NUEVAS INDICACIONES DE GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA

ÁLVARO GÓMEZ RODRÍGUEZ

SERVICIO PATOLOGÍA MAMARIA, HOSPITAL ONCOLÓGICO PADRE MACHADO, CARACAS, VENEZUELA

El factor pronóstico más importante en el manejo del carcinoma de mama es conocer el estado de los ganglios regionales. Identificar pacientes con ganglios regionales metastásicos es de indudable valor diagnóstico y sobre todo terapéutico, debido a que la mayoría de estos pacientes con ganglios metastásicos, recibirán tratamiento sistémico adyuvante con hormonaoterapia, quimioterapia y actualmente en estudio anticuerpos monoclonales.

¿Por qué es necesaria la disección axilar en cáncer de mama?

Una vez conocido, que una paciente presenta metástasis ganglionar por un carcinoma mamario, la supervivencia a 10 años disminuye de 76 % a 48 %, siendo importante conocer que esta supervivencia dependerá del número de ganglios identificados con enfermedad metastásica. Actualmente sabemos que a 10 años la supervivencia en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos será del 65 % aproximadamente, a diferencia, por ejemplo, del

paciente con más de 10 ganglios positivos donde su supervivencia variará del 0 % al 30 % ⁽¹⁾.

Es importante realizar la disección axilar porque nos permite tomar la decisión de indicar tratamiento sistémico, ya sea quimioterapia, hormonaoterapia o ambas, de ahí la necesidad de establecer la presencia o no de ganglios metastásicos, número de ganglios positivos, debido a que, ello permitirá indicar tratamientos sistémicos más o menos agresivos.

También la disección axilar proporciona un buen control de la enfermedad a nivel axilar, con sólo un 0,25 % a 1,4 % de recidivas en aquellos pacientes, en los cuales, se realizó el procedimiento, a diferencia de los pacientes a los cuales no se realizó la disección axilar, sino se indicó radioterapia a la axila, observándose en estos pacientes un porcentaje de recaídas en axilas del 12 % al 14 %, aproximadamente ⁽²⁾.

Problemas de la disección axilar

Existe una morbilidad que no es despreciable, sabemos que no es excesiva pero que en algunos casos se producen una serie de complicaciones como pueden ser: a. Lesiones nerviosas, aparecen parestesias, como son lesiones del nervio dorsal ancho, torácico largo etc. b. Linfedema crónico. c. Infecciones (erisipela). d. Limitaciones en movimientos del brazo.

Correspondencia: Dr. Álvaro Gómez Rodríguez
Servicio de Patología Mamaria, Hospital Oncológico
Padre Machado,
Av. Alejandro Calvo Laird, El Cementerio, Caracas,
Venezuela
E-mail: icut145@cantv.net

¿Por qué la linfadenectomía selectiva del ganglio centinela?

A raíz de la utilización de la mamografía como método de pesquisa, han aumentado los diagnósticos de lesiones no palpables malignas de la mama, así como, de lesiones malignas palpables de menor tamaño, lo que se traduce en estadios tempranos de la enfermedad. Esto ha representado que tumores de menor tamaño tienen menos posibilidades de enfermedad ganglionar metastásica. Por ejemplo, en el ensayo clínico de Cox en el 76 % de los carcinomas mamarios invasores menores de 2 cm no hubo enfermedad ganglionar metastásica, fueron ganglios negativos ⁽³⁾.

Esto ha hecho que se plantee la realización del ganglio centinela como alternativa a la disección axilar debido a que es un método menos invasivo pero con igual precisión diagnóstica, y que evita la realización de disecciones axilares innecesarias

¿Qué es el ganglio centinela?

El ganglio centinela es el primer ganglio en recibir el drenaje linfático del tumor primario, reflejando a su vez la condición del resto de la red linfática ⁽⁴⁾. Este concepto fue propuesto por Cabañas para el carcinoma del pene. Posteriormente Morton informó de su uso en pacientes con melanoma.

