

SECUENCIA GANGLIO CENTINELA POSITIVO ¿SIEMPRE VACIAMIENTO AXILAR?

José Loza *

Quería comenzar esta charla con esta frase que Hiram Cody del Memorial Sloan-Kettering escribió en un editorial con respecto a la biopsia de ganglio centinela. Han pasado ya muchos años, 15 o 16 años, y como dijo Cody: "la historia aún no está terminada".

Todos sabemos que actualmente el estándar en cuanto a conducta de manejo de la axila en pacientes con ganglio centinela negativo, es no completar la linfadenectomía axilar, mientras que en aquellas que tienen ganglio centinela positivo, es mandatorio, en la actualidad, completar la disección axilar.

Pero sabemos que la carga, el volumen tumoral metastásico en el ganglio centinela, es muy variable y no todos tienen un destino biológico común. Por eso, es que la sexta edición del manual de la clasificación del AJCC del año 2006, dividió esta carga tumoral, este volumen tumoral de los ganglios, como macrometástasis cuando medía más de 2 mm, micrometástasis entre 0,2 mm y 2 mm y células tumorales aisladas cuando eran menores de 0,2 mm.

También hoy sabemos que la posibilidad de metástasis en los ganglios no centinela varía de acuerdo a este volumen tumoral. En las macrometástasis en general el 50% de los ganglios no centinela son positivos, en las micrometástasis el 20% y en las células tumorales el 10%. La variación es importante. Esta posibilidad también de metástasis en los no centinela está relacionada con el tamaño del tumor.

En el Cuadro 1 se observa una tabla que muestra cómo de acuerdo al tamaño tumoral, la incidencia de ganglios no centinela positivos va-

ría según los diferentes autores; el rango es amplísimo. En la macrometástasis va del 87 a 48 la posibilidad de ganglios no centinela positivos. En las micrometástasis lo mismo, la variación según las diferentes publicaciones es muy importante y varía de acuerdo a los autores y al tamaño tumoral, entre 0% y el 80%. En las células tumorales aisladas la posibilidad va del 15% hasta casi el 20%.

En nuestra experiencia, sobre 1.022 biopsias de ganglio centinela, tuvimos 238 ganglios positivos de los cuales el 60% eran macrometástasis, 23% eran micrometástasis y 15,5% eran células tumorales aisladas. Los ganglios no centinela positivos en cada una de estas situaciones, para nuestra experiencia, fue que el 49% de los no centinela eran positivos en las macrometástasis, el 22% en las micrometástasis y el 11% en las células tumorales aisladas.

Otra cosa que también en este momento conocemos, es que los estudios retrospectivos y prospectivos muestran que solamente un tercio de las metástasis en axila desarrollarán enfermedad axilar clínicamente relevante.

Por otra parte, tampoco se han demostrado las ventajas en la sobrevida de las pacientes sometidas a la linfadenectomía axilar, ni tampoco han sido refutadas de manera concluyente. Además, la recurrencia axilar, en axilas no tratadas (esto es una cosa importante) es menos frecuente que la que uno espera.

Actualmente, en este contexto y como consecuencia de la aceptación de la biopsia de ganglio centinela como procedimiento estándar en el manejo quirúrgico de la axila, se ha planteado

* Instituto Alexander Fleming.

Table 1
Non-sentinel lymph node metastases according to size of sentinel lymph node metastases

Size of SLN metastases	Tumor size	No. of patients	Incidence of non-SLN metastases (%)
Macrometastasis			
Chu et al. ²¹	T1	40	48
	T2-3	49	59
Reynolds et al. ²²	T1	18	50
	T2	15	87
Viale et al. ²³	T1-2	794	50
Menes et al. ²⁴	T1-3	63	46
Micrometastasis			
Chu et al. ²¹	T1	46	4
	T2-3	23	13
Reynolds et al. ²²	T1	18	0
	T2	9	67
Viale et al. ³³	T1	93	22
	T2	17	24
den Bakker et al. ³⁴	T1	22	14
	T2-3	10	80
Viale et al. ²³	T1-2	318	21
Menes et al. ²⁴	T1-3	30	20
Isolated tumor cells			
Viale et al. ²³	T1-2	116	15
Menes et al. ²⁴	T1-3	31	19

SLN: sentinel lymph nodes.

