

Ganglio centinela en cáncer de mama: ¿una historia que sigue?

El ganglio centinela (GC) se ha convertido en el procedimiento de elección para la estadificación axilar del cáncer de mama y su uso generalizado ha planteado nuevas consideraciones, algunas de las cuales se hallan directamente relacionadas con el método de evaluación patológica.

La minuciosidad con que los patólogos realizan el estudio del GC ha hecho resurgir el antiguo concepto de “metástasis oscura”, definido por Saphir en 1948 y caracterizado como un “pequeño acúmulo de células tumorales, difícil de diagnosticar por su pequeño tamaño y de impacto pronóstico incierto” (1). La escasa relevancia de la “metástasis oscura” como diagnóstico patológico, fue debida probablemente en ese momento a su escasa frecuencia ya que el estudio convencional de los ganglios de la linfadenectomía axilar, consistente en un solo corte de hematoxilina-eosina (HE), resultaba insuficiente para detectarla. En 1971, Huvos retoma la misma idea bajo el nombre de “micrometástasis”, a la que no atribuyó ningún significado pronóstico ominoso aunque basó sus conclusiones en el estudio de tan sólo 18 casos (2).

La década de los 90 enfrenta de nuevo a los patólogos, cirujanos, oncólogos y radioterapeutas al “viejo concepto” de micrometástasis, que deja de ser un diagnóstico raro u ocasional al aplicar al GC métodos de estudio mucho más exhaustivos que los habituales y basados en una combinación de impronta citológica y seriación con hematoxilina-eosina (HE) e inmunohistoquímica (IHQ) para citoqueratinas (CK) en un número variable de secciones, tal como se refleja también en el artículo de Hernández y cols., incluido en este número (3).

La consecuencia inmediata de esta estrategia fue el aumento de la estadificación de las pacientes en el 29% de los casos en series retrospectivas (4,5). Es pues, la aplicación adecuada y sistemática de los recursos disponibles la que ha dado relevancia a una patología que, aunque conocida, no había merecido, hasta ese momento, ninguna consideración especial.

La necesidad de reflejar la importancia creciente de los depósitos tumorales pequeños conduce al American Joint Committee on Cancer (AJCC) a reclasificar la estadificación axilar. Las nuevas definiciones incluidas en la revisión del año 2006 (6), aunque son arbitrarias, pretenden categorizar los depósitos tumorales a fin de poder realizar correlaciones pronósticas. Sin embargo, la falta de reproducibilidad de los criterios diagnósticos y la dificultad para su aplicación en el trabajo de rutina limitan la consecución del objetivo principal, que es el de correlacionar el diagnóstico del GC con el pronóstico de la enfermedad.

Por ello, y a pesar del gran número de estudios realizados, la implicación clínica de las metástasis de pequeño volumen sigue siendo tema de controversia, aunque existe evidencia creciente de que las pacientes N1mic pueden tener un pronóstico intermedio entre las N0 y las N1 (7).

En este escenario, ¿cuál es la lección que podemos aprender los patólogos?

Pensamos que una de las grandes lecciones de la última década en el área del GC es la necesidad de estandarizar el diagnóstico como paso obligado para dar respuesta a muchas de las cuestiones pendientes. En estos años, los servicios de patología están realizando un esfuerzo importante para encontrar el compromiso entre el esfuerzo necesario para el mejor diagnóstico y los recursos disponibles, pivotando para ello sobre cinco pilares fundamentales: sensibilidad, especificidad, reproducibilidad, tiempo y coste.

En ese punto, el diagnóstico del GC se convierte en un paradigma entre “lo viejo” o “lo antiguo” y “lo nuevo”. Entre lo clásico, es decir, la metástasis axilar como criterio de enfermedad regional e indicación de linfadenectomía axilar y el presente, es decir, pequeños depósitos tumorales de significado biológico incierto que cuestionan la necesidad de la cirugía axilar.

Nuevas herramientas moleculares, de uso cada vez más frecuente a lo largo de los últimos años y basadas en reacciones de amplificación altamente sensibles y especí-

ficas, ofrecen actualmente la posibilidad de objetivar el diagnóstico intraoperatorio, que ya no depende de la medida subjetiva de la metástasis sobre la laminilla sino del número de copias de ARN mensajero de la citoqueratina 19, presente en el alrededor del 98% de las metástasis de carcinoma de mama.

