

MESA REDONDA: LA CIRUGÍA AXILAR EN LA METÁSTASIS DEL GANGLIO CENTINELA. CUÁNDO REALIZARLA. CONSTRUCCIÓN DE UN NUEVO PARADIGMA

Discusión de los resultados del ACOSOG Z0011. Su metodología y conclusiones

Antonio Piñero Madrona

Departamento de Cirugía, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

El conocimiento de la afectación ganglionar de la axila en el cáncer de mama es un dato diagnóstico en el que se fundamentaba gran parte de la indicación de terapias adyuvantes. Supone un dato de carácter pronóstico en relación con la supervivencia libre de enfermedad, aunque no tan claro con la supervivencia global¹. De hecho, el balance entre la morbilidad asociada al tratamiento de la axila y sus ventajas ha sido clave en los cambios de su manejo, especialmente desde la introducción de la biopsia del ganglio centinela en la estadificación.

Diferentes series han apoyado la posibilidad de evitar la linfadenectomía ante micrometástasis en el ganglio centinela e, incluso, ante enfermedad ganglionar macroscópica limitada, aunque el nivel de evidencia actual no permite dar una recomendación taxativa ni están definidos los criterios con los que establecerla. En este contexto se planteó la realización del estudio ACOSOG Z0011²: ensayo en el que pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora y tratamiento sistémico, con afectación del ganglio centinela, se aleatorizaron a observación o linfadenectomía para ver diferencias en la sobrevida.

Tras el análisis de aspectos relacionados con la población estudiada y su seguimiento se encuentran limitaciones que hacen difícil llegar a conclusiones concretas aplicables directamente a la práctica clínica³. El estudio dice que, en pacientes con enfermedad *limitada al ganglio centinela* tratadas con *cirugía conservadora y terapia sistémica*, no

existen diferencias en la supervivencia al realizar la linfadenectomía, pero...

- ¿Qué tipo de casos se seleccionaron? Existe un sesgo hacia el buen pronóstico que, de por sí, precisaría una muestra y un seguimiento inviable.
- ¿Cómo saber que está limitada al ganglio centinela? La afectación de 1 o 2 ganglios centinelas, que suelen ser los biopsiados, no permite saber si hay más ganglios afectados o no. La importancia, al menos desde un punto de vista de control locorregional, pero también en lo referente a pronóstico, de si hay afectación de más ganglios es relevante y precisaría de un adecuado manejo para evitar la recidiva, independientemente de la modalidad terapéutica utilizada, sobre lo que estudios pendientes (AMAROS) arrojarán luz. En este contexto, un parámetro que podría ser más estudiado es la repercusión que tiene la cantidad de enfermedad axilar sobre la evolución. La posibilidad de conocer de una forma objetiva, cuantitativa y con alta sensibilidad la *carga* de enfermedad ganglionar, mediante métodos de biología molecular, ayudaría a saber la importancia real del pronóstico de esta variable, si la tiene, y en caso de existir, conocer la probabilidad de afectación en otros ganglios y aquilatar mejor los casos en los que podría evitarse la linfadenectomía.
- Y, todo lo anterior, sin considerar cómo afecta la terapia locorregional con radioterapia (que, aunque de forma indirecta, se administra).

Así, no debería considerarse un estudio *final* en el que basar un cambio drástico de actitud ante pacientes con afectación ganglionar, sino, al contrario, debe considerarse un trabajo importante en el planteamiento de actitudes y protocolos futuros que permitan conocer los criterios de selección de pacientes en los que se pueda evitar la linfadenectomía con seguridad. Posiblemente sea difícil diseñar y realizar, desde un punto de vista ético y práctico, un estudio de estas características, pero se podrían plantear estudios del tipo de los estudios postautorización con fármacos y, de forma muy controlada y con un estrecho seguimiento, registrarse protocolos asistenciales basados en diferentes criterios de selección para dejar de realizar la linfadenectomía axilar sin comprometer el pronóstico de los pacientes. Estos criterios de selección deberían iniciarse con los apuntados en estudios previos y concretarse dependiendo de los resultados de análisis interinos del seguimiento.

Bibliografía

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005;366:2087-106.
2. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305:569-75.
3. Latosinsky S, Berrang TS, Cutter CS, et al. CAGS and ACS evidence based reviews in surgery: Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *Can J Surg*. 2012;55:66-9.

La histología e inmunohistoquímica en la valoración de la metástasis del ganglio centinela. Sus limitaciones

José Palacios

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Existen diferentes métodos histopatológicos para la evaluación del ganglio centinela, lo que ha dificultado el análisis comparativo de diferentes series, especialmente en lo que respecta a la detección de micrometástasis y células tumorales aisladas (CTA). El estudio del ganglio centinela usualmente se realiza en 2 fases. El estudio intraoperatorio proporciona información inmediata que sirve al cirujano para la toma de decisiones en cuanto a la realización o no de linfadenectomía axilar. Esta fase es seguida por el estudio definitivo histopatológico que puede incluir o no, según los casos e instituciones, estudio inmunohistoquímico.

El estudio intraoperatorio se realiza usualmente sobre secciones en congelación y tiene como limitaciones principales los falsos negativos para la detección de baja carga tumoral debido, entre otras circunstancias, a la menor calidad morfológica que tienen las secciones de tejido fijado en formol e incluido en parafina, y el gasto de tejido para el estudio definitivo. Debido a estas razones, en algunos centros se realizan improntas citológicas que, aunque preservan mejor el tejido para el posterior estudio definitivo, tienen menos sensibilidad que las secciones en congelación y, por tanto, mayor prevalencia de falsos negativos.

Respecto al estudio histológico definitivo, hay diferentes métodos de procesamiento que incluyen la sección a un solo nivel, las secciones a varios niveles y las secciones seriadas hasta agotar el tejido ganglionar. Los diferentes métodos

utilizados varían en su sensibilidad para detectar la afectación ganglionar, aunque las diferencias fundamentales se refieren a la detección de micrometástasis y CTA.

La detección de metástasis requiere secciones ganglionares de al menos 2 mm, pero se recomiendan secciones de 1 mm para garantizar la detección de prácticamente todas las macrometástasis. La realización de secciones adicionales cada 200 μ parece suficiente para la detección de micrometástasis. Debido a que la identificación de pequeños nidos tumorales y células aisladas en secciones teñidas con hematoxilina y eosina de ganglio linfático es relativamente difícil e imprecisa y consume mucho tiempo, distintos protocolos, pero no todos (como la guía de ASCO), recomiendan el uso de inmunohistoquímica. Se ha estimado que el uso de esta técnica puede incrementar hasta en casi un 20% el número de ganglios positivos. Las secciones seriadas hasta agotar el tejido, junto con la realización de técnicas inmunohistoquímicas, mejora la sensibilidad a costa de un marcado incremento de costes y tiempo.

Una importante limitación de las técnicas histológicas e inmunohistoquímicas es la adecuada categorización de las distintas formas de afectación ganglionar (macrometástasis, micrometástasis, CTA) en los casos limítrofes. Si bien la definición de las categorías está bien establecida desde un punto de vista teórico, la medición práctica de casos concretos es difícil y puede estar sujeta a interpretación, especialmente en los casos de CTA.

Concepto de carga tumoral en el ganglio centinela como predictor de la afectación axilar. Método OSNA

Vicente Peg

Unidad de Patología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

Desde su primera definición en 1948 por R. Randall, que definió el “ganglio delfiano” que predecía la diseminación linfática del cáncer laríngeo, la detección y el estudio del ganglio centinela han ido evolucionando. Inicialmente, el análisis se hacía siempre de forma diferida, tras fijación de la muestra en formaldehído. Los primeros estudios de Giuliano, en 1995, compararon pacientes con linfadenectomías y estudio de los ganglios mediante hematoxilina y bidisección con pacientes con únicamente ganglio centinela, pero estudiado mediante corte seriado a distinta profundidad. La frecuencia de metástasis axilares fue del 29% en el grupo de linfadenectomías y del 42% en el ganglio centinela, apoyando por tanto la detección de afectación axilar mediante estudio más exhaustivo del ganglio.

