

ROL DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* Y EN EL MICROINVASOR: EXPERIENCIA DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA ALEXANDER FLEMING

María Mercedes Maino,* Verónica Fabiano,* Martín Loza,* Carmen Pupareli,* Victoria Costanzo,* Lucila Salazar, Mora Amat,* Daniel Mysler,* Federico Coló,* José Loza,* Reinaldo Chacón*

RESUMEN

Objetivos

Determinar la incidencia de ganglio centinela (GC) positivo en pacientes con Carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y microinvasor (T1mic); y describir las características clinicopatológicas de los mismos en relación con el compromiso axilar.

Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo en 46 pacientes con diagnóstico de CDIS y en 88 pacientes con T1mic a las cuales se les realizó la biopsia del ganglio centinela (BGC), en el período comprendido entre marzo de 1999 y octubre de 2013. Para el análisis estadístico, se utilizó el programa SPSS 17.0.

Resultados

Una paciente de 46 (2,1%) con CDIS presentó una micrometástasis en el estudio diferido. No se completó la linfadenectomía axilar (LA). En 4 de las 88 pacientes (4,5%) con T1mic, el GC fue positivo (2 micrometástasis y 2 macrometástasis). A este grupo se le efectuó linfadenectomía axilar (LA);

* Instituto de Oncología Alexander Fleming.

Correo electrónico de contacto: mercedes.maino@gmail.com

una paciente presentó un ganglio positivo (micrometástasis) en los ganglios no centinela (GNC).

Cuatro pacientes (4,5%) con T1mic presentaron recidiva en la mama y una (1,1%) a distancia. No hubo recurrencias en la paciente con CDIS. En todos estos casos, el GC había sido negativo.

Conclusiones

Nuestros resultados son coincidentes con los de la literatura mundial. Actualmente, en el CDIS, no indicamos la BGC, excepto en CDIS extensos, sospecha de invasión en biopsias con aguja gruesa o cuando la paciente debe ser sometida a una mastectomía. A pacientes con T1mic les realizamos la BGC.

Palabras clave

CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*. CARCINOMA MICROINVASOR. BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA.

SUMMARY

Objectives

To determinate the incidence of sentinel lymph node (SLN) metastases in patients with ductal carcinoma *in situ* (DCIS) and microinvasive breast cancer (T1mic), and to describe the clinical and pathologic characteristics that could be related to axillary involvement.

Materials and method

We retrospectively identified 46 patients with DCIS and 88 patients with T1mic, who underwent SLN biopsy between March 1999 and October 2013 at our Institution. Statistical analysis was performed with SPSS 17.0.

Results

One patient of 46 (2.1%) with DCIS had a micrometastasis in SLN. We do not complete axillary lymph node dissection (ALND). There were 4 cases (4.5%) of SLN metastasis in patients with T1mic, 2 macrometastasis and 2 micrometastasis, and all of them underwent ALND, with an additional micrometastasis in one non sentinel node in one patient.

The incidence of local recurrences in T1mic was 4/88 (4.5%) and distant recurrence 1/88 (1,1%). There were not recurrences in DCIS. In all of these cases, SLN was previously negative.

Conclusions

Our results are similar to the international literature. Currently, we do not indicate SLN biopsy to DCIS, except in extensive DCIS, microinvasive suspicion in core needle biopsy, or patients who will undergo a mastectomy. In patients with T1mic we performed the SLN biopsy.

Key words

DUCTAL CARCINOMA *IN SITU*. MICROINVASIVE BREAST CANCER. SENTINEL LYMPH NODE.

INTRODUCCIÓN

El CDIS se define como una entidad patológica compleja y heterogénea, en la cual células epiteliales malignas se originan y proliferan dentro de la luz de los conductos mamarios sin invadir el estroma circundante. Es considerada una lesión precursora del cáncer invasor de la mama. Hasta 1980, el CDIS representaba menos del 1% de todos los casos de cáncer de mama. Con el incremento del uso de la mamografía, actualmente representa entre el 15% y el 25% de todos los cánceres de mama femeninos en los EEUU.⁽¹⁾

El T1mic –según la definición de la American Joint Committee on Cancer, (1997)– es aquel carcinoma en el cual las células tumorales se extienden más allá de la membrana basal invadiendo el estroma mamario adyacente hasta 1 mm. Estos focos de células invasivas usualmente se observan en el contexto de un CDIS. La incidencia sigue siendo infrecuente: representa el 0,7-2,4% de los cánceres de mama.⁽²⁾

El CDIS es una lesión preinvasora; como tal, no tiene el potencial para diseminarse a los ganglios linfáticos regionales, y no estaría indicada la investigación de los ganglios axilares. Sin embargo, en casos seleccionados, se sugiere realizar la investigación axilar por medio de la BGC. La misma

debe llevarse a cabo en las siguientes situaciones: cuando se realiza una mastectomía; en tumores palpables; en lesiones extensas (mayores de 3 cm); o cuando hay sospecha de microinvasión.⁽³⁾

