

## EL GANGLIO CENTINELA: UNA ACTUALIZACIÓN SOBRE EL SIGNIFICADO DE LAS MICROMETÁSTASIS Y SUBMICROMETÁSTASIS

ANTONIO ALEXANDRE CASTRO,<sup>(1)</sup> ELIZABETH DE CARVALHO ALVES,<sup>(1)</sup> ROBERTO ALFONSO ARCURI.<sup>(1, 2)\*</sup>

1) *Directores de O Aleph, Río de Janeiro, Brasil; 2) Médico Patólogo del Instituto Nacional de Câncer, Río de Janeiro, Brasil.*

Tanto el concepto de ganglio linfático o linfonodo centinela (LC) como su estudio intraoperatorio en pacientes con cáncer de mama se han difundido, en los últimos años, como el nuevo patrón para definir pronóstico y tratamiento.<sup>1</sup>

Como el LC es el primero que recibe el drenaje linfático de un tumor primario, el hecho de contener una metástasis indica que otros linfonodos regionales podrán también tenerlas. Si es negativo, probablemente los otros linfonodos regionales también lo serán.

Las micrometástasis fueron definidas por la UICC en 2002,<sup>2</sup> con criterios idénticos a los publicados en el mismo año por el *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, como lesiones metastásicas mayores que 0,2 mm y de hasta 2,0 mm en sus mayores dimensiones.

También se define como “células tumorales aisladas” (CTA) a la presencia de células tumorales individuales o en grupos de hasta 0,2 mm (200 µm) en su mayor dimensión, generalmente detectadas por inmunohistoquímica (IHQ) o por métodos moleculares, pero que también pueden ser comprobadas por la coloración de hematoxilina y eosina (H&E). Cabe recordar que la medida es de **hasta** 0,2 mm o **no mayor** que 0,2 mm.

Schwartz, Giuliano y Veronesi propusieron la nomenclatura de “submicrometástasis” para las CTA, identificándolas en tres grupos diferentes: hasta 10 células, de 11 y hasta 100 células y más de 100 células.<sup>3</sup> Estas CTA o submicrometástasis no exhiben evidencias de actividad metastásica, tales como proliferación o reacción estromal, ni penetración de capilares vasculares o linfáticos.

Los métodos morfológicos son los que utilizan cortes histopatológicos teñidos por H&E o por IHQ. Entre los métodos no morfológicos se cuentan la citometría de flujo y el análisis de DNA, considerados métodos alternativos a la IHQ y no sustitutivos ni superadores de ésta.

Las normas para la clasificación del ganglio centinela son:

- pNX (lc): el LC no puede ser evaluado
- pN0 (lc): el LC está libre de metástasis
- pN1 (lc): el LC tiene metástasis tumoral.

Las micrometástasis deben ser consideradas pN1mi y las células tumorales aisladas o submicrometástasis pN0, y serán codificadas del siguiente modo:

---

\* Dirección postal: O Aleph, Patología Cirúrgica, Citopatología e Inmunopatología, Rua Dezenove de Fevereiro 48, Botafogo, 22280-030 Rio de Janeiro, Brasil. Correo electrónico: arcuri@unisys.com.br

pN0	Ausencia de metástasis histológicas en linfonodos, no hubo estudios para detectar CTA
pN0 (i-)	Ausencia de metástasis histológicas en linfonodos y negativo para detección morfológica de CTA
pN0 (i+)	Ausencia de metástasis histológicas en linfonodos y positivo para detección morfológica de CTA
pN0 (mol-)	Ausencia de metástasis histológicas en linfonodos y negativo para detección no morfológica de CTA
pN0 (mol+)	Ausencia de metástasis histológicas en linfonodos y positivo para detección no morfológica de CTA.

En el caso del LC, la clasificación será la siguiente:

pN0 (lc)	Ausencia de metástasis histológicas en el LC, no hubo estudios para detectar CTA
pN0 (i-)(lc)	Ausencia de metástasis histológicas en el LC y negativo para detección morfológica de CTA
pN0 (i+)(lc)	Ausencia de metástasis histológicas en el LC y positivo para detección morfológica de CTA
pN0 (mol-)(lc)	Ausencia de metástasis histológicas en el LC y negativo para detección no morfológica de CTA
pN0 (mol+)(lc)	Ausencia de metástasis histológicas en el LC y positivo para detección no morfológica de CTA.

