

## **GANGLIO CENTINELA EN SITUACIONES ESPECIALES**

**Noelia Betsabé Fraire**

---

### **RESUMEN**

El objetivo de este trabajo es abordar la situación actual e histórica sobre la biopsia de ganglio centinela (BGC) en situaciones especiales.

La BGC es un factor de pronóstico muy importante en el cáncer de mama. El potencial beneficio de la BGC es reducir la morbilidad, mejorar la estadificación de la enfermedad y permitir el uso racional y selectivo de las terapias sistémicas.

El objetivo de la técnica es identificar el primer ganglio receptor o primera estación ganglionar que se vería hipotéticamente afectado por la progresión del tumor mamario y su posterior extirpación. Se comprobó que el ganglio centinela (GC) es un marcador del estado de invasión de los demás ganglios axilares y permite implementar un método de estadificación seguro y con una alta sensibilidad.

Hay ciertas situaciones en las que se debería tener en cuenta el uso de esta técnica y la forma de aplicación de la misma, ya que son consideradas variables especiales para su ejecución, y que fueron objetivo de muchos estudios y de gran controversia, como lo son el CDIS, el carcinoma multicéntrico, cirugía mamaria previa, el embarazo y la utilización de terapia neoadyuvante, que requieren de un estudio aún más exhaustivo, en cada una de ellas.

Aunque se ha reducido el papel de la linfadenectomía en la era de la biopsia del ganglio centinela, mirando al futuro emergen estudios del genoma que pueden eventualmente oponerse o incluso superar la histopatología convencional, y el papel de la linfadenectomía y el GC seguirá cambiando.

### **Palabras clave**

Cáncer. Mama. Ganglio centinela. CDIS. Neoadyuvancia. Multicéntrico.

### **SUMMARY**

The aim of this study is to address the current and historical information about sentinel node biopsy (SNB) in special situations. The SNB is a very important prognostic factor in breast cancer. The potential benefit of the SNB is to reduce morbidity, improve the staging of the disease and allow the rational and selective systemic therapies.

The objective of this technique is to identify the first lymph node receiver or first station that would be hypothetically affected by the mammary tumor progression

and the subsequent removal. It was verified that the sentinel node is a marker of the state of invasion of other axillary nodes and allows implementing a secure staging method, with a high sensitivity.

There are certain situations in which it should take account of the use of this technique, and the way of application, since they are considered special variables and whose were object of many studies and they had much controversy as DCIS, multicenter carcinoma, previous breast surgery, pregnancy, and the use of neoadjuvant therapy, which requires an even more exhaustive study in each.

Although reduced the role of lymphadenectomy in the era of sentinel node biopsy, looking forward, emerging genome studies that may eventually challenge or even surpass conventional histopathology, and the role of lymphadenectomy and the sentinel node will keep changing.

**Key words**

Cancer. Breast. Sentinel node. DCIS. Neoadjuvant. Multicenter.

---

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer y la primera causa de muerte por cáncer en dicho género. Día a día se presentan cada vez más casos en nuestro país y en el mundo entero. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud se le diagnosticará cáncer de mama a 1,2 millones de personas en el mundo. Se estima que una de cada ocho mujeres que alcancen los 81 años habrá sufrido un cáncer de mama en el transcurso de su vida. Si bien en Argentina las cifras sobre estadísticas no son precisas, se calcula una incidencia en nuestro país de 20 a 80 casos por 100.000 mujeres. Esta incidencia global se ha incrementado en los últimos años debido a la implementación y difusión del *screening* mamográfico, y a los cambios en el estilo de vida.<sup>3,4</sup>

El pronóstico del cáncer de mama está estrechamente ligado al momento de la detección, sabiendo que el diagnóstico temprano aumenta la posibilidad de curación y disminuye los tratamientos quirúrgicos y adyuvantes más agresivos, atenuando así la repercusión psíquica y socio-familiar desencadenada por esta patología.<sup>3</sup>

Actualmente, la herramienta más eficaz para lograr reducir la mortalidad por esta patología, es la prevención secundaria a través del diag-

nóstico precoz en los estadios iniciales, mediante el estudio de la mujer asintomática.

Numerosos estudios en el mundo se han orientado a identificar las variables que permiten establecer el pronóstico de una paciente en particular y elegir de esta forma el tratamiento más eficaz. El tratamiento a nivel axilar de esta enfermedad ha sido durante mucho tiempo el vaciamiento axilar, el cual era fundamental para analizar el pronóstico y decidir los tratamientos posteriores. Luego de la decodificación del genoma humano y del descubrimiento de los distintos perfiles genómicos (o del inmunofenotipo en aquellas pacientes que no accedían a un estudio genómico) y del estudio de otras variables como por ejemplo el porcentaje del Ki-67, el estado de la axila cedió parte de su valor a estos nuevos factores de pronóstico y predicción de respuesta. Por otro lado, la extirpación de todos los ganglios axilares conlleva mayor morbilidad y en muchas pacientes no se encuentra enfermedad metastásica en ninguno de ellos. Luego de comenzar a realizar tratamientos quirúrgicos "en menos" en la mama, se planteó la posibilidad de hacer lo mismo a nivel axilar con la implementación de la técnica del ganglio centinela; al principio con muchos reparos y contraindicaciones, pero luego aplicándose a casi todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

En este escenario surgen situaciones especiales que requieren de un estudio más exhaustivo, el cual desarrollo a continuación en esta monografía.

Si bien esta monografía trata sobre la biopsia de ganglio centinela en situaciones especiales, comenzaré con una breve introducción histórica que reseñé cómo, durante la evolución del tratamiento del cáncer de mama, se ha llegado a la realización de este procedimiento. Luego, realizaré una somera descripción anatómica de los grupos linfáticos axilares y por último sobre la técnica convencional de esta biopsia. A continuación voy a relatar cuál es la situación actual e histórica sobre la BGC en situaciones especiales.

### **GANGLIO CENTINELA SU IMPORTANCIA**

Teniendo en cuenta que los tumores mamarios se diagnostican cada vez más tempranamente, el tratamiento quirúrgico convencional con vaciamiento axilar muestra en una proporción muy alta, ausencia de afectación ganglionar, y como ésta no está libre de complicaciones o secuelas, sería lógico intentar identificar un método de predicción del estado de la axila sin necesidad de llevar a cabo un vaciamiento axilar completo, siendo éste la identificación y biopsia del ganglio centinela (BGC).<sup>2,4</sup>

El objetivo de esta técnica es identificar el primer ganglio receptor o primera estación ganglionar que se veía hipotéticamente afectado por la progresión del tumor mamario y su posterior extirpación. Los resultados de la misma muestran una eficacia y una sensibilidad del 90% al 95% de los casos. Esto permitiría proponer una conducta conservadora, sin necesidad de realizar vaciamiento axilar en el caso que el ganglio centinela (GC) sea negativo; o realizar el vaciamiento de forma reglada en el caso de ser positivo. Por otro lado, la extirpación de menos ganglios permite a los patólogos el estudio más de-

tallado de cada uno de ellos.<sup>1,3,4</sup>

El potencial beneficio de la BGC es reducir la morbilidad, mejorar la estadificación de la enfermedad y permitir el uso racional y selectivo de las terapias sistémicas.

Es importante reconocer que a medida que los programas de tamizado mamario se masifiquen, la frecuencia del compromiso axilar irá disminuyendo, y esta técnica permite evitar un número muy grande de vaciamientos axilares innecesarios.<sup>3,4</sup>

### **RESEÑA HISTÓRICA**

Para las pacientes con cáncer de mama, el estado axilar si bien en menor medida que antes, permanece como un factor de pronóstico importante. El principal objetivo de la cirugía axilar está organizado para regular el uso y el tipo de terapia sistémica; los objetivos secundarios incluyen control local y la posibilidad de supervivencia.

