

MICROMETÁSTASIS EN GANGLIO CENTINELA

Cristina Noblía

RESUMEN

El significado de las micrometástasis en el ganglio centinela en cáncer de mama es controversial, así como el valor de pronóstico y su tratamiento.

Analizamos los factores de predicción de metástasis en el ganglio no centinela, el valor de pronóstico de las micrometástasis, su impacto en la sobrevida libre de enfermedad y en la sobrevida global y el tratamiento de las mismas.

Palabras clave

Ganglio centinela. Cáncer de mama. Micrometástasis.

SUMMARY

The significance of micrometastatic disease in the sentinel lymph node of patients with invasive breast cancer has been questioned.

We analyzed the predictive factors non sentinel lymph node involvement, the prognostic value of micrometastases, the impact of these in disease free and overall survival, and there treatment.

Keys words

Sentinel lymph node. Breast cancer. Micrometastases.

INTRODUCCIÓN

Las micrometástasis nos generan más preguntas que respuestas. Esto se debe a que no existía una definición estándar, faltan técnicas uniformes para estudiarlas, los estudios son pequeños y retrospectivos, y no se conoce el valor biológico de las mismas.

Como mastólogos nos interesa saber:

- Frecuencia de las micrometástasis.
- Porcentaje de ganglios no centinela (GNC) positivos cuando existe micrometástasis en el ganglio centinela (GC).
- Cuáles son los factores de predicción de

metástasis en el GNC.

- Cuál es el significado pronóstico de las micrometástasis.
- Cuál es el tratamiento.

Frecuencia de micrometástasis

Entre un 18% y un 59% (promedio 28%).

Porcentaje de GNC positivos

Entre un 13% al 31% (promedio 20%). En las pacientes con GC con macrometástasis el carácter positivo en el resto de la axila es entre un

45% y un 79%.

Factores de predicción de metástasis en el GNC

Se han estudiado numerosos factores de predicción y en la actualidad el tamaño de las metástasis en el ganglio centinela es el factor de predicción independiente más importante.

Cuando el GC es negativo la incidencia de recurrencias axilares es similar o menor que cuando uno realiza una linfadenectomía.

Con macrometástasis el porcentaje de condición positiva para el resto de la axila varía según los diferentes autores (48% Cox, 49% Kim, 50% Viale).¹⁻³

En cambio, en las micrometástasis, el porcentaje varía entre un 13% (Houvennaegh) a un 30% (Viale).^{4,5}

Tomás Julia presentó los resultados del protocolo NSABP B-32 en el Simposio de Cáncer de Mama que se realizó en San Antonio (Texas) en diciembre del 2007. Este protocolo incluyó 5.620 pacientes a las que se les realizó la técnica de GC. Se efectuaron análisis multivariados en 1.166 pacientes con ganglios centinela positivos y vaciamiento axilar.

El factor de predicción más importante para la presencia de metástasis en el resto de la axila fue el número de ganglios centinela positivos, le siguió la invasión linfovascular, el número de ganglios centinela examinados, el tamaño tumoral clínico, el número de *hot spots* y el tipo de tratamiento. La edad, el tipo de biopsia, grado histológico, ER2, la localización del tumor y los receptores hormonales, no fueron factores de predicción de metástasis en el ganglio no centinela. Sin embargo, 10% de las pacientes con factores de buen pronóstico, tuvieron metástasis en el ganglio no centinela.

La conclusión parcial de este protocolo es que el número de GNC positivos disminuye a medida que aumenta el número de GC extraídos y disminuye el número de ganglios centinela

positivos.⁵

Uno de los trabajos más importantes sobre micrometástasis en ganglio centinela es el de Giuseppe Viale del Instituto Europeo de Oncología. Se estudiaron 1.228 pacientes con metástasis en el GC. De éstas, 116 pacientes (9%) presentaron células tumorales aisladas, 318 pacientes (26%) micrometástasis y 794 pacientes (65%) macrometástasis. El porcentaje de carácter positivo en el resto de la axila cuando existían células tumorales aisladas (CTA) fue del 10%, con micrometástasis del 21% y con macrometástasis del 50%. A su vez, este porcentaje varió según se trate de micrometástasis menores o mayores a 1 mm (17% contra 30%). Según Viale las pacientes con sólo un GC positivo, con células tumorales aisladas o con micrometástasis y sin invasión linfovascular, son las que tienen menos riesgo de metástasis en el resto de la axila. Este trabajo es discutido por el alto porcentaje de metástasis en el GNC cuando existen células tumorales aisladas en el GC.