M. Noguchi / EJSO 34 (2008) 129e134

Cuadro 1

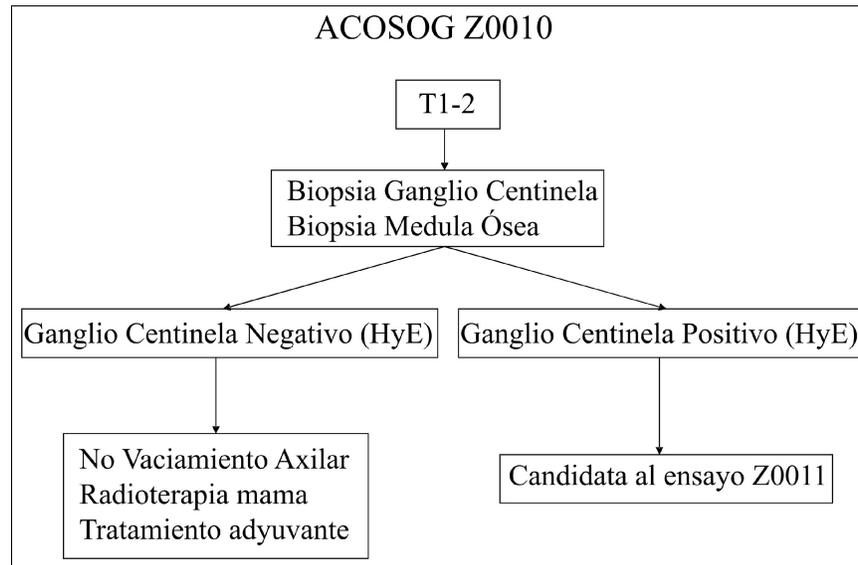
el debate (no de ahora, sino desde ya hace muchos años) sobre si en todas las pacientes con ganglio centinela positivo, es necesario completar la disección axilar.

¿En pacientes con macrometástasis puede ser evitada la linfadenectomía axilar? El significado de pronóstico de las macrometástasis es ampliamente aceptada, nadie lo discute; a nadie se le ocurriría no aceptar esta significación. Su presencia está altamente asociada a metástasis en los ganglios no centinela; vimos que era entre el 48% y 87% de los casos.

En presencia de macrometástasis, la linfadenectomía axilar es altamente efectiva para prevenir las recurrencias axilares. Pero también sabemos que pacientes con metástasis ganglionares, no siempre desarrollarán recurrencias, aun en las pacientes que no son tratadas.

En el NSABP B-04, estudio muy conocido, sólo el 18% de las pacientes con ganglio centinela clínicamente negativo, desarrolló recurrencias axilares sin tratamiento axilar; mientras la frecuencia de ganglios histológicamente positivos, probablemente macrometástasis, fue del 40%.

Además, (este es otro hecho también conocido)

**Cuadro 2**

cido por todos ustedes) la irradiación de la mama puede contribuir al control axilar, dado que la irradiación tangencial de las mamas, eventualmente actúa sobre el primer nivel de los ganglios axilares. Lo mismo pasa con la quimioterapia, que también puede erradicar macrometástasis en los ganglios no centinela y puede entonces reducir el riesgo de recurrencias axilares.

Pero en ausencia de datos de estudios *randomizados*, el impacto de la biopsia del ganglio centinela sin linfadenectomía axilar sobre la recurrencia axilar y sobrevida, en pacientes con macrometástasis, es incierto a pesar de todo lo que estamos diciendo.

