo. Si alguna vez al pedir la radioterapia, no pide la radioterapia del volumen mamario, el radioterapeuta lo llama y le dice: "Doctor, se olvidó de ponerme en la orden la axila". "Sí, tiene razón, hágale un campo axilar también". O sea, es de rutina. Sistemáticamente se irradian las pacientes que tienen algún grado de compromiso axilar, se amplía el campo de radioterapia al campo axilar.

Dr. Dávalos: La preocupación que tengo y que debemos tener en la Sociedad, es que este Z11 nos ha creado un gran problema. Muchas veces uno duda un poco y todos los investigadores, sobre todo en el mismo Estados Unidos, están revisando el Z11. En la publicación original se han omitido una serie de detalles; se han omitido pacientes que se han perdido, se han omitido pacientes a las que se le ha hecho un campo axilar directo, se han omitido pacientes que se han hecho radiación supraclavicular. Todo eso se está conociendo recién ahora. Enton-

ces, ese Z11 lo único que ha traído como consecuencia real, esto lo escuché en la Conferencia en Miami de hace poquito, diciendo que la consecuencia es que ha disminuido el número de linfadenectomías, pero no ha disminuido el número de tratamientos en la axila. Eso ha creado una confusión que al final uno dice, ¿qué hago, la irradío, no la irradío? La radioterapeuta, como dice el Dr. Ábalo, dice "se ha olvidado". No, no nos hemos olvidado. Lo que pasa es que creemos que en el trabajo de Giuliano hay que cumplirlo a rajatabla, y no es así, porque ellos mismos aumentaron la irradiación tangencial que irradiaba la axila. El 16% de las pacientes con linfadenectomía recibieron campo axilar y supraclavicular y el 18% las de ganglio centinela también. Entonces, Giuliano que es un gran hombre y le debemos muchas cosas, no mintió, pero faltó un poco a la verdad en ese Z11. Ahora están surgiendo los verdaderos defectos de información que tuvo el Z11 y están diciendo que en realidad esta axila es positiva y tenemos que tratarla de alguna manera, cosa que mucho de nosotros no sabíamos. Los mismos norteamericanos son los que están averiguando y viendo, porque esas pacientes se siguen viendo y ahora hay más acceso a las historias clínicas.

Dr. Etkin: Es más o menos casi un complemento de lo que dice el Dr. Dávalos. El tema es, creemos pero no mucho, si es positiva o no, la tratamos pero por las dudas. ¿La tratamos o no la tratamos? Tratamos excelencia en la cirugía pero no en la radioterapia de algo que creemos es un factor de pronóstico, hasta eventualmente terapéutico. Creemos que la axila está comprometida o no creemos. Si creemos más o menos, por las dudas la irradiamos.

Dr. Elizalde: Pero a mi me parece que el valor del trabajo es que son micrometástasis o células aisladas.

Dr. Etkin: Bien, entonces creemos que es negativo y no le hacemos nada. Si le hacemos algo la operamos antes de irradiarla. Si a una axila no le tengo confianza, hablo como ciruja-

no, la opero. Si no vamos a terminar no operando a nadie y no es así la cosa.

Dr. Dávalos: Hay una cosa que yo la tengo bien clara en la cirugía conservadora. Si después de hacer un ganglio centinela, reopera la axila y le vamos a hacer una irradiación en la mama, la irradiación mamaria le irradia el 90% del campo axilar uno y parte del dos. Esa señora seguro va a hacer un linfedema. Entonces prefiero no operarla e irradiarla. Aparte está hablando de mujeres con ganglio clínicamente negativo. Entonces, lo más probable es que si no la reopera y la irradia, ahí se está asegurando. En otros trabajos dicen que la linfadenectomía le va a dar más linfedema y la radioterapia le va a dar más rigidez de hombro. Yo nunca he visto una mujer irradiada que tenga rigidez de hombro, entonces, si

usted quiere la opera y después le irradia la axila; igual, va a tener un linfedema de brazo. La irradiación mamaria irradia el 90% en nivel 1 y el 20% en nivel 2 y eso le trae edema de brazo, le guste o no le guste.

Dr. Ábaló: Una opinión personal del tema. Creo que es mejor no tener nada que tener una micrometástasis o células tumorales aisladas, obviamente que es así. Está demostrado que las pacientes que tienen micrometástasis o células tumorales aisladas pueden tener un pronóstico un poco peor que las que no tienen nada; entonces, por eso se las trata. Creo que el motivo para irradiar o hacer algún tipo de terapia en estas pacientes es ése; obviamente que es mejor no tener nada. Esto es, digamos, un poquito más que no tener nada.