



EDITORIAL

Ganglio centinela en tumores multifocales y multicéntricos: la heterogeneidad metodológica predomina, la clínica manda



Sentinel lymph node in multifocal and multicentric tumors: Methodological heterogeneity predominates, the clinical practice dictates

La estadificación ganglionar inicial en el cáncer de mama está indicada en aquellos casos en los que la valoración obtenida pueda cambiar la actitud terapéutica o establecer una información pronóstica con implicaciones para el seguimiento de las pacientes. La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es el procedimiento diagnóstico estándar para la estadificación ganglionar en el cáncer de mama y otros tumores sólidos; basándose en el concepto Halstediano de que las metástasis pasan a través de un ganglio o ganglios (ganglio centinela [GC]), conectados directamente con el tumor mediante vasos linfáticos, de forma previa a su potencial extensión sistémica. La posibilidad de obtener unos pocos ganglios seleccionados para su estudio histológico detallado, permite la ultra-estadificación de las muestras, aumentando la oportunidad de detectar metástasis¹.

El uso de la BSGC se ha extendido en la práctica clínica desde la descripción de la técnica en cáncer de mama en la década de 1990, comprobando y evidenciándose su utilidad a través de los resultados comunicados por numerosos grupos. Actualmente, es el procedimiento de elección para la estadificación ganglionar del cáncer de mama y permite seleccionar un subgrupo de pacientes en los que la linfadenectomía axilar no aporta ningún beneficio adicional, dada la baja probabilidad de presencia de células cancerosas en los ganglios linfáticos secundarios al GC en el caso de que este no presente infiltración por células metastáticas^{2,3}. La BSGC refleja el estado de la cavidad axilar en más del 97% de los pacientes con cáncer de mama, no aumenta el riesgo de recurrencia axilar en pacientes con cáncer de mama y reduce significativamente el riesgo de linfedema en comparación con la linfadenectomía axilar⁴.

Las principales guías clínicas aplicadas al cáncer de mama incluyen la BSGC como procedimiento de estadificación estándar para pacientes con cáncer de mama unifocal T1-T3.

En pacientes con múltiples tumores malignos en una mama, ya sean multifocales (MF, varias lesiones en el mismo cuadrante mamario), como multicéntricos (MC, varias lesiones en diversos cuadrantes o separadas por más de 4–5 cm) la BSGC fue, clásicamente, considerada una contraindicación absoluta, dado que el GC podía no ser representativo de la extensión de la enfermedad en su totalidad. En la primera década de la utilización de la BSGC surgieron estudios que demostraban que las pacientes con tumores MF o MC presentaban una mayor probabilidad de infiltración ganglionar, una mayor tasa de casos falsos negativos en el GC y, en resumen, una peor supervivencia⁵.

En una revisión sistemática clásica⁶ se evaluaron 26 estudios que incluían casos MF y/o MC sin que se identificasen ensayos clínicos aleatorizados. Para los cánceres MF ($n=314$ casos), el GC se identificó en un 86–94%, con una tasa de positividad del GC del 42 al 59%, la tasa de falsos negativos varió entre 0 y 33% y la precisión general del 78 al 100%. Para los MC ($n=294$ casos): los resultados fueron del 92–100%, 25–61%, 4–8% y 96–100%, respectivamente. En los casos con «cáncer de mama múltiple» (estudios que combinaban casos de MF/MC; $n=996$ casos): tasa de éxito de la BSGC varió entre el 92 y 100%, los casos con GC positivo del 12 al 63%, y los falsos negativos del 0 al 25%. Se concluyó que, a pesar de la evidencia limitada, la tasa de éxito de la BSGC y los casos falsos negativos parecen ser similares a las de los cánceres unifocales pequeños; sin embargo, las tasas de positividad de los ganglios fueron más altas (especialmente en ganglios no centinela).

Por otra parte, la tasa de incidencia de cánceres de mama MF/MC ha aumentado en los últimos años, en parte debido a la mejora de las técnicas de imagen⁷, y con el paso de los años y la acumulación de experiencia en este tipo de tumores, las recomendaciones de las guías clínicas han ido variando y «suavizando» la proscripción de realizar la BSGC

en estos casos. Así, las guías de la EANM, ASCO y SESPM no consideran una contraindicación la BSGC en casos MF o MC^{1,8,9}.

Atendiendo a la metodología del procedimiento, el mapeo linfático de pacientes con más de un tumor en la mama utilizando una única inyección de radiotrazador ha dado lugar a tasas de identificación que oscilan entre el 86 y el 100%, aunque las tasas de falsos negativos varían entre el 4 y el 14%¹⁰. Además, la localización del GC utilizando coloides marcados con ^{99m}Tc en pacientes con cáncer de mama es un procedimiento bien establecido mediante la linfogammagrafía planar, que es un procedimiento rutinario, sencillo y fiable, realizado en la mayoría de los departamentos de medicina nuclear y que permite reducir la tasa de falsos negativos, especialmente con el uso de SPECT/CT que proporciona datos gammagráficos y morfológicos complementarios, permitiendo ofrecer a los cirujanos información más precisa sobre el GC (ubicación, número y estructuras anatómicas circundantes)¹¹.

En el presente número de la *Revista de Senología y Patología Mamaria*, Morillo et al.¹² presentan su experiencia en tumores MF durante un período de 23 años, que permite también valorar la evolución de la BSGC. En su período inicial de inclusión, la localización del GC no estaba indicada en tumores MF y de las 254 pacientes estudiadas, solo pudo realizarse la BSGC en 124 (48,8%). Cabe destacar que de los 157 casos en los que se indicó *a priori* la BSGC, finalmente se realizó en 122 casos (77,7%), dado que en el resto de casos (35) ya se evidenciaron ganglios positivos clínica o ecográficamente. Los resultados en estos 122 casos demostraron negatividad del GC en el 70,7% de los casos. Este estudio, pone de manifiesto que, ante la confirmación de un tumor MF (y por extensión MC), existe una mayor probabilidad de ganglios linfáticos positivos, pero que, con un cribado y estudio clínico adecuado, no se imposibilita la realización de la BSGC.