En conclusión, podemos distinguir tres etapas bien diferenciadas en la historia del GC desde el punto de vista de la patología, definidas cada una de ellas por un reto diferente y de impacto creciente para la paciente. En la primera etapa, el objetivo fue estadificar el cáncer de mama disminuyendo la morbilidad de la linfadenectomía axilar y seleccionando a las pacientes que no iban a beneficiarse de la misma. El método fue usar con más exhaustividad los recursos disponibles (HE e IHQ). En la etapa siguiente, el reto fue diagnosticar el GC en tiempo intraoperatorio a fin de evitar las reintervenciones derivadas de un diagnóstico diferido. Para ello, centramos los esfuerzos en la adecuación de las técnicas disponibles para estudio en parafina, tanto la HE como las inmunohistoquímicas, al estudio por congelación. El resultado fue reducir la tasa de segundas cirugías entre un 50 y un 95%, dependiendo de la exhaustividad del estudio. En la última etapa, de la mano de las técnicas moleculares (8), pretendemos cumplir los objetivos anteriores reduciendo los tiempos intraoperatorios y aumentando la sensibilidad y especificidad diagnósticas para reducir los falsos negativos a una tasa de virtualmente cero. Y pretendemos, además, añadir a ello el valor de la estandarización, paso irrenunciable, a nuestro juicio, para cumplir el viejo objetivo de correlacionar el diagnóstico del GC con el pronóstico de la enfermedad (9).

¿Cuál es el próximo reto? Vivimos los inicios de una nueva etapa en la historia del GC y nuestra andadura pasa por interpretar el compromiso entre lo “viejo” y lo “nuevo”, entre la célula y los ácidos nucleicos, entre la patología morfológica y la patología molecular. Es tiempo de integrar el conocimiento clásico de los tejidos y las células con la nueva información de los genes y las moléculas, de apoyar el tratamiento individualizado con un diagnóstico individualizado. Quedan insuficientes los diagnósticos de “positivo o negativo”, “metastático o libre de tumor” para el GC. Necesitamos saber más y podemos saber más. “Metástasis” tal vez, pero ¿cuánta?, ¿con qué impacto para la paciente, con qué capacidad biológica? ¿Con qué probabilidad de enfermedad residual? ¿Con qué cantidad de enfermedad residual?

La morfología puede no ser suficiente para dar respuestas. Demos paso, pues, a las herramientas moleculares y hagamos síntesis entre la histología y la célula, las proteínas de la inmunohistoquímica, las matrices de tejido, de genes y los mRNA. Demos contenido al futuro a partir del conocimiento antiguo, reinterpretándolo si fuera necesario. Sólo así llegaremos a saber qué hacer con tanta información, cómo aplicarla y dónde utilizarla. Aceptemos el nuevo reto con rigor, con método y con sentido común.

L. Bernet

Servicio de Patología. Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva, Valencia

BIBLIOGRAFÍA

1. Saphir O, Amromin GD. Obscure axillary lymph node metastasis in carcinoma of the breast. An NSABP update. *Cancer* 1948; 1(2): 238-41.
2. Huvos AG, Hutter RVP, Berg JW. Significance of axillary macro-metastases and micro-metastases in mammary cancer. *Ann Surg* 1971; 173: 44-6.
3. Hernández-Aragón M, Vicente I, Colmenarejo F, Rodrigo C, Ríos MJ, Valero MI, et al. Eficacia del estudio citológico intraoperatorio para la biopsia selectiva de ganglio centinela en cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mam* 2010; 23(3): 85-90.
4. Pargaonkar AS, Beissner RS, Synder S, Speights VO Jr. Evaluation of the immunohistochemistry and multiple-level sectioning in sentinel lymph nodes from patients with breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 701-5.
5. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology: ADASP recommendations for processing and reporting lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 961-3.
6. Sobin LH, Wittekind C, publishers. TNM classification of malignant tumors. 6th ed. Wiley-Liss; 2002.
7. van Deurzen CH, de Boer M, Monnikhof EM, Bult P, van der Wall E, Tjan-Heijnen VC, et al. Non-sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1574-80.
8. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4807-16.
9. Bernet L, Martínez-Benaclocha M, Cano R, Sevilla Chica F, Torró J, Ballester Sapiña B, et al. Molecular diagnosis of sentinel lymph nodes for breast cancer: one step ahead for standardisation. *Diagn Mol Pathol* 2010 (In press).