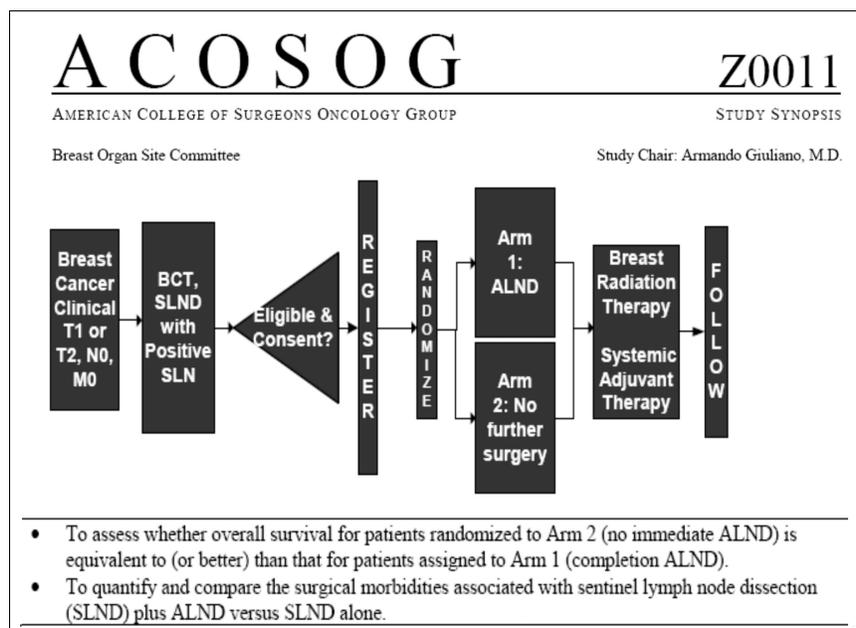
Este punto está actualmente en investigación en varios estudios. Los más importantes son el ACOSOG Z0010, el Z0011 y el AMAROS.

El estudio ACOSOG Z0010 divide a las pacientes T1-2, biopsia de ganglio centinela y de médula ósea en dos ramas. Cuando el ganglio centinela es negativo por hematoxilina eosina, no se hace tratamiento axilar, se hace radioterapia de la mama y tratamiento adyuvante, por supuesto. Cuando el ganglio centinela es positivo, esas pacientes son candidatas al siguiente ensayo que es el ACOSOG Z0011 (Cuadro 2).

El Z0011 *randomiza* esas pacientes con ganglio positivo en 2 ramas. Una que recibe tratamiento quirúrgico y otra que no recibe cirugía, sigue por supuesto después con el tratamiento adyuvante, radiante y sistémico (Cuadro 3).

Lamentablemente este estudio, bien diseñado, tuvo que ser suspendido por el poco reclutamiento de pacientes. No obstante, sobre 900 pacientes que entraron en este estudio a 8 años, no hubo diferencias significativas en sobrevida global. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad. Hubo menos recurrencias locales/regionales en el grupo sin linfadenectomía (2,8%), que en las operadas (4,1%). Como dijo Giuliano, comentando esto ahora en ASCO, es altamente improbable que un 2,8% de recurrencias locales/regionales pueda impactar en la sobrevida global de estas pacientes.

El otro estudio importante para esta situación que se ha planteado es el AMAROS (Cuadro 4). El AMAROS divide después de la biopsia del ganglio centinela, en un grupo de pacientes con ganglio centinela negativo, nada más que con seguimiento. Cuando el ganglio era positivo también había dos ramas, una que hacía lin-



Cuadro 3

fadenección y otra que hacía radioterapia de la axila. Este trabajo interesante todavía no ha concluido. Hasta tanto estos estudios no nos den los resultados o las conclusiones que esperamos, parecería que la linfadenectomía axilar debería ser estándar en las mujeres con macrometástasis en el ganglio centinela.