La linfadenectomía axilar (LA) ha sido considerada durante la mayor parte del siglo XX como la operación estándar de oro para lograr estos objetivos, pero en gran medida ha sido sustituida en la última década por la BGC, reportada por primera vez por Krag y col. en 1993 y Giuliano y col. en 1994. La BGC puede evitar la LA en pacientes con GC negativo, disminuyendo la morbilidad de una cirugía mayor y permitiendo la realización rutinaria de estudios patológicos adicionales. Algunos estudios que comparan LA con BGC, confirman que la morbilidad de esta última es mucho menor a la de la LA, probando que la precisión es equivalente y que la supervivencia y otros eventos adversos relacionados con la enfermedad, son comparables. Aunque se ha reducido el papel de la LA en la era de la biopsia GC, mirando al futuro, emergen estudios del genoma que pueden eventualmente oponerse o incluso superar la histopatología convencional, y el papel de la LA y el GC seguirá cambiando.<sup>2</sup>

## EVOLUCIÓN HISTÓRICA DISECCIÓN DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS AXILARES

Jean Louis Petit (1674 a 1750), director de la Academia de Cirugía, probablemente fue el primer cirujano en articular un concepto unificado para la cirugía de cáncer de mama. Destacó la importancia de una resección de bloque en el pecho y ganglios axilares, pero su visión no llegó demasiado lejos; incluso en el siglo XIX, el cáncer de mama fue considerado incurable con la cirugía. Informes de Hito (1894) y de Halsted (1907) y de su técnica sobre mastectomía radical (MR), que incluía la extirpación de las mamas y músculos pectorales con una LA completa, fueron los primeros en demostrar que coincidía con una reducción notable en la recidiva local/regional y el 31% de las pacientes (una proporción significativa en ese momento) estaría libre de enfermedad a los 5 años. Este concepto intuitivo sobre supervivencia y control local hizo de la MR la operación estándar para el cáncer de mama en los siguientes 70 años.<sup>2</sup>

Con una serie de notables metaanálisis de los primeros investigadores en la era "halstediana", el objetivo de la LA (y también de la mastectomía) fue maximizar la cura al minimizar la posibilidad de falla local. En la década de 1970, Fisher propuso que la supervivencia de cáncer de mama era principalmente una función de la biología tumoral y no tan relacionada a la técnica quirúrgica, sosteniendo que el cáncer de mama era una enfermedad sistémica desde el inicio, hipótesis que fue aceptada. En la era "fisheriana", el objetivo principal de la LA fue guiar la terapia sistémica y el objetivo secundario fue lograr el control local y un beneficio de supervivencia.<sup>2,5</sup>

Con una serie de notables metaanálisis de los primeros investigadores de cáncer de mama y sus grupos de colaboración, ha quedado claro que el cáncer de mama se interpreta mejor como una enfermedad con un amplio espectro de

comportamiento, en lugar de ser local (Halsted) o sistémica (Fisher). Descripciones posteriores muestran que el control local y la supervivencia están relacionados, pero que no hay ninguna ventaja de supervivencia frente a las cirugías más radicales que a las versiones menos radicales de mastectomía (o mastectomía *versus* conservación de mama), y que reporta un beneficio en la supervivencia la adición de terapia adyuvante sistémica luego del tratamiento local. En la actualidad, casi todas las pacientes con axila negativa se estadifican mediante la BGC, y es el objetivo principal de la LA maximizar el control local en pacientes con BGC positiva.<sup>2</sup>

## CONCEPTO ACTUAL DE GANGLIO CENTINELA

Se considera GC al o los ganglios del territorio linfático a los que drena inicialmente el tumor primario y el cual tiene mayor probabilidad de albergar metástasis y, por lo tanto, aquel que refleja el estado de todo ese grupo ganglionar. Es considerado aquel que se encuentra en la vía directa de drenaje de tumor y es el primero en recibir la linfa de la zona afectada, que capte el colorante o presente cuentas de radioactividad elevadas en la medición intraoperatoria. La identificación del GC se logra con la inyección, en la mama, de un colorante, un radioisótopo o la combinación de ambos.<sup>3,5,6</sup>

Diversos estudios demostraron que cuando las células de un carcinoma invasivo inician el proceso de migración metastásica, lo hacen primeramente hacia el ganglio más cercano. Una vez identificado, el estudio histopatológico de la primera estación de drenaje tumoral tiene carácter de pronóstico, ya que si se encuentra libre de metástasis, puede esperarse que el resto de los ganglios de la cadena correspondiente estén también libres de tumor.

Se comprobó que el GC es un marcador del estado de invasión de los demás ganglios axilares y permite implementar un método de esta-

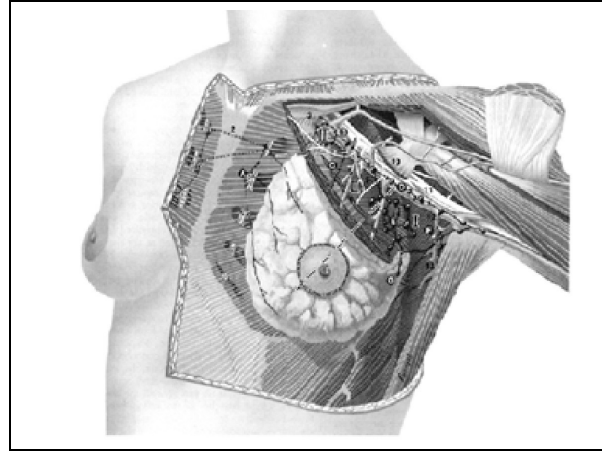
dificación seguro y sin la morbilidad asociada que acarrea la disección axilar completa.<sup>3</sup>

### ANATOMÍA DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS AXILARES DE LA MAMA

Los linfáticos de la mama se originan en espacios sinuosos cubiertos de endotelio dispuestos en el tejido conectivo perilobulillar e interlobulillar. Los sacos linfáticos perilobulillares forman los linfáticos colectores que siguen los conductos y desembocan en el plexo subareolar de Sappey. De aquí surgen los vasos linfáticos de drenaje que abandonan la mama para dirigirse a los ganglios axilares (vía linfática principal). Además de éstos, existen otros vasos que saliendo de los sacos linfáticos perilobulillares abandonan la mama desde su cara profunda y de su periferia sin pasar por el plexo areolar (vías linfáticas accesorias) (Figura 1).<sup>5,6</sup>

Los grupos ganglionares a los que drena la mama se clasifican en:

- Ganglios subcutáneos premamarios (intra-mamarios): Se encuentran en número de 1 o 2 en el CSE y son ganglios de "transición" ya que se encuentran interpuestos en el trayecto de las vías linfáticas laterales de la mama.
- Ganglios de la cadena mamaria externa o torácico lateral: Se encuentran en la pared interna de la axila a lo largo de la cadena mamaria externa entre el segundo y el sexto espacio intercostal; conforman dos grupos, el superior interno y el inferior externo.
- Ganglios del grupo central de la axila o intermedios: Son de 3 a 6 ganglios y están junto a los grandes vasos de la axila. En este grupo también se incluyen 2 ganglios o más denominados "de la base de la axila" que se encuentran en el límite inferior del hueco axilar.
- Ganglios subescapulares: Son de 2 a 6 ganglios que siguen a los vasos subescapulares.
- Ganglios de la cadena acromio-torácica: Se encuentran detrás del músculo pectoral ma-



**Figura 1.** Drenaje linfático de la mama, grupos y niveles de ganglios linfáticos. Tomado de: Harris JR, Lipmann ME, Morrow M, Osborne CK. Anatomía y desarrollo de la mama. Enfermedades de la mama.

yor sobre la rama pectoral de los vasos acromio-torácicos. Se dividen en 3 grupos:

- Retropectoral mayor o ganglio de Rotter (1 o 2 ganglios).
- Interpectoral o ganglio de Grossman (de 2 a 4 ganglios).
- Subclavicular (de 2 a 8 ganglios).

Se encuentran entre el borde superior interno del pectoral menor y el lugar en que la vena axilar desaparece debajo del músculo subclavio (nivel III).

- Ganglios pectoro-abdominales (de 1 a 4 ganglios) drenan a los ganglios mamarios internos inferiores.
- Ganglios de la cadena mamaria interna (de 4 a 6 ganglios) se encuentran medialmente a los vasos mamarios internos en los primeros tres espacios intercostales. Drenan al sector interno e inferior externos de la mama.
- Ganglios supraclaviculares: Se encuentran en la fosa supraclavicular.<sup>5</sup>

Las vías de drenaje linfático se clasifican en:

- Vía de drenaje axilar.
- Vía de drenaje intercostal.
- Vía de drenaje intermuscular (interpectoral).<sup>5</sup>

### Niveles de Berg (Figura 2).

Quirúrgicamente desde el punto de vista de los linfáticos, la axila se divide en tres niveles:

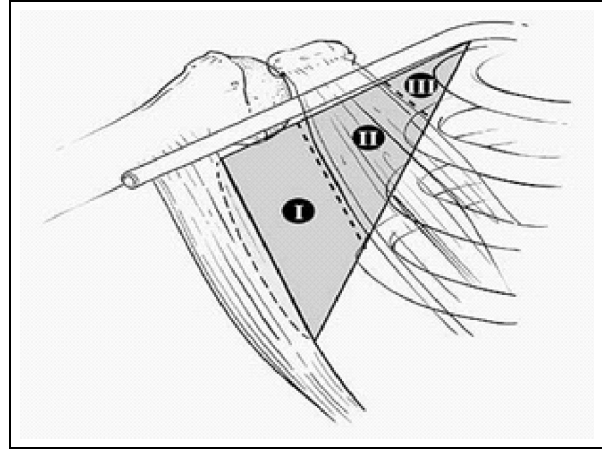
- Nivel I: Incluye a los ganglios presentes entre la piel de la base axilar y el borde inferior externo del pectoral mayor.
- Nivel II: Incluye a los ganglios que se encuentran por detrás del pectoral mayor.
- Nivel III: Ganglios entre el borde superior interno del pectoral menor y el lugar en que la vena axilar desaparece debajo del músculo subclavio.<sup>2,5</sup>

### TÉCNICA DE DISECCIÓN DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS AXILARES

La LA se realiza bajo anestesia general, pero para las pacientes con gran comorbilidad es factible bajo anestesia local con sedación. La incisión es aparte o contigua a la incisión utilizada para la operación de la mama. La realización independiente de las incisiones axilar y mamaria es estéticamente superior a las contiguas, pero una incisión contigua es razonable para las pacientes que tengan mastectomía sin reconstrucción o conservación de mama, o en tumores muy altos de la cola axilar.

