

MICROMETÁSTASIS Y CÉLULAS TUMORALES AISLADAS EN GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Experiencia del Instituto Alexander Fleming

Martín Loza, José Loza, Federico Coló, Martín Darraidou, Matías Chacón,
Agustín Falco, Alejandra Maciel, Mora Amat, Reinaldo Chacón

RESUMEN

Introducción

El rol del vaciamiento axilar en pacientes con cáncer de mama (CM) con micrometástasis o células tumorales aisladas (CTA) en el ganglio centinela (GC) es controvertido.

Objetivos

Analizar retrospectivamente pacientes con CM y micrometástasis o CTA en el GC, en términos descriptivos histológicos, terapéuticos y evolución clínica.

Métodos

Mil veintidós (1.022) biopsias de GC en pacientes con CM (período 1998-2010) fueron evaluadas histológicamente y con inmunohistoquímica. Los tratamientos adyuvantes y los patrones de recurrencia fueron evaluados retrospectivamente de las historias clínicas.

Resultados

Doscientos treinta y ocho (238) pacientes (23,2%) presentaron GC+. Ciento cuarenta y tres (143) casos (60,0%) fueron macrometástasis, 58 casos (24,3%) micrometástasis y 37 casos (15,5%) CTA.

De 58 pacientes con micrometástasis, 75,8% realizó VAG. Veintiocho (28) pacientes (75,6%) de 37 pacientes con CTA no completaron VAG. El porcentaje de GNC+ en las pacientes con micrometástasis y CTA fue 22,7% y 11,0%, respectivamente. Todas las pacientes recibieron tratamiento adyuvante. La mediana de seguimiento fue 54 meses. No hubo recurrencias axilares. El 5% de ambos grupos presentó recurrencias a distancia. La sobrevida libre de eventos es del 94% a 48 meses en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas para eventos y sobrevida global entre CTA y MIC ($p=0,49$).

Conclusiones

En nuestro estudio las pacientes con micrometástasis y CTA no presentaron recurrencias axilares. No hubo diferencias entre ambos grupos con relación a sobrevida libre de eventos y sobrevida global.

Palabras claves

Cáncer de mama. Biopsia de ganglio centinela. Micrometástasis. Células tumorales aisladas.

SUMMARY**Introduction**

The role of the axillary dissection in patients with breast cancer (BC) with micrometastasis or isolated tumor cells (ITC) in the sentinel node (SN) is controversial.

Objectives

To retrospectively analyze patients with BC and micrometastasis or ITC in the SN, in histological, therapeutic and clinical progress descriptive terms.

Methods

Thousand and twenty (1,022) SN biopsies performed in patients with BC (period 1998-2010) were evaluated histologically and with immunohistochemistry. The adjuvant treatments and the recurrence patterns were evaluated retrospectively from the medical histories.

Results

Two hundred thirty-eight (238) patients (23.2%) presented SN+. One hundred forty-three (143) (60.0%) were macrometastasis, 58 (24.3%) micrometastasis, and 37 (15.5%) ITC.

From 58 patients with micrometastasis, 75.8% had AD (axillary dissection). Twenty-eight (28) patients (75.6%) of 37 patients with ITC did not have AD. The percentage of NSN+ in patients with micrometastasis and ITC was 22.7% and 11%, respectively. All patients received adjuvant treatment. The median follow-up was of 54 months. There were no axillary recurrences. The 5% of both groups presented distant recurrences. Event-free survival is 94% to 48 months in both groups. There were no significant statistics differences for events and global survival between ITC and MIC ($p=0.49$).

Conclusions

In our study patients with micrometastasis and ITC did not present axillary recurrences. There were no differences between both groups in relation to the free-event survival and the global survival.

Key words

Breast cancer. Sentinel node biopsy. Micrometastasis. Isolated tumor cells.

INTRODUCCIÓN

El estado de los ganglios regionales es el factor de pronóstico más importante en cáncer de mama. Entre el 20% y 30% de las pacientes con ganglios axilares negativos, desarrollará recurrencias.¹⁻³ Probablemente la evaluación histopatológica convencional no detecte pequeños depósitos metastásicos y conlleve a subtratar a este grupo de pacientes.

