

MICROMETÁSTASIS EN GANGLIO CENTINELA AXILAR EN CÁNCER DE MAMA EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE COMUNIDAD EN LA CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES

Maletti G, Engel MA, Habich D, Finkenstein Viegas ML, Castaño R, Gori JR

RESUMEN

Objetivo

Evaluar la conducta quirúrgica y las diferencias en el tratamiento adyuvante ante la micrometástasis en el ganglio centinela (GC).

Pacientes y métodos

Trece pacientes consecutivas con cáncer de mama invasor, tratadas en el Instituto de Oncología del Hospital Alemán de Buenos Aires entre enero de 2004 y diciembre de 2009 fueron incluidas. La evaluación anatomopatológica incluyó el tamaño tumoral, el tipo y grado histológico, y el grado de compromiso ganglionar. Esta serie fue comparada con 12 pacientes de similares características con diagnóstico de macrometástasis en el GC.

Resultados

De los GC por biopsia, fueron positivos un promedio de 1,07 en el grupo Gmic y 1,00 en el grupo Gmac (DS 0,27; rango 1-2 *versus* DS 0,00; rango 0, respectivamente).

La mayoría de las pacientes recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia [10 (76,9%) para el grupo Gmic *versus* 10 (83,3%) para el grupo Gmac].

La hormonoterapia fue indicada en todas las pacientes del grupo Gmic, de las cuales el 69,2% fue tratada con tamoxifeno (TMX) y el 15,4% con inhibidores de la aromatasa (IA); y en 11 pacientes (91,7%) del grupo Gmac, de las cuales 8 pacientes (72,7%) recibieron TMX y 3 (27,3%) IA.

Conclusiones

La conducta quirúrgica y el tratamiento adyuvante no se modificaron en las pacientes con micro- o macrometástasis en GC positivo.

Palabras clave

Cáncer de mama. Ganglio centinela. Micrometástasis. Macrometástasis,

SUMMARY

Objectives

Retrospective evaluation of treatment differences when micrometastases in sentinel lymph node is diagnosed.

Patients and methods

We included 13 consecutive patients with invasive breast cancer treated at the Oncology Institute of the Hospital Alemán in Buenos Aires between 2004 and 2009.

Data was retrospectively analyzed. Pathology reports included primary tumor size, histology type and grade as well as lymph node involvement after sentinel lymph node (SLN) biopsy or axillary lymph node dissection (ALND). This series of patients was matched against 12 patients with similar characteristics but with macrometastases involvement of the SLN.

Results

The positive SLN were 1.07 in the Gmic and 1.00 in the Gmac group (SD 0.27; range 1-2 versus SD 0; range 0, respectively).

The majority of the patients received adjuvant chemotherapy [76.9% for the Gmic versus 83.3% for Gmac].

Hormonal adjuvant therapy was indicated in all patients of the Gmic group (69.2% of which received tamoxifen (TMX) and 15.4% aromatase inhibitors). Eleven patients (91.7%) in the Gmac group received hormone therapy, 8 of which were treated with TMX and 3 with AI.

Conclusions

We conclude that micro- versus macrometastases in the SLN do not modify surgical as well as adjuvant treatment.

Key words

Breast cancer. Sentinel node. Micrometastases. Macrometastases.

INTRODUCCIÓN

La cirugía conservadora se ha consolidado como tratamiento estándar para los estadios tempranos de cáncer de mama y, sin duda, esto logró una significativa reducción en la agresión inherente a los procedimientos quirúrgicos tradicionales. Posteriormente la disminución de la radicalidad quirúrgica se enfocó en el manejo ganglionar axilar; hasta hace relativamente pocos años, el abordaje estándar fue la linfadenectomía axilar, asociada con una importante morbilidad, por ejemplo, el linfedema, dolor crónico, la hipoestesia y la limitación en el movimiento del hombro.¹⁻³

Si consideramos que un importante número de las pacientes con estadios tempranos de cáncer de mama no presentan compromiso ganglionar axilar, la linfadenectomía las expondría más bien a complicaciones que a beneficios.