¿Por qué es importante el ganglio centinela?

Lo importante de la realización de la técnica del ganglio centinela es que permite identificar con gran exactitud el ganglio probablemente metastásico hacia donde drenó el tumor y, a su vez, establecer y predecir como es el estado del resto de los ganglios sobre todo a nivel de la axila.

¿Cómo se realiza el ganglio centinela?

La linfadenectomía selectiva del ganglio

centinela es un método exacto para clasificar el carcinoma mamario, está establecido que se debe identificar durante el procedimiento al ganglio centinela en el 90 % de los casos y no debe haber más de 5 % de falsos negativos. Para su identificación se utiliza colorantes vitales como el azul de isosulfán al 1 %, azul patente al 3 % y, está descrito la utilización del azul de metileno. Con estos colorantes se informa de un porcentaje de identificación del ganglio centinela que oscila entre el 65 % y el 93 %, con falsos negativos que varían entre 0 % y 12 % ⁽⁵⁾.

Otra metodología es con la utilización de radioisótopos, con lo cual, autores como Krag logran identificar el ganglio centinela en un 82 % de los casos, Veronesi en un 98 % y en nuestro país, Venezuela, Hernández y col. ⁽⁴⁾, en el 96,86 % de los casos, aumentando el porcentaje de identificación cuando se combinan los dos métodos hasta un 99 %.

La forma de administración, tanto del colorante como del radioisótopo, es variable dependiendo del centro en donde se esté haciendo la experiencia, la inyección puede ser intraparenquimatosa, intradérmica o subareolar.

Indicaciones para realizar ganglio centinela. ¿A quién realizar este procedimiento?

La Sociedad Venezolana de Mastología en su reunión de consenso del año 2002 estableció cuales son los pacientes que tienen indicación de realizárseles este procedimiento para evaluar la presencia o no de enfermedad ganglionar metastásica axilar o en la mamaria interna ⁽⁶⁾. Así, tenemos que dichas indicaciones son: a. Axila clínicamente negativa. b. Tamaño del tumor hasta 3 cm. c. Carcinoma ductal *in situ* extenso (mayor de 3 cm) o aquellos cuyo tratamiento incluya una mastectomía total. d. En tumores de tamaño mayor de 3 cm que reciban quimioterapia de inducción, pero donde la realización del ganglio centinela sea parte de

un protocolo de trabajo, no recomendándolo de rutina.

Es importante conocer las indicaciones antes mencionadas, pero también, existen otras condiciones que deben cumplir los pacientes al momento de decidir realizar la linfadenectomía selectiva del ganglio centinela ⁽⁷⁾.

Factores del paciente: No hay contraindicación en cuanto a sexo, los buenos resultados se observan tanto en el sexo femenino como en el masculino. En cuanto a la edad no existen diferencias entre los diferentes grupos etarios, pero hay estudios que observan dificultad en la identificación del ganglio centinela en mujeres mayores de 65 años.

Factores del tumor: No hay diferencias en la identificación del ganglio y tampoco con respecto a los falsos negativos, cuando se evalúa el tipo histológico del carcinoma, sea ductal o lobulillar, así como tampoco, con el grado de diferenciación histológica de la lesión maligna.

Tipos de cirugía: No se observa una disminución en el porcentaje de identificación del ganglio centinela dependiendo del tipo de cirugía realizada, mastectomías parciales, simples o modificadas, así como tampoco, en los casos donde se realizó una reconstrucción inmediata.

Controversias o nuevas indicaciones del ganglio centinela

En los últimos 10 años el mapeo linfático y la identificación del ganglio centinela en cáncer de mama se ha incluido en el manejo de esta patología, aproximadamente más de 1 500 estudios clínicos, más de 10 000 pacientes reclutados en diferentes ensayos, nos permiten concluir que la linfadenectomía selectiva del ganglio centinela es una alternativa aceptable a la disección axilar en un grupo de pacientes con carcinoma de mama y con ganglios axilares clínicamente negativos ⁽⁷⁾.

