

MICROMETÁSTASIS EN GANGLIO CENTINELA

María Viniegra

RESUMEN

Las posibilidades de detectar compromiso tumoral en ganglios linfáticos están relacionadas con la minuciosidad con que el patólogo estudia la muestra. Si bien la presencia de micrometástasis en el ganglio centinela parecería tener un pequeño impacto pronóstico, no hay acuerdo sobre si ello debería dictar la elección de tratamientos adyuvantes. Estudios actualmente en curso, nos proveerán guías para decidir el tratamiento en base a las características del tumor primario en pacientes con cáncer de mama temprano.

Palabras clave

Ganglio centinela. Micrometástasis. Inmunohistoquímica.

SUMMARY

The detection of lymph node involvement depends on the thoroughness of pathological investigation of the specimen. Although the presence of sentinel node micrometastasis might have a small impact in prognoses, there is no agreement on whether this should dictate the choice of adjuvant therapy. Ongoing trials will provide us with guidelines to treat early breast cancer on the basis of primary tumor characteristics.

Key words

Sentinel node. Micrometastasis. Immunohistochemistry.

Este año el Dr. Eleftherios Mamounas, uno de los líderes del NSABP, probablemente el grupo médico que más ha contribuido al conocimiento del cáncer de mama, dio una conferencia sobre controversias en el manejo del ganglio centinela, en las cuales el tema micrometástasis estaba incluido.

Si recibo un informe de ganglio centinela con micrometástasis en mi consultorio, ¿qué hago con la paciente? ¿Considero que la axila es positiva y le hago quimioterapia? ¿La considero axila negativa y decido según el tumor ma-

mario? ¿Considero que la micrometástasis es sólo un factor de riesgo más?, o ¿escondo el informe?

Obviamente, cuantos más cortes y métodos sofisticados empleemos, más probabilidad tendremos de encontrar células tumorales en los ganglios. En una serie de 368 pacientes axila negativa, tratadas con mastectomía (sin tratamiento adyuvante sistémico) en la década de 1970 en el Memorial Sloan Kettering,¹ se revisaron los vaciamientos ganglionares con las técnicas empleadas actualmente para ganglio centinela. Se

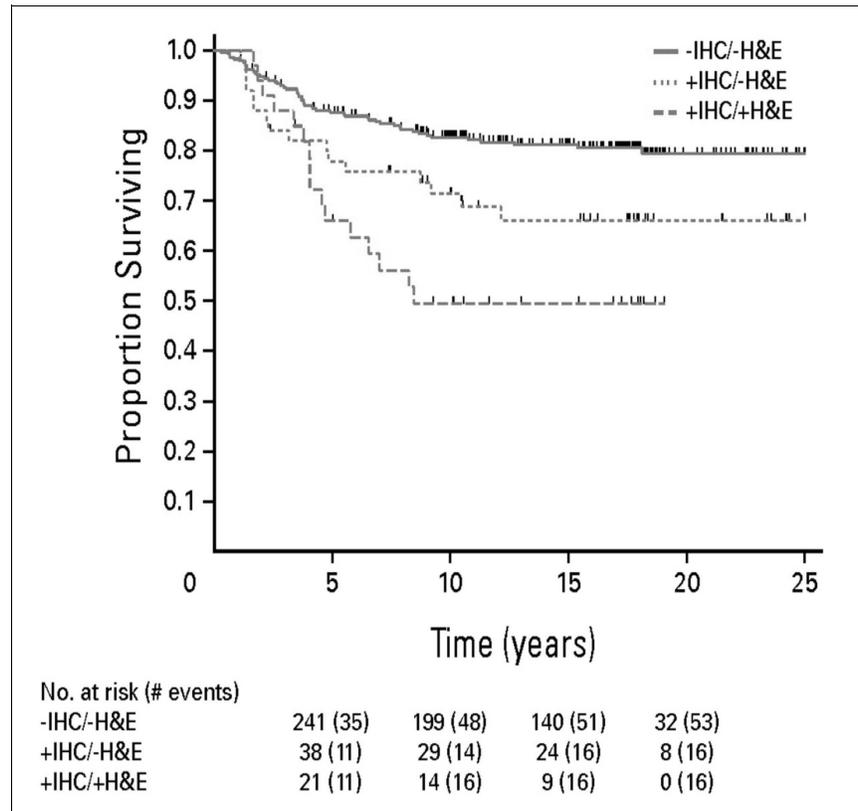


Figura 1

encontraron 33 pacientes con compromiso axilar detectado por histología e inmunohistoquímica (IHQ) y 50 pacientes con sólo IHQ positiva. En la Figura 1 puede observarse que las curvas de supervivencia se comportan como si el compromiso por IHQ tuviera impacto pronóstico. En este estudio sobre vaciamientos axilares, no sobre ganglios centinela, definitivamente estudiar mejor los ganglios, con más cortes y con inmunohistoquímica, discrimina mejor a las pacientes.

También podría ser que el ganglio centinela fuera una mejor manera de estudiar la axila que el vaciamiento axilar, no igual sino mejor, porque se podría ser más dedicado con el ganglio centinela desde el punto de vista anatomopatológico, se podría pensar que se expresa más información de ese pequeño ganglio que de todo el vaciamiento axilar y, por eso, probablemente uno de los fenómenos que nosotros estamos viendo con el

análisis de estos datos, es que en realidad estamos readjudicando pacientes a grupos de pronóstico más definidos.

El metaanálisis sobre compromiso tumoral en ganglios no centinela publicado en *British Journal of Surgery* en 2004,² encontró que la incidencia ajustada cuando sólo el método de detección es IHQ es del 9%. Esta cifra debe compararse a la de falsos negativos del método, que ronda el 5% en manos experimentadas.

Hansen y cols. del John Wayne Cancer Institute, reportaron el seguimiento a 8 años de pacientes discriminadas como axila negativa, con células tumorales aisladas, micrometástasis o macrometástasis. Los eventos en términos de supervivencia libre de enfermedad metastásica y supervivencia global, fueron iguales para las pacientes con axila negativa (sin células tumorales en el centinela) que para aquellas con axila positiva

con cúmulos de células aisladas. Por otro lado, la diferencia no es estadísticamente significativa para las mujeres con micrometástasis.³

En otro estudio, Gobardhan y cols. evaluaron con un seguimiento de 40 meses a 700 pacientes sin compromiso de ganglio centinela, compromiso por inmunohistoquímica y macrometástasis. Los autores observaron que si bien no hay diferencias para la supervivencia, hay alguna tendencia en la disminución en la supervivencia libre de enfermedad.⁴

¿Se trata entonces de una migración de estadios? ¿Lo que estamos haciendo es reordenando pacientes en un grupo de pronóstico más apropiado? ¿Podemos con estos procedimientos de diagnóstico indicar tratamientos que sean lo suficientemente efectivos como para curar más pacientes? No tenemos aún esa respuesta.

Los estudios destinados a responder esas preguntas están pendientes. En el estudio del American College, que lamentablemente fue cerrado por falta de reclutamiento, las pacientes con compromiso del ganglio centinela eran *randomizadas* a hacer vaciamiento ganglionar o no; el tratamiento sistémico y de radioterapia de las pacientes se realizaba según el criterio médico, y la idea era seguir a lo largo del tiempo a estas pacientes. Después de varios años de estar abierto este estudio no reclutó pacientes y tuvo que ser cerrado.

El estudio que probablemente más información nos va a dar sobre el manejo de las micrometástasis es el del Internacional Breast Cancer Group, que *randomiza* pacientes con enfermedad micrometastásica, observación *versus* disección axilar, en el que el tratamiento sistémico se va a decidir en función de los hallazgos de la axila y de las características del tumor primario. Este estudio sigue abierto, pero con un reclutamiento muy lento. Los estudios de cirugía son complicados porque requieren cirujanos entrenados y, por otro lado, que los médicos participantes reconozcan que hay una duda sobre el punto en cuestión.