Las pacientes con sólo un GC positivo, con células tumorales aisladas, con micrometástasis y sin invasión linfovascular, son las que tienen menos riesgo de metástasis en el GNC.³

Otro factor de predicción es la ubicación de las micrometástasis. Cuando las metástasis son sinusoidales, tienen un 3% de posibilidad de metástasis en el resto de la axila, contra el 29% cuando las metástasis son nodales.⁶

La proporción de ganglios no centinela positivos se incrementa con el tamaño tumoral.

El trabajo de Weiser es muy interesante, ya que las pacientes con tumores pequeños, con micrometástasis en el ganglio centinela y sin invasión linfovascular, no presentaron metástasis en el GNC.⁷

El estudio multicéntrico realizado por el grupo de cirujanos de los centros de lucha contra el cáncer en Francia, analizó 700 pacientes con micrometástasis en el GC. En el análisis multivariado de los factores de predicción demostró que el tamaño tumoral, las micrometástasis de-

tectadas por hematoxilina eosina *versus* inmunohistoquímica y la invasión linfovascular, fueron una predicción de MTS en los GNC.⁴

Sin embargo, un estudio realizado por Girad sobre 542 GC con micrometástasis demostró que el tamaño de las micrometástasis, el tamaño tumoral, la edad, el grado histológico, el tipo histológico y los receptores hormonales positivos, no fueron factores de predicción de MTS en los GNC.⁸

Debido a que no existe todavía un modelo de predicción totalmente confiable para identificar pacientes con metástasis en ganglios no centinela, se aconseja seguir realizando fuera de protocolo de investigación, el vaciamiento axilar ante la presencia de micrometástasis en el ganglio centinela. Sin embargo, cuando una paciente tiene un tumor muy pequeño (< 5 mm), sólo un GC positivo, con micrometástasis y sin invasión linfovascular, podríamos plantearnos no realizar el vaciamiento axilar.

Valor pronóstico de las micrometástasis

Todavía no sabemos cuál es, porque sólo puede ser evaluado en estudios retrospectivos; los resultados son totalmente contradictorios, no existe uniformidad en los métodos de detección utilizados y fueron incluidos distintos tamaños tumorales.

El estudio del Ludwig Breast Cancer Group se realizó en 921 pacientes con cáncer de mama, estadio I y II. Al principio los ganglios fueron estudiados con sólo un corte. Luego los estudiaron con 6 cortes y tuvieron un cambio de estadificación de un 9%, ya que encontraron 83 micrometástasis. Estas pacientes tuvieron una disminución de la sobrevida libre de enfermedad y de la sobrevida global.

Bárbara Susnik analizó 270 pacientes T1 N0 comprobó que las pacientes con micrometástasis tuvieron un porcentaje mayor de metástasis a distancia con un *follow up* de 15 años.⁹

Tan estudió 368 pacientes estadio I y II, axi-

la negativa, a las cuales se les realizó vaciamiento axilar y ninguna recibió quimioterapia. Todos los ganglios fueron estudiados nuevamente, como se estudia en la actualidad el GC, encontrando 83 ganglios con micrometástasis (23%). Estas pacientes con 17 años de *follow up* tuvieron peor pronóstico.¹⁰

Cox analizó 2.381 pacientes a las cuales se les realizó la técnica del ganglio centinela: 2.108 casos fueron N0 (88,5%); N0 (i +) 151 (6%); y N1mi 122 (5%). Las pacientes con micrometástasis evolucionaron peor.¹