Históricamente el rol del vaciamiento axilar

ganglionar (VAG) fue de estadificación, asignando riesgo de recurrencia de acuerdo al compromiso o no de la axila y con relación al número de ganglios involucrados. En este escenario, diversos tratamientos adyuvantes han sido desarrollados a lo largo de las últimas décadas, con relación al compromiso ganglionar axilar. En los últimos años se han incorporado variables morfológicas y biológicas del tumor primario para decidir terapias complementarias a la cirugía.

El desarrollo de la técnica de la biopsia del

ganglio centinela (BGC) modificó sustancialmente el manejo de estas pacientes, al permitir una evaluación histopatológica más precisa, debido a mayor número de cortes seriados realizados sobre dicho ganglio y la adición de la inmunohistoquímica que potencialmente permite detectar células tumorales aisladas (CTA).⁴

Existe un beneficio sustancial en la reducción de morbilidad al no realizar el VAG a las pacientes con ganglios centinela negativos.

De la misma manera que la BGC generó ventajas en la estadificación y selección de tratamientos adyuvantes y fundamentalmente disminuyendo eventos adversos, la misma contribuyó a establecer escenarios controvertidos, como los interrogantes que surgen si realizar VAG o no en pacientes con escaso volumen tumoral axilar.

Reflejando la necesidad de estos cambios en la observación del volumen tumoral ganglionar, se han incorporado diversas modificaciones en la sexta edición del American Joint Committee on Cancer para estadificar al cáncer de mama. Las metástasis en los ganglios axilares han sido ahora clasificadas por el tamaño: macrometástasis (>2,0 mm) N1; micrometástasis (>0,2 mm a 2,0 mm) N1mi; y células tumorales aisladas (\leq 0,2 mm) N0 (i+).⁵

A pesar de las diversas publicaciones, la presencia de micrometástasis y de células tumorales aisladas (CTA) no parecerían constituir factores de pronóstico adversos en términos de recurrencia local/regional o sistémica, respecto a aquellas pacientes con ganglio centinela negativo. Por lo tanto, sus implicancias terapéuticas, tales como la necesidad de un posterior tratamiento axilar y una terapia adyuvante sistémica, es aún materia de discusión.^{6,7}

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es analizar retrospectivamente un grupo de pacientes con cáncer de mama y micrometástasis, y CTA en el ganglio centinela, en términos descriptivos tanto de

sus características histopatológicas, el tratamiento realizado y su evolución clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron 1.022 biopsias de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, realizadas entre abril de 1998 y mayo de 2010, en el Instituto Alexander Fleming.

Se identificaron 238 pacientes (23,2%) con BGC positivas. Treinta y siete pacientes (15,5%) presentaron CTA, 58 pacientes (24,3%) micrometástasis y 143 pacientes (60,0%) macrometástasis.

Se realizó el análisis de las 95 pacientes con CTA y micrometástasis. La cirugía primaria del cáncer de mama se realizó en base a los criterios estándares actuales.

Para la identificación del ganglio centinela se utilizó en todas las pacientes, los tres métodos de identificación:

- Linfocentellografía convencional.
- Sonda de detección manual de emisión rayos gamma.
- Colorantes vitales (azul patente).

Entre 2 y 24 horas previas a la cirugía se inyectaron 1 a 3 ml de gelatina de colágeno bovino (Linfostart®) o albúmina coloidal conteniendo 0,2 a 3 mCi (7,4 a 111,0 MBq) de tecnecio 99. La linfocentellografía fue realizada a todas las pacientes. Se utilizó una cámara gamma ADAC de cristal rectangular acoplada a una computadora con capacidad para medir distancia entre imágenes. Se realizan tomas estáticas a 0°, 45° y 90°, con el brazo extendido en posición quirúrgica. El punto de mayor emisión en la axila se marcó con tatuaje dérmico.

En el acto quirúrgico se inyectaron 1-3 ml de azul patente al 3%.

Para la inyección de los identificadores se utilizó la vía peritumoral hasta 2001 y posteriormente la vía sub- o periareolar.