El compromiso de los ganglios axilares al momento del diagnóstico, continúa siendo uno

de los indicadores de pronóstico de mayor relevancia en la paciente con cáncer de mama, influenciando decisiones respecto al tratamiento adyuvante local y/o sistémico.⁴

El estudio y tratamiento de los ganglios linfáticos tributarios de los tumores sólidos, ha ido modificándose en el transcurso de los últimos 100 años casi de una manera antípoda.

No sólo en mama, sino en la oncología en general, imperó una teoría realmente absolutista, la teoría "Halstediana", que se impuso hasta la década del sesenta. El concepto de este autor, influenciado por su maestro, Richard Handley, era "extirpar hasta el último depósito ganglionar metastásico". Era el concepto de enfermedad local/regional: el cáncer era una enfermedad local, de sus *fascias* y sus ganglios aledaños.

Ante un criterio semejante, sólo podía oponerse una teoría tan absolutista como ella: el paradigma "Fisheriano", que toma al cáncer como: "una enfermedad sistémica desde su inicio".

Es claro que ante conceptos tan antagónicos

debe emerger una posición intermedia, aquella que plantee la posibilidad de la existencia de enfermedad temporalmente local. ¿Existe la enfermedad oligometastásica, diseminada sólo a un ganglio regional?

La linfadenectomía continúa siendo el *gold standard* para la estadificación axilar; sin embargo, estudios como el de Veronesi et ál.⁵ confirmaron la eficacia de la técnica del ganglio centinela como procedimiento de estadificación axilar y la reducción asociada en la morbilidad.

Esta técnica se fue abriendo camino, siendo hoy el tratamiento más indicado para aquella paciente con estadio temprano de cáncer de mama y axila clínicamente negativa.

Adicionalmente, la adopción de este tipo de procedimiento redujo significativamente el número de ganglios a evaluar por el patólogo, permitiendo un estudio más minucioso de la pieza operatoria.

Las técnicas para el estudio del material anatomopatológico, también se vieron ampliadas en los últimos años, por los avances en el área de la biología molecular.

Sin embargo, a pesar del paulatino incremento de la sensibilidad y especificidad logrado, los resultados histopatológicos no siempre son binarios. Estudios como el de Cserni et ál.⁶ mostraron una considerable variación en las técnicas de estudio del ganglio centinela en diferentes centros de Europa. Estas discrepancias pueden tener implicancias significativas tanto en el tratamiento quirúrgico como adyuvante de la paciente.

En la mayoría de los casos el ganglio centinela puede ser diagnosticado como positivo o negativo, dependiendo de la presencia o no de macrometástasis en el mismo. Sin embargo, con el advenimiento de nuevas técnicas biomoleculares, el diagnóstico posterior incluye hoy un mayor número de casos comprometidos por micrometástasis o células tumorales aisladas.

Los primeros trabajos en acuñar el término de micrometástasis fueron los de Fisher ER, Pa-

lekar A, et ál.,⁷ que la definían como el compromiso tumoral mayor a 1,3 mm pero menor a 2 mm. A lo largo de los años, le sucedieron otros trabajos que consideraron a la micrometástasis como metástasis que ocupa menos del 20% del corte seccional, metástasis menor a 1 mm y pequeño depósito de tumor metastásico.⁸⁻¹⁰

Surge a las claras la heterogeneidad en su definición y no es hasta el año 1997 que la AJCC incorpora en su 5ª edición del manual de estadificación, el término de micrometástasis, definiéndola como un único foco de células tumorales no mayor a 2 mm. Posteriormente, en el año 2005, en su 6ª edición, diferencia la micrometástasis (depósito de células tumorales mayor a 0,2 mm pero menor a 2 mm) de las células tumorales aisladas (conglomerado de células menor a 0,2 mm, sin evidencia histológica de malignidad).

Existen en la literatura actual resultados divergentes respecto a la implicancia clínica y la conducta terapéutica a seguir, en aquella paciente con micrometástasis en el ganglio centinela.

Hoy en día es práctica estándar, la realización de la linfadenectomía axilar en toda aquella paciente con macrometástasis en el ganglio centinela. La alta frecuencia del compromiso de ganglios no centinela (39%-79%) en ese caso, es el justificativo para dicho procedimiento. Por el contrario, en aproximadamente el 80% de las pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela, éste es el único ganglio comprometido, no existiendo un claro beneficio en completar el vaciamiento axilar.¹¹

Una de las incógnitas que surge es si se modifica la conducta quirúrgica frente al diagnóstico de micrometástasis en el ganglio centinela.

El objetivo de este estudio retrospectivo fue evaluar, en una serie de pacientes tratadas por cáncer de mama en el Servicio de Ginecología del Instituto de Oncología del Hospital Alemán, la conducta quirúrgica adoptada (linfadenecto-

mía *versus* control), y las diferencias en el tratamiento sistémico adyuvante y radiante indicado, ante el diagnóstico de micrometástasis en el ganglio centinela.

PACIENTES Y MÉTODOS

Recolección de datos

Se obtuvo información de un total de 361 pacientes a las que se les efectuó la técnica de ganglio centinela axilar, en el Servicio de Ginecología del Hospital Alemán de Buenos Aires, entre los meses de enero de 2004 y diciembre de 2009. De 49 ganglios centinela positivos resultaron 13 con micrometástasis, y de cada una de ellas se recopilaron datos acerca de antecedentes clínico-quirúrgicos, enfermedad actual, tratamiento quirúrgico realizado, resultado histopatológico, así como resultados de los procedimientos de estadificación (resultados de laboratorio, radiografía de tórax, centellograma óseo y ecografía hepática). La evaluación anatomopatológica incluyó el tamaño del tumor primario, el tipo histológico y el grado de diferenciación, así como el grado de compromiso ganglionar luego de la realización de la biopsia del ganglio centinela (BGC) o la linfadenectomía axilar (LA).¹² El estado ganglionar fue determinado acorde al sistema de estadificación TNM, como fuera presentada en la sexta edición de la American Joint Committee on Cancer Staging.¹³

Esta serie de 13 pacientes con diagnóstico de micrometástasis (infiltración tumoral mayor a 0,2 mm y menor a 2 mm) en el ganglio centinela, fue comparada con una serie de 12 pacientes de similares características histopatológicas, pero con diagnóstico de macrometástasis (infiltración tumoral mayor a 2 mm) en el ganglio centinela. Todas las pacientes fueron tratadas quirúrgicamente, predominando en ambas series el tratamiento conservador sobre la mastectomía, 11 (84,6%) *versus* 11 (91,7%), respectivamente. En cuanto a las características histopatológicas del

tumor primario, en ambas series fue de mayor prevalencia el tipo ductal, grado histológico 3 (G3) [53,8% y 69,2% para el grupo micrometástasis (Gmic) *versus* 41,7% y 83,3% para el grupo macrometástasis (Gmac)].

La mayoría de las pacientes no sobreexpresaban en HER2/neu (92,3% para Gmic *versus* 75% para Gmac) (Tabla I).

Evaluación del ganglio centinela

En la totalidad de las pacientes de ambas series (Gmic y Gmac) se realizó la biopsia del ganglio centinela mediante el empleo de dos técnicas de búsqueda, la utilización de colorante vital, así como del isótopo radioactivo tecnecio 99 (Tc⁹⁹). Existe consenso en considerar como los colorantes más útiles al azul de isosulfán y al azul patente por tres características específicas:

- Mínima difusión a los tejidos adyacentes.
- Rápida captación linfática.
- Adecuada tinción del ganglio.

Estos colorantes vitales son eliminados en un 90% por el metabolismo hepático y en un 10% por orina. Debe tenerse en cuenta que está descrito que puede quedar retenido en el sitio de inyección por más de un año y que se reportan complicaciones o efectos adversos en hasta el 1,5% de los casos, específicamente hipotensión, erupción cutánea y disminución de la saturación de oxígeno.