El elemento principal de la técnica de LA es la disección de los colgajos de piel a sus límites anatómicos (la vena axilar superiormente, el pectoral mayor superior medial, el músculo serrato y el dorsal lateralmente) antes de entrar en la axila; prácticamente todas las dificultades técnicas con LA provienen de la elevación del colgajo inadecuada desde el principio del procedimiento. La disección se lleva todo el borde lateral del pectoral mayor, teniendo cuidado de evitar lesiones al nervio pectoral medial.

La fascia clavipectoral se inserta justo anterior a la vena axilar y a los laterales del pectoral menor, y con este paso el contenido axilar puede ser movilizado, exponiendo completamente la vena axilar y los paquetes neurovasculares del



**Figura 2.** Niveles de Berg I, II y III.

Tomado de: Harris JR, Lipmann ME, Morrow M, Osborne CK. Disección axilar. Enfermedades de la mama.

pectoral alrededor del borde lateral del músculo. El brazo está colocado en abducción, exponiendo el nivel II. Si la enfermedad axilar es palpable en los niveles II y III, la inserción del pectoral menor en la coracoides puede sostenerse para exponer plenamente el nivel III.

El contenido axilar se moviliza lateralmente fuera de la pared torácica, ligando ramas laterales de la vena axilar. El nervio torácico largo (que inerva el serrato anterior) y toracodorsal (inerva el músculo dorsal ancho) son identificados y conservados, la operación se completa con la disección junto al paquete vasculo-nervioso toracodorsal. La pieza axilar se repara y se coloca un drenaje de succión cerrado y se cierra la incisión de piel, previo buen control de la hemostasia.<sup>2,5</sup>

Las pacientes son instruidas en la atención de la herida, se registra el débito de drenaje de la herida (los mismos se eliminan después de 24 horas si es inferior a 50 cm<sup>3</sup>) y se indica un programa de ejercicios del brazo posoperatorio que normalmente puede comenzar inmediatamente (excepto en el contexto de la reconstrucción de la mama). Las pacientes son alentadas a reanudar el uso de su brazo tan pronto como sea posible.<sup>2</sup>

## COMPLICACIONES DE LA DISECCIÓN DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS AXILARES

### Linfedema

Es la complicación que más preocupa a las pacientes y es objeto de una literatura extensa (Figura 3). No hay grandes estudios poblacionales que estiman la incidencia de la misma y existe amplia variación en la definición, métodos de evaluación, característica de las pacientes y la duración de seguimiento. Se clasifica en cuatro grados diferentes según la clínica y de acuerdo a la Sociedad Internacional de Linfología (Tabla I).

En un panorama general de 2001, Erickson y col.<sup>2</sup> citan diez estudios (1991-2000) mostrando que la incidencia de linfedema osciló entre 2% y 43%, y pareció aumentar con la edad de la paciente, índice de masa corporal y duración del seguimiento.

Los datos actuales más útiles sobre linfedema muestran cuatro ensayos aleatorios que comparan la LA con biopsia del GC, tres de los cuales informan menor linfedema con la biopsia del GC, siendo el riesgo relativo de linfedema (por biopsia GC) de 0,37. Respecto al linfedema y los otros efectos secundarios de LA, cabe destacar en la época actual de la BGC, que las secuelas de la misma no son tan graves como las



Figura 3

pacientes pueden esperar, y que las secuelas de la biopsia GC podrán exceder las expectativas; en un reciente informe de estudio prospectivo de ACOSOG Z0010 (que comprende 5.327 pacientes), el linfedema se desarrolló tras la biopsia GC sólo en 6,9% de las pacientes a los seis meses.<sup>2,5</sup>

Las recomendaciones estándar para la prevención del linfedema incluyen: evitar trauma o lesión, infección, brazo constrictión (especialmente por los manguitos utilizados para la toma de presión arterial) y evitar el peso. Estas recomendaciones están profundamente arraigadas en la medicina, pero no hay ninguna evidencia de que alguna de ellas sea eficaz para evitar el mismo.<sup>2,5</sup>

No se puede curar el linfedema, pero puede ser tratado. Usando varias combinaciones de

Grados	Signos y síntomas
0	Latente o subclínico. Hinchazón ausente a pesar de la alteración del drenaje linfático. Pueden pasar meses antes de la aparición clínica del edema.
I	Temprana acumulación de fluido rico en proteínas. El edema se resuelve con la elevación del miembro.
II	Mayor acumulación de fluido que no se resuelve con la elevación del miembro. Fibrosis del tejido y textura leñosa.
III	Elefantiasis y estasis linfática. Cambios en la piel irreversibles.

Tabla I. Clasificación. Grados de linfedema según la Sociedad Internacional de Linfología.

prendas elásticas y bombas de compresión, vendas, ejercicio y fisioterapia compleja, quince estudios (1989-1991) han informado reducciones de 15% a 75% en el volumen del brazo o su circunferencia. Se necesitan grandes estudios aleatorios para determinar la eficacia relativa de estos tratamientos y la historia natural del linfedema postratamiento.<sup>2</sup>

### **Síndrome de red axilar**

El síndrome de red axilar ha sido durante mucho tiempo observado por cirujanos, pero sólo recientemente nombrado y descrito por Moskovitz y col. Se caracteriza por la aparición de 1 a 8 semanas después de la LA o biopsia GC de una red (*web*) de cordones subcutáneos desde la axila lateral hacia abajo al interior del brazo, asociado con dolor y limitación de movimiento. La causa probable es la interrupción quirúrgica de las venas o linfáticos a nivel de la axila, y esta teoría es apoyada por la observación de trombosis en las venas subcutáneas o linfáticos en algunas de las pacientes.

Este síndrome es una condición benigna y autolimitada que no debe confundirse con linfedema y no requiere tratamiento.<sup>2</sup>

### **Morbilidad sensorial**

Las secuelas sensoriales de la LA están relacionadas en gran medida a la división de nervios sensoriales, destacando la disección del nervio intercostobraquial, una rama sensorial cutánea de T2 que inerva la parte superior de la mama, parte interna del brazo y axila. Modificaciones técnicas de LA que permiten la preservación de este nervio, son objeto de una literatura entusiasta pero anecdótica. En un estudio se comparó la preservación del nervio intercostobraquial frente a disección del mismo, donde la preservación redujo el déficit sensorial, pero en caso contrario, no hubo diferencias entre ambos grupos en dolor, movimiento de hombros,

circunferencia del brazo o presencia de neuromas, entre 3 meses y 3 años de seguimiento.<sup>2,5</sup>

De cuatro ensayos aleatorios, tres informaron menos morbilidad sensorial con biopsia de GC que con LA. Se informó que la pérdida de sensibilidad en 12 meses fue menor con biopsia de GC (11% frente a 31%) y el riesgo relativo de déficit sensorial fue 0,37. Éste y otros estudios demuestran que la morbilidad sensorial de la LA disminuye significativamente con el tiempo y no requiere ningún tratamiento.<sup>2</sup>

### **Función del hombro**

La restricción en el rango del movimiento del hombro, es un efecto secundario de la LA. De los estudios realizados, la mitad de los mismos informan menos limitación del movimiento luego de la biopsia GC, esta diferencia fue significativa a corto plazo, pero en un seguimiento más prolongado, la diferencia no es tan significativa. Ejercicios para restaurar el hombro son un elemento esencial de la atención posoperatoria tras LA y biopsia de GC.<sup>2,5</sup>

### **Infección**

La celulitis del brazo, pared torácica o mama, es un efecto secundario reconocido pero relativamente infrecuente de la LA y presumiblemente refleja una deficiencia inmune localizada de la cirugía. La incidencia de la celulitis es desconocida, pero en un estudio de Roses y col. de 200 pacientes seguidas 1 año o más después de la LA, la celulitis se desarrolló en el 5,5% de los casos y 2% de los mismos tuvieron varios episodios. La celulitis puede surgir tras una lesión de la piel, pero a menudo aparece sin una causa previa. A las pacientes se les aconseja tras una LA evitar las inyecciones o un procedimiento por vía intravenosa en el brazo ipsilateral, pero no existe evidencia que el no hacer el procedimiento evite la infección del mismo. Episodios repetidos de infección aumentarían el riesgo de



linfedema, aunque no queda claro si la infección es una causa o una consecuencia del mismo, y se recomienda tratamiento inmediato con antibióticos.<sup>2,5</sup>

## PERFIL BIOMOLECULAR

### La importancia en el pronóstico y elección del tratamiento adyuvante

El concepto de GC y su estudio intraoperatorio se ha difundido en los últimos años como el patrón para definir el pronóstico y el tratamiento de pacientes con cáncer de mama. El hecho de que el GC contenga metástasis indica que otros ganglios regionales podrían también tenerlas, y si éste fuera negativo probablemente los otros también lo serán.