La tasa de GC positivo en pacientes con CDIS puro es baja, aproximadamente 2-13%.^(4,5,6,7,8) El uso rutinario de la BGC ha sido motivo de debate debido a que, en algunos estudios, la tasa de positividad ha sido menor al 3%.^(4,6) Muchos investigadores consideran que, en determinadas situaciones, existen pacientes de alto riesgo de enfermedad microinvasora, las que, consecuentemente, se beneficiarían con el uso de la BGC.^(4,5,9,10,11,12)

Se sabe que el pronóstico del T1mic es intermedio entre el CDIS puro y el T1a,⁽¹⁾ y se ha reportado una incidencia de metástasis axilares en el T1mic en un rango entre 2 y 29%.^(2,5,10,11,12,14,15,16,17) Esta amplia variación ha llevado a numerosos autores a recomendar rutinariamente la BGC en todos los pacientes con T1mic, pero pocos estudios reportan un largo tiempo de seguimiento, y la historia natural de pacientes con T1mic y GC positivo no está clara.^(5, 11,12,17,18,19)

En conclusión, la bibliografía sobre el rol de la evaluación axilar rutinaria del CDIS y del T1mic es controversial.^(2,9,18,23) Este trabajo muestra nuestra experiencia en el uso de la BGC en este grupo de pacientes.

OBJETIVOS

El objetivo primario es determinar la incidencia de GC positivo en pacientes con CDIS y T1mic, y, secundariamente, describir las características clinicopatológicas de los mismos en relación con el compromiso axilar.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los pacientes aceptaron y firmaron el consentimiento informado del Instituto Alexander Fleming en el momento de la apertura de la historia clínica.

Los datos del estudio serán tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido solo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (Ley de Habeas Data).⁽²²⁾

MATERIAL Y MÉTODO

De la base de datos prospectiva del Centro Mamario del Instituto Alexander Fleming, seleccionamos pacientes con diagnóstico de CDIS y de T1mic operadas durante el período comprendido entre marzo de 1999 y octubre de 2013. Posteriormente, realizamos una revisión de la historia clínica y del resultado histopatológico de las biopsias de cada una de estas pacientes. Aquellas que cumplían con todos los criterios de inclusión y exclusión ingresaron al estudio. En estas pacientes, se realizó un análisis retrospectivo de las distintas variables a evaluar.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con CDIS o T1mic como tumor primario, uni o bilaterales, a las que se les efectuó la BGC. Se excluyeron aquellas pacientes que realizaron quimioterapia primaria o neoadyuvante y aquellas con un tiempo medio de seguimiento menor a 12 meses.

Técnica de mapeo linfático

Para la identificación del GC, se utilizaron en todas las pacientes los tres métodos de identificación:

1. Linfocentellografía convencional preoperatoria
2. Exploración intraoperatoria con sonda de detección manual
3. Colorantes vitales (azul patente)

Entre 2 y 24 horas previas a la cirugía, se inyecta 1 a 3 ml de gelatina de colágeno bovino (Linfofast[®]) o albúmina coloidal conteniendo 0,2 a 3 mCi (7,4 a 111,0 MBq) de Tc 99. Se realizó linfocentellografía a todas las pacientes. En el acto quirúrgico, se inyectó 1 a 3 ml de azul patente al 1-3%. Para la inyección de los identificadores, se utilizó la vía sub o peri areolar.

Durante este tiempo, los grupos ganglionares (axilar, mamaria interna, infra y supraclavicular), además del área hepática y el sitio de inyección, fueron escaneados con sonda manual detectora de emisión gamma (Nuclearlab[®] Navigator[®]) para identificar áreas con actividad aumentada.

Los focos emisores fuera de la axila no se sometieron a biopsia rutinariamente.

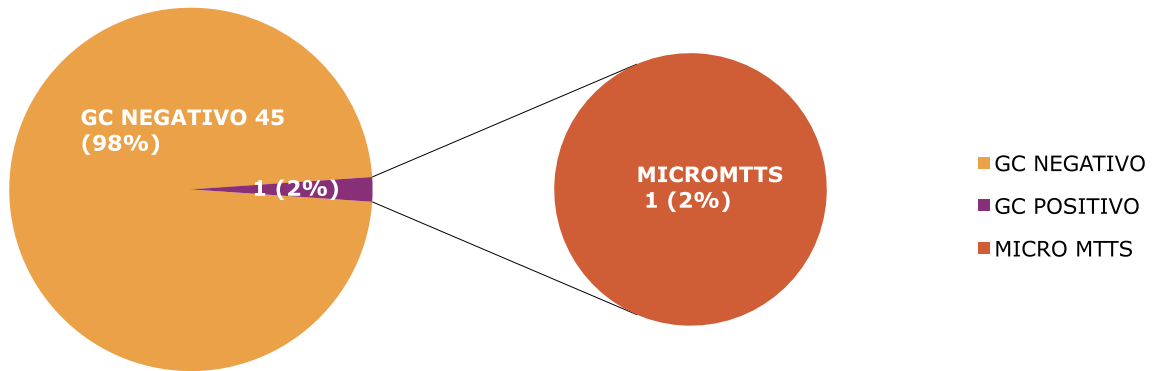
Se consideró como GC a todo ganglio teñido de azul, con radioactividad aumentada, con aferentes linfáticos azules, y a aquellos sospechosos a la exploración digital.