Pero por otra parte, a pesar de una integración

del ganglio centinela en el diagnóstico y tratamiento de la patología mamaria maligna, hay ciertos escenarios clínicos donde la utilidad de la técnica ha sido cuestionada y, su uso es controversial, de ahí la revisión que vamos a presentar.

1. Biopsia del ganglio centinela en axilas clínicamente positivas.

Una axila clínicamente positiva es considerada como una contraindicación absoluta para realizar ganglio centinela, pero como sabemos la tasa de falsos positivos en base a la clínica suele ser superior al 30 %, un subgrupo de pacientes, en los cuales, clínicamente sospechamos enfermedad metastásica y en realidad no la tiene, negándosele el beneficio de esta técnica. Estudios como los de Specht y col. ⁽⁸⁾, proponen la búsqueda de factores que pueden influir en el porcentaje elevado de falsos positivos, como lo es, el antecedente de una biopsia previa, grado histológico de la lesión, tamaño del tumor.

Otros autores, como Kuerer y col. ⁽⁵⁾, sugieren realizar en los pacientes con axilas clínicamente positivas, y tumores malignos de menos de 3 cm previo a la linfadenectomía selectiva del ganglio centinela, una citología por punción guiada por ultrasonido de las adenopatías palpables y no palpables en la axila, si resultaran positivas para metástasis se realizará la disección axilar de una vez omitiéndose la práctica del ganglio centinela en estos casos.

2. Enfermedad multicéntrica en cáncer de mama.

Una de las fuertes contraindicaciones en la realización de esta técnica es la presencia de multicentricidad, diferentes estudios sobre drenaje linfático han demostrado que la mayoría de los linfáticos de la glándula mamaria pasan a través de un plexo linfático subareolar y de ahí a los ganglios axilares. Es por ello que en los casos de lesiones multicéntricas se ha aplicado la inyección del azul o del radioisótopo vía subareolar sobre la intraparenquimatosa, observándose porcentajes de éxito en la

identificación del ganglio centinela que oscilan entre 93 % y 100 % y promedios de falsos negativos del 10 %. Kuerer y col. ⁽⁵⁾, opinan que, probablemente, así como, se hizo en lesiones unifocales, debe existir una curva de aprendizaje con la combinación de ambas técnicas y enfermedad multicéntrica ^(2,5,7).

3. Papel del ganglio centinela en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante.

La quimioterapia neoadyuvante, primaria o de inducción se utiliza con más frecuencia en el tratamiento del cáncer de mama. El papel que puede desempeñar la utilización de la técnica del ganglio centinela está por conocerse. Actualmente hay 2 estudios que demuestran que esta técnica tiene una alta precisión diagnóstica con un porcentaje de falsos negativos del 1 % y 2 % ⁽⁷⁾.

Existen controversias no sólo en si debe utilizarse o no esta técnica, sino en como debe realizarse, si antes o después de recibir la quimioterapia neoadyuvante. Es importante saber que por lo general son pacientes con tumores de gran tamaño operables o en su defecto, localmente avanzados, donde la posibilidad de ganglios axilares negativos antes de la quimioterapia es menos del 25 % de los casos.

Los que están a favor de la realización de la linfadenectomía selectiva del ganglio centinela después de quimioterapia neoadyuvante, se basan en estudios como el de Kuerer y col., quienes obtienen un 23 %, y Mamounas, quien reporta valores que oscilan entre un 20 % a 40 % de axilas negativas después de haber recibido los pacientes dicho tratamiento, lo cual, al realizar la linfadenectomía selectiva del ganglio centinela le evitaríamos la morbilidad de la disección axilar ^(3,5,7).