Durante este tiempo, los grupos ganglionar-

res (axilar, mamaria interna, infra- y supraclavicular) además del área hepática y el sitio de inyección, fueron escaneados con sonda manual detectora de emisión gamma (Navigator®, Nuclearlab®) para identificar áreas con actividad aumentada.

En los puntos emisores fuera de la axila rutinariamente no se realizó biopsia.

Se consideró como GC a todo ganglio teñido de azul o aquel con aferentes linfáticos azules y con radioactividad aumentada, y aquellos considerados sospechosos a la exploración digital.

Estudio anatomopatológico

Durante el acto operatorio, los GC se biseccionaron siguiendo el eje longitudinal, o se cortaron en su totalidad en cortes paralelos cada 2 mm, realizándose improntas citológicas de todas las caras, con fijación en alcohol 96° y coloración con azul de toluidina. Luego del examen microscópico de las preparaciones obtenidas, todos los tejidos fueron fijados en formol.

El estudio diferido de los ganglios que resultaron negativos o con compromiso de bajo volumen en el examen intraoperatorio, fueron incluidos en su totalidad en tacos de parafina, realizándose cortes semiseriados de cada uno de los tacos, con secciones histológicas a intervalos de aproximadamente 0,5 mm, coloreándose con hematoxilina-eosina (H&E) y un corte adicional para el estudio inmunohistoquímico, con marcación para citoqueratinas.

Se definió como macrometástasis al depósito tumoral >2 mm, como micrometástasis al depósito tumoral entre >0,2 mm y ≤2,0 mm y células tumorales aisladas cuando el depósito tumoral es ≤0,2 mm, de acuerdo a la clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) del 2002.

Si el GC no fue identificado o fue considerado metastásico por el estudio anatomopatológico intraoperatorio se completó el VAG (ni-

veles I y II) en el mismo acto quirúrgico.

Si la confirmación del carácter positivo del GC se diagnosticó en el estudio anatomopatológico diferido, se completó el VAG en un segundo tiempo en pacientes con micrometástasis, y en caso de diagnóstico de CTA no se indicó el VAG.

Todas las pacientes con diagnóstico de micrometástasis y CTA recibieron tratamiento sistémico en base a quimioterapia, hormonoterapia o ambas, según criterio institucional.

Aquellas pacientes con cirugía conservadora recibieron tratamiento radiante en volumen mamario.

El seguimiento se realizó en base a exámenes clínicos cada 3 meses, durante los tres primeros años; cada 6 meses en los siguientes dos años y luego anualmente. La mamografía y ecografía mamaria se realizaron en forma anual.

Se realizó estadística descriptiva para las variables demográficas de las pacientes, así como para las características del tumor primario, tipo de cirugía, tratamiento sistémico y radiante.

La sobrevida libre de enfermedad (SLE) y la sobrevida global (SG) fueron estimadas de acuerdo al método de Kaplan-Meier. El análisis comparativo fue realizado utilizando el SPSS versión 17.

RESULTADOS

Fueron incluidas en el análisis 95 pacientes con BGC positiva para micrometástasis y CTA.

Características generales de la población

La mediana de la edad fue de 52 y 49 años, para pacientes con CTA y micrometástasis, respectivamente.

El estado de premenopausia fue más frecuente en el grupo de pacientes con micrometástasis.

No hubo diferencias respecto a tamaño tumoral (CTA 1,7 cm y micrometástasis 1,5 cm), ni