Sin embargo, desde el punto de vista metodológico, siguen existiendo preguntas a considerar. La clásica diatriba sobre «drenaje del tumor o drenaje de la mama» prevalece con más fuerza en estos casos. La practicidad y los resultados clínicos parecen demostrar que una o varias punciones, ya sean periareolares o peritumorales en la lesión de mayor tamaño, o intradérmicas sobre cada lesión ofrecen resultados fiables, con estudios que demostraron una tasa de éxito en la localización del GC mediante linfogammagrafía y sonda detectora del 93%, valor predictivo negativo del 100% y exactitud del 100%¹³.

Si solo se administra una inyección de marcador en o alrededor del tumor con el diámetro más grande, se detectará el drenaje linfático relacionado únicamente con ese tumor, en lugar del patrón de drenaje de cada tumor por separado. Esta teoría está respaldada por estudios que muestran que los patrones de drenaje pueden diferir entre tumores ubicados en diferentes cuadrantes. Si el marcador se inyecta superficialmente, se representará el drenaje linfático relacionado con el plexo subareolar. Esto conducirá a la identificación de un GC en la mayoría de los pacientes, pero puede no representar un drenaje linfático relacionado con los propios tumores¹⁴.

En el estudio holandés MULTISENT se incluyeron pacientes con múltiples tumores invasivos MF o MC a los

que se inyectó intratumoralmente en la lesión de mayor tamaño en primer lugar y después de realizar el estudio gammagráfico, se inyectaron el resto de tumores¹⁵. En 50 pacientes se visualizó drenaje en todas ellas con la primera inyección y en el 64% de las pacientes se observó drenaje adicional tras la segunda inyección y de este, el 52% de los casos se observó en otra región linfática distinta a la de la primera inyección. Sin embargo, aunque la demostración de células tumorales en los GC no cambió la conducta terapéutica, su presencia sugiere que existen GC adicionales que drenan desde las lesiones que no son la de mayor tamaño. Quizá por ello se prefiere una metodología menos laboriosa en la práctica clínica diaria, utilizando administraciones simultáneas del trazador y un único estudio gammagráfico.

Aunque en la actualidad se están introduciendo incluso, nuevas modalidades e innovaciones en la detección del GC, la técnica convencional permanece como piedra angular en los algoritmos clínicos basados en evidencia para el manejo del cáncer de mama, una técnica probada en el tiempo que se ha perfeccionado con el paso del tiempo y continúa mejorando. Los datos científicos han informado y permitido progresivamente una mayor personalización de la BSGC para cada caso, para optimizar los resultados tanto para el paciente individual como para las poblaciones amplias. En este escenario, los casos con tumores MF (y MC) no son una excepción, teniendo siempre en consideración que su discusión dentro de un comité o unidad de mama multidisciplinar ofrecerá las mejores opciones para esa paciente en concreto.

Bibliografía

1. Bernet L, Piñero A, Martínez M, Vidal-Sicart S, Algara M, Palomares E, et al. Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y el manejo axilar en el cáncer de mama (2022). *Rev Senol Patol Mamaria*. 2022;35:243–59.
2. Quartuccio N, Alongi P, Guglielmo P, Ricapito R, Arnone G, Treglia G. ^{99m}Tc-labeled colloid SPECT/CT versus planar lymphoscintigraphy for sentinel lymph node detection in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Clin Transl Imaging*. 2023;11:587–97.
3. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AN, Harlow SP, Constantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:927–33.
4. Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, Tomei D, Carli F, Garrone E, et al. Sentinel lymph node biopsy versus axillary dissection in node-negative early-stage breast cancer: 15-year follow-up update of a randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:2494–500.
5. Wolters R, Wöckel A, Janni W, Novopashenny I, Kreienberg R, Wischnewsky N, et al. Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: what is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? A retrospective multicenter cohort study of 8935 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142:579–90.
6. Spillane AJ, Brennan ME. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma-a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:371–85.

7. Avera E, Valentic L, Bui L. Current understanding and distinct features of multifocal and multicentric breast cancers. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023;6, e1851.
8. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:1932–47.
9. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35:561–4.
10. Giard S, Chauvet M-P, Penel N, Mignotte H, Martel P, Tunon de Lara C, et al. Feasibility of sentinel lymph node biopsy in multiple unilateral synchronous breast cancer: results of a French prospective multi-institutional study (IGASSU 0502). *Ann Oncol*. 2010;21:1630–5.
11. Vidal-Sicart S, Brouwer OR, Valdés Olmos RA. Evaluation of the sentinel lymph node combining SPECT/CT with the planar image and its importance for the surgical act. *Rev Esp Med Nucl*. 2011;30:331–7.
12. Morillo E, Sánchez-Prieto M, García S, Baulies S, Fàbregas R, Ara C, et al. Técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en tumores multifocales de la mama. *Rev Senol Patol Mamaria*. 2024;37, 100573.
13. Kumar R, Jana S, Heiba SI, Dakhel M, Axelrod D, Siegel B, et al. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med*. 2003;44:7–10.
14. Suami H, Pan WR, Mann GB, Taylor GI. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:863–71.
15. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, Pellet O, Enrique EL, Mikhail-Lette M, et al. Sentinel lymph node methods in breast cancer. *Semin Nucl Med*. 2022;52:551–60.

Sergi Vidal-Sicart

Correo electrónico: svidal@clinic.cat