En la última década aparecieron numerosas publicaciones que manifiestan que el uso simultáneo de un colorante y un radiofármaco mejoran las posibilidades de detección del ganglio centinela. Los radiofármacos son "bicompuestos" con un fármaco, con una farmacodinamia conocida, que determina su distribución en el organismo y un radioisótopo, que emite radiación gamma, cuya actividad es el número de desintegraciones radiactivas por unidad de tiempo (desintegraciones por segundo), la cual se mide

		GRUPO MICROMETÁSTASIS			GRUPO MACROMETÁSTASIS		
		Promedio	DS	Rango	Promedio	DS	Rango
Edad		51	10,7	31-72	51,4	12,5	33-72
		n		%	n		%
Cirugía	Cuadrantectomía	11		84,6	11		91,7
	Mastectomía	2		15,4	1		8,3
Tipo histológico	Apocrino	2		15,4	1		8,3
	Ductal	7		53,8	5		41,7
	Ductolobulillar	1		7,7	2		16,7
	Lobulillar	3		23,1	4		33,3
		Promedio	DS	Rango	Promedio	DS	Rango
Tamaño tumoral		1,44	0,77	0,3-3,3	1,40	0,49	0,6-2,3
		n		%	n		%
Grado histológico	G1	2		15,4	0		0,0
	G2	2		15,4	2		16,7
	G3	9		69,2	10		83,3
Receptores hormonales	Receptores de estrógeno	100% positivos			91,7% positivos		
		50,38%	24,5	15-90	46,66%	29,6	0-90
	Receptores de progesterona	84% positivos			83,3% positivos		
		55,38%	28,4	0-90	51,60	31,8	0-90
		n		%	n		%
HER2/neu	Positivo	1		7,7	3		25,0
	Negativo	12		92,3	9		75,0

Tabla I. Características de las pacientes.

en becquerel (Bq, mBq).

El radioisótopo más empleado es el tecnecio 99 (Tc^{99}), por tener una corta vida media (de 6 horas), baja energía (baja irradiación al paciente y al personal) y presentar una emisión gamma pura. Ante el empleo de ambas técnicas se considera como ganglio centinela a:

- Ganglio/s teñidos de azul.
- Ganglio/s no teñido pero con canalículo linfático aferente azul.
- Ganglio/s con una radioactividad aumentada 2 a 3 veces la basal in vivo.

Doce horas antes de la intervención quirúrgica se inyectaron 12 MBq de $Ca^{125}Ib-^{99m}Tc$ diluidos en 2 ml de solución salina, confirmándose la identificación del ganglio centinela mediante la

realización de la linfocentellografía. El tipo de colorante vital utilizado fue el azul de isosulfán y se inyectaron 3 cm³ de forma retroareolar 10 minutos previos al inicio de la primera incisión.

RESULTADOS

En ambos grupos, el ganglio centinela demostró ser positivo en el estudio histopatológico en diferido en el 100% de los casos [Gmic 13 (100%) y Gmac 12 (100%)]. Sin embargo, un 38,5% en el grupo Gmic y un 33,3% en el grupo Gmac resultaron ser negativos en el estudio por corte por congelación (CxC). El promedio del número total de GC por biopsia en cada paciente fue similar para ambos grupos, con un tamaño promedio de micrometástasis de

		GRUPO MICROMETÁSTASIS			GRUPO MACROMETÁSTASIS		
		n	%		n	%	
GC en CxC	Positivo	8	61,5		8	66,7	
	Negativo	5	38,5		4	33,3	
GC diferido	Positivo	13	100,0		12	100,0	
		Promedio	DS	Rango	Promedio	DS	Rango
Número de GC		2,07	0,9	1 a 4	1,25	0,45	1 a 2
Número de GC positivos		12 pacientes 1 G			12 pacientes 1 G		
		1,07%	0,27	1 a 2	1,00%	0	1
Número de GNC positivos		Ninguno			Ninguno		
Vaciamiento axilar		Todas			Todas		
Total de ganglios		14 (DS 4,20; rango 10 a 26)			13,54 (DS 4,96; rango 3 a 20)		
Tamaño de micrometástasis		1,3 mm			NA		

Tabla II. Comparación de resultados observados respecto al Gmic y Gmac entre ambos grupos.

	Promedio de ganglios	DS	Rango
GC positivo en congelación	14,5	2,75	10 a 20
GC negativo en congelación	14,2	5,56	7 a 26

Tabla III. Número de ganglios en la linfadenectomía inmediata versus linfadenectomía tardía.