Por el contrario, los que sugieren realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela antes de la quimioterapia neoadyuvante y axilas clínicamente negativas, se apoyan en el hecho de que el conocer el estado de la axila se podrá

seleccionar el tratamiento sistémico más adecuado, en segundo lugar, hay quienes opinan que el dar quimioterapia antes de realizar la identificación del ganglio centinela producirá una fibrosis excesiva del tumor y de los linfáticos, así como, un probable bloqueo de los linfáticos con material celular viable, muerto o detritus celular que impedirán la realización de la técnica de ganglio centinela.

De una serie de artículos revisados, se puede concluir que el mapeo linfático del ganglio centinela en pacientes con axila clínicamente negativa puede, en el futuro, ser un método seguro en la evaluación de la axila en pacientes que reciban quimioterapia neoadyuvante ^(1-3,5,7).

4. El tipo de biopsia en la glándula mamaria y volumen de tejido extirpado.

El método de biopsia para el diagnóstico del carcinoma mamario utilizado previo a la realización del ganglio centinela ha sido también motivo de controversia. La mayoría de los autores opinan que, el diagnóstico debe hacerse por citología por punción, o por biopsia percutánea con aguja gruesa, pareciera que una biopsia escisional puede influir negativamente en la identificación del ganglio centinela, y a su vez, aumentar también el porcentaje de falsos negativos, basados en la posible disrupción de los canalículos linfáticos una vez extirpada la lesión maligna de la glándula mamaria ^(9,10).

Otros autores ^(9,10), reportan que el porcentaje de éxito en la identificación del ganglio centinela no está en relación con el tipo de biopsia que se haya realizado, Haigh y col. ⁽⁹⁾, publican que el porcentaje de identificación del ganglio centinela, así como, el porcentaje de falsos negativos no varía si realiza una biopsia escisional, una citología por punción o una biopsia con aguja gruesa.

Lo importante es la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela utilizando o combinando ambas técnicas el colorante vital y el radioisótopo, ayudándose quizás con el ultrasonido para la inyección de los agentes

dentro de una cavidad que queda posterior a la biopsia.

5. Antecedentes de mamoplastia de aumento (implantes) o de reducción

El que la paciente tenga un antecedente de mamoplastia reductora o de colocación de implantes, sobre todo si estos procedimientos se acompañan de manipulación o cicatrices en las axilas, pareciera una contraindicación para la realización de la técnica del ganglio centinela, porque ello puede significar una disminución importante en el porcentaje de identificación del mismo. Autores como Jakub y col. ⁽¹¹⁾, publican series exitosas en pacientes con antecedentes de colocación de implantes mamarios, que después desarrollan carcinoma mamario (no por el implante) y, son sometidas a tratamientos conservadores y técnica de ganglio centinela con porcentajes de 100 % de identificación del ganglio centinela.

6. Ganglio centinela durante el embarazo.

En los últimos años la incidencia de carcinoma mamario en las mujeres embarazadas ha aumentado, presentándose aproximadamente 1 caso por cada 3 000 embarazos, y es una de las causas que las mujeres retarden sus embarazos. Dentro de los agentes utilizados para la técnica el colorante vital (azul de linfazurina 1 %, azul patente 3 %) son drogas clasificadas para su uso en embarazo clase C, por tanto están contraindicadas. Con respecto al tecnecio hay la duda razonable de temor a una malformación fetal y carcinomas en los niños. De todas formas es importante saber que el Tc99m ha sido estudiado en humanos con resultados de seguridad aceptables.

Ejemplo de ello, es el estudio de la Dra. Keleher y col. ⁽¹²⁾, en el cual concluyen que el riesgo para el embrión/feto a partir de una linfoescintigrafía con 92,5 Mbq (2,5 mci) de Tc 99m con sulfuro coloidal es suficientemente bajo como para poder utilizarlo, seguido con la realización de la técnica del ganglio centinela en mujeres con carcinoma mamario gestacional

y axila clínicamente negativa. De todas formas, más estudios clínicos son necesarios para evaluar la eficacia de la placenta para desviar el radiofármaco de la circulación fetal y observar la presencia o no de malformaciones a largo plazo.

7. Carcinoma ductal *in situ*

Como todos sabemos, el carcinoma intraductal de la mama es una lesión no invasiva sin capacidad de dar metástasis, es por ello que, puede resultar inapropiado pensar en evaluar los ganglios axilares, y por ello, en principio no está indicado realizar disección axilar en estos pacientes. Ocurre en ocasiones que una paciente con diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* puede presentar focos de microinvasión o que durante la evaluación histológica por el patólogo se pase por alto la presencia de una invasión franca del carcinoma, sobre todo, en aquellos casos que tenemos carcinomas intraductales extensos en la glándula mamaria.

Es por ello que la realización o práctica de la identificación del ganglio centinela puede tener alguna utilidad en aquellos pacientes con diagnóstico de carcinoma intraductal de la mama, sobre todo en aquellos pacientes que la lesión tumoral es palpable, es decir, en los casos de carcinoma intraductal que se diagnostican no como lesiones subclínicas, o por mamografía, sino por la palpación de la lesión tumoral, en estos casos como publican el MD Anderson en el 10 % de los casos puede haber ganglios centinelas positivos ^(3,13).

Otra indicación de identificación de ganglio centinela es, en aquellos pacientes a los cuales se les va a realizar una mastectomía simple, por lo general, debido a que son lesiones multicéntricas o multifocales, o son de tamaño superior a 4 cm, donde hay un porcentaje que oscila entre 10 % y 20 % de presencia de invasión tumoral, lo que se puede traducir en enfermedad metastásica ganglionar. Es importante saber que, en aquellos casos en los cuales, el diagnóstico de carcinoma intraductal de la mama

se hizo por una biopsia percutánea con aguja gruesa las posibilidades de micro o invasión es

alrededor del 15 %, una vez intervenida la paciente ^(1,3,5,6,13).

REFERENCIAS

1. Val Gil J, Rebollo F, Utrillas A. Ganglio centinela y linfadenectomías axilares selectivas en el tratamiento quirúrgico actual del cáncer de mama. Disponible en URL: <http://www.opolanco.es/apat/Bletin13/sentinel.htm>
2. Staradub, V. Techniques in surgery: Sentinel node biopsy and axillary dissection. En: Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne C, editores. Diseases of the breast. 3ª edición. Lippincott: William & Wilkins; 2004.p.827-834.
3. Pendas S, Jakub J, Giuliano R, Gardner M, Swor GB, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ or with locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Control*. 2004;11(4):231-235.
4. Hernández G, Paredes R, Manzo A, Marín E, Hernández R, Hernández J. Linfónodo centinela en cáncer de mama precoz. *Rev Venez Oncol*. 2004;16(4):186-196.
5. Kuerer H, Newman L. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for breast cancer: Developments and resolving controversies. *J Clin Oncol*. 2005;23(8):1698-1705.
6. Sociedad Venezolana de Mastología. Ganglio Centinela. Reunión de Consenso 27 de julio 2002. *Rev Venez Oncol*. 2003;15(3):183-185.
7. Mamounas, E. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Surg Clin North Am*. 2003;83(4):931-942.
8. Specht M, Fey J, Borgen P, Cody H. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? *J Am Coll Surg*. 2005;200(1):10-14.
9. Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(1):21-27.
10. Wong S, Edwards M, Chao C, Tuttle T, Noyes D, Laidley A, et al. The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2001;9(3):272-277.
11. Jakub JW, Ebert MD, Cantor A, Gardner M, Reintgen DS, Dupont EL, et al. Breast cancer in patients with prior augmentation: Presentation, stage, and lymphatic mapping. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114(7):1737-1742.
12. Keleher A, Wendt R 3rd, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J*. 2004;10(6):492-495.
13. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Ku N, Cox Ch, Reintgen D. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol*. 1999;7(1):15-20.