Estudio anatomopatológico

Durante el acto operatorio, los GC se seccionaron en su totalidad, en cortes paralelos cada 2 mm perpendiculares al eje mayor, 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.

Para el estudio diferido de los GC que resultaron negativos o con compromiso tumoral de bajo

Figura 1. Compromiso de GC en pacientes con T1mic



volumen en el intraoperatorio, se los incluyó en su totalidad en tacos de parafina, realizándose cortes semiseriados de cada uno de los tacos, con secciones histológicas a intervalos de aproximadamente 5 micrones, coloreándose con hematoxilina-eosina (H&E), y un corte adicional para el estudio inmunohistoquímico, con marcación para citoqueratinas.

Se consideró macrometástasis al volumen tumoral mayor a 2 mm (pN1), micrometástasis al volumen entre 0,2 y 2 mm (pNm_{ic}) y células tumorales aisladas (CTA) cuando la carga tumoral fue menor a 0,2 mm (pNoi+) –de acuerdo con la clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2002–. A partir de 2009, con la nueva clasificación del AJCC, se incorporó a la definición de micrometástasis un volumen tumoral mayor a 200 células y a la definición de células tumorales aisladas un volumen menor a 200 células.

Si el GC no fue identificado o se consideró positivo en el estudio anatomopatológico intraoperatorio, se completó la LA (Niveles I y II) en el mismo acto quirúrgico.

Si el GC fue positivo en el estudio anatomopatológico diferido, la LA se completó en un segundo tiempo, excepto en pacientes con CTA. A partir de 2011, tampoco realizamos LA en micrometástasis.^(23,24,25)

Para el análisis estadístico, se utilizó el progra-

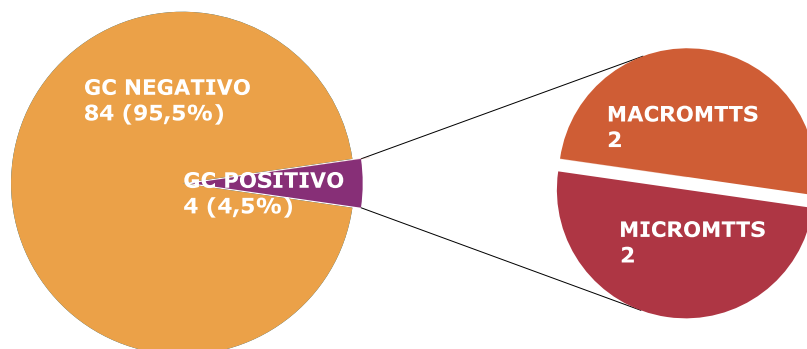
ma SPSS 17.0. Se consideró valor estadísticamente significativo $p < 0.05$.

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre marzo de 1999 y octubre de 2013, fueron tratadas quirúrgicamente en el Instituto Oncológico Alexander Fleming 1.759 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. En el estudio se incluyó a 134 pacientes (7,6%): 46 (34,3%) CDIS y 88 (65,7%) T1mic. La edad media para el CDIS fue de 49,6 años (Rango intercuartil: RI 32-75) y para el T1mic de 52,9 años (RI 34-80).

El GC fue positivo en 4/88 pacientes (4,5%) con T1mic: 2 fueron identificadas en el estudio intraoperatorio –1 micrometástasis y 1 macrometástasis– e igual número en el estudio diferido (Figura 1). Todas fueron sometidas a LA y solamente una paciente presentó una micrometástasis en 1/9 GNC. De las 46 pacientes con CDIS, solamente 1 (2,1%) presentó una micrometástasis en el estudio diferido; no se le efectuó LA (Figura 2).

Se evaluaron las características clínicopatológicas que se describen en la Tabla I. La mayoría de los tumores eran no palpables (CDIS: 37 pacientes –80,4%– y T1mic: 73 pacientes –83%–) y receptores hormonales positivos.

Figura 2. Compromiso de GC en pacientes con CDIS**Tabla I.** Características clinicopatológicas según estadio

	TIS N: 46 (%)	MIC N: 88 (%)	p		TIS N: 46 (%)	MIC N: 88 (%)	p
Menopausia				RP			
No	26 (56,5)	39 (44,3)	0,13	Negativos	9 (19,6)	27 (31)	0,2
Sí	19 (41,3)	49 (55,7)		Positivos	37 (80,4)	61 (69)	
Hombre	1 (2,2)	-		Multifocal			
Palpable				No	28 (60,9)	59 (67)	0,5
No	37 (80,4)	73 (83)	0,7	Sí	18 (39,1)	29 (33)	
Sí	9 (19,6)	15 (17)		TIS_Extenso			
Histología				No	19 (41)	58 (65,9)	0,03
Ductal	45 (97,8)	73 (83)	0,16	Sí	25 (54,5)	27 (30,7)	
Lobulillar	-	3 (3,4)		No disponible	2 (4,5)	3 (3,4)	
Clásico Papilar	1 (2,2)	7 (8)		Tipo_TIS			
Mucinoso	-	2 (2,3)		No comedo	34 (74)	57 (64,8)	0,1
Tubular	-	3 (3,4)		Comedo	6 (13)	21 (23,9)	
Grado Histológico				No disponible	6 (13)	10 (11,3)	
I	11 (23,9)	27 (30,7)	0,11	Necrosis			
II	19 (41,3)	21 (23,9)		No	27 (58,7)	58 (65,9)	0,4
III	16 (34,8)	40 (45,5)		Sí	19 (41,3)	30 (34,1)	
RE				ILV			
Negativos	5 (10,9)	25 (28,5)	0,05	No	46 (100)	86 (97,7)	0,3
Positivos	41 (89,1)	63 (71,5)		Sí	-	2 (2,3)	

Tabla II. Diagnóstico por imágenes según estadio

	CDIS N: 46 (%)	MIC N: 88
Mamografía		
Microcalcificaciones	36 (78,3)	64 (72,7)
Nódulo	4 (8,7)	8 (9,1)
Distorsión	1 (2,2)	8 (9,1)
Distorsión +Micro	2 (4,3)	2 (2,3)
No disponible	3 (6,5)	3 (3,4)
Normal	-	3 (3,4)
Ecografía		
Nódulo	7 (15,2)	2 (2,3)
Normal	35 (76,1)	62 (70,5)
No disponible	4 (8,7)	5 (5,6)
RMN		
Nódulo	1 (2,2)	1 (1,1)
Realce s/efecto masa	3 (6,5)	3 (3,4)
Normal	1 (2,2)	1 (1,1)
No realizada	41 (89,1)	83 (94,4)

Tabla III. Tratamiento según estadio

	CDIS N: 46 (%)	T1mic N: 88 (%)
Cirugía		
Tumorectomía	16 (34,8)	63 (71,5)
Mastectomía	9 (19,6)	7 (8)
Mastectomía con reconstrucción	21 (45,7)	18 (20,5)
RT		
No	30 (65,2)	26 (29,5)
Post CC	16 (34,8)	62 (70,5)
Tratamiento sistémico		
No	9 (19,6)	25 (28,4)
HT	35 (76,1)	57 (64,8)
QMT	-	2 (2,3)
HT+ QMT	2 (4,3)	3 (3,4)
No disponible	-	1 (1,1)

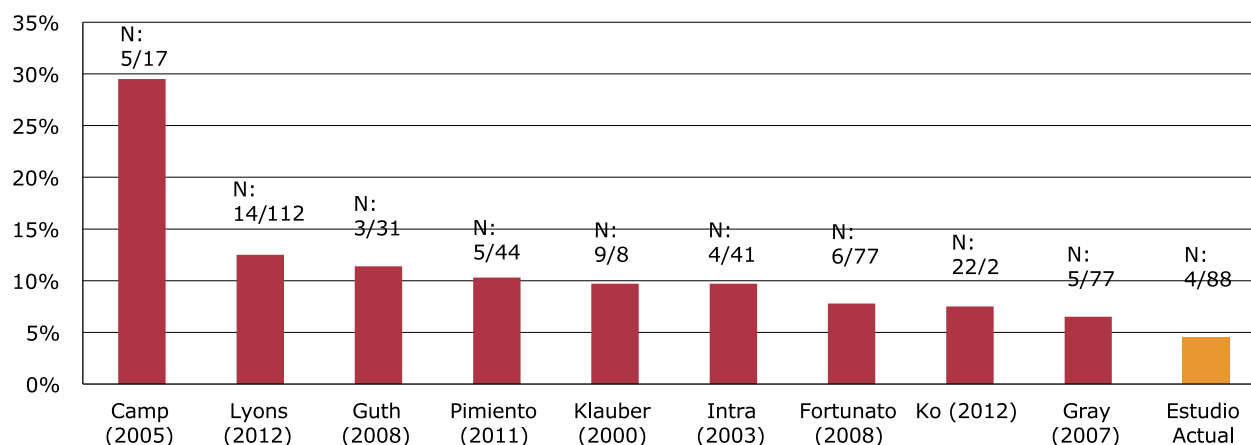
Para ambos grupos de pacientes, las microcalcificaciones detectadas por mamografía fueron el signo imagenológico más frecuente: en el 78,3% (36) de las pacientes con CDIS y en el 72,7% (64) de las pacientes con T1mic (Tabla II).