En 2001, Tjan-Heijnen y col. propusieron que la categoría de micrometástasis tuviera una subcategoría de pequeñas (o *small*) metástasis menores de 0,5 mm (500  $\mu$ m) o células tumorales aisladas que serían clasificadas como pN1amin (min: metástasis mínimas).<sup>4</sup>

Carter y col. atribuyen la presencia de pequeños grupos o de CTA en el LC al transporte mecánico de células tumorales y/o epitelio normal secundario a la manipulación quirúrgica o por aguja, hecho corroborado por la presencia constante de histiocitos con hemosiderina y de restos de eritrocitos.<sup>5</sup>

Las posiciones que relatamos hasta el momento ilustran la preocupación por separar las micrometástasis con significado biológico de compromiso del ganglio linfático de aquellas otras lesiones que todavía no tienen una clara explicación de su significado clínico ni de pronóstico y que deben ser consideradas N0.

Los conocimientos actuales indican que, a pesar del margen de error que existe, la condición del LC es indicativa de la situación axilar como un todo y, por consiguiente, de la necesidad o no de realizar la resección completa axilar. Se cree que además de indicar el *status* axilar, las micrometástasis indican un intervalo libre de enfermedad menor y una sobrevida general también menor.

En relación a la presencia de CTA o submicrometástasis en el LC, todavía no sabemos exactamente su significado clínico, y hay fuertes evidencias de que se trata de células en tránsito sin haber aún consenso sobre su valor pronóstico o predictivo.

La Conferencia de Consenso de 2001 en Filadelfia definió<sup>3</sup> –en su única referencia bibliográfica– que el examen anatomopatológico del LC debe atender a los requisitos establecidos por los propios patólogos en 1999:

- El LC debería ser cortado en rodajas de 2 mm de espesor máximo e incluido integralmente en parafina independientemente de su tamaño.
- Un único corte histopatológico de cada taco es suficiente para estudio. No hay datos suficientes para recomendar cortes seriados de rutina.
- En el estudio intraoperatorio del LC la evaluación macroscópica cuidadosa y la citoimpresión son preferibles al corte por congelación.
- La búsqueda de citoqueratinas de rutina en los LC histopatológicamente negativos no debería ser considerada como norma hasta que los estudios en curso determinen su significado clínico.<sup>6</sup>

Criterios semejantes fueron establecidos por Creager y Geisinger.<sup>7</sup> Estos autores afirman que es preferible la citoimpresión al corte por congelación en el estudio intraoperatorio. El mismo grupo estableció el valor de la citoimpresión en el estudio del LC y mostró una sensibilidad del 53%, una especificidad del 98%, un valor predictivo positivo de 94%, un valor predictivo negativo de 82% y una exactitud de 84%.<sup>8</sup> Debemos recordar también que la técnica citopatológica preconizada es la de impronta citológica o *imprint* y no la del raspado de la superficie de corte del LC.

La pregunta que Creager y Geisinger lanzan es la siguiente: ¿cuándo debería realizarse el vaciamento axilar completo? Ellos afirman que “hasta hoy no hay consenso y la decisión terapéutica depende de la institución. Algunas instituciones no estarían dispuestas a realizar un vaciamento axilar solamente si hay micrometástasis. Otras lo hacen con el objetivo de estadiar a toda paciente con cáncer de mama invasor. A pesar de que la evaluación intraoperatoria para detectar micrometástasis tiene baja sensibilidad, un número importante aún es reconocido por este método. ¿Significaría esto que las pacientes que tuvieron una disección axilar completa por micrometástasis exclusivas en el LC han recibido una cirugía innecesaria, inducida por la detección intraoperatoria de micrometástasis? Lamentablemente nosotros no tenemos la respuesta para esta pregunta y no es probable que sea elucidada en un futuro próximo.”<sup>7</sup>

En 2001, Ollila y Stitzenberg afirmaron que “son necesarios grandes estudios clínicos prospectivos para saber si las micrometástasis, especialmente aquéllas detectadas por IHQ, son clínicamente relevantes. Hasta que su verdadero significado clínico sea establecido, nosotros pensamos que el uso de citoqueratinas no debería ser una rutina que guíe la terapia clínica.”<sup>9</sup>

En el mismo año, Gray y col. observaron que estudios de gran porte han sugerido que las micrometástasis no detectadas en la rutina, sino en un examen más detallado, indicarían la existencia de un grupo de pacientes con peor pronóstico.<sup>10</sup>

Cohen y col. definieron en 2002 las llamadas metástasis ocultas: aquéllas identificadas exclusivamente por IHQ, e incluyeron en este concepto las micrometástasis (> 0,2 mm y hasta 2 mm), los grupos de células tumorales y las células tumorales aisladas. Afirmaron que todavía hay que determinar el significado pronóstico de encontrar grupos de células aisladas y del estudio por IHQ.<sup>11</sup>

Bade y col. identificaron cuatro características tumorales como factores independientes predictivos de metástasis axilares. Para bajo riesgo: la ausencia de invasión angiolinfática, una positividad para Ki67  $\leq$  18%, bajo grado tumoral (I ó II) y un tamaño tumoral de hasta 1 cm.<sup>12</sup>