Sin embargo, el problema del análisis del ganglio chocó frontalmente con la realización de la técnica de forma intraoperatoria, ya que no se dispone del tiempo necesario para realizar diferentes cortes o tinciones complementarias, además de las dificultades implícitas al manejo de la muestra no fijada. De este modo, inicialmente se estudiaba el ganglio únicamente mediante impronta citológica, a la que posteriormente se añadió el corte en congelación. De todas maneras, aunque se consiguió evitar linfadenectomías diferidas, aún quedaba un porcentaje no despreciable de diagnósticos que se realizaban a posteriori.

La publicación de la 6.^a edición del TNM en 2002 supuso otro reto para el patólogo, ya que se definió el término micrometástasis, considerándose como tal la afectación ganglionar axilar < 2 mm pero $> 0,2$ mm. A su vez se habló también de células tumorales aisladas cuando los implantes eran $< 0,2$ mm. Ante estas nuevas definiciones, el análisis intraoperatorio del ganglio centinela se fue revelando poco a poco como una herramienta suficiente para identificar las macrometástasis, aunque aún se diagnosticaba un gran número de micrometástasis en diferido.

El avance progresivo de la biología molecular en el campo de la anatomía patológica apareció entonces como la posible solución a este problema. Sin embargo, el análisis molecular de las muestras requería tiempo, por lo que no se podía realizar de forma intraoperatoria. Además, el primer acercamiento se realizó con técnicas básicas como la PCR, por lo que no se podía cuantificar la afectación ganglionar, y el TNM de la 6.^a y 7.^a ediciones seguía recogiendo estos casos como pN0.

Hace pocos años, la casa japonesa Sysmex (Kobe) presentó un método de análisis intraoperatorio (*one step nucleic acid amplification* [OSNA]), que mostraba que introducía una técnica nueva (RT-LAMP) para la valoración cuantitativa del ARNm de citoqueratina 19. Este método presentaba una serie de ventajas respecto a la RT-PCR, ya que era isotérmica, más rápida, no requería de la purificación del ARN y mostraba una mayor especificidad. Por otro lado permitía el estudio de la totalidad de la muestra de forma intraoperatoria en unos 30-35 min.

A su vez introducía un nuevo concepto en el ganglio centinela, como es la carga tumoral, definida como el número de copias de ARNm de CK19. Este nuevo valor parecía presentar ciertas ventajas respecto al tamaño (en mm) utilizado anteriormente para la valoración de la afectación axilar, evitando fundamentalmente la subjetividad y errores de muestreo que no aseguraban estar midiendo el foco de mayor tamaño.

Por este motivo se realizó un estudio entre el Hospital de Salamanca y el Hospital Universitari Vall d'Hebron analizando el posible rol de la carga tumoral, observándose que podía predecir la afectación axilar evitando así cirugías innecesarias en pacientes con alta probabilidad de no tener afectación metastásica más allá del ganglio centinela.

Implicaciones de la radioterapia en la recidiva axilar

Eloísa Bayo Lozano

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

La irradiación de las áreas ganglionares en pacientes con cáncer de mama, sobre todo en estadio precoz, continúa siendo tema de debate. Actualmente, la evidencia científica no contempla todas las situaciones clínicas posibles y es bastante improbable, dada la cantidad y complejidad de variables en juego, que se desarrollen suficientes ensayos clíni-

cos en un futuro próximo para arrojar luz sobre este asunto. Durante muchos años fue aceptada la hipótesis de Halsted, que preconizaba la diseminación ordenada de la enfermedad a los ganglios regionales y de ahí hacia una diseminación sistémica. Esta hipótesis fue sustituida en la segunda mitad del siglo xx por la de Fisher, en la que el cáncer de mama era con-

siderado una enfermedad sistémica desde su inicio, siendo la afectación ganglionar una simple etapa de la enfermedad metastásica y, en consecuencia, el tratamiento locorregional no tendría una influencia determinante en la supervivencia global de la paciente. No obstante, diversos ensayos aleatorizados y metaanálisis publicados en épocas más recientes han puesto de manifiesto que la radioterapia locorregional no sólo mejora el control local, sino que también reduce la mortalidad por cáncer de mama¹.