Las micrometástasis fueron definidas por la UICC como lesiones metastásicas mayores de 0,2 mm y menores de 2 mm en sus mayores dimensiones, y se define como células tumorales aisladas a la presencia de células tumorales individuales o en grupos de hasta 0,2 mm en su mayor dimensión; éstas detectadas generalmente por inmunohistoquímica (IHQ) o por métodos moleculares, pero que también pueden ser comprobadas por coloración de hematoxilina-eosina, siendo éstos, métodos morfológicos. Dentro de los métodos no morfológicos se encuentran la cartometría de flujo y el análisis de ADN, considerados métodos alternativos a la IHQ, pero no sustitutivos ni superiores a esta.<sup>3,8</sup>

### Factores de pronóstico

En 1999, en la Conferencia Consenso del Instituto Nacional de Salud de EE.UU., auspiciada por el Colegio de Patólogos estadounidenses, se revisaron los factores de pronóstico y predicción del cáncer de mama y fueron categorizados en tres grupos, basados en la fortaleza de la evidencia de los datos publicados:

- Categoría I (factores bien respaldados en la

bibliografía): Tamaño tumoral, estado ganglionar, tipo histológico, grado histológico, recuento del número de mitosis y estado de los receptores hormonales.

- Categoría II (factores estudiados, pero sin validación precisa rigurosa): HER-2, p53, invasión vascular y marcadores de proliferación.
- Categoría III (factores que no han sido estudiados o que su valor de pronóstico no se ha demostrado): ploidía, cathepsina D, angiogénesis y otros.<sup>10</sup>

Como ya he hecho referencia a la BGC, factor de pronóstico muy importante en el cáncer de mama, es de importancia describir otros presentes en la actualidad y a aquellos que emergen para hacerse relevantes en un futuro, ya que como ha evolucionado la cirugía y la técnica del estudio de la axila, también está en constante cambio y evolución la detección de factores de pronóstico y predicción para el cáncer de mama.

### Factores de pronóstico moleculares

Un factor de pronóstico biomarcador implica una asociación con un intervalo libre de enfermedad o con una supervivencia media en ausencia de un manejo sistémico.

- Cathepsina D: Es producida y secretada por las células tumorales mamarias y es evaluada como un indicador de pronóstico. Su sobreexpresión parece asociarse con mayor agresividad tumoral y un intervalo libre de enfermedad acortado. La cathepsina D se correlaciona con la amplificación del oncogén c-myc.
- Ki 67: Este antígeno identifica las células proliferantes dentro de un tumor; por lo tanto, cuanto mayor es su tamaño, más agresivo es el tumor. Éste se correlaciona con el grado de diferenciación tumoral, la invasión vascular y la metástasis en los ganglios linfáticos. La guía de la ASCO no recomien-

da la determinación de forma aislada de los marcadores de proliferación para la toma de decisiones en la práctica diaria. Sin embargo, puede ser considerado en asociación con otros factores de pronóstico y predicción a la hora de tomar decisiones de tratamiento.

- Gen p53: Se localiza en el cromosoma 17 y es considerado un regulador negativo del crecimiento celular. Sus mutaciones constituyen la alternativa genética más frecuente en las neoplasias malignas y la de este gen se considera un factor de mal pronóstico al determinar pérdida de la función supresora, activación del crecimiento celular y aumento del riesgo de progresión.

A través de los años, los métodos bioquímicos tienden a ser desplazados por los inmunohistoquímicos, éstos revelan que en los grupos celulares se concentra la tinción y puede evitar los falsos positivos y negativos.<sup>9,10</sup>

### Receptores hormonales

La determinación de los receptores esteroideos son procedimiento considerados rutinarios para el tratamiento del cáncer de mama. Con la introducción del tamoxifeno, los receptores de estrógeno ocuparon un papel relevante como factor de predicción de respuesta a ese fármaco. Se demostró que los tumores con receptores de estrógeno positivos responden a la administración de esquema hormonal entre un 55% y 60%, y alrededor del 8% de los cánceres con receptores negativos tienen mejor respuesta a las quimioterapias citotóxicas.

Por otra parte el 45% al 60% de los cánceres de mama tienen receptores de progesterona. Estos receptores presentan implicaciones de pronóstico similares a los receptores de estrógeno para el carcinoma de mama y se determinan en conjunto porque proporcionan una mejora en el

valor de predicción del método.

El receptor hormonal de estrógeno y progesterona debe ser determinado en todas las pacientes con carcinoma de mama invasivo, en el tumor primario al diagnóstico de la enfermedad, y se recomienda que se determine en las metástasis en caso de que la paciente tenga una recaída posterior.<sup>9,10</sup>

### HER-2/neu

HER-2 es un receptor de membrana con actividad tirosincinasa, miembro de la familia del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Está sobreexpresado o amplificado en un 15-25% de las pacientes.

La expresión de HER-2 se ha asociado a:

- Un peor pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, no se recomienda su empleo como factor de pronóstico.
- Una cierta resistencia al tamoxifeno.
- Una mayor sensibilidad a esquemas de quimioterapia que incluyen antraciclinas frente a esquemas tipo CMF. El principal valor de la expresión o amplificación de HER-2 es la capacidad de constituirse en factor de predicción de respuesta a la terapia anti HER-2 (trastuzumab o lapatinib).
- La asociación de trastuzumab a la quimioterapia incrementa la tasa de respuesta, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en las pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo.
- La asociación de trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante aumenta de forma significativa la tasa de remisión completa patológica frente a la quimioterapia sola.

La expresión y/o amplificación de HER-2 se debe determinar en todas las pacientes con cáncer de mama al diagnóstico de la enfermedad, con el fin de considerar la administración de terapia anti HER-2 adyuvante con trastuzumab.<sup>9,10</sup>

## PERFIL GENÉTICO NUEVAS TÉCNICAS

Mediante la tecnología de *microarrays* es posible determinar la expresión simultánea de un número definido de genes. En función del perfil de expresión de éstos, es posible definir firmas genéticas con un significado de pronóstico; es decir, que permitan identificar pacientes con un riesgo significativamente aumentado de recaída y/o con predicción, o lo que es lo mismo, que definan una población de pacientes que se beneficien más de un tratamiento determinado.

### Oncotype

El Oncotype® es una reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa comercialmente disponible, basada en proporcionar una puntuación de recurrencia (*recurrence score*), y se ha demostrado para proporcionar información de pronóstico y predicción en cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos y ganglios linfáticos negativos. Oncotype® se ha demostrado para predecir 10 años de recurrencia a distancia en este tipo de pacientes, también ha demostrado predecir la respuesta a la quimioterapia y la terapia endocrina.

Es un test que valora mediante RT-PCR la expresión de 21 genes, 16 relacionados con el cáncer de mama y 5 genes de referencia, en el ARN obtenido de tejido tumoral en parafina. El nivel de expresión de los genes es manipulado posteriormente mediante una fórmula matemática empírica de la que se obtiene un valor que se denomina *recurrence score* (puntuación de recaída), que a su vez define un riesgo de recaída.

El test se desarrolló y validó en pacientes con cáncer de mama en estadios I-II sin afectación ganglionar y con expresión positiva de RE que recibieron tamoxifeno (ensayo NSABP B-14), lo que permitió clasificar a las pacientes

en tres grupos de pronóstico según el RS (*recurrence score*):

- Riesgo bajo (RS <18).
- Riesgo intermedio (RS = 18-30).
- Riesgo alto (RS ≥31).

El test resultó ser un factor de pronóstico significativo para la supervivencia en el análisis multivariado. La aplicación de este test, de forma retrospectiva en 651 pacientes incluidas en el estudio NSABP-20, demostró que aquéllas con RS bajo no se beneficiaban de la asociación de quimioterapia tipo CMF al tamoxifeno, mientras que las pacientes con RS alto obtenían un alto beneficio de asociar CMF. Aquéllas con riesgo intermedio no parece que obtuvieran un beneficio significativo, pero tampoco se podía excluir que lo tuvieran.

Oncotype® puede identificar pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar y expresión de RE con un riesgo de recaída muy bajo (*low RS*) que no se benefician del tratamiento de quimioterapia adyuvante y, por lo tanto, se puede evitar dicho tratamiento. Por ello, Oncotype® puede ser una herramienta útil en las pacientes sin afectación ganglionar con expresión del receptor de estrógeno, en las que existan dudas de administrar un tratamiento de quimioterapia.

El valor de Oncotype®, como herramienta en la toma de decisiones de tratar o no con quimioterapia a las pacientes con cáncer de mama, ganglios negativos, RE negativo y un RS intermedio, continúa siendo estudiado en un ensayo clínico aleatorizado prospectivo, denominado TAILORx.<sup>9,11,21,22</sup>

### MammaPrint

MammaPrint® es una plataforma de expresión génica para la que se requiere tejido fresco congelado que incluya un mínimo de un 30% de células malignas. El test se desarrolló en 117 pacientes con cáncer de mama con axila negati-

va del Instituto Holandés del Cáncer. Se identificó un set de 70 genes cuyo perfil de expresión permitió definir una firma genética que se correlacionaba con una elevada tasa de recaída a distancia. El test fue validado con otro grupo de 295 pacientes.