Noguchi afirmó la incertidumbre sobre la relevancia pronóstica de las CTA y de las pequeñas micrometástasis. El autor cree que la disección axilar completa debería ser realizada siempre que haya micrometástasis, hasta que finalicen los protocolos en curso e indiquen si estos pacientes obtienen beneficios con esta conducta.<sup>13</sup>

Der Bakker y col. opinan que habiendo micrometástasis en el LC el compromiso de los otros linfonodos axilares se torna un hecho relativamente común, principalmente en T2-3 con grado tumoral 3, razón por la que sostienen que la disección axilar completa no debería ser abolida.<sup>14</sup>

Giuliano y col., en los casos de carcinoma lobular, consideran como datos significativos para el compromiso del LC que el tumor sea palpable, de gran tamaño y con invasión angiolinfática.<sup>15</sup>

Mignotte y col. fueron incapaces de aislar un grupo preciso de pacientes para quienes la disección axilar completa sería innecesaria. En su estudio, 14 (4,86%) pequeños tumores (< 1 cm) mostraron micrometástasis en el LC sin compromiso del resto de la axila.<sup>16</sup>

Carcoforo y col. concluyeron que, dada la poca frecuencia de metástasis en linfonodos no centinela, en los casos en que el tumor primario es pequeño (T1) y el LC está comprometido por micrometástasis (5,5% en su casuística y 7% en la de Giuliano), no sería necesaria la disección axilar completa.<sup>17</sup>

Cody opina que el estudio del LC representa un nuevo modelo de evaluación de estadiamiento de los linfonodos axilares en la gran mayoría de los pacientes portadores de carcinoma ductal *in situ* de alto grado y de carcinomas invasivos estadios I y II. Considera que los pacientes con LC negativo no precisan disección axilar.<sup>18</sup>

En los trabajos de 2003, cabe destacar que Weaver no identificó resultados adversos en los pacientes con micrometástasis en el LC. Según este autor, los linfonodos con CTA deben ser clasificados como negativos (pN0). Opina que las rigurosas estrategias delineadas para detectar con seguridad CTA o pequeños grupos celulares en LC representan un gasto de tiempo y dinero que las torna prohibitivas.<sup>19</sup>

Por otra parte, Veronesi y col. establecieron que el estudio del LC no debería ser considerado como una práctica común para todos los pacientes con carcinoma ductal *in situ* siempre que la lesión haya sido completamente retirada con márgenes quirúrgicos libres. Los autores encontraron 3% de metástasis en el LC en un estudio de 223 pacientes. Solamente tendrían esta indicación en caso de grandes tumores sólidos o con microcalcificaciones difusas o multicéntricas por la posibilidad de detectar focos de invasión en el estudio definitivo por parafina. Tampoco sería imperativo realizar un vaciamiento axilar completo si hubiera micrometástasis en el LC.<sup>20</sup>

Guenther y col., partiendo del principio de que pacientes con metástasis en LC y sin vaciamiento axilar completo tuvieron una baja incidencia de fracaso regional, sugieren que la metástasis en el LC hace que la paciente sea una candidata ideal para evaluar la real necesidad de la disección axilar.<sup>21</sup>

Recientemente, Marino Carvalho y Giannotti Filho, en un editorial de la *Revista Brasileira de Mastologia*, afirmaron que la existencia de células neoplásicas en LC requiere la disección axilar completa hasta que estudios con mayor número de casos determinen cuándo puede prescindirse de tal procedimiento.<sup>22</sup> Marino Carvalho estudió 40 LCs negativos. Cinco presentaron CTA y 4 de éstos tuvieron disección axilar completa. Identificó dos de estos 4 casos con otros linfonodos axilares comprometidos (Marino Carvalho F: comunicación personal, 2003).

Bonnema y van de Velde sostienen que la influencia de un LC positivo con o sin disección axilar en la sobrevida y en el control local será estudiada en los protocolos clínicos de la BASO (*British Association fo Surgical Oncology*), ACOSOG (*American College of Surgeons Oncology Group*) y EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*). Sus resultados, al evaluar la importancia de las micrometástasis en los LCs, establecerán los criterios de estudio de los LCs y del tratamiento de los linfonodos regionales en relación al control local y sobrevida.<sup>1</sup>

Wilke y Giuliano informan la existencia de tres estudios clínicos relacionados con el LC:<sup>23</sup> 1) NSABP (*National Surgical Adjuvant Bowel and Breast Project*) protocolo B-32, fase III, coordinado por David Krag, que compara la disección del LC con la disección axilar completa en pacientes con cáncer de mama y con linfonodos axilares clínicamente negativos. Para un objetivo de 5400 pacientes contaba en la fecha de publicación con 3425 casos. 2) ACOSOG protocolo Z0010, coordinado por Armando Giuliano, se propone evaluar la prevalencia y el significado pronóstico de las micrometástasis en LC detectadas por la IHQ, de las micrometástasis en médula ósea detectadas por la inmunocitoquímica y la recurrencia regional cuando el LC fue negativo con H&E. Para un objetivo de 5300 pacientes contaba a la fecha de publicación con 4032 casos. 3) ACOSOG protocolo Z0011, coordinado por Armando Giuliano, se propone evaluar en el caso de LC positivo si la no realización de la disección axilar completa de inmediato después del diagnóstico de LC positivo es equivalente a la disección completa. Para un objetivo de 1900 pacientes contaba en la fecha de publicación con 367 casos.

Como vemos, hoy no hay consenso sobre el significado de la presencia de células aisladas o grupos neoplásicos en los LC (las llamadas submicrometástasis) ni sobre la necesidad o no de realizar la disección axilar completa en estos casos o ante la presencia de micrometástasis.

(Recibido: diciembre de 2003. Aceptado: febrero de 2004)

## Referencias

1. Bonnema J, van de Velde CJ: *Sentinel lymph node biopsy in breast cancer*. Ann Oncol 13:1531-7, 2002.
2. Sobin LH, Wittekind CH: *TNM classification of malignant tumours*. UICC, 6<sup>th</sup> ed. Wiley-Liss; New York, 2002.
3. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U (Consensus Conference Committee): *Proceedings of the Consensus Conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania*. Cancer 94:2542-51, 2002.
4. Tjan-Heijnen VC, Buit P, de Widt-Evert LM, y col: *Micro-metastases in axillary lymph nodes: an increasing classification and treatment dilemma in breast cancer due to the introduction of sentinel lymph node procedure*. Breast Cancer Res Treat 70:81-8, 2001.
5. Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL: *Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy*. Am J Clin Pathol 113:259-65, 2000.
6. Fitzgibbons PL, Page DL, Waver D, y col: *Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999*. Arch Pathol Lab Med 124:966-78, 2000.
7. Creager AJ, Geisinger KR: *Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for breast carcinoma: Current methodologies* (Review). Adv Anat Pathol 9:233-43, 2002.
8. Creager AJ, Geisinger KR, Shiver AS, y col: *Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic breast carcinoma by imprint cytology*. Mod Pathol 15:1140-7, 2002.
9. Ollila SW, Stitzenberg KB: *Breast cancer sentinel node metastases: histopathologic detection and clinical significance*. Cancer Control 8:407-14, 2001.
10. Gray RJ, Cox CE, Reintgen DS: *Importance of missed axillary micrometastases in breast cancer patients*. Breast J 7:303-7, 2001.
11. Cohen C, Alazraki N, Styblo T, y col: *Immunohistochemical evaluation of sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients*. Appl Immunohistochem Mol Morphol 10:296-303, 2002.
12. Bade AA, Tio J, Petru E, y col: *T1 breast cancer: identification of patients at low risk of axillary lymph node metastases*. Breast Cancer Res Treat 76:11-7, 2002.
13. Noguchi M: *Therapeutic relevance of breast cancer micrometastases in sentinel lymph nodes*. Br J Surg 89:1505-15, 2002.
14. der Bakker MA, van Weezenbert A, de Kanter AY, y col: *Non-sentinel lymph node involvement in patients with breast cancer and sentinel node micrometastases; too early to abandon axillary clearance*. J Clin Pathol 55:932-5, 2002.
15. Grube BJ, Hansen NM, Ye X, Giuliano AE: *Tumor characteristics predictive of sentinel node metastases in 105 consecutive patients with invasive lobular carcinoma*. Am J Surg, 184:372-6, 2002.
16. Mignotte H, Treilleux I, Faure C, y col: *Axillary lymph-node dissection for positive sentinel nodes in breast cancer patients*. Eur J Surg Oncol 28:623-6, 2002.
17. Carcoforo P, Bergossi L, Basaglia E, y col: *Prognostic and therapeutic impact of sentinel node micrometastasis in patients with invasive breast cancer*. Tumori 88:S4-5, 2002.
18. Cody HS: *Current surgical management of breast cancer*. Curr Opin Obstet Gynecol 14:45-52, 2002.
19. Weaver DL: *Sentinel lymph nodes and breast carcinoma: which micrometastases are clinically significant?* Am J Surg Pathol 27:842-5, 2003.
20. Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, y col: *Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast*. Arch Surg 138:309-13, 2003.
21. Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo LA, y col: *Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes*. Arch Surg 138:52-6, 2003.
22. Marino Carvalho F, Giannotti Filho O: *O patologista e o linfonodo sentinela* (Editorial). Rev Bras Mastol 13:63-5, 2003.
23. Wilke LG, Giuliano A: *Sentinel lymph node biopsy in patients with early-stage breast cancer: status of the National Clinical Trial*. Surg Clin North Am 83:901-10, 2003.