Se analizaron factores predictivos de metástasis en GC, a saber: edad, grado histológico, comedocarcinoma, CDIS extenso, necrosis, invasión linfovascular y multifocalidad. De las pacientes con compromiso del GC: 4 de 5 presentaban CDIS no comedocarcinoma, extenso, multifocal, sin invasión linfovascular; y 3 de 5 sin necrosis y tumor no palpable.

El tratamiento según estadio se observa en la Tabla III. De las pacientes con T1mic, 63 fueron sometidas a tumorectomía (71,5%); a 30 pacientes con CDIS (65,3%) se les practicó una mastectomía, 9 sin reconstrucción (19,6%) y 21 con reconstrucción inmediata (45,7%). Al total de las pacientes sometidas a tumorectomía se les aplicó radioterapia posoperatoria, excepto 1 paciente con T1mic. El 70,5% (62)

de las pacientes con T1mic y el 80,4% (37) de las pacientes con CDIS recibieron tratamiento sistémico adyuvante. Todas las que presentaron compromiso del GC recibieron tratamiento sistémico adyuvante. De las pacientes con T1mic, 3 de 4 recibieron hormonoterapia y quimioterapia, 1 paciente solamente hormonoterapia y 1 de las 4 pacientes recibió radioterapia post cirugía conservadora de la mama, ya que al resto se le efectuó una mastectomía. La paciente con CDIS mastectomizada recibió hormonoterapia y quimioterapia.

El tiempo medio de seguimiento fue de 46 meses (RI: 12-142) para las pacientes con CDIS y de 58 meses (RI: 12-163) para los casos de T1mic. Durante ese período, se detectaron 4 recidivas locales (4,5%) y 1 a distancia (1,1%) en el T1mic, y ninguna recidiva local ni a distancia en el CDIS. Todas las recidivas fueron en la mama y la recidiva a distancia fue ósea (lumbar y esternal). En todos estos casos, el GC había sido negativo.

Figura 3. Compromiso del GC en T1mic publicados en la bibliografía**Tabla IV.** Estudios seleccionados de pacientes con cáncer de mama estadio T1mic a las cuales se les realizó BGC

Autor	Año	Mtts Axilares(%)	Micrometástasis
Klauber-DeMore ⁽⁵⁾	2000	3/31 (10)	2/3
Intra ⁽¹⁷⁾	2003	4/41 (9)	1/2
Camp ⁽¹²⁾	2005	5/17 (29)	1/5
Gray ⁽¹⁰⁾	2007	5/77 (6)	4/5
Guth ⁽¹¹⁾	2008	5/44 (10)	2/5
Fortunato ⁽¹⁶⁾	2008	6/77 (8)	ND
Pimiento ⁽¹⁴⁾	2011	9/87 (10)	5/9
Ko ⁽¹⁵⁾	2012	22/293 (7,5)	18/22
Lyons ⁽²⁾	2012	14/112 (12)	11/14
Estudio actual	2014	4/88 (4,5)	2/4

DISCUSIÓN

Muchos estudios han reportado una incidencia de metástasis axilares en el T1mic en un rango entre 2-29% (Figura 3); sin embargo, la mayoría son micrometástasis o CTA (Tabla IV). Más aún, se ha demostrado que el riesgo de metástasis en los GNC en la LA es prácticamente no significativo.^(9,18,20)9,18,20)

En nuestra serie, 4 pacientes (4,5%) con T1mic tuvieron GC positivo, 2 micrometástasis y 2 macrometástasis. Todas ellas fueron sometidas a LA, y solamente una paciente presentó una micrometástasis en 1/9 GNC. De las 46 pacientes con CDIS, una sola (2,1%) tuvo una micrometástasis en el GC y no se le efectuó LA.

Según diferentes autores, se han relacionado factores predictivos de metástasis en GC, como la edad, grado histológico, comedocarcinoma, CDIS extenso, necrosis, masa palpable, invasión linfocascular y multifocalidad.^(4,9,11,15,16,19,26,27,28) En nuestro análisis, la mayoría de las pacientes presentaba CDIS extenso, multifocal, no comedocarcinoma, sin necrosis, sin invasión linfocascular, sin una diferencia significativa. Sin embargo, por el bajo número de pacientes con compromiso del GC, no se pueden sacar conclusiones al respecto.

Estudios previos han reportado una tasa de metástasis a distancia del 0-0,3% para pacientes con CDIS y T1mic.^(4,7,20) En nuestro estudio, 1 de las 134 pacientes estudiadas con CDIS y T1mic (0,74%) presentó metástasis a distancia.

