

TÉCNICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DE DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

Prof. Giuseppe Viale

Hacemos una introducción patológica del ganglio centinela, recordando precisamente lo que son para mí los tres aspectos fundamentales de toda la historia del ganglio centinela. Primero (que es el punto de partida), el ganglio centinela (GC) permite evitar la disección axilar innecesaria, cuando es negativo. Segundo, con esta mínima intervención quirúrgica se puede llegar al estadio, lo que permite luego al oncólogo planificar la terapia adyuvante. Y tercero, es el aspecto que todavía no ha ocurrido (que para mí sucederá con el tiempo) y es que podamos hacer el seguimiento de las pacientes.

Yo estoy convencido que el resultado más importante del GC será el de ayudarnos a identificar a las mujeres que realmente tienen un tumor de la mama sin metástasis axilar. Porque todos nosotros sabemos que cuando no se hace la biopsia del GC, en los años en los que no se hacía esta biopsia y se enviaba toda la axila a estudiar, muchas de las mujeres que habíamos clasificado como N0, sin metástasis axilar, después tenían recidiva de la enfermedad. Y nosotros los patólogos sabemos, que si después íbamos hacia atrás y retomábamos el GC de las mujeres de 5-10 años atrás, y hacíamos cortes para mirar mejor estos ganglios, las metástasis salían a la luz.

La biopsia del GC nos permite ver uno o algunos pocos ganglios, y esos los podemos mirar muy bien, y si es cierto que esos ganglios centinela son el espejo de la axila, un GC negativo nos permitirá identificar a mujeres con un pronóstico

muy bueno. Por eso, para mí, la capacidad de identificar mujeres que realmente son N0 será el mayor resultado de la biopsia del GC.

Pero, ¿cómo se hace para utilizar de la mejor manera posible la biopsia del GC? Ante todo hay que mirar todo el ganglio, desde el inicio al fin, de un lado al otro, utilizando distintos cortes con intervalos lo más pequeños posible; y después, si hay dificultades de diagnóstico o dudas, tenemos que usar instrumentos como la inmunohistoquímica, que nos permite descubrir la presencia de células malignas, que con el examen morfológico tradicional tal vez se nos escaparían.

Estos son entonces los tres puntos cardinales del examen histopatológico del GC. Nosotros fuimos entre los primeros en comprometernos seriamente con este estudio del GC, y pusimos a punto una técnica que permita ver todo el ganglio, utilizando distintos cortes, con intervalos de 50 μm para las primeras 15 a 20 secciones y después intervalos de 100 μm hasta el final del GC. Esta técnica se puede realizar tanto en tejido congelado durante la operación, como después de inclusión en parafina. No es importante en qué etapa se lo mira, lo importante es mirarlo todo y con distintos cortes.

Hemos comenzado en 1996 a hacer los primeros intentos de biopsia del GC, y en el transcurso de los años llegamos a casi 10.000 a fines de 2005 y a fines de 2006 vamos a llegar aproximadamente a 12.000 casos examinados. Pero el aspecto más importante, a mi parecer, es ver

FACTORES DE PREDICCIÓN DEL ESTADO DEL GC (análisis multivariado)		
Variable	OR (IC 95%)	p
Invasión vascular peritumoral	5,26 (4,44-6,23)	<0,0001
Tamaño tumoral	4,03 (2,46-6,61)	<0,0001
Multifocalidad	1,78 (1,41-2,24)	<0,0001
Tipo histológico favorable	0,55 (0,39-0,78)	0,0007
Receptor de progesterona	0,73 (0,59-0,90)	0,004

Figura 1

el porcentaje de mujeres operadas en nuestro instituto a las que se les ofrece la posibilidad de tener una biopsia del GC. En los últimos años aproximadamente el 75% de las mujeres operadas en nuestra institución tuvieron biopsia del GC, lo que transforma a este procedimiento en un estándar quirúrgico de diagnóstico en aproximadamente tres de cada cuatro mujeres que son operadas en nuestro instituto.

Esta manera nuestra de mirar tan meticulosamente al GC, llevó a cosas positivas, pero también a una serie de preguntas. Actualmente el 70% de las mujeres que tienen biopsia del ganglio centinela tienen un GC negativo. Por lo tanto, nos preguntamos, ¿por qué teníamos que hacer a todas las mujeres esta biopsia? ¿No se puede encontrar una manera de descubrir cuáles son las mujeres sin metástasis en las que se puede evitar la biopsia?