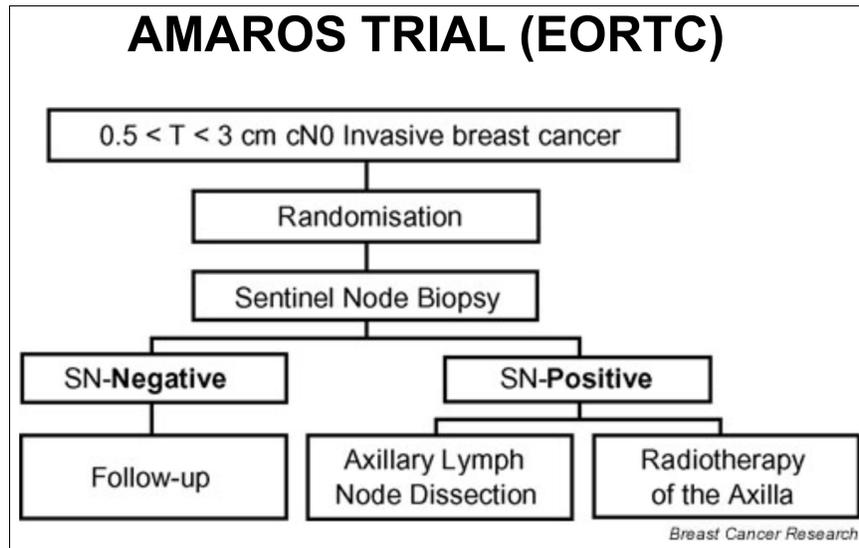
El otro gran tema que se ha planteado es la paciente con micrometástasis en el ganglio centinela. Actualmente, el manejo de este grupo de pacientes es altamente controversial. El 85% a 90% de este grupo, son pacientes que no tienen enfermedad en los ganglios no centinela. La cantidad de pacientes sin metástasis en los no centinela es realmente muy alto. Por lo tanto, la mayoría de estas pacientes podrían ser controladas adecuadamente, sólo con la remoción del ganglio centinela. Además, la irradiación de la mama y los tratamientos sistémicos adyuvantes, pueden erradicar las micrometástasis mucho más efectivamente que a las macrometástasis y por supuesto, reducir el riesgo de recurrencias en este grupo de pacientes.

Hay muchos trabajos presentados sin linfa-

denectomía axilar, trabajos que son institucionales. Tienen una falla, que es el número de pacientes que ingresan. Cada uno de las publicaciones con esta postura de no hacer linfadenectomía, muestra resultados alentadores, pero la cantidad de pacientes no permite que la conclusión sea no hacer nunca más la linfadenectomía.

Entonces, en ausencia de datos a partir de estudios prospectivos *randomizados*, el impacto de la biopsia del ganglio centinela sin linfadenectomía axilar sobre la recurrencia axilar y supervivencia en pacientes con micrometástasis, permanece y va a permanecer durante un tiempo de manera incierta. Este interrogante será resuelto recién cuando estos estudios prospectivos y *randomizados* que actualmente están en marcha, arrojen sus conclusiones.

En el contexto de micrometástasis, hay tres estudios que son muy importantes. El ACOSOG Z0011, que ya comentamos, que analizaba la evolución de las pacientes sin cirugía, pero sin separar macro de micrometástasis o células tumorales aisladas; no se tenía en cuenta qué tipo de ganglios positivos entraban en el brazo de no



Cuadro 4

cirugía. El AMAROS, lo mismo, analiza pacientes con macro y micrometástasis, no las diferencia. Hay un estudio, el IBCSG 23-01 que analiza específicamente el grupo de mujeres que tienen micrometástasis y también células tumorales aisladas. El Cuadro 5 muestra el diseño del estudio IBCSG 23-01. Es muy parecido al Z0011 pero es nada más que ganglios con micrometástasis y células tumorales aisladas. Si este estudio es capaz de reclutar muchas pacientes, los resultados van a ser definitivos; haremos o no haremos linfadenectomía en pacientes con micrometástasis.

Lo mismo con las células tumorales aisladas, las guías que aparecieron desde el año 2002 nunca establecieron o recomendaron que las pacientes fueran sometidas a linfadenectomía axilar.