Es sabido que la disección axilar rutinaria en el CDIS con GC positivo no está recomendada. Sin embargo, ¿está indicada la LA en pacientes con T1mic y macrometástasis en el GC? De nuestras 88 pacientes, 2 presentaron macrometástasis y a ambas se les realizó LA. Solamente en 1 paciente se detectó compromiso en 1 GNC. Recientemente, el ACOSOG Z0011 ha replanteado el rol de la LA para GC positivo en pacientes con carcinoma de mama invasivo T1-2, tratadas con cirugía conservadora y radioterapia de la mama, y recibiendo tratamiento sistémico adyuvante.⁽²⁹⁾ En Z0011, 813 pacientes con T1-2 GC positivos detectados por H&E fueron randomizadas a LA vs no LA. Comparando ambas ramas, con un tiempo medio de seguimiento de 6,3 años, no obtuvieron diferencias en recurrencia local (4,1 vs 2,8%), recurrencia axilar (0,5 vs 0,9%), sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global, aun cuando identificaron un 27% de pacientes con GNC positivos en la LA. Desde el Z0011, podríamos inferir que el beneficio de la disección axilar en el T1mic con 1-2 macrometástasis en el GC no es significativa.

¿Es el GC positivo un factor predictivo de riesgo de recurrencia en el CDIS y el T1mic? Murphy *et al* han observado en 322 pacientes con CDIS y T1mic, con

un seguimiento de 48 meses, una tasa de recurrencia local del 4% y una tasa del 0,3% de recurrencia a distancia, en pacientes con GC negativo; concluyen que el T1mic es una lesión de bajo riesgo.⁽¹⁸⁾ Similares resultados hemos obtenido en nuestro trabajo, con un tiempo medio de seguimiento de 58 meses: observamos una tasa de recurrencia local del 4,5 % y de recurrencia a distancia del 1,1%.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones: en primer lugar, el bajo número de pacientes con compromiso axilar (4 pacientes en el T1mic y 1 paciente en el CDIS); en segundo lugar, se trata de un estudio retrospectivo. Por ello, no podemos sacar conclusiones con respecto al pronóstico y beneficio terapéutico de la identificación de GC en el CDIS y T1mic. Se requieren futuros estudios para obtener conclusiones definitivas al respecto.

CONCLUSIONES

La realización de BGC en pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS y T1mic sigue siendo controversial. En la actualidad, se recomienda la BGC tanto para el T1mic como para el CDIS que cumplan los criterios anteriormente descritos,⁽³⁾ debido a la incapacidad de discernir qué pacientes pueden no requerir la BGC.

REFERENCIAS

1. Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD *et al*. Recent trends in breast cancer among younger women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1643-1648.
2. Lyons J, Stempel M, Van Zee K *et al*. Axillary Node Staging for Microinvasive Breast Cancer: Is It Justified? *Ann Surg Oncol* 2012, 19: 3416-3421.
3. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cáncer de Mama: Pautas para el manejo del Carcinoma Ductal "in situ" de Mama, 2009.

4. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ *et al.* Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (CDIS): why map CDIS? *Am Surg* 2001; 67 (6): 513-21.
5. Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L *et al.* Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high risk ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2000; 7 (9): 636-42.
6. Pendas S, Dauway E, Giuliano R *et al.* Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7 (1): 15-20.
7. Wilkie C, White L, Dupont E *et al.* An update of sentinel lymph node mapping in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Surg* 2005; 190 (4): 563-6.
8. Min Yi, Krishnamurthy S, Kuerer H *et al.* Role of primary tumor characteristics in predicting positive sentinel lymph nodes in patients with ductal carcinoma in situ or microinvasive breast cancer. *Am J Surg* 2008; 196: 81-87.
9. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P *et al.* Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European Institute of Oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg* 2008; 247: 315-9.
10. Gray R, Mulheron B, Pockaj B *et al.* The optimal management of the axillae of patients with microinvasive breast cancer in the sentinel lymph node era. *Am J Surg* 2007; 194: 845-849.
11. Guth A, Mercado C, Roses D *et al.* Microinvasive Breast Cancer and the Role of Sentinel Node Biopsy: An Institution Experience and Review of the literatura. *Breast J* 2008; 14: 335-9.
12. Camp R, Freezor R, Kasraeian A *et al.* Sentinel lymph node biopsy for ductal carcinoma in situ: an evolving approach at the University of Florida. *Breast J* 2005; 11: 394-7.
13. Núñez De Pierro AR, Allemand DH. Estudio Comparativo de una Serie de Carcinomas Microinvasores con una Serie de CDIS y otra de pT1a. *Rev Arg Mast* 2006; 25: 88.
14. Pimiento J, Lee C, Esposito N *et al.* Role of axillary Staging in women diagnosed with ductal carcinoma in situ with microinvasion. *J Clin Pract* 2011; 7: 309-13.
15. Ko BS, Lim WS, Kim HJ *et al.* Risk Factor for Axillary Lymph Node Metastases in Microinvasive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 212-216.
16. Fortunato L, Santoni M, Drago S *et al.* Sentinel lymph node biopsy in women with pT1a or "microinvasive" breast cancer. *Breast* 2008; 17: 395-400.
17. Intra M, Zurrida S, Maffini F *et al.* Sentinel lymph node metástasis in microinvasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1160-5.
18. Moore KH, Sweeney KJ, Wilson ME *et al.* Outcomes for women with ductal carcinoma in situ and a positive sentinel node: a multi-institutional audit. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2911-7.
19. Wasserberg N, Morgenstern S, Schachter J *et al.* Risk factors for lymph node metastases in breast ductal carcinoma in situ with minimal invasive component. *Arch Surg* 2002; 137: 1249-52.
20. Murphy CD, Jones JL, Javid SH *et al.* Do sentinel node micrometastases predict recurrence risk in ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion? *Am J Surg* 2008; 196: 566-8.
21. Meretoja T, Heikkila P, Salmenkivi K *et al.* Outcome of patients with Ductal Carcinoma In Situ and Sentinel Node Biopsy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2345-2351.
22. Ley Nacional 25.326: Ley de Protección de los Datos Personales. Sancionada por el Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina reunidos en Congreso; octubre 4 de 2000.