1,3 mm [1mm (69,2%) y 2mm (30,8%)]. Para el grupo Gmic el promedio de GC resecaados fue de 2,07 (DS 0,9; rango 1-4) y de 1,25 (DS 0,45; rango 1-2) para el grupo Gmac. De los GC por biopsia en cada paciente, fueron positivos un promedio de 1,07 ganglios en el grupo Gmic y 1 ganglio en el grupo Gmac (DS 0,27; rango 1-2 versus DS 0; rango 0, respectivamente). En ninguno de los dos grupos pudo demostrarse compromiso de ganglios no centinela (GNC) (Tabla II).

A todas las pacientes se les completó la linfadenectomía axilar, con un promedio de ganglios extirpados similar en ambos grupos [14 (DS 4,2; rango 10-26) versus 13,54 (DS 4,92; rango 3-10)].

No hubo diferencia significativa en el número de ganglios resecaados entre aquellas pacientes sometidas a una linfadenectomía por GC positivo en la congelación y aquellas pacientes

operadas en un segundo tiempo (14,5 vs. 14,2, respectivamente) (Tabla III).

La mayoría de las pacientes recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia [10 (76,9%) para el grupo Gmic versus 10 (83,3%) para el grupo Gmac], siendo el esquema con antraciclina el más utilizado (80% y 100%, respectivamente).

La hormonoterapia fue indicada en todas las pacientes del grupo Gmic, de las cuales el 69,2% fue tratada con tamoxifeno (TMX) y el 15,4% con inhibidores de la aromatasa (IA); y en 11 pacientes (91,7%) del grupo Gmac, de las cuales 8 (72,7%) recibió TMX y 3 (27,3%) IA.

El tratamiento radiante se realizó sobre volumen mamario total y no fueron irradiadas el área supraclavicular ni la axila. Se indicó en el 84,6% de las pacientes del grupo Gmic y 91,7% del grupo Gmac. Los resultados obtenidos se exponen en la Tabla IV.

	GRUPO MICROMETÁSTASIS			GRUPO MACROMETÁSTASIS		
Tratamiento de quimioterapia	Sí	10	76,9	Sí	10	83,3
	No	3	23,1	No	2	16,7
Tipo de quimioterapia	Antraciclinas	8	80,0	Antraciclinas	10	100,0
	Taxanos	6	60,0	Taxanos	8	80,0
Hormonoterapia	Todas			11 (91,7%)		
	IA	2	15,4	IA	3	27,3
	TMX	9	69,2	TMX	8	72,7
Radioterapia	Sí	11	84,6	Sí	11	91,7
	No	2	15,4	No	1	8,3

Tabla IV. Comparación entre ambos grupos respecto al tratamiento recibido.

DISCUSIÓN

Actualmente, la realización de la linfadenectomía axilar ante el GC positivo, es la práctica estándar. Muchos estudios observaron en aquellas pacientes con macrometástasis (mayor a 2 mm), una alta prevalencia (39%-79) de GNC positivos.¹⁴⁻¹⁶ Este hecho convierte a dichas pacientes en candidatas a linfadenectomía. La pregunta que nos hacemos es qué conducta tomar frente al GC con micrometástasis, sabiendo que en aproximadamente el 80% de estas pacientes éste es el único ganglio comprometido. Posiblemente estas pacientes no se beneficiarían de la linfadenectomía axilar.

Desde una perspectiva basada en la intuición, uno espera que el compromiso del GC, independientemente del tamaño de la metástasis, actúe en detrimento de la paciente. Más aún, muchas de las indicaciones para el tratamiento adyuvante local o sistémico se sustentan sobre factores de riesgo estimados de recurrencia local/regional.

En la literatura científica existen varios estudios que reportan resultados divergentes respecto al significado e implicancias clínicas del compromiso del GC con micrometástasis. Los primeros trabajos de Fischer et ál.^{17,18} reportaron una mayor tasa de recurrencia y una menor sobrevida global en aquellas pacientes con micrometástasis, comparadas con aquellas con axila

negativa.