Estos trabajos parecen demostrar que las micrometástasis son de mal pronóstico. Sin embargo, en diciembre de 2007, en el Simposio de San Antonio, Norma Hansen del John Wayne Cancer Institute de Santa Monica, presentó un trabajo sobre el impacto de las micrometástasis en la sobrevida; estudio prospectivo realizado entre 1992 y 1999, en el cual se incluyeron 790 pacientes. El ganglio centinela se estudió con el método combinado. Los ganglios centinela fueron evaluados con hematoxilina eosina y con inmunohistoquímica. Las pacientes fueron estadificadas de acuerdo al tamaño de las metástasis y se realizaron curvas de Kaplan Meyer y análisis uni- y multivariados para sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Los criterios de inclusión para este protocolo fueron carcinomas infiltrantes en estadio I y II, se excluyeron CDIS, carcinomas bilaterales, pacientes a las cuales se les realizó tratamiento neoadyuvante y pacientes con ganglio axilar sospechoso o estadio IV. El 62% de pacientes tuvieron ganglio centinela negativo, 38% fueron positivos (166 macrometástasis (64%), 54 micrometástasis (12%), 84 CTA (22%). Con un *follow up* de 8 años la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global fue igual para las pacientes con ganglios negativos y con ganglios con micrometástasis. Si bien las CTA y las micrometástasis no afectaron la sobrevida, un factor para analizar en este trabajo es que un significativo número de pacientes con micrometástasis y un 25%

de pacientes con GC negativo, recibieron tratamiento adyuvante. ¿La sobrevida fue igual, porque las micrometástasis no afectan la sobrevida o porque tuvieron tratamiento sistémico?⁵

Tratamiento

Las pacientes que tienen células tumorales aisladas las tratamos como a aquéllas con ganglios negativos.

El tratamiento estándar de las micrometástasis sigue siendo el vaciamiento axilar. Sin embargo, según los resultados del protocolo NSABP B-32, en algunas pacientes seleccionadas (tamaño tumoral < 5 mm, sólo un GC con micrometástasis sobre cinco o más extraídos, ausencia de invasión linfovascular) se podría evitar el vaciamiento axilar.

Las pacientes con micrometástasis son consideradas como N1 para decidir el tratamiento adyuvante.

Debemos esperar los resultados de los protocolos internacionales: ACOSOG Z0010 y Z0011, AMAROS-EORTC (radioterapia de la axila versus cirugía cuando existe micrometástasis) y el IBCSG 23-01 (control versus vaciamiento axilar). Todos estos protocolos incluyen miles de pacientes y son los que nos van a dar las pautas para el tratamiento de las micrometástasis.

REFERENCIAS

1. Cox, et al. Breast micrometastases in sentinel lymph node; *J Am Coll Surg* 2008; 206: N2.
2. Kim, et al. Metaanalysis. *Cancer* 2006; 106(1): 4-16.
3. Viale, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Annals of Surgery* 2005; 24: N2.
4. Houvenaeghel, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: Predictive factors of non sentinel lymph node involvement. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 1814-1822.
5. San Antonio Breast Cancer Symposium. December 2007.
6. Di Tomaso, et al. Micrometastases in sentinel lymph node: Predictive factors of metastases in non sentinel lymph node. *Annals of Surgery* 2006.
7. Weiser, et al: Lymphovascular invasion enhances the prediction of non sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 145-149.
8. Giard, et al. Surgical implications of sentinel node with micrometastases disease in invasive breast cancer. *Eur Jour Surg Oncol* 2004; 30:924-929.
9. Susnik, et al. Occult micrometastases in axillary lymph nodes predict subsequent distant metastases in stage I breast cancer: a case control study with 15 years of follow up. *Annals of Surgical Oncology* 2004; 11(6): 568-572.
10. Tan, et al. Occult axillary node metastases in breast cancer are prognostically significant: Results in 368 node-negative patients with 20 years follow up. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(11).