En este segundo estudio, las pacientes con el perfil génico desfavorable presentaron una tasa de supervivencia libre de recaída, a 10 años, del 50,6%, mientras que en las pacientes con el perfil favorable, esta tasa fue del 85%. El perfil resultó un factor de pronóstico con un *hazard ratio* (HR) de 5,1 para las metástasis a distancia, independiente de otros factores de pronóstico en el análisis multivariante. Un segundo estudio de validación, realizado en 302 pacientes de cinco centros europeos (TRANSBIG), confirmó estos resultados.

MammaPrint® es un test que permite clasificar a las pacientes con ganglios negativos en dos grupos de pronóstico claramente definidos. Ello permite identificar un grupo de pacientes con excelente pronóstico que probablemente no se benefician de la quimioterapia. Hasta ahora no se ha demostrado que MammaPrint® tenga una utilidad de predicción de respuesta a la quimioterapia. El valor de MammaPrint® como herramienta en la toma de decisiones de tratamiento en pacientes de bajo riesgo (ganglios negativos) está siendo estudiado en un ensayo internacional multicéntrico prospectivo llamado MINDACT (*Microarray In Node Negative Disease may Avoid Chemotherapy*).<sup>9</sup>

## MÉTODOS PARA EVALUAR AXILA

### Interrogatorio y examen físico

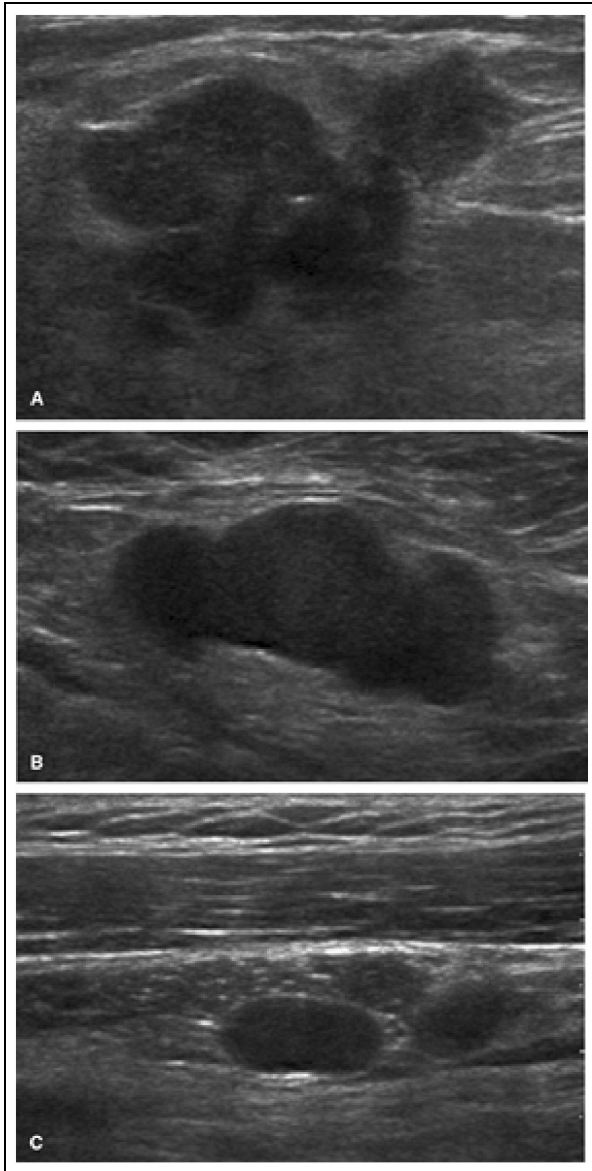
La obtención de una historia clínica cuidadosa es el paso inicial en un examen de mama. Independientemente del motivo de consulta, la información básica sobre el estado menstrual y los factores de riesgo de cáncer de mama debe ser obtenida. En las mujeres premenopáusicas,

conocer la fecha de la última menstruación y la regularidad del ciclo es útil en la evaluación de nódulos de mama, mastalgia y quistes. Las mujeres posmenopáusicas deben ser interrogadas sobre el uso de la terapia de reemplazo hormonal, dado que muchos de los problemas mamaros benignos son poco frecuentes después de la menopausia en la ausencia de hormonas exógenas. Un tumor de mama es un problema muy frecuente, que hace que las mujeres busquen tratamiento, y sigue siendo la forma más frecuente de cáncer de mama. Haagensen observó que la mayoría de los cánceres de mama identificados antes de la utilización de la mamografía como *screening* se presentaban como masas mamarias. En general, la duración de los síntomas, su persistencia en el tiempo y su fluctuación con el ciclo menstrual deben ser evaluados correctamente, siendo el interrogatorio y la semiología, tanto de la mama como de la axila, más que importantes. Es de gran importancia no dejar de evaluar la axila, ya que muchas veces, podemos hallar adenopatía axilar positiva en ausencia de alguna lesión mamaria.<sup>2,4,5</sup>

### Mamografía

La mamografía sigue siendo el método estándar para la evaluación de la mama y es necesaria incluso cuando una masa es sospechosa clínicamente. Cuando un tumor palpable se encuentra, se debe realizar mamografía de control. La imagen mamográfica puede ser suficiente para la evaluación de la mama y de la axila si coincide con el examen físico en cuestión, y de no coincidir con el mismo, la caracterización por ultrasonido debe ser indicada, ya que las mamografías no detectan aproximadamente 10% a 25% de los cánceres detectables mediante el examen físico, independientemente del tamaño del tumor, del estado axilar y de las características del mismo.

Menos del 1% de las mujeres con cáncer de mama se presentan con una masa axilar positiva



**Figura 4.** Cáncer de mama localmente avanzado. Paciente con masa palpable de mama derecha (A) y nódulos axilares palpables (B). El ultrasonido muestra la masa en la mama derecha, los ganglios axilares patológicos y ganglios patológicos en el área infraclavicular (C).

Tomado de: Harris JR, Lipmann ME, Morrow M, Osborne CK. *Imaginología e imágenes en la mama.* Ultrasonido.

como representante del cáncer de mama metastásico en los ganglios linfáticos, con el examen de la mama normal. La mamografía de diagnós-

tico se debe realizar de ambas mamas para evaluar, también el cáncer de mama oculto, que se presentará con axila positiva. Si la mamografía es negativa, la RMN de la mama se recomienda, ya que en hasta el 86% de estos casos se demuestra el primario de mama por este método.<sup>2,5</sup>

**Ultrasonido**

El ultrasonido permite la caracterización dirigida de una masa sospechosa, pero no se utiliza como un estudio de cribado. El ultrasonido es más comúnmente utilizado para determinar y caracterizar una masa mamaria.

El estándar de cuidado en la evaluación de pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama incluye la evaluación de la axila con un posterior diagnóstico histológico. La exploración clínica de la axila es muy poco confiable. La ecografía de la axila es cada vez más utilizada para identificar a las pacientes con ganglios linfáticos anormales y sirve para evaluar los mismos mediante PAAF (guiada) para el manejo posterior de la paciente.

Criterios ecográficos morfológicos de los ganglios linfáticos metastásicos incluyen cambios corticales tales como engrosamiento más allá de 3 mm, forma redondeada y la protuberancia cortical excéntrica, así como cambios del hilio, como el desplazamiento, compresión o la desaparición completa del hilio. El tamaño es muy poco fiable (Figura 4).<sup>2,5,12</sup>

Varios estudios describen la precisión y el impacto de la ecografía y la biopsia de ganglios linfáticos axilares en el tratamiento de la paciente con cáncer de mama.

**Imágenes por resonancia magnética nuclear**

Existen pocas indicaciones para la resonancia magnética en el diagnóstico diferencial de las masas mamarias. Resonancia magnética (RM) es

el método más adecuado para entornos en los que las técnicas de imagen estándares son insuficientes o cuando se trate de una paciente de riesgo elevado de cáncer de mama. Esta técnica presenta mayor número de falsos positivos, costos y presenta la desventaja de la modalidad. La ausencia de una lesión en la RM niega la presencia de una masa con relación a la exploración física. RM tiene un 85% de valor de predicción negativo para cáncer con masas palpables que contienen calcificaciones, que se reduce a menos del 80% cuando no hay calcificaciones presentes. La RM es muy sensible, pero poco específica. Un estudio de 1.909 mujeres con un riesgo significativo de cáncer familiar demostró un aumento de tres veces en el número de biopsias innecesarias a causa de la resonancia magnética realizada.

En las últimas dos décadas, grandes avances se han hecho en imágenes de resonancia magnética (RM) de la mama y la RM de mama guiada por procedimientos intervencionistas. Con los avances en las técnicas de imagen, directrices de interpretación y aumentar la disponibilidad de la RM para biopsia de mamas, la RM está ganando rápidamente popularidad en la práctica clínica tanto en la configuración de diagnóstico y, más recientemente, en el contexto de cribado. Las indicaciones clínicas para RM de la mama, sin embargo, aún no se han definido. Hay situaciones clínicas donde la RM se utiliza con frecuencia cada vez mayor, pero donde persiste la controversia.