La segunda pregunta se relaciona con que si tomamos las mujeres que tienen metástasis en el

GC, el 40% de éstas tienen sólo micrometástasis o células tumorales aisladas. Entonces, ¿qué tenemos que hacer con estas pacientes? ¿Cuál es el riesgo que una mujer con micrometástasis en el GC tenga otras metástasis en la axila? Por lo tanto, tenemos que decidir qué hacer con las mujeres que tienen sólo micrometástasis o células tumorales aisladas.

Vamos a comenzar con la primera pregunta, ¿hay mujeres en las que podemos evitar hacer la biopsia del GC? Todo nuestro razonamiento para responder a esta pregunta parte de una consideración muy fácil, y es que la probabilidad de tener metástasis en el GC es directamente proporcional a las dimensiones del tumor primitivo. Entonces, comenzamos a construir desde aquí y fuimos a buscar cuáles son los parámetros que predicen la presencia de metástasis, más allá del diámetro del tumor. Encontramos otros, como se ve en la Figura 1, el más importante de los cuales es la presencia de inva-

FACTORES DE PREDICCIÓN DEL ESTADO DEL GC (análisis multivariado)								
	Todos los T		T <1 cm		T 1-2 cm		T >2 cm	
	n	GC +	n	GC +	n	GC +	n	GC +
IVP+	903	68,1	90	56,7	563	65,9	250	77,2
IVP- multif.	271	37,6	72	18,1	146	38,4	53	62,3
IPV- unif.	2.790	24,3	862	14,7	1.476	25,8	450	37,6
IPV- favorab.	336	12,5	158	9,5	145	15,9	33	12,1

IVP: Invasión vascular peritumoral.

Viale G, et al. *Cancer* 2005; 103: 492-500.

Figura 2

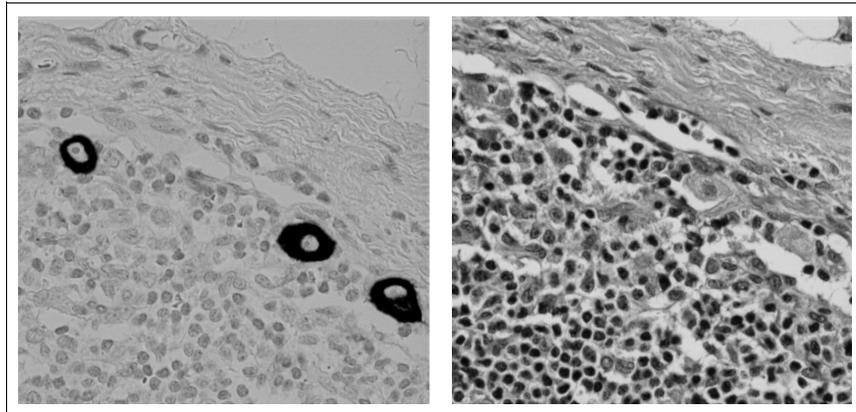


Figura 3. Células tumorales aisladas.

sión vascular peritumoral en la mama, cuando el tumor entra en los vasos linfáticos o sanguíneos. La presencia de estos émbolos neoplásicos constituye el indicador más importante que predice la presencia de metástasis en el GC. Después está la multifocalidad, el tamaño, los tipos histológicos. Hay algunos tumores de menor riesgo, como tubulares, cribiformes, que pocas veces dan metástasis. Por último, hay algunas características biológicas como el estado de los receptores y en particular los de progesterona. Estas son las variables que permiten prever cómo será el GC. ¿Qué hicimos entonces? Tomamos todas estas variables, las juntamos y construimos un modelo de previsión de cómo será el estado del GC, para ver si podríamos identificar un grupo de mujeres con una probabilidad muy baja de tener metástasis.

En la Figura 2 tenemos que mirar sólo algunos números. Pusimos las dimensiones del tumor, la presencia de invasión vascular, la multifocalidad y tipos histológicos favorables. Pusimos todo junto y vimos que lo que sucede se puede esquematizar con dos números. El primero es que hay mujeres cuyo tumor tiene invasión vascular peritumoral que, independientemente de todas las otras condiciones, tienen una altísima probabilidad de tener metástasis en el GC. Por lo tanto, la presencia de invasión vascular predice la condición positiva del GC.

Pero veamos lo que queríamos descubrir, si había mujeres en las que podíamos evitar la biopsia del GC. Las más favorables son las que tienen un tumor de pequeñas dimensiones, sin invasión vascular. Estas mujeres tienen un 10% de probabilidad de tener metástasis en el GC. Al comienzo, al Prof. Veronesi y a mí, nos parecía una cifra relativamente pequeña, que tal vez nos podía llevar a pensar en evitar la biopsia en estos casos; pero después, cuando hicimos juntos este trabajo, que fue leído por los revisores, todos los cirujanos del mundo dijeron que dado que era el 10%, frente a una probabilidad de este tenor de tener metástasis, considerando que la intervención de biopsia del GC es pequeña, habían preferido seguir haciendo la biopsia, aún con esta baja probabilidad de metástasis. Por lo tanto, en el momento actual, nuestros estudios no lograron identificar mujeres con una probabilidad menor al 10% de tener metástasis. Esta es la respuesta a la primer pregunta.

La segunda es, ¿qué pasa con las mujeres que tienen sólo micrometástasis o sólo células tumorales aisladas en el GC? Con relación a las micrometástasis ya existían datos en EE.UU. y en nuestro país; ya se había descubierto que más o menos el riesgo de tener otras micrometástasis en la axila era del 24%. Lo que no se sabía, era el destino de los casos que sólo tenían células tumorales aisladas, que como ustedes sa-

ben, son grupos menores a 0,2 mm. En la Figura 3 vemos un ejemplo con tres células tumorales aisladas. Veamos si estas células son capaces de dañar; e hicimos un estudio retrospectivo de nuestras pacientes con GC positivo, para ver qué había en la axila. Todas estas mujeres habían tenido disección axilar, entonces pudimos hacer la comparación. Tomamos 1.228 mujeres con GC positivo y medimos la metástasis, esto lo pudimos hacer debido a los cortes de 50 μ m, que nos permitieron determinar el diámetro de las metástasis, gracias a la medición tridimensional. De estas 1.228 mujeres aproximadamente el 65% tenían macrometástasis en el GC, más grandes de 2 mm. Aproximadamente 25% tenía sólo micrometástasis (de 0,2 a 2 mm); y por último, sólo el 10% (que no es poco) con GC positivo, tenían células aisladas. Después fuimos a ver en estos tres grupos de mujeres qué había en el resto de la axila (Figura 4). En el caso de macrometástasis en el GC, más de la mitad de las mujeres tenían otras metástasis. En el caso de micrometástasis en el GC, aproximadamente el 21% tenía otras metástasis en la axila. Pero lo interesante es que en el caso de células tumorales aisladas, aproximadamente el 15% de las mujeres tenía otras metástasis en la axila. Desde un punto de vista estadístico, no hay diferencia cuando se habla de GC entre células tumorales aisladas y micrometástasis, en lo que se refiere a otras metástasis axilares.

Muchas veces yo escucho hablar a personas que deciden no hacer nada si hay sólo células aisladas y sí, si hay micrometástasis. Yo pregunto,

ESTADO DEL RESTO DE LA AXILA SEGÚN EL ESTADO DEL GC 1.228 pacientes con GC positivo	
Metástasis axilares adicionales:	
• Macrometástasis	399/794 (50,3%)
• Micrometástasis	68/318 (21,4%)
• ITC	17/116 (14,7%)
ITC vs. micrometástasis; $p=0,15$ Macrometástasis vs. otras; $p<0,0001$	
ITC: Células tumorales aisladas.	

Figura 4

¿por qué? Esto no es así, y los números lo indican. No existen tres categorías, sino las macrometástasis y todas las patologías menores que son iguales. Pero, ¿qué tipo de metástasis existen en la axila? Porque si una mujer tiene células tumorales aisladas en el GC y se vacía la axila y se vuelven a encontrar células tumorales, se está de nuevo como al principio, sin saber qué significado tiene.

En cambio, en la Figura 5 los números dicen que en la axila hay grandes metástasis. Aún sólo si hay células tumorales aisladas, la mayor parte de las mujeres en la axila tiene metástasis grandes. En realidad este es un defecto técnico, pues nosotros no miramos tan bien los ganglios axilares, como miramos el GC. Por lo tanto, esta tabla hay que leerla. Las mujeres con células tumorales aisladas o micrometástasis en el GC tienen por lo menos 42 ó 13 macrometástasis. Probablemente, si nosotros hubiéramos buscado los números mejor en las micrometástasis y las células tumorales aisladas, serían mayores. Pero des-

METÁSTASIS ADICIONALES EN GANGLIOS NO CENTINELA				
	Número de metástasis	ITC	Micrometástasis	Macrometástasis
GC macrometástasis	395	12	27	360
GC micrometástasis	250	6	20	42
ITC en GC	99	1	3	13
ITC: Células tumorales aisladas.				

Figura 5

de un punto de vista clínico es importante recordar que una mujer con células tumorales aisladas o micrometástasis en el GC, puede tener macrometástasis en la axila.

Si uno, de cualquier manera, quiere seguir pensando en evitar la disección axilar en las mujeres con células tumorales aisladas y micrometástasis, no puede confiarse en la clasificación TNM, que separa las células aisladas de la metástasis, porque vimos que esta clasificación para GC no tiene sentido. Si realmente queremos subdividir a las mujeres del riesgo de otras metástasis tenemos que usar otros puntos de corte. Los tres grupos reales son: el grupo con macrometástasis, que tiene una alta probabilidad (superior al 50%) de tener la axila con metástasis; las mujeres con micrometástasis grandes de 1 a 2 mm que tienen un poco más del 30% de probabilidad de tener metástasis en la axila; y las mujeres con micrometástasis pequeñas o con células tumorales aisladas que más o menos tienen el 15% de probabilidad de tener metástasis (Figura 6).

Estos son los tres grupos verdaderos para clasificar a la metástasis en el GC. Son distintos a la TNM y, por lo tanto, hay que tener cuidado con la conducta a tomar. El punto de corte debería ser de 1 mm. Si estas pequeñas metástasis son importantes para la mujer, vuestros patólogos deben saber cómo hacer para encontrarlas. Entonces, nos preguntamos, ¿podemos ayudar a los patólogos a encontrarlas? La primer respuesta es que no es suficiente ver sólo una parte del ganglio. Si yo supiera dónde están las metástasis, busco sólo allí y terminé. La segunda pregunta es, ¿cuántos cortes se deben hacer? Si se toman en consideración las metástasis grandes (las macrometástasis) y corta a mitad del ganglio, están allí; con tres cortes se ven prácticamente todas las metástasis. Pero si buscamos las

CATEGORÍAS DE DIFERENTE RIESGO SEGÚN EL ESTADO DEL GC	
• Macrometástasis	399/794 (50,3%)
• Micrometástasis 1-2 mm	32/106 (30,2%)
• Micrometástasis 0,2-1,0 mm	36/212 (17,0%)
• ITC	17/116 (14,7%)
ITC: Células tumorales aisladas.	
Viale G, et al. <i>Ann Surg</i> 2005; 241: 319-325.	

Figura 6

pequeñas metástasis, están por todos lados, hasta en las zonas más periféricas del ganglio. Así que hay que buscar por todos lados. ¿Cuántos cortes tiene que hacer? Hay una relación directa con la cantidad de cortes y la probabilidad de ver las micrometástasis. Si yo corto a 50 μ m tomo todas las micrometástasis. El mensaje es que aproximadamente el 36% de pacientes con metástasis en GC, tienen pequeñas metástasis. De éstas, más o menos el 20% tienen otras metástasis, y si ustedes quieren hacer una separación de riesgo, tienen que tomar el punto de corte en 1 mm.

Nosotros todavía no sabemos decirles si estamos haciendo bien sacándole la axila a la paciente. Lo que sabemos es que podría no ser necesario; es decir, que nuestros oncólogos, sabiendo que hay una micrometástasis, tal vez puedan hacer una terapia adyuvante que tenga en consideración el riesgo. Para esto, nosotros hicimos un ensayo clínico, (IBCSG 23/01) que incluyó mujeres (incorporamos 1.960 pacientes, T<3 cm, cN0) con micrometástasis o células tumorales aisladas sólo en el GC, y se *randomizaron* a cirugía (50%) o seguimiento (50%).

Lo importante es que el oncólogo tenga presente la evaluación del riesgo, y la idea es que la sobrevivida de estas mujeres tratadas con una terapia adyuvante oportuna, pueda no ser distinta, ya sea que se haya hecho disección axilar o no.