	CTA (n=37)	Micrometástasis (n=58)	Total (n)
Sexo			
Femenino	37	57	94
Masculino	0	1	1
Edad (rango)	52 (31-77)	49 (31-81)	
Estatus hormonal			
Premenopausia	14 (37,80%)	33 (56,8%)	47
Posmenopausia	23 (62,16%)	24 (41,3%)	47
Tamaño tumoral (rango)	1,7 cm (0,2-5,0)	1,5 cm (0,3-4,0)	
Tipo histológico			
Ductal	27 (72,9%)	45 (77,5%)	72
Lobulillar	4 (10,8%)	7 (12,6%)	11
Otros	6 (16,2%)	6 (10,3%)	12
Grado histológico			
1	5 (13,5%)	16 (27,5%)	21
2	16 (43,2%)	29 (50,0%)	45
3	16 (43,2%)	13 (22,4%)	29
IVL			
Presente	21 (56,7%)	38 (65,5%)	59
Ausente	16 (43,2%)	20 (34,4%)	36
Receptores hormonales			
RE+/RP+	27 (72,9%)	44 (75,8%)	71
RE+/RP-	1 (2,7%)	7 (12,0%)	8
RE-/RP+	0	0	0
RE-/RP-	9 (24,3%)	7 (12,0%)	16
Her-2/neu			
Positivo	5 (13,5%)	4 (6,8%)	
Negativo	22 (59,4%)	32 (55,1%)	
Desconocido	10 (27,0%)	22 (37,9%)	
Triple negativo	6 (16,2%)	4 (6,8%)	

Tabla I

al subtipo histológico (ductal infiltrante entre el 73% y 77% en ambos grupos).

Se evidenció mayor IVL y grado histológico 3 en pacientes con micrometástasis.

Con relación a los hallazgos de inmunohistoquímica, el carácter positivo de los receptores de estrógeno y progesterona fue similar en ambos grupos de pacientes (>70%), mayor porcentaje de receptores negativos se observó en el grupo de CTA (24%), respecto a micrometástasis (12%).

El carácter positivo del Her-2 fue mayor en el grupo de CTA (13,5% vs. 6,8%).

El subgrupo triple negativo fue más frecuente en pacientes con CTA (16,0% vs. 6,8%).

Probablemente estos datos están influenciados por el mayor porcentaje de Her-2 desconocido en el grupo con micrometástasis (38% y 27%, respectivamente).

El resto de las características de ambos grupos son detalladas en la Tabla I.

Tratamiento quirúrgico del tumor primario

Se realizó cirugía conservadora de la mama en aproximadamente el 90% de ambos grupos.

	CTA (n=37)	Micrometástasis (n=58)	Total (n)
Cirugía conservadora	34 (91,89%)	52 (89,60%)	86
Mastectomía	3 (8,1%)	6 (10,3%)	9
Número de GC			
Mediana	2	2	
Rango	1-6	1-6	
No VAG	28 (75,6%)	14 (24,2%)	42
VAG	9 (24,3%)	44 (75,8%)	53
Número de pacientes GNC+	1 (11,1%)	10 (22,7%)	11
Mediana de GNC	10 (r: 6-15)	12 (r: 7-23)	
Mediana de GNC+	2	1 (r: 1-4)	

Tabla II

Respecto a la BGC, la mediana de GC obtenidos en el grupo de CTA, como en el de micrometástasis fue de 2 (r: 1-6).

En el grupo de 37 pacientes con diagnóstico de CTA, a 28 casos (75,6%) no se le completó el VAG. En 9 casos (24,3%) se realizó el VAG, porque el diagnóstico intraoperatorio fue positivo para metástasis ganglionar, sin especificar el tamaño de las metástasis. Siendo el informe anatomopatológico diferido informado como CTA.

De las 9 pacientes a las que se realizó VAG, sólo en 1 caso (11%) se halló compromiso metastásico ganglionar.

La mediana de GNC resecados fue de 10 (r: 6-15).

En el grupo de 58 pacientes con micrometástasis, a 44 casos (75,8%) se les realizó el VAG.

A las 14 pacientes (24,2%) restantes se decidió no realizar dicho procedimiento por rechazo de la paciente a realizar una segunda intervención, obesidad mórbida, edad avanzada o por cardiopatía grave.

Diez pacientes (22,7%) a las que se realizó VAG presentaron metástasis ganglionar, con una mediana de GNC+ de 1 (r: 1-4). La media-

na de GNC resecados fue 12 (r: 7-23) (Tabla II).

Tratamiento adyuvante

Todas las pacientes con micrometástasis y CTA recibieron tratamiento sistémico posoperatorio.