23. Loza J, Coló F, Galich M *et al.* Biopsia del ganglio centinela negativo sin linfadenectomía axilar posterior en pacientes con cáncer de mama. Estudio Observacional Prospectivo. *Rev Arg Mast* 2004; 23 (78): 26-36.
24. Loza M, Loza J, Coló F *et al.* Micrometástasis y células tumorales aisladas en ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama: Experiencia del Instituto Alexander Fleming. *Rev Arg Mast* 2011; 30 (106): 26-36.
25. Fabiano V, Loza M, Amat M *et al.* Biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama multicéntrico. Experiencia del Instituto Alexander Fleming. *Rev Arg Mastol* 2012; 31 (112): 221-229.
26. De Mascarel I, MacGrogan G, Mathoulin-Pelissier S *et al.* Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: a definition supported by long term study of 1248 serially sectioned ductal carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2134-42.
27. Beccar Varela E, Mc Lean I, Mosto J *et al.* Ganglio centinela positivo en pacientes con cáncer de mama: Análisis de factores de riesgo para resultados positivos en el resto de la axila. Experiencia del centro mamario del Hospital Universitario Austral. *Rev Arg Mast* 2011; 30: 108.
28. Maffuz A, Barroso-Bravo S, Najera I *et al.* Tumor size as predictor of microinvasion, and axillary metastases in ductal carcinoma in situ. *J Exp Clin Cancer Res* 2006; 25: 223-7.
29. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P *et al.* Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252: 426-32.
31. Gojon H, Fawunmi D, Valachis A *et al.* Sentinel lymph node biopsy in patients with microinvasive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *EJSO* 2014; 40: 5-11.

32. Noblía C. Ganglio centinela en situaciones especiales. *Rev Arg Mast* 2013; 32:115.

DEBATE

Dr. Martín: La paciente con un carcinoma ductal *in situ* y un ganglio centinela con una micrometástasis, ¿debería recibir quimioterapia?

Dra. Maino: En realidad, está el estudio Mirror que habla de que las pacientes con micrometástasis y células tumorales aisladas que reciben quimioterapia tienen mejor sobrevida libre de enfermedad que las pacientes que no la reciben.

Dr. Martín: Carcinomas invasores...

Dr. Elizalde: Sí, es para invasores. Yo personalmente creo que no corresponde.

Dr. Martín: Por eso yo pregunto; yo creo que no le haría. Si realmente es *un in situ*... Se le hizo ganglio centinela porque era un carcinoma extenso, palpable, microdifuso; pero si en la seriada de la anatomía patológica dio *in situ*... ¿Y si hubiera dado un Tmic?...

Dr. Elizalde: Tampoco.

Dr. Martín: El Tmic puede tener invasión vascular...

Dr. Elizalde: A ver si coincidimos. Por definición, ningún carcinoma *in situ* debiera tener metástasis ganglionar. Es evidente que aquellos que tuvieron ganglio centinela positivo debieran tener un Tmic, o no hicieron todos los cortes porque son amarretes y no quisieron gastar. Si hay algo que rescatar es que las indicaciones de hacer ganglio centinela, mastectomía, el tamaño palpable, no son controvertidos. Creo que todos los que estamos acá seguimos en el mismo estándar.

Dr. Martín: Cuando ella pasó esa diapositiva que hablaba de Murphy, creo que decía que el ganglio centinela positivo en el Tmic y en el *in situ* no influía ya en la recurrencia local.

Dra. Maino: Claro, no era un factor predictivo de recurrencia local y a distancia. Porque de las trece pacientes que tuvieron compromiso, doce no habían tenido ganglio centinela positivo. En nuestro caso pasó lo mismo: las cuatro pacientes que recidivaron no tenían en realidad compromiso del ganglio centinela.

Dr. Elizalde: Recidivaron en mama, no recidivaron en axila. Clarísimo.

Dr. Martín: Está bien discutir el tema. Yo creo que no les haría quimioterapia y sí les haría radioterapia y hormonoterapia.