El estudio NSABP *randomiza* pacientes con biopsia del ganglio centinela, a disección axilar o control; los tratamientos se deciden en función de las características del ganglio centinela y del tumor primario. Este estudio concluyó el reclutamiento y está en seguimiento. Este ensayo es interesante porque se incluyeron 4.000 pacientes con ganglios centinela negativos y la IHQ es secreta; es decir, la decisión sobre la quimioterapia adyuvante no tiene que ver con ese resultado pues, por ahora, se considera que la inmunohistoquímica no debería definir el tratamiento.

El problema actual es, ¿el estado de la axila dicta qué quimioterapia hay que hacer? La respuesta es, que cada vez menos. Estamos cambiando desde un paradigma volumétrico de más cáncer, más tratamiento, a un modelo más ajustado a las características biológicas del tumor, tratamientos hormono-dirigidos a los tumores muy hormono-dependientes, tratamientos que van dirigidos a blancos moleculares y quimioterapia, con esquemas dictados por perfiles genéticos.

El estudio MINDACT donde se estudia el resultado de Mammaprint, que mide la expresión de 70 genes de tejidos frescos tumorales y clasifica a las pacientes como de bajo y alto riesgo; incluye pacientes que tienen T1 y T2 de 1 a 3 ganglios positivos. Cuando los factores de pronóstico clínicos y la expresión génica dictan bajo riesgo, la paciente hace sólo tratamiento hormonal; cuando ambos coinciden en que la paciente es de alto riesgo, la paciente hace quimioterapia; y cuando las formas de adjudicación son discordantes, la paciente se *randomiza* a hacer quimioterapia o no quimioterapia. Este estudio nos va a ayudar a ver si se pueden dictar decisiones terapéuticas en base a características exclusivamente del tumor y no a características que tengan que ver con el volumen tumoral.

Otro estudio en curso es el de TAILORx que usa un diseño muy similar. En lugar de emplear Mammaprint con tejido fresco, usa taco de parafina con Oncotype Dx. Este estudio, por ahora,

está sólo abierto para pacientes con axila negativa, pero probablemente se incluyan pacientes con axila positiva, porque el Oncotype Dx está en vías de ser validado también para pacientes con compromiso axilar.

En realidad, este es un curso de controversias, entonces uno tiene que decir cosas controvertidas. Hoy la información disponible me sugiere que no debo considerar las micrometástasis a la hora de indicar el tratamiento de quimioterapia a una paciente. Es probable que en el futuro las decisiones terapéuticas dependan más de factores del tumor que de su extensión. Aunque en realidad también es posible pensar otra cosa, pensar que la presencia de micrometástasis no habla tanto de volumen sino de biología del tumor y a lo mejor, "el español que está en París, por algo está en París". Eso debería tener un significado biológico. Aunque, por ahora, eso está en el campo

de las especulaciones.

REFERENCIAS

1. Tan LK, Giri D, et al. Occult axillary node metastases in breast cancer are prognostically significant: results in 368 node-negative patients with 20-year follow-up. *J Clin Oncol.* 2008; 26:1803-1809.
2. Cserni G, Gregori D, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg.* 2004; 91(10): 1245-52.
3. Hansen NM, Grube BL, Ye C, Turner R, Brennan M, Brenner J, Giuliano AE. The impact of micrometastases in the sentinel nodes of patients with invasive breast cancer. John Wayne Cancer Institute, Santa Monica, CA; Saint John's Hospital and Health Center, Santa Monica, CA. SABCS 2007 abst 52.
4. Gobardhan PD, Elias SG, et al. Prognostic value of micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: a cohort study. *Ann Oncol.* 2009; 20(1): 41-8.