Con relación al tratamiento sistémico, se observó mayor prescripción de quimioterapia (88% vs. 75%), mayor indicación de antraciclina (74% vs. 50%) y de taxanos (23,5% vs. 10,0%) en el grupo de micrometástasis respecto a CTA.

Trastuzumab se indicó en 2 pacientes con CTA y 1 paciente con micrometástasis.

Con relación al tratamiento hormonal, se indicó tamoxifeno en el 85% de las pacientes con CTA y 94% de las micrometástasis. Inhibidores de aromatasa se utilizó en el 14% de las CTA y 6% de las micrometástasis.

La hormonoterapia adyuvante en el grupo de CTA fue menos indicada, probablemente relacionada al mayor porcentaje de receptores hormonales negativos en esta población.

El 91% de las pacientes recibió tratamiento

	CTA (n=37)	Micrometástasis (n=58)	Total (n)
Quimioterapia	28 (75,6%)	51 (88,0%)	79
CMF	14 (50,0%)	13 (25,5%)	27
Antraciclinas	14 (50,0%)	38 (74,5%)	52
Taxanos	3 (10,7%)	12 (23,5%)	15
Trastuzumab	2 (20,0%)	1 (2,0%)	3
No quimioterapia	9 (24,4%)	7 (12,0%)	16
Hormonoterapia	28 (75,6%)	51 (88,0%)	79
Tamoxifeno	24 (85,7%)	48 (94,0%)	72
Inhibidores de aromatasa	4 (14,3%)	3 (6,0%)	7
No hormonoterapia	9 (24,4%)	7 (12,0%)	16
Radioterapia			
Sí	34 (91,8%)	53 (91,3%)	87
No	3 (8,2%)	5 (8,7%)	8

Tabla III

	CTA (n=37)	Micrometástasis (n=58)	Total (n=95)
Seguimiento en meses (rango)	49 (12-134)	64 (6-131)	
Recurrencia local	0	1 (1,70%)	1 (1,0%)
Recurrencia axilar	0	0	0
Recurrencia a distancia	2 (5,4%)	3 (5,10%)	5 (5,2%)
Cáncer de mama contralateral	1 (2,7%)	2 (3,44%)	3 (3,1%)
Tumor extramamario		1 (1,70%)	1 (1,0%)
Muerte			
Relacionada al tumor	1 (2,7%)	3 (5,10%)	4 (4,2%)
No relacionada al tumor		1 (1,70%)	1 (1,0%)

Tabla IV

radiante adyuvante, coincidiendo con el número de cirugías conservadoras (Tabla III).

Evolución clínica

El seguimiento mediano de toda la población es de 57 meses (rango: 6-134). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

El porcentaje de eventos para toda la población fue 10,3%. Se observaron: 1 recurrencia local; 5 sistémicas; 3 tumores de mama contralaterales; 2 tumores primarios extramamarios; y 4 muertes relacionadas al cáncer.

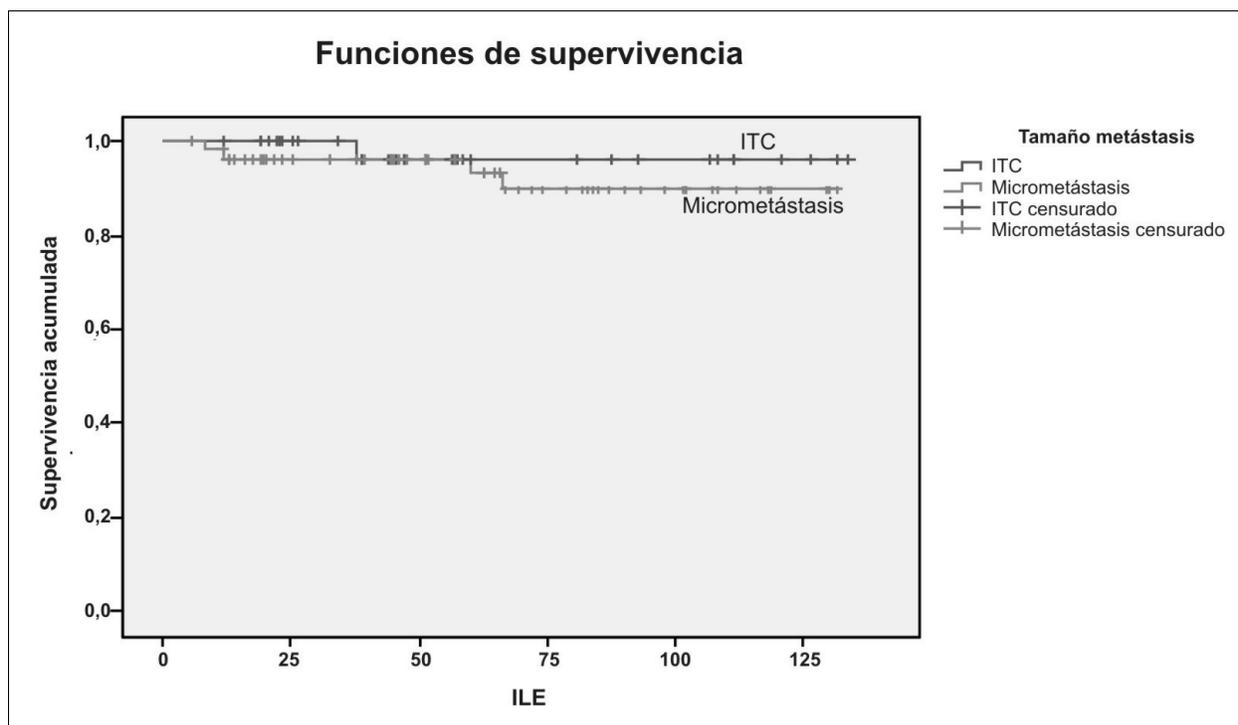
En el grupo de CTA, con un seguimiento mediano de 49 meses no se presentaron recu-

rrencias locales ni axilares. Una paciente (2,7%) presentó un cáncer de mama contralateral sucesivo a los 38 meses. Dos pacientes (5,4%) desarrollaron metástasis a distancia a los 24 y 36 meses del tratamiento local. Una paciente (2,7%) falleció a los 24 meses por causa tumoral.

En el grupo de micrometástasis, 1 paciente (1,7%) presentó recidiva local a los 62 meses de la cirugía primaria. No se desarrollaron recaídas axilares. A los 8 y 34 meses de seguimiento se censaron 2 tumores (3,4%) de mama contralaterales.

Una paciente (1,7%) desarrolló cáncer de colon a los 12 meses.

Cuatro pacientes (6,8%) fallecieron. Tres pa-



cientes (5,1%) por causa tumoral a los 37, 39 y 84 meses, y 1 paciente (1,7%) por causa no tumoral a los 107 meses (Tabla IV).

De las 5 pacientes que recayeron a distancia, presentaban como factores de riesgo: axila positiva en el VAG en 2 casos; triple negativo en 2 casos; y Her-2 positivo en otro (Figura 1).

DISCUSIÓN

El manejo del cáncer de mama ha evolucionado a través del tiempo, de cirugías radicales a cirugías más conservadoras, que mejoran la calidad de vida, sin comprometer resultados.^{8,9}

La biopsia de ganglio centinela ha surgido como el método estándar de estadificación axilar, reemplazando al VAG.¹⁰⁻¹²

La evaluación histopatológica seriada del ganglio centinela, ha conducido a un incremento en la detección de micrometástasis y CTA.¹³

De acuerdo a las guías actuales, la presencia

de macrometástasis en el GC es indicación de un tratamiento axilar adicional posterior.

Sin embargo, el manejo óptimo de pacientes con micrometástasis y CTA en el GC, es materia de debate.