Hay informes de que la RM se puede utilizar como una herramienta de solución de problemas en la configuración de la imagen equívoca (mamografía y/o ecografía) de hallazgos o ambiguos hallazgos del examen físico. La RM puede ser una herramienta muy útil cuando se sospecha cáncer de mama, pero el diagnóstico no puede establecerse por medio de otros métodos.

Basándose en los resultados de varios estudios que demuestran una sensibilidad de la RM para la detección de cáncer invasivo que se

aproxima al 100%, se ha sugerido que un examen de resonancia magnética negativa en el entorno de formación de imágenes equívocas o hallazgos del examen físico, prácticamente excluye la presencia de cáncer invasivo. Sin embargo, ha habido varios informes que documentan casos de falsos negativos con resonancia magnética. La información sobre las tasas de falsos negativos va desde el 4% al 12%. Como es el caso con una mamografía negativa o una ecografía negativa en una paciente con una anomalía palpable sospechosa, un estudio de resonancia magnética negativo no debe impedir la biopsia.<sup>2</sup>

## PET

La tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F-fluorodeoxiglucosa (FDG) puede ser utilizada para estudiar el metabolismo de la glucosa de los tejidos de mama 99mTc-sestamibi (MIBI) y puede proporcionar información acerca de la función mitocondrial y el trifosfato de P-glicoproteína de adenosina (ATP) que dependen de los mecanismos de transporte.

No aporta ventajas para la estadificación axilar en los estadios iniciales, debido a que no logra identificar metástasis menores de 5 mm, ya que su límite de resolución es entre 6-8 mm. Un PET negativo en la axila no reemplaza a la técnica del GC; uno positivo indicaría la necesidad de realizar vaciamiento axilar aun en axilas clínicamente negativas.<sup>2,12</sup>

En términos de la seguridad el PET/TC es comparable a la PAAF por vía ecográfica. El PET/TC es más sensible en las axilas de pacientes obesas y en aquellas que poseen tejido mamario accesorio axilar. Debido al elevado costo del mismo, éste debería utilizarse en los casos que sea beneficioso: tumores mayores a 2 cm con NO, axilas clínicamente dudosas y axilas clínicamente positivas.

El PET/TC tiene una sensibilidad en axila del 60% y un falso negativo de 40%. Por lo tan-

to, un PET/TC positivo indicaría la necesidad de realizar vaciamiento axilar, aun en axilas clínicamente negativas, por presentar un valor de predicción positivo 100%.<sup>13</sup>

Los métodos más nuevos para imágenes mamarias proporcionan información adicional sobre los procesos moleculares y metabólicos y cambios dinámicos que ocurren en los tejidos de la mama en el tiempo. La imaginología molecular tiene por objeto complementar la medicina molecular, proporcionando imágenes de la ubicación en la selección de los eventos celulares que se están produciendo.

### DetECCIÓN DE METÁSTASIS GANGLIONARES AXILARES

Tintes ópticos están actualmente en uso clínico para la identificación de ganglios linfáticos centinela, para su biopsia. Los agentes de contraste de RM que proporcionan imágenes mejoradas de los ganglios linfáticos también se han desarrollado y se encuentran en ensayos clínicos. Esto se puede aplicar a imágenes de los ganglios linfáticos axilares.<sup>2</sup>

### TÉCNICA DE BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA

Se utilizan dos métodos para la identificación del GC, que pueden aplicarse en forma individual o en conjunto, siendo los mismos colorantes vitales y radiofármacos. La utilización de los métodos en forma combinada aumenta la tasa de detección del GC.

- Colorantes vitales: Azul patente, azul isosulfan, azul de metileno y azul índigo carmín.
- Radiofármacos: Los radiofármacos también llamados radiotrazadores o radiocoloides con bicompuestos: a) fármaco-coloides (se distribuye por todo el organismo dadas sus propiedades farmacocinéticas y dinámicas); b) isótopo (emisor de radiación gamma unido a él, que lo hace detectable con cámara

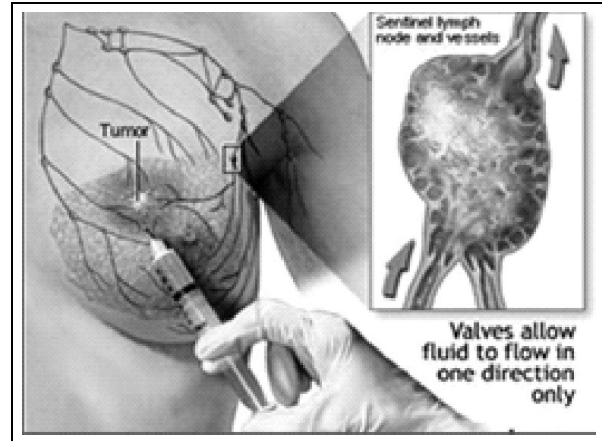


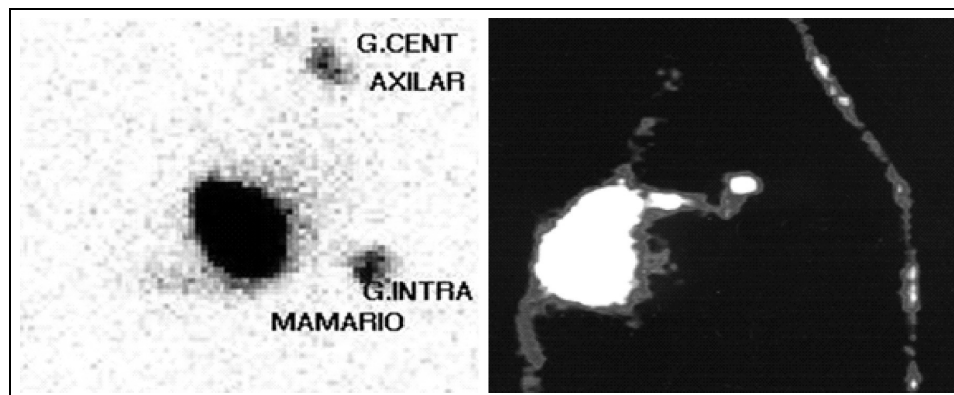
Figura 5. Inyección peritumoral del colorante vital e identificación de la vía canalicular linfática.

gamma convencional o por la sonda manual que se utiliza intraoperatorio). Los coloides utilizados son la gelatina de colágeno bovino, la albumina coloidal, el coloide sulfúrico, el sulfuro de antimonio coloidal y el dextrans.

El colorante vital es captado por los conductos linfáticos aferentes y el primer ganglio linfático se tiñe de azul (GC). Se infiltran minutos antes de la cirugía 3 ml del colorante por la vía elegida, accediendo en lo posible al plexo linfático de Sappey, se realiza masaje local durante 5 minutos para favorecer la difusión del mismo; luego del reconocimiento del mismo se realiza su extirpación y por último requiere de su estudio histopatológico por congelación y en diferido.<sup>3,14</sup>

El sitio de inyección va a depender del cirujano, la tendencia actual es practicar la forma periareolar, subareolar en el mismo cuadrante del tumor o subdérmica sobre el área tumoral (Figura 5).

Con respecto al uso de radioisótopos, esta técnica fue descrita por el MD Anderson Cancer Center y consiste en inyectar 4 horas antes de la cirugía 99m Tc dextrans en un volumen de 0,2 ml en cuatro puntos cardinales alrededor del tumor palpable, durante la cirugía el GC se ubica mediante un contador de centelleo manual (*probe*) marcando el punto de mayor captación.



**Figura 6.** Identificación con radiofármacos del ganglio centinela fuera del límite axilar.

Se deben efectuar cuatro conteos con la sonda de captación gamma: antes de la incisión; luego de identificar el ganglio teñido de azul; luego de extirpar el ganglio; y por último, se debe medir la reactividad del lecho para corroborar que no se dejaron ganglios radiactivos.<sup>3,5,7</sup>

El GC debe tener un recuento de por lo menos 10 veces más que el resto de la axila y una vez extirpado, la radiación en el resto de la axila debe ser menor de 10 cps.

Se estima que un 30% de los GC serán marcados con radioactivo y no captarán el colorante, y por otra parte se sabe que los radiofármacos son capaces de identificar GC situados fuera del límite de disección axilar (Figura 6).