Por la década del noventa surge, entre otros, un estudio prospectivo conducido por el Ludwig Breast Cancer Study Group, que reporta una sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 58% para las pacientes con micrometástasis, comparado con un 74% para aquellas sin compromiso ganglionar y una sobrevida global de 79% versus 88%, respectivamente.¹⁹ Otros estudios que corroboran los resultados de Fischer son los realizados por Reed et ál.²⁰ y Cote et ál.,²¹ que observaron un peor pronóstico y menor sobrevida global en aquellas pacientes con diagnóstico de micrometástasis en el GC, comparado con aquellas pacientes N0. Un metaanálisis que incluyó a todos los estudios desde 1966 hasta 2003, concluyó que la presencia de micrometástasis se asocia a un pronóstico significativamente peor y que por tal motivo debe considerarse al momento de decidir una conducta terapéutica.²²

Recientemente, Chen et ál.²³ mediante la utilización de la base de datos del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) sobre un total de 200.000 pacientes, concluyeron que el compromiso ganglionar micrometastásico conlleva un pronóstico intermedio entre N0 y N1, aun luego de ajustar resultados acorde a factores relacionados a características tumorales y poblacionales.

A la luz de estos estudios, parece no haber fundamento científico para obviar la linfadenec-

tomía en pacientes con micrometástasis. Sin embargo, algunos autores recomiendan cautela a la hora de indicar, para estas pacientes, las terapéuticas establecidas.

En una revisión de ocho estudios, cada uno con un promedio de 100 pacientes y un seguimiento de 5 años, Tjan-Heijen et ál.²⁴ concluyeron que no había en ese momento suficiente evidencia como para considerar a la micrometástasis de utilidad pronóstica.

Un estudio prospectivo sobre 150 pacientes, con un seguimiento de 42 meses, a las que se realizó la biopsia del ganglio centinela, no demostró diferencias en el desarrollo de recurrencia axilar entre aquellas pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela comparado con aquellas con ganglio centinela negativo.²⁵ Hallazgos similares obtuvieron Guenther et ál.²⁶ y Fant et ál.,²⁷ en estudios que incluyeron 39 y 27 pacientes con micrometástasis, a las cuales no se le completó la linfadenectomía axilar, con un seguimiento de 32 meses y 30 meses, respectivamente; una única paciente presentó recurrencia axilar en la serie de Guenther.

Por último, es importante hacer mención de un estudio retrospectivo realizado por Rutledge et ál.²⁸ que mostró que la frecuencia de GNC positivos en pacientes con micrometástasis fue significativamente menor que en pacientes con GC con macrometástasis (3% vs. 63%, respectivamente). El análisis de éste y otros estudios como el de Fournier et ál.,²⁹ es que la incidencia de metástasis en GNC en pacientes con micrometástasis, parece ser comparable con la tasa de GC falsos negativos.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio retrospectivo observamos que tanto la conducta quirúrgica como el tratamiento adyuvante posterior, no se modificaron en las pacientes con un ganglio axilar positivo, ya sea comprometido por micro- o macrometástasis. No observamos diferencias en la magnitud

de la linfadenectomía axilar realizada según el diagnóstico de micrometástasis, fuera en el acto quirúrgico primario o a posteriori.

La mínima carga tumoral que representa la presencia de micrometástasis en el ganglio centinela, podría ser considerada para justificar la omisión de la linfadenectomía. No existen aún suficientes evidencias para soportar esto último como conducta estándar.

REFERENCIAS

1. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Gross P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 143-9.
2. Roses DF, Brooks AD, Harris MN, Shapiro RL, Mitnick J. Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1999; 230: 194-201.
3. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on patient survey. *Cancer* 1998; 83: 1362-8.
4. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.
5. Veronesi U, Paganelli G, Viale G. A randomized comparison of sentinel of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-53.
6. Cserni G, Amendoeira I, Aopstolikas N, et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol* 2004; 57: 695-701.
7. Fisher ER, Palekar A, Rockette H, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No.4).V. Significance of axillary nodal micro- and macrometastases. *Cancer* 1972; 42: 2032-2038.
8. Black RB, Roberts MM, Steward HJ, et al. The search for occult metastases in breast cancer: does it add to established staging methods? *Aust NZ J Surg* 1980; 50: 574-579.
9. Rahusen FD, Meijer S, van Diest PJ, et al. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 2000; 231: 615-616.

10. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer –a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-946.
11. Noriaki W, Shigeru I. Clinical evidence of breast cancer micrometastasis in the era of sentinel node biopsy. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 24-32.
12. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-1867.
13. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-36.
14. Fan YG, Tan YY, Wu CT, et al. The effect of sentinel node tumor burden on non-sentinel node status and recurrence rates in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 705-11.
15. Liang WC, Sichel-Santanello BJ, Nims TA. Is a completion axillary dissection indicated for micrometastases in the sentinel lymph node? *Am J Surg* 2001; 182: 365-368.
16. Mignotte H, Treilleux I, Faure C, et al. Axillary lymph-node dissection for positive sentinel nodes in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 623-26.
17. Fischer B, Gebhardt MC. The evolution of breast cancer surgery: past, present and future. *Semin Oncol* 1978; 5: 385-94.
18. Fischer B, Fischer ER, Rockette H, Redmond C. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol Nr.4). V. Significance of axillary nodal micro- and macrometastases. *Cancer* 1978; 42(4): 2032-38.
19. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990; 335: 1565-68.
20. Reed W, Bohler PJ, Sandstand B, et al. Occult micrometastases in axillary lymph nodes as a predictor of survival in node-negative breast carcinoma with long term follow-up. *Breast J* 2004; 10(3): 174-80.
21. Cote R, Peterson H, Chaiwun B, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. *Lancet* 1999; 354: 896-900.
22. Sakorafas GH, Geraghty J, Pavlakakis G. The clinical significance of axillary lymph node micrometastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 807-16.
23. Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The prognostic significance of micrometastases in cancer: A SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (12): 3378-84.
24. Tjan-Heijen VCG, Bult P, de Widt-Levert LM, et al. Micrometastases in axillary lymph nodes: an increasing classification and treatment dilemma in breast cancer due to the introduction of the sentinel lymph node procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 70: 81-88.
25. Langer I, Marti WR, Guller U, et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases. *Ann Surg* 2005; 241: 152-58.
26. Guenther JM, Hansen NM, Giuliano AE, et al. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg* 2003; 138: 52-56.
27. Fant JS, Grant MD, Knox SM, Livingston SA. Preliminary outcome analysis in patients with breast cancer and a positive sentinel node who declined axillary dissection. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 126-30.
28. Rutledge H, Davis J, Chui R, Cibull M, Brill Y, Mc Garth P. Sentinel node micrometastases in breast carcinoma may not be an indication for complete axillary dissection. *Mod Pathol* 2005; 18 (6): 762-768.
29. Fournier K, Schiller A, Perry RR, Laronga C. Micrometastases in the sentinel lymph node of breast cancer does no mandate completion axillary dissection. *Ann Surg* 2004; 239 (6): 859-863 - discussion 863-865.

DEBATE

Dr. Dávalos Michel: Es loable siempre hacer una investigación sobre métodos nuevos o conductas nuevas, sobre qué se hace con las micrometástasis. Primero, creo que con 13 casos no se puede llegar a ninguna conclusión, se necesitan más casos para tomar una conducta. Segundo, se acepta un falso negativo de un 5% para tomar una conducta y llevarla a cabo. La literatura dice que el 80% es el único, quiere decir que hay un 20% que está comprometido. Creo que un 20% es una tasa alta como para decir que generalmente no se debe hacer linfadenectomía. En ese sentido la literatura está de acuerdo cuando son tumores aislados; cuando son micrometástasis la cosa no es así. Hasta ahora se debe hacer linfadenectomía, salvo en algunos casos donde el tamaño tumoral sea pequeño, no haya invasión linfovascular, receptores hormonales, etc. Creo que eso es lo que dice la literatura general, y con una casuística mucho más amplia. Entonces, creo que no se debe decir "no hay que hacer", porque hay un 20% y es

alto para decir que no se debe hacer linfadenectomía.

Otra cosa (no sé en el servicio donde ellos trabajan), el ganglio centinela se hace por citología; entonces, no sé como pueden hacer el diagnóstico de micrometástasis por congelación. Ahí decían que si la micrometástasis se detecta en el acto operatorio no hay que hacer linfadenectomía. No sé cómo hacen para diagnosticar la micrometástasis por congelación, es una cosa que a mí me llama la atención. En la práctica que yo hago, que es Sanatorio Mater Dei, el ganglio positivo es por impronta citológica. Si me dicen que es positivo, hacemos la linfadenectomía axilar. En el caso que dé positivo después, se toman en consideración una serie de factores para ver si se hace la linfadenectomía. Ese es mi punto de vista.

Dr. Allemand: Doctora, quiere aclarar alguno de los puntos que dijo el Dr. Dávalos Michel.

Dra. Maletti: El Dr. Castaño va a aclarar los puntos.

Dr. Castaño: Me voy a tomar la atribución de responder la pregunta del Dr. Dávalos Michel. Nosotros hacemos congelación de centinela, no hacemos impronta citológica; eso con respecto a la segunda pregunta. La primera pregunta o la primera observación, lo que usted dijo es absolutamente válido. La Dra. Maletti no dijo que la indicación ante la micrometástasis es no hacer la linfadenectomía; aclaró que la indicación, en principio por sugerencia de la literatura científica, es la linfadenectomía, pero cuidado, no nos embarquemos en demasía en eso. Lo que dijo el Doctor es muy cierto, el falso negativo del centinela es un 5%, con lo cual uno debería esperar en esas pacientes con centinela negativo, no menos de un 5% o 6% de recurrencia ganglionar, y eso no existe. O sea, la micrometástasis puede tener un 80%, como dijo el Doctor, pero la realidad dice en los trabajos científicos hasta el momento, que si bien en las micrometástasis sin linfadenectomía no tuvieron

mayor recurrencia que aquellos ganglios centinela negativos; es más, hay algunos trabajos que tienen menos. De cualquier manera coincidimos con el Dr. Dávalos Michel que hoy por hoy todavía la indicación es la micrometástasis; pero también es cierto ¿qué micrometástasis? ¿Es lo mismo la micrometástasis en un centinela cuando sacamos un sólo ganglio o es lo mismo una micrometástasis cuando sacamos 4 o 5 ganglios centinela y tenemos uno con micrometástasis? Probablemente tenemos que empezar a hacer una disquisición en cada caso en especial. Pero claramente coincido con usted que la indicación hoy, internacionalmente, es la linfadenectomía. No hablemos ahora del ACOSOG porque dice que hay que ir más lejos con el tema.

Dr. Allemand: Dr. Castaño, recién decía que no es lo mismo una micrometástasis en un ganglio centinela que en 5 ganglios; también es cierto que no sabemos si esos son 5 ganglios centinela; y eso no es un *follow sampling* que hacían los ingleses hace 20 años. Creo que eso no es tan así.

Dr. Castaño: Es una muestra de validación diferente.

Dr. Allemand: Lo que quiero comentar, para hacer referencia al trabajo, es que las pacientes, casi en su totalidad, recibieron tratamiento adyuvante. Fíjense que todas reciben tratamiento adyuvante con la droga de mayor agresividad, que es hoy el uso de la adriamicina y seguramente paclitaxel; no hay otra combinación para estas pacientes. Desde el punto de vista de la indicación del tratamiento adyuvante, tomando en cuenta que la enfermedad no es la de Halsted ni es la de Fisher, ¿cambia en algo el tratamiento adyuvante que le hacemos a las pacientes, sabiendo cuantos ganglios estén comprometidos, cuando el evento de la recaída axilar es un evento muy poco frecuente? Diría que los eventos que vemos en nuestra especialidad, aun en pacientes sin linfadenectomía, no cambia el tratamiento adyuvante. Lo que no sabemos realmente, porque todavía no está cerrado, es si

cambia la sobrevida a los 20 o 25 años por persistencia de enfermedad axilar, eso no lo sabemos. Pero lo cierto es que no cambia la indicación de tratamiento adyuvante así tenga uno,

dos, tres ganglios o ninguno. Todas reciben adriamicina y taxol; no es que reciben CMF o un plan de menor agresividad, todas van a protocolos iguales.