Diversos autores, recomiendan el VAG en todas las pacientes con micrometástasis, debido a la posibilidad de metástasis en los GNC y como información para la estadificación.^{14,15}

En cambio, otros autores sugieren que el VAG podría ser evitado en estas pacientes, debido a la baja probabilidad de metástasis en GNC, la ausencia de beneficio terapéutico del VAG y el incremento de la morbilidad.^{6,16,17}

Como ha sido reportado en diversos estudios, el riesgo de compromiso de GNC se incrementa con el tamaño del tumor primario, el tamaño de metástasis en el GC y el número de GC comprometidos.^{14,15,18}

La probabilidad de hallar GNC+, en presencia de CTA en el GC es del 5-16%, en el caso

Autor	Año	CTA con VAG n	GNC+ n (%)	Micrometástasis y VAG n	GNC+ n (%)
Van Rijk	2006	54	4 (7,4)	106	20 (18,9)
Houvenaeghel	2006	187	30 (16,0)	301	43 (14,3)
Cserni	2004	347	38 (11,0)	789	156 (20,0)
Cox	2008	107	10 (9,0)	97	15 (16,0)
Reed	2009	13	0	41	11 (27,0)
Estudio actual	2010	9	1 (11,0)	44	10 (22,7)

Tabla V

Autor	Año	Estudio	Número de pacientes	Tamaño de metástasis	Mediana de seguimiento (meses)	Recurrencia axilar (n)
Chagpar ²³	2005	Retrospectivo	12	Micro	40	0
Haid ²⁴	2006	Prospectivo	6	Micro	47	0
Hawng ²⁵	2007	Retrospectivo	90	Micro	30	0
Langer ²⁶	2009	Prospectivo	27	Micro	77	0
Estudio actual	2010	Retrospectivo	14 28	Micro CTA	64 49	0 0

Tabla VI

de micrometástasis es del 14-25%.^{14,15,19-21}

Van Rijk y col. hallaron que las pacientes con GC y micrometástasis, tuvieron en 19% compromiso de GNC, y del 7% en los casos de GC y CTA.¹⁴

En cambio, Houvenaeghel reportó porcentajes comparables, del 16% y 14%, respectivamente.¹⁹

En un metaanálisis publicado por Cserni y col. en 2004, estimó un 11% de GNC+ en CTA y del 20% en micrometástasis.²⁰

En el presente estudio, en el caso de micrometástasis, el compromiso de GNC fue del 22,7%. En el grupo con CTA el compromiso de GNC fue del 11,1% (Tabla V).

Considerando aceptable la probabilidad del 15% de GNC+ para micrometástasis; sólo una pequeña proporción de pacientes desarrollará recurrencia axilar o metástasis a distancia, si la axila no es tratada.²⁰

La recurrencia axilar después del VAG varía de 0% a 2 % y después de la BGC negativa sin VAG, el rango oscila de 0% a 1,2%, con

una media de tiempo de recurrencia de 19 meses.^{17,19,22}

Recientes estudios retrospectivos, como así también análisis prospectivos, sugieren que pacientes con micrometástasis en el GC sin VAG, no experimentarán mayor riesgo de recurrencia regional, y por lo tanto, sería aceptable evitar el VAG cuando un GC contiene micrometástasis.^{16,6}

En nuestro grupo de pacientes con micrometástasis y con CTA que no realizaron VAG no se reportaron recurrencias axilares (Tabla VI).

La baja tasa de recurrencia axilar y a distancia probablemente se debería a que la mayoría de dichas pacientes reciben tratamientos sistémicos adyuvantes e irradiación de la mama, incluyendo niveles bajos axilares, tal como hemos observado en nuestra serie, donde todas las pacientes recibieron algún tratamiento sistémico y más del 90% recibió radioterapia.^{25,27}

También es importante considerar el significado clínico de las micrometástasis.

Diversos estudios han reportado que el pro-

nóstico de las pacientes con micrometástasis fue similar a aquellas con ganglios negativos.²⁸⁻³⁰

Contrariamente, otros estudios han demostrado que las micrometástasis y las CTA han disminuido la sobrevida libre de enfermedad a 5 años en un 10 %, en pacientes con cáncer de mama temprano.^{31,32}

Sin embargo, la sobrevida libre de enfermedad fue incrementada en aquellos casos que recibieron terapia adyuvante sistémica.³³

En nuestra serie, la sobrevida libre de eventos fue del 94% a 48 meses, no hallándose diferencias significativas para eventos y en la sobrevida global entre ambos grupos.