Los ganglios que deben extirparse durante la biopsia del GC son los ganglios teñidos de azul, los ganglios con emisión radiactiva 2 a 3 veces mayores que la basal, los ganglios con ambas características, los ganglios no teñidos de azul pero con canalículo aferente teñido y los ganglios que se palpan durante la exploración quirúrgica.<sup>19</sup>

### HISTORIA DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

Desde los primeros trabajos sobre la biopsia de GC de Krag (radioisótopos) en 1993, de Giuliano (colorantes vitales) en 1994 y de Albertini

Autor	Año	N° de pac.	% ident.	VPN %
Krag y col.	1993	22	82	100
Giuliano y col.	1994	174	66	94
Albertini y col.	1996	62	92	100
Loza y col.	1996	41	68	100
Pijpers y col.	1997	37	81	100
Roumen y col.	1997	83	69	96
Veronesi y col.	1997	163	69	95
Guenther y col.	1997	145	71	96
Borgstein y col.	1997	33	100	100
Giuliano y col.	1997	107	93	100
Galimberti y col.	1998	241	99	95
Ofodile y col.	1998	41	98	100
Crossin y col.	1998	50	84	97
O'Hea y col.	1998	59	93	92
Barmwell y col.	1998	42	90	100
Loza y col.	2000	106	88	97

**Tabla II.** Primeros estudios de validación del método.



Ensayo	Población	Grupo de estudio
ALMANAC (UK)	Cualquier tumor invasivo, N0 clínico (n>1.260)	LA o <i>sampling</i> vs. BGC. (Si GC+ se continúa con LA o RT / Si GC- seguimiento).
NSABP- B32 (EE.UU.)	T1-3 clínico, N0 (n>4.000)	BGC más LA vs. BGC. (Si GC+ se continúa con LA / Si GC- seguimiento).
SNAC (Australia - Nueva Zelanda)	Tumor invasivo ≤30 mm N0 clínico (n<1.060)	BGC más LA vs. BGC. (Si GC+ se continúa con LA / Si GC- seguimiento).
Instituto Europeo de Oncología (Milán)	T1, N0 (n>516)	BGC más LA vs. BGC. (Si GC+ se continúa con LA / Si GC- seguimiento).

**Tabla II.** Primeros estudios de validación del método.

(ambos métodos) en 1995, se realizaron numerosos estudios observacionales validando el procedimiento, y fueron publicados cinco estudios *randomizados*.<sup>1</sup>

En 69 estudios de validación del método, el número de falsos negativos fue de 8,4% (Tabla II).<sup>15</sup>

Una preocupación respecto de la biopsia del GC era si la presencia de resultados falsos negativos se traduciría en un aumento de las recurrencias axilares y consecuentemente en una menor supervivencia. Para ello se diseñaron varios estudios *randomizados* que concluyeron que la recurrencia axilar es mucho menor que el índice de falsos negativos (Tabla III).<sup>1</sup>

Recurrencia axilar luego de la biopsia de ganglio centinela negativo en pacientes con cáncer de mama: sistemática revisión y metaanálisis de la literatura. Este metaanálisis de cuarenta y ocho estudios (14.959 pacientes) mostró que la recurrencia axilar en pacientes con ganglios centinela negativos fue de 0,3% en un seguimiento de 34 meses (van der Ploeg I, Nieweg OE, van Rijk MC, et al. *Eur J Surg Oncol* 2008).

La biopsia de GC es un método confiable para identificar metástasis con menor morbilidad que la linfadenectomía axilar; las recurrencias axilares después de la biopsia del GC son me-

nores al 1% y por lo tanto, no impacta en la supervivencia de las pacientes.<sup>1</sup>

## SITUACIONES ESPECIALES

### Carcinoma ductal in situ (CDIS)

Representa un grupo heterogéneo de lesiones proliferativas con diverso potencial maligno y es considerado precursor del cáncer invasivo. En los últimos tiempos su diagnóstico se ha incrementado por la implementación del *screening* mamográfico. El CDIS tiene un excelente pronóstico a largo plazo y las metástasis axilares se presentan en menos del 5% de las pacientes, quienes tienen un cáncer invasivo no detectado por el estudio histológico.

Existe un grupo de pacientes con CDIS que están expuestas a mayor riesgo de tener compromiso axilar, siendo éste el que se beneficie con la biopsia del GC. Este grupo de pacientes, serían aquellas que presenten alto riesgo de tener un cáncer invasivo concomitante, como presentar enfermedad extensa de alto grado histológico, sospecha de invasión basada en las imágenes y documentación de enfermedad microinvasiva en la *core biopsy*. Todas estas características incrementarían el riesgo de metástasis

ganglionares.<sup>3</sup>

Sabemos que en el carcinoma in situ no hay indicación de entrada de realizar la biopsia de GC. Varios trabajos confirman que cuando se hace un vaciamiento axilar en un intraductal no se van a encontrar metástasis y que cuando se encuentran, es porque hay algún foco de microinvasión.<sup>16</sup>

Algunos trabajos encontraron carcinoma invasivo en la biopsia definitiva entre 10% y 29% de las pacientes que habían sido diagnosticadas como CDIS. Sin embargo, en los CDIS puros la posibilidad de metástasis axilares es baja y la biopsia del GC no debería ser un sustituto de un examen histológico inadecuado.<sup>3</sup>

Se aconseja a las pacientes con carcinoma intraductal que tengan sospecha de microinvasión como lesiones palpables o lesiones de más de 3 cm, o a las cuales se les efectuara mastectomía, realizarle biopsia de GC previniendo la aparición de un foco de carcinoma infiltrante en el estudio definitivo de la pieza quirúrgica.<sup>16</sup>

### **Cáncer multicéntrico**

Históricamente el cáncer metacéntrico ha sido una contraindicación de biopsia de GC por creer que diferentes segmentos de la mama tenían un drenaje linfático hacia diferentes ganglios. Actualmente se sabe que la mama tiene un drenaje linfático predecible y que el sitio de inyección no es crítico para la detección del GC, ya que la mayor parte del drenaje linfático de la mama pasa a través del plexo subareolar y de ahí a los ganglios axilares.

La demostración por varios autores de que los diferentes sitios de inyección de los identificadores contrastan el mismo cúmulo de GC y que representan el principal drenaje linfático de casi toda la mama, ha dado validez y seguridad a la aplicación del GC en el cáncer multicéntrico. Es decir, la demostración de que todos los cuadrantes de la mama tienen una o varias vías linfáticas en común de drenaje hacia la axila,

hace factible realizar este tipo de biopsia tanto en cánceres multifocales como en multicéntricos.<sup>3,19</sup>

### **Terapia neoadyuvante**

El cáncer de mama localmente avanzado constituye una amplia variedad de presentación clínica. La probabilidad de no tener metástasis axilares en el cáncer localmente avanzado es de un 25% aproximadamente. Para este 25% con axila clínicamente negativa, la información pronóstica es de interés antes de iniciar quimioterapia, porque influye en el régimen de inducción.

El momento y la elección del método para evaluar el compromiso axilar son actualmente motivos de controversia y no hay consenso alguno acerca de cuál es la mejor opción.<sup>3</sup>

La biopsia del GC genera mucho debate, algunos cirujanos realizan la misma antes de comenzar la quimioterapia neoadyuvante, lo que tendría impacto en las decisiones terapéuticas. En cáncer localmente avanzado se utilizaría fundamentalmente para el control local de la enfermedad, no así para estadificación o toma de decisiones terapéuticas.

Con lo que respecta a la biopsia de GC posterior a la quimioterapia neoadyuvante es hoy en día tema de mayor controversia. Entre 25% y 33% de las axilas se tornan negativas posterior a la quimioterapia neoadyuvantes.

En una publicación de la Revista Argentina de Mastología en el 2003, la Dra. Kelly Hunt hace referencia a pacientes que incluso tenían ganglios positivos, concluyendo que se podría utilizar la quimioterapia neoadyuvante en las mismas y convertir a estas pacientes elegibles para la biopsia de GC; sugiere que el mapeo linfático sería una forma segura de orientar el tratamiento axilar después de la quimioterapia; esto es, aquellas pacientes que tienen axila clínicamente positiva al inicio pero cuyo tumor responde a la misma, las que tienen metástasis en el ganglio centinela luego de la quimioterapia deberán ser

sometidas a disección axilar o ser consideradas a radioterapia. Aun así, sigue siendo tema de controversia para algunos autores.<sup>17,19</sup>

### **Cirugía mamaria previa**

En este último tiempo ha aumentado la cirugía conservadora de la mama y han comenzado a aparecer publicaciones acerca de la utilidad de la biopsia de GC en la recidiva local del cáncer de mama. Antes la biopsia del GC era una contraindicación posterior a una cirugía extensa de mama. Hoy no existen contraindicaciones para la biopsia de GC en cirugías mamaras previas.

La tendencia actual es inyectar marcador en forma periareolar o subareolar en el mismo cuadrante de la tumorectomía, aunque los datos publicados son aún limitados.<sup>3,19</sup>

### **Embarazo**

Las mujeres embarazadas generalmente se presentan con mayor compromiso axilar (clínico y patológico), aún no está del todo claro si el drenaje linfático de la mama se ve afectado o no por el embarazo.

Los protocolos terapéuticos del cáncer de mama en el embarazo son los mismos que para el de la mujer no gestante y se basan en el estadio de la enfermedad, situación local y estudios de extensión, modificando la secuencia con relación a su posible interacción con el embrión-feto.