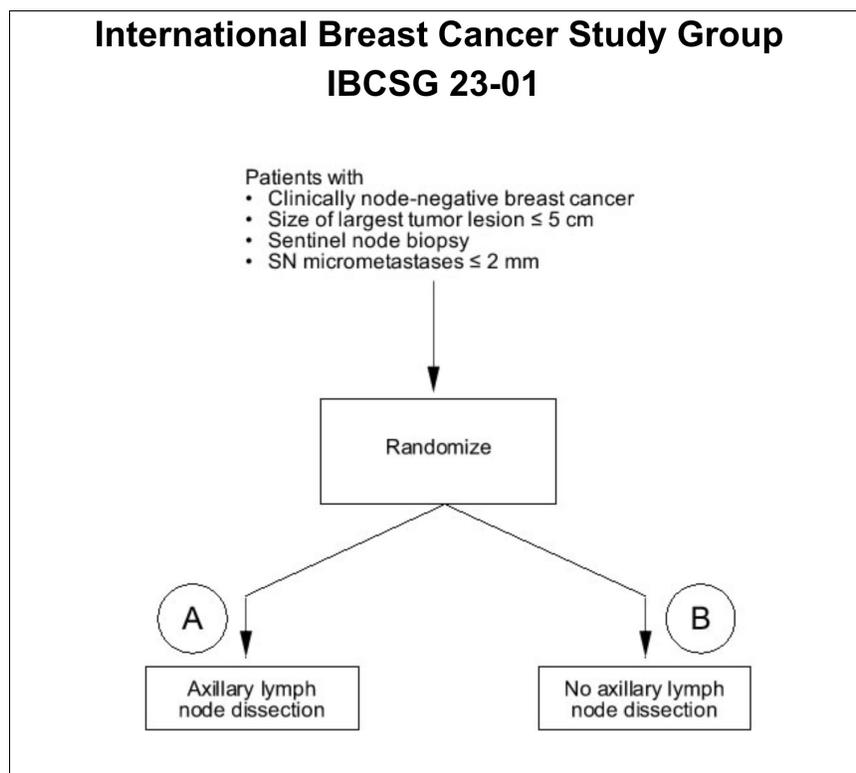
Pero últimamente han aparecido publicaciones que sugieren que puede esperarse hasta un 20% de ganglios no centinela positivos. Basados en estas observaciones, algunos investigadores recomiendan completar la linfadenectomía en estas pacientes con ITC. Hay varios estudios también, como les mostraba, que realmente no muestran que haya riesgo aumentado de recurrencias en este grupo de pacientes (Viale G, et

al. *Am Surg* 2005; 241: 319-25. Menes TS, et al. *J Am Surg* 2005; 200: 323-7).

Entonces podemos concluir, con todo lo que sabemos y también lo que no sabemos, que en la actualidad en las pacientes con macrometástasis en el ganglio centinela, es recomendable completar la linfadenectomía axilar. En presencia de micrometástasis, parece prematuro en la actualidad, abandonar la linfadenectomía axilar en la práctica clínica. En cuanto a las ITC, la recomendación en general es evitarla para este grupo de pacientes.

Hay diversos estudios que investigan factores clínicos y patológicos que pueden predecir qué pacientes tienen alto riesgo de presentar metástasis en los ganglios axilares.

Estos modelos de predicción, llamados nomogramas, están basados en estadísticas. Tienen muy amplia aceptación y tienen mucha utilidad en medicina. Son herramientas de cálculo de probabilidades multivariadas. Permiten un rápido cálculo del riesgo adicional de enfermedad ganglionar usando (esto es lo interesante) parámetros histopatológicos comúnmente disponibles. Los más conocidos son los del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, el del M.D. An-



Cuadro 5

derson, el de Hospital Tenon (París) y el del Institute of Oncology Ljubljana (Eslovenia). El más importante es el del Sloan-Kettering que analiza 8 variables, fácilmente encontradas en la práctica común diaria (grado nuclear; invasión vasculo-linfática; tamaño tumoral; multifocalidad; receptores de estrógeno; número de GC; número de GC positivos; y método de detección). El del Anderson analiza 4 variables (número de ganglios centinela; tamaño de metástasis; invasión vasculo-linfática; y tamaño tumoral) y el Tenon de París analiza 3 variables (tamaño tumoral; tamaño de metástasis; proporción de GC positivos).

Lo interesante, por eso es tan popular el del Memorial Sloan-Kettering, que está *on line*. Se puede bajar el nomograma y llenar los espacios

con los datos y entonces obtener fácilmente la posibilidad de que estas pacientes puedan no realizar la linfadenectomía axilar. El uso de estos sistemas, no obstante, debe ser aplicado con cautela, hasta que futuros estudios provean una medida más segura del riesgo en pacientes con ganglios centinela positivos.

Todavía se desconoce el efecto de la aplicación de estos modelos estadísticos para evitar la linfadenectomía. Parecería ser que su mejor uso es cuando se identifica pacientes que tienen un muy bajo riesgo de probabilidad de metástasis, por debajo del 10%. En ese caso se pueden utilizar estos nomogramas, consensuado con la paciente, para no hacer la linfadenectomía.

Eso es todo, muchas gracias.