El carácter retrospectivo y el bajo número de pacientes no permite establecer conclusiones estadísticas robustas en la comparación de los subgrupos.

Probablemente a partir de los resultados de estudios diseñados en forma prospectiva y multicéntrica como el IBCSG 23-01 y el ACOSOG Z0011, se podrá determinar el verdadero pronóstico de este subgrupo de pacientes y así diseñar estrategias terapéuticas consensuadas.

REFERENCIAS

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-1241.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-1232.
3. Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: An update —Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1659-1664.
4. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 222: 394-399.
5. Greene FL. Breast cancer. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (eds); *AJCC Cancer Staging Manual* (6 ed). New York, NY, Springer-Verlag, 2002; pp.221-240.
6. Langer I, Marti WR, Guller U, et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases. Prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 2005; 241: 152-8.
7. Pernas S, Gil M, Benitez A. Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastases of breast cancer: A prospective analysis of axillary or distant recurrence. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 772-777.
8. Natarajan S, Taneja C, Cady B. Evolution of lymphadenectomy in surgical oncology. *Surg Oncol Clin N Am* 2005; 14: 447-459.
9. Winchester DP, Trabanino L, Lopez MJ. The evolution of surgery for breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2005; 14: 479-498.
10. Langer I, Guller U, Berclaz G, et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg* 2007; 245: 452-61.
11. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005; 41:231-7.
12. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2553-9.
13. Rutgers EJ. Sentinel node biopsy: interpretation and management of patients with immunohistochemistry-positive sentinel nodes and those with micrometastases. *J Clin Oncol* 2008; 26: 698-702.
14. Van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OE, et al. Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 2006; 107: 467-71.
15. Reed J, Rosman M, Verbanac KM, et al. Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 333-40.
16. Fournier K, Schiller A, Perry RR, Laronga C. Micrometastasis in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. *Ann Surg* 2004; 239: 859-65.
17. Bulte CSE, van der Heiden-van der Loo M, Hennipman A. Axillary recurrence rate after tumour negative and micrometastatic positive sentinel node procedure in breast cancer patients, a population based in multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 25-31.

18. Noguchi M. Avoidance of axillary lymph node dissection in selected patients with node-positive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 129-34.
19. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement. Groupe des Chirugiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1814-1822.
20. Cserni G, Gregori D, Merletti F, et al. Meta-analysis of nonsentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1245-1252.
21. Cox CE, Kiluk JV, Riker AI, et al. Significance of sentinel node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg* 2008; 206:261-268
22. Nagashima T, Sakakibara M, Nakano S, et al. Sentinel node micrometastasis and distant failure in breast cancer patients. *Breast Cancer* 2006; 13: 186-91.
23. Chagpar A, Middleton LP, Sahin AA, et al. Clinical outcome of patients with lymph node-negative breast carcinoma who have sentinel lymph node micrometastases detected by immunohistochemistry. *Cancer* 2005; 103: 1581-6.
24. Haid A, Knauer M, Koeberle-Wuehrer R, et al. Medium-term follow-up data after sentinel node biopsy alone for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 1180-5.
25. Hwang RF, Gonzalez-Angulo AM, Buchholz TA, et al. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer* 2007; 110: 723-30.
26. Langer I, Guller U, et al. Axillary lymph node dissection for sentinel node micrometastasis may be safely omitted in early-stage breast cancer patients: long-term outcomes of a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3336-3374.
27. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer Ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010; 251: 595-0.
28. Park D, Ka°resen R, Naume B, et al. The prognostic impact of occult nodal metastasis in early breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118: 57-66.
29. Millis RR, Springall R, Lee AH, et al. Occult axillary lymph node metastases are of no prognostic significance in breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 86: 396-401.
30. Hansen N, Grube B, Giuliano A, et al. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4679-4684.
31. Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3378-84.
32. Kuijt GP, Voogd AC, van de Poll-Franse LV, et al. The prognostic significance of axillary lymph-node micrometastases in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 500-5.
33. De Boer M, Carolien HM, van Deurzen CH, et al. Micrometastases and isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 653.