En el momento actual es clara la recomendación de irradiación de las cadenas ganglionares en las pacientes con afectación de 4 o más ganglios axilares. Los volúmenes a irradiar tras la linfadenectomía axilar quirúrgica incluyen, de forma estándar, los ganglios supraclaviculares y el nivel III axilar, quedando los niveles I, II y los ganglios de la cadena mamaria interna para casos especiales, como enfermedad axilar voluminosa, pacientes sin linfadenectomía o linfadenectomía insuficiente, o afectación radiológica o histológica demostrada de la cadena mamaria interna. Sin embargo, en el caso de afectación de 1-3 ganglios axilares, aunque cada vez son más los estudios que han demostrado que la irradiación de estas pacientes mejora la supervivencia, no hay una postura unánime para recomendar radioterapia en este subgrupo². En relación con este último punto merece una mención aparte el ensayo canadiense NCIC-CTG MA20 recientemente presentado en ASCO³. Pacientes de alto riesgo con ganglios negativos y pacientes con ganglios positivos (mayoritariamente 1-3 ganglios positivos) fueron aleatorizadas a recibir irradiación de la glándula mamaria, con o sin irradiación ganglionar regional. Los resultados demostraron una mejoría significativa de la supervivencia libre de enfermedad y del control locorregional, una disminución de metástasis a distancia y una tendencia a mejorar la supervivencia global en el grupo que recibió la irradiación ganglionar. Estos resultados, por lo tanto, reafirman el beneficio obtenido con la irradiación ganglionar en las pacientes con cáncer de mama, incluso en aquellas con afectación de 1 a 3 ganglios, y han sido considerados por la propia ASCO como uno de los avances clínicos de mayor relevancia del año 2011.

Incluso parece que en las pacientes sin afectación axilar, la irradiación de las áreas ganglionares podría tener un papel. La conclusión de una revisión sistemática publicada en 2011⁴, incluyendo más de 20.000 pacientes de 45 estudios y realizada para valorar la aportación de la irradiación de la

glándula mamaria en la recidiva axilar, es que la irradiación mamaria disminuye la recidiva locorregional, incluso en pacientes sin afectación ganglionar. La explicación de estos resultados podría estar en el hecho que al irradiar toda la mama se incluye como mínimo el nivel I axilar.

Recientemente se han publicado varios estudios en los que se cuestiona el valor de la linfadenectomía axilar en pacientes con ganglio centinela positivo, ya que no se demuestra que aporte mejores resultados en términos de recurrencia locorregional ni en supervivencia^{5,6}. A pesar de todos sus problemas metodológicos, el peso de estos estudios ha sido tal que incluso han cambiado las recomendaciones de las más prestigiosas guías de práctica clínica. Nuestra opinión es que no hay suficiente evidencia para obviar la linfadenectomía axilar en pacientes con afectación macroscópica del ganglio centinela. No obstante, dado que es probable que esta práctica se generalice en un futuro próximo, los oncólogos radioterápicos debemos estar preparados para tomar decisiones respecto a la irradiación en estos supuestos clínicos.

Bibliografía

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378:1707-16.
2. Liyi X, Higginson DS, Marks LB. Elective regional nodal irradiation in patients with early-stage breast cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2011;21:66-78.
3. Whelan TJ, Olivetto I, Ackerman I, et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29 Suppl 15:80s. Abstract LBA1003.
4. Wely BJ, Teerenstra S, Schinagel DAX, Aufenacker TJ, Wilt JHW, Stronke JA. Systematic review of the effect of external beam radiation therapy to the breast on axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg*. 2011; 98:326-33.
5. Veronesi U, Orecchia R, Zurrada S, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol*. 2005;16:383-8.
6. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305:569-75.