Con respecto a la biopsia del GC varias publicaciones han apoyado que la exposición a la radiación con Tc99 del feto a partir de este procedimiento es realmente mínima y que la biopsia del GC con este método, puede ser una opción en las pacientes embarazadas.

Recomendaciones de un grupo de expertos en el 2006 sugieren que a la paciente embarazada puede ser ofrecida la biopsia de GC con axila clínicamente negativa (Loibl S, von Minck-

witz G, Gwyn K, et al. Carcinoma de mama durante el embarazo. Recomendaciones Internacionales de un encuentro de expertos. *Cancer* 2006; 106(2): 237-46).

Se podría realizar biopsia de GC en pacientes embarazadas con Tc99, siempre y cuando el procedimiento sea con bajas dosis del mismo.

Los colorantes vitales como el isosulfan azul se clasifican como categoría C de drogas en el embarazo, por lo tanto no se recomiendan en el mismo.<sup>18</sup>

### **Cadena mamaria interna**

La utilidad de la técnica y biopsia de GC a nivel de la cadena mamaria interna es tema de debate en la actualidad, ya sea en términos de valor de pronóstico, terapéutico y de sobrevida de la paciente, aun conociendo la baja morbilidad del procedimiento.

La necesidad de conocer el estado de la cadena mamaria interna radica en el hecho de tratarse la misma de un filtro primario de derivación linfática, pasible de compromiso metastásico.

En la década del setenta fue explorada con intenciones curativas, de pronóstico y estadificación, la cual luego fue relegada terapéuticamente a favor del paradigma del tratamiento conservador y omitida posteriormente desde la perspectiva diagnóstica y de estadificación.

Hoy existe consenso en que la exploración de la cadena mamaria interna con intenciones curativas, no aporta beneficios en la sobrevida global o sobrevida libre de enfermedad. Aun así, constituye el mejor factor de pronóstico de la enfermedad sistémica junto a la biopsia del GC axilar, en lo que respecta a la exploración diagnóstica y estadificadora de enfermedad.

Actualmente, hay factores que predicen el compromiso de la cadena mamaria interna y diversos estudios sugieren entre otros, a la localización tumoral central y cuadrantes internos, el tamaño tumoral, el compromiso axilar y el nú-

mero de ganglios axilares comprometidos; se han desarrollado también estudios estadísticos que predicen metástasis en la misma, como el grado nuclear y la multifocalidad; sin embargo, la utilidad de estos modelos no ha sido bien establecida aún.

Mientras que los beneficios de la exploración de la cadena mamaria interna no estén claramente definidos, como también así sobre en qué grupos de pacientes seleccionadas debería realizarse, el concepto de un mapeo regional complementario seguirá demorado; la indicación selectiva de exploración de la misma sobre pacientes con cáncer de mama temprano tendría implicancias al respecto.<sup>20</sup>

## CONCLUSIÓN

El cáncer de mama a lo largo del tiempo ha evolucionado en tratamientos en menos a nivel mamario, ya que la mama con el tiempo se ha transformado para la mujer en algo que la define como tal y a lo largo de éste, cambió el paradigma del médico quien decide para dar lugar a la paciente que decida apoyado por los estudios que demostraron que era posible la curación con la cirugía conservadora más la radioterapia y que entonces, ahí se empezó a pensar que lo mismo podría ser implementado a nivel axilar, no sólo por algo estético, sino fundamentalmente por los grandes efectos secundarios del vaciamiento axilar y por haber disminuido la estadificación axilar su significado en el pronóstico y en la guía para el tratamiento posquirúrgico, luego del advenimiento de la biología molecular (con el oncotipe y el MammaPrint).

Los métodos clínicos y de imágenes no han demostrado la exactitud ni confiabilidad requerida para evaluar la axila y de ahí el surgimiento de la biopsia del GC con las ventajas que presenta sobre el vaciamiento axilar y su evolución desde un tiempo a esta parte; desde hacerse en tumores de menos de 2 cm hasta el día de hoy que está indicada en casi todas las pacientes ex-

cepto en el carcinoma inflamatorio y aun en algunas pacientes seleccionadas con axila positiva clínicamente, ya que el 25% podrían tener ganglios negativos.

Esta evolución en la técnica ha puesto a disposición de casi todas las pacientes la misma, presentándose así casos particulares que han generado controversias entre los mastólogos, tales como la realización de la biopsia de GC en el carcinoma in situ únicamente con sospecha de microinvasión o en tumores palpables; en el carcinoma multicéntrico o multifocal, sabiendo que las vías linfáticas tienen una vía común de drenaje hacia la axila, previo al inicio de terapia neoadyuvante, ya que intervendría en la elección de la terapia de inducción, en cirugías previas y en el embarazo, sin ser éstas ya una contraindicación.

Con las nuevas tecnologías de biología molecular, el descubrimiento de tumores cada vez más pequeños por los métodos de imágenes, la posibilidad de tratamiento quirúrgico cada vez menor y las opciones para el tratamiento de la axila cada vez más eficaces, el futuro de la evaluación axilar mediante la técnica del GC y el posterior gesto terapéutico que desencadene, es hoy por hoy una controversia y una incógnita per se; y con la evolución de la medicina, en especial de la mastología como eje en el tratamiento del cáncer de mama y de las demás especialidades que trabajan en conjunto con ella, tales, como la anatomía patológica, la imagino-logía, la radioterapia y la biología molecular, se encargarán de dilucidar la misma.

## REFERENCIAS

1. Loza M. II Curso Bienal Teórico-Práctico de Certificación en Mastología: Manejo de la axila. Biopsia de ganglio centinela. Estudios clínicos. Instituto Alexander Fleming.
2. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Enfermedades de la mama, 4ta. Edición. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
3. Lange J. Ganglio centinela en la cirugía mamaria. Pro-

- grama de actualización en ginecología y obstetricia, PROAGO, decimocuarto ciclo, módulo 3. Editorial Médica Panamericana S.A.C.F., 2010; pp.79-127.
4. Motta AM. Manejo de la axila clínicamente negativa. *Rev Arg Mastol* 2005; 24(82): 38-59.
  5. Instituto Ángel H. Roffo, Departamento de Mastología. Procedimientos en patología mamaria para diagnóstico y tratamiento. Universidad de Buenos Aires, 2008.
  6. Jatoi I, Kaufmann M. Manejo de las enfermedades de la mama. Editores Springer Heidelberg Dordrecht London-New York. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2010.
  7. Rosen ST. Atlas de linfadenectomía centinela selectiva en melanoma, cáncer de mama y cáncer de colon, Tratamiento del cáncer y su Investigación. Series Editor; edited by Stanley PL, Leong, Kluwer Academic Publishers.
  8. Maciel A. Micrometástasis en ganglio centinela. *Rev Arg Mastol* 2008; 27(97): 307-316.
  9. González Martín A. Marcadores moleculares y genómica en oncología. Biomarcadores moleculares y genómica en el cáncer de mama. Instituto Roche, Madrid, 2010.
  10. Lange D. Factores pronósticos moleculares en el cáncer de mama. Programa de Actualización en Ginecología y Obstetricia, PROAGO, decimocuarto ciclo, módulo 2. Editorial Medica Panamericana S.A.C.F. 2010; pp.11-31.
  11. Comité de evaluación de tecnología medica hospital Pablo Tobon. Oncotype, pruebas de expresión genómica en cáncer de mama temprano. Estadio I, Ila. Revisión sistémica, versión 1, 2010.
  12. Armanasco E. Métodos de diagnóstico para la evaluación axilar. *Rev Arg Mastol* 2011; 30(107): 165-169.
  13. Noblía C. Manejo de la axila clínicamente negativa. Curso Superior de Mastología, Departamento de Mastología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, 2008.
  14. Vuoto H, Alonso E, Schneck S. Biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama. Reunión Nacional de Consenso, Buenos Aires, 2004. *Rev Arg Mastol* 2005; 24(83): 84-92.
  15. ASCO. *J Clin Oncol* 2005; 23(30).
  16. Noblía C. Carcinoma intraductal y ganglio centinela. *Rev Arg Mastol* 2004; 23(78): 37-41.
  17. Hunt K. ¿La biopsia de ganglio centinela es aconsejable después de la quimioterapia neoadyuvante? *Rev Arg Mastol* 2003; 22(77): 436-446.
  18. Bensadon M. Cáncer de mama asociado al embarazo. Artículo de revisión. *Rev Arg Mastol* 2009; 28(99): 152-162.
  19. Sexta reunión bianual de la Sociedad Internacional del Ganglio Centinela, Sídney, Australia 2008. *Rev Arg Mastol* 2008; 27(94): 6-8.
  20. Del Castillo R, Garelo N, Zunino S y col. Indicación selectiva de exploración de la cadena mamaria interna en el carcinoma mamario temprano. *Rev Arg Mastol* 2005; 24(82): 8-26.
  21. Flanagan MB, Dabbs DJ, Brufsky AM, Beriwal S, Bhargava R. Variable histopatológicas y predicción del score de recurrencia, oncotype DX. *Mod Pathol* 2008; 21(10): 1255- 1261.
  22. Kaklamani V. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6(6):803-9.