Dr. Funeston: Yo te quiero preguntar si a los Tmic invasores les determinaron HER2 y si les dio positivo –en general sobreexpresa–; a alguna paciente con HER2 positivo en un Tmic ustedes la trataron con Herceptin.

Dra. Maino: En realidad, se intentó evaluar en las pacientes. Había pacientes que tenían material y otras que no tenían material. Después, no se analizó en el estudio, porque, como no lo podíamos comparar entre *in situ* –porque no se iba a hacer en el *in situ*, entonces no se terminó evaluando. Había algunas pacientes que tenían HER2, pero había muchos pacientes de las que no disponíamos de resultados e iba a ser poco concluyente.

Dr. Elizalde: Creo que hoy con el tamaño tumoral de un Tmic, por más que sobreexpresa, no se hace tratamiento con trastuzumab.

Dra. Maino: Como fue una variable que se buscó inicialmente en el *in situ*, no lo consideramos; en cuanto al microinvasor, creo que teníamos menos de la mitad, porque había escaso material, y no se terminó de analizar. Pero lo que recuerdo es que, de los pocos que teníamos, ninguno era positivo. Sí fue una variable que inicialmente se consideró, pero se terminó no analizándola porque no podíamos compararla, porque no la íbamos a tener en cuenta en el *in situ*.

Dra. Fram: Primero, la determinación del HER2 en área microinvasora no está validada porque no da la cantidad de células para poder evaluarlo. Para poder habilitar hacer la terapéutica con trastuzumab, hoy en día, se considera 0,5 cm. Con una medida histológica menor, no estás avalado a tratarlo con trastuzumab. Se puede valorar para otros tipos de terapéutica, pero en los parámetros del Colegio Americano de Patólogos que se consideran hoy, una lesión se clasifica como microinvasora si es de 0.1 cm. No hay material como para graduarlo ni para evaluar; no es válida la medición que se realiza de HER2 en un tamaño tan pequeño, porque no da la cantidad de células: necesitás, por lo menos, una cantidad de 200, y generalmente en las microinvasiones no se da. Con respecto a los carcinomas *in situ* en los cuales aparecen micrometástasis –aunque a veces metástasis–, son lesiones tumorales en las que uno se queda tranquilo si trabaja con gente que hace el estudio de manera seriada y se incluye el material en su totalidad, que es lo que hay que hacer en estos casos en los que aparece una lesión microinvasora o intraductal con una micrometástasis. El material hay que estudiarlo el 100%, hacer cortes seriados y todo lo demás. Eso no quita que los que lo estudiamos de esa manera –pongo la mano en el pecho y hago *mea culpa*– alguna vez en nuestra casuística no hayamos tenido, por ejemplo, dos carcinomas intraductales de los que no pudimos demostrar nunca la invasión y que después presentaron metástasis y recidivas como carcinomas invasores.

Dr. Elizalde: Me comprometo a hablar con el Director del Fleming para que ponga unos pesos y haga unos estudios seriados.

Dra. Fram: Supongo que se hará. Pero cuando uno encuentra una microinvasión y cuando uno encuentra una micrometástasis, el material hay que estudiarlo en su totalidad.

Dr. Elizalde: ¿Cuántos cortes?

Dra. Fram: Muchos. Depende de la cirugía. Porque si tenés una pieza de tres por tres, son unos cuantos tacos, y si es de cinco por cinco, más aún.

Dr. Elizalde: Y unos cuantos pesos.

Dra. Fram: Obvio, unos cuantos pesos.

Dr. Lebrón: Me pareció escuchar que tuvieron un caso con metástasis a distancia ¿no?

Dra. Maino: Sí.

Dr. Lebrón: ¿Evaluaron si tenía ganglio centinela positivo?

Dra. Maino: No, había tenido ganglio centinela negativo.

Dr. Lebrón: Eso es lo que me llamó la atención.

Dra. Maino: Había sido una paciente que tenía un carcinoma papilar –que fue de los menos que teníamos, porque la mayoría de nuestras pacientes eran carcinomas ductales invasores–. Este era un carci-

noma papilar, y fue la única paciente que hizo una tumorectomía y por decisión no recibió radioterapia.

Dr. Lebrón: Igual, la radioterapia influye más en la recidiva local que en la metástasis.

Dra. Maino: Sí.

Dr. Lebrón: El número de mastectomías que tuvieron, si no me equivoco, me pareció un poco alto.

Dra. Maino: En los carcinomas ductales *in situ* sí, porque la mayoría eran extensos, el 65%.

Dr. Lebrón: ¿Tuvieron 65% de mastectomías?

Dra. Maino: En el *in situ* sí, no en el microinvasor. La mayoría fueron con reconstrucción.

Dr. Lebrón: El ganglio centinela positivo no implica mastectomía.

Dra. Maino: No, la conducta fue la mastectomía; entonces, la indicación era el centinela.