



ORIGINAL

Técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en tumores multifocales de la mama



Eugenia Morillo*, Manuel Sánchez-Prieto, Sandra García, Sonia Baulies, Rafael Fàbregas, Carmen Ara y Francesc Tresserra

Unidad de Mama, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Medicina de la Reproducción, Hospital Universitario Dexeus, Barcelona, España

Recibido el 7 de diciembre de 2023; aceptado el 3 de enero de 2024

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama multifocal;
Biopsia selectiva del ganglio centinela;
Afectación ganglionar;
Características tumorales

Resumen

Introducción: el cáncer de mama multifocal (MF) desafía la estrategia diagnóstica debido a la controversia sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en estos casos. El objetivo fue evaluar la factibilidad de la BSGC y las características tumorales asociadas en los pacientes con cáncer de mama MF.

Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo longitudinal de pacientes diagnosticadas con carcinoma MF entre 1999 y 2022. Se incluyeron 254 casos, de los cuales la BSGC se practicó en 124. Se analizaron variables clínicas y tumorales relevantes, utilizando datos de historias clínicas anonimizadas y la aprobación ética correspondiente.

Resultados: la edad media de las pacientes fue $53,9 \pm 11,6$ años. El tipo histológico predominante fue el ductal (71,8%). El tamaño medio del foco mayor fue $14,8 \pm 9,5$. La BSGC mostró resultados negativos en la mayoría de los casos (70,9%), mientras que en otros se detectaron células tumorales aisladas (0,8%), micrometástasis (6,5%) y macrometástasis (21,8%). Se observó prevalencia de tumores receptores de estrógenos positivos (94,4%), progesterona positivos (82,3%) y HER2 negativos (62,9%).

Conclusión: la BSGC en tumores MF se llevó a cabo en la mayoría de los casos en los que la multifocalidad no contraindicaba la técnica. En aquellos casos donde se realizó la BSGC, predominaron carcinomas ductales, positivos para receptores hormonales y negativos para HER2.

© 2024 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Multifocal breast cancer;
Selective sentinel node biopsy;
Nodal involvement;
Tumor characteristics

Selective sentinel lymph node biopsy technique in multifocal breast tumors

Abstract

Introduction: Multifocal (MF) breast cancer challenges the diagnostic strategy due to the controversy about selective sentinel node biopsy (SSNB) in these cases. The aim was to evaluate the feasibility of SSNB and associated tumor characteristics in patients with MF breast cancer.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eugemorillo1@gmail.com (E. Morillo).

Material and methods: A longitudinal retrospective study of patients diagnosed with MF carcinoma between 1999 and 2022 was performed. A total of 254 cases were included, of which SSNB was performed in 124. Relevant clinical and tumor variables were analyzed using data from anonymized medical records and corresponding ethical approval.

Results: The mean age of the patients was 53.9 ± 11.6 years. The predominant histological type was ductal (71.8%). The mean size of the major focus was 14.8 ± 9.5 . SSNB showed negative results in most cases (70.9%), while in others isolated tumor cells (0.8%), micrometastases (6.5%), and macrometastases (21.8%) were detected. Prevalence of estrogen receptor-positive (94.4%), progesterone-positive (82.3%), and HER2-negative (62.9%) tumors was observed.

Conclusion: SSNB in MF tumors was performed in most cases in which multifocality did not contraindicate the technique. In those cases where SSNB was performed, ductal carcinomas were predominant, same as hormone receptor positive and HER2 negative carcinomas.

© 2024 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad con una supervivencia muy dispar debido a los múltiples factores que juegan un papel en su pronóstico¹. Dentro de ellos existen factores dependientes del paciente y factores dependientes del tumor^{1,2}. El tamaño tumoral ha demostrado ser un factor pronóstico independiente, que se correlaciona directamente con la afectación ganglionar y que puede afectar a la supervivencia^{3,4}. Su evaluación es importante tanto para estadificar el tumor como para decidir el manejo terapéutico más adecuado.

En el caso de carcinomas multifocales o multicéntricos existe controversia respecto a la asignación de la medida del tamaño tumoral⁵. Se habla de multicentricidad (MC) cuando se encuentran múltiples lesiones invasivas en más de un cuadrante de la misma mama o las lesiones se encuentran separadas por más de 4-5 cm⁶; y de multifocalidad (MF), cuando se encuentran múltiples lesiones en el mismo cuadrante⁷. La incidencia varía mucho en la literatura, observándose entre un 6 y 60% en función del tipo de espécimen que se estudie y la técnica utilizada⁸. El incremento reciente en la incidencia es debido a las mejoras en las técnicas de imagen. Es precisa una evaluación detallada tanto radiológica como patológica para identificar MF y MC⁸.

Existen estudios que sostienen que las mujeres con tumores de mama MF o MC tienen una mayor probabilidad de afectación ganglionar y peor supervivencia que aquellas con tumores unifocales⁹. Sería lógico pensar que la presencia sincrónica de más de un tumor es un riesgo para la recurrencia locoregional; sin embargo, los resultados son dispares¹⁰. En este sentido el TNM no considera la multifocalidad en su clasificación y considera solamente el tamaño del foco infiltrante de mayor tamaño¹¹.

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es el procedimiento de elección para la estadificación axilar del cáncer de mama¹²; los tumores MF se han considerado en muchas ocasiones una contraindicación para realizarla debido a que estudios iniciales observaron una mayor tasa de falsos negativos¹³; no obstante, desde hace tiempo ha dejado de ser una contraindicación y desde

2007 los consensos sobre el tema ya lo incluyen como indicación¹².

Este estudio tiene como objetivo evaluar en qué porcentaje de tumores MF se ha podido llevar a cabo la BSGC y las características histológicas y moleculares que presentan estos tumores.

Material y métodos

Se trata de un estudio longitudinal, retrospectivo, observacional, que recoge pacientes diagnosticadas y tratadas de carcinoma MF en la unidad de patología mamaria de nuestro centro, desde enero de 1999 hasta diciembre de 2022. Los criterios de inclusión fueron pacientes diagnosticadas y tratadas de carcinoma MF en las que se había practicado la BSGC. La multifocalidad se definió según técnicas de imagen. Se excluyeron los tumores que habían recibido tratamiento neoadyuvante y las recidivas. Las contraindicaciones absolutas para no realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela fueron presentar cáncer de mama infiltrante con ganglios ecográficamente o clínicamente metastásicos (N1-N2) o presentar carcinoma de mama inflamatorio T4d¹².

Se estudiaron variables clínicas de la paciente: edad al diagnóstico, índice de masa corporal (IMC), lateralidad de la lesión y antecedentes oncológicos. En cuanto a variables del tumor, se investigó la presencia de multifocalidad, la histología, el grado histológico, la realización o no de la técnica de BSGC y su resultado y los biomarcadores presentes (expresión de receptores de estrógeno y progesterona, sobreexpresión de HER2, índice de proliferación o Ki67 y la expresión de la proteína p53).

Los datos se han obtenido de la historia clínica de cada paciente. Se han almacenado de forma anonimizada en una base de datos RedCap sin ningún identificador personal o codificación que pueda identificar a la paciente. Para el descriptivo, las variables continuas se han expresado con la media \pm desviación estándar y el rango (mín-máx), mientras que las variables categóricas se han expresado con frecuencias absolutas y relativas.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética y Ensayos Clínicos de nuestro centro (Ref: 05/22023).

Resultados

De un total de 254 casos de cáncer MF diagnosticados en nuestro centro entre 1999 y 2022 (tabla 1), se llevó a cabo la técnica de BSGC en 124 (48,8%). Entre 1999 y 2003 la técnica de BSGC estaba en periodo de validación y en general no estaba indicada en tumores multifocales. A partir de 2004 se incluyó la técnica de BSGC, como indicación, en tumores MF en nuestros protocolos. Atendiendo a estos periodos, la BSGC se llevó a cabo en 2 de 97 casos (2,1%) en el primer periodo y en 122 de 157 casos (77,7%) en el segundo periodo.

La edad media de las pacientes fue de $53,9 \pm 11,6$. El tipo histológico mayoritario fue el ductal en 89 (71,8%) casos. En la mayoría de casos había 2 focos tumorales (99/124; 79,8%), oscilando el número. El tamaño medio del foco de mayor tamaño fue de $14,8 \pm 9,5$ (4-70). El resultado de la BSGC fue negativo en 88 (70,9%) casos, células tumorales aisladas (CTA) en un (0,8%) caso, micrometástasis en 8 (6,5%) casos y macrometástasis en 27 (21,8%). En 48 casos se estudiaron otros ganglios linfáticos además del centinela, encontrándose CTA y micrometástasis en un caso, y macrometástasis en 9 casos. La mayoría de los tumores fueron receptores de estrógenos positivos (117; 94,4%), progesterona positivos (102; 82,3%) y HER2 negativos (78; 62,9%). El tratamiento fue conservador en 88 (70,9%) casos y 56 (45,2%) recibieron además quimioterapia adyuvante, 97 (78,2%) radioterapia y 117 (94,4%), hormonoterapia. En 2 (1,6%) casos se detectaron metástasis a distancia y 2 (1,6%) casos fueron fallecimientos.

Discusión

La afectación axilar es uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama⁵. La técnica de la BSGC es el procedimiento de elección en su estadificación^{12,14}. Está indicada en carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3 cN0 (axila clínica, ecográfica y PAAF/BAG negativas). También se realiza en casos de carcinoma intraductal o *in situ* si tienen indicación de mastectomía o alto riesgo de infiltración (alto riesgo histológico, comedonecrosis, extenso, asociado a masa palpable o lesión nodular)¹².

Respecto a los tumores multifocales (múltiples lesiones en el mismo cuadrante) y tumores multicéntricos (múltiples lesiones en más de un cuadrante) el uso de la BSGC ha sido motivo de estudio. La definición de cuadrante no ha estado bien establecida en la mayoría de los estudios previos y por ello la definición de MF y MC sigue siendo controvertida¹⁵. La falta de estandarización provoca dificultades para comparar la influencia de la MF en el pronóstico de este tipo de cáncer¹⁶. Se ha descrito en tumores MF una asociación significativa con la incidencia de macrometástasis y con el hallazgo de un elevado número de ganglios afectados¹⁷. Se cree que la multiplicidad tumoral indica un peor pronóstico, asociado entre otros, al elevado riesgo de extensión linfática¹⁷. Sería lógico pensar que en tumores MF, que presentan mayor carga tumoral, existe más probabilidad de afectación de los ganglios y consecuentemente, peor supervivencia. Sin embargo, los resultados de los estudios no son concluyentes^{8,18}.

Se observa una incidencia cada vez mayor de este tipo de tumores que podría ser debido a las mejoras en las técnicas

Tabla 1 Características clínico-patológicas de las pacientes

Variable		Media \pm DE/n	Rango/%
Edad		53,9 \pm 11,6	26 - 80
IMC		26,2 \pm 5,8	23 - 43,5
Número de focos	2	99	79,80
	3	16	12,90
	4	6	4,80
	5	3	2,40
Lado	Derecho	46	37,10
	Izquierdo	48	38,70
	Bilateral	30	24,20
Antecedentes	Si	7	5,60
	No	117	94,40
Tipo histológico	Ductal	89	71,80
	Lobulillar	29	23,40
	Otros	6	4,80
Grado histológico	I	75	60,50
	II	39	31,50
	III	10	8,10
<i>In situ</i>	No	111	89,50
	Si	2	1,60
	Extenso	11	8,90
Ganglio centinela	Negativo	88	70,90
	CTA	1	0,80
	Micrometastasis	8	6,50
	Macrometastasis	27	21,80
Ganglios no centinela	Negativo	37	29,80
	CTA	1	0,80
	Micrometastasis	1	0,80
	Macrometastasis	9	7,30
	No realizado	76	61,30
Ki67		15,6 \pm 14,8	1 - 80
R. Estrógenos	Positivo	117	94,40
	Negativo	7	5,60
R. Progesterona	Positivo	102	82,30
	Negativo	22	17,70
HER2	0	78	62,90
	1+	13	10,50
	2+	27	21,80
	3+	5	4,00
FISH	Amplificado	2	7,40
	No amplificado	25	92,60
Tratamiento quirúrgico	Mastectomía	28	22,60
	Tumorectomía	88	70,90
Quimioterapia adyuvante	Si	56	45,20
	No	68	54,80
Radioterapia	Si	97	78,20
	No	27	21,70
Hormonoterapia	Si	117	94,40
	No	7	5,60
Metastasis a distancia	Si	2	1,60
	No	106	85,40
	Desconocido	11	8,90

Tabla 1 (continuación)

Variable		Media \pm DE/n	Rango/ %
Muerte	Si	2	1,60
	No	77	62,10
	Desconocido	45	36,30

DE: Desviación estándar; CTA: Células tumorales aisladas; IMC: índice de masa corporal; R: Receptor.

de imagen. La resonancia magnética prequirúrgica ha tomado un papel fundamental en la identificación de focos adicionales y ocultos con una buena sensibilidad (por encima del 90%)¹⁹. Por otro lado, presenta baja especificidad, tiene un alto coste y consume gran cantidad de tiempo⁶.

Hay estudios que aseguran que la probabilidad de identificación errónea en la BSGC es mayor en caso de tumores MF y que existe más incidencia de falsos negativos y más tasa de recurrencia axilar¹⁷. En el caso de nuestro estudio, se pudo llevar a cabo la técnica de BSGC en el 78% de los casos cuando esta técnica estaba indicada en tumores multifocales. En el resto de los casos el ganglio centinela ya era positivo clínica o ecográficamente. En los casos en los que se pudo realizar fue negativo en un 70,7%.

El tipo histológico más frecuente presente en el cáncer de mama es el tipo ductal. El tipo especial más frecuente es el lobulillar que se presenta en un 10-15% de los casos²⁰. Este tipo histológico presenta unas características clínicas, radiológicas e histopatológicas características²⁰. Se presenta en pacientes generalmente mayores, se asocia con una mayor frecuencia a MF y MC y suele ser de difícil detección hasta estadios más avanzados²⁰. En nuestro estudio el carcinoma lobulillar representó un 23,4% de los casos, por detrás del ductal que representó un 71,8%. Además, la mayoría de los tumores fueron receptores de estrógenos positivos (94,4%), progesterona positivos (82,3%) y HER2 negativos (63,4%).

Fortalezas y debilidades

Un punto fuerte que presenta el estudio es el hecho de que todos los casos son llevados en el mismo hospital, pudiendo garantizar una consistencia en la aplicación de la metodología y los procedimientos utilizados, mejorando el control de variables y la facilidad en la coordinación.

El presente estudio también tiene limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, la naturaleza retrospectiva puede introducir sesgos, dado que la recolección de datos depende de la precisión y el cumplimiento de las historias clínicas. En segundo lugar, el tamaño de la muestra puede limitar la generalización de los hallazgos y la posibilidad de dar conclusiones definitivas. El hecho de ser un estudio unicéntrico puede limitar la generalización de los resultados, reduciendo la validez externa. Por último, los cambios a nivel diagnóstico y terapéutico que ocurren inevitablemente durante el largo periodo de seguimiento de las pacientes. Estas limitaciones deben ser tomadas en cuenta y son necesarios más estudios para confirmar los resultados.

Conclusiones

La técnica de la BSGC ha estado clásicamente contraindicada en caso de tumores MF de la mama debido a la alta tasa de falsos negativos que parecía presentar. A partir de 2004 se incluyó, como indicación, la técnica de BSGC en tumores MF en nuestros protocolos. En el periodo de 2004 a 2022, la BSGC se llevó a cabo en el 78% de los casos. En la mayoría de las pacientes, el estudio de la afectación del ganglio centinela resultó negativo. De los tumores estudiados, la mayoría resultaron ser carcinomas ductales. El carcinoma lobulillar, que suele asociarse con frecuencia a MF y MC²⁰, representó un 23,4% de nuestros casos, por detrás del carcinoma ductal. La mayoría de casos también resultaron ser receptores de estrógenos y progesterona positivos y HER2 negativos.

Responsabilidades éticas

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Dexeus (Ref: 05/2023).

Los datos se han obtenido de la historia clínica de cada paciente. Se han almacenado de forma anonimizada en una base de datos RedCap sin ningún identificador personal o codificación que pueda identificar a la paciente.

Financiación

No se ha obtenido financiación para este proyecto.

Conflicto de intereses

Francesc Tresserra es codirector ejecutivo de la Revista de Senología y Patología Mamaria. Sonia Baulies, Carmen Ara y Rafael Fábregas son miembros de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.

Bibliografía

1. Sawaki M, Shien T, Iwata H. TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group). *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(3):228–31.
2. Sabadell M, Izquierdo M, Prats M, Modolell A. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. Una visión evolutiva de la morfología a la genética. Fundación Española de Senología. 2017. Disponible en: <https://sespm.es/wp-content/uploads/2023/03/MONOGRAFIA-SESPM-2017-Ebook.pdf>.
3. Tresserra F, Feu J, Grases PJ, Navarro B, Alegret X, Fernández-Cid A. Assessment of breast cancer size: sonographic and pathologic correlation. *J Clin Ultrasound*. 1999;27(9):485–91.
4. Tresserra F, Rodríguez I, García-Yuste M, Grases PJ, Ara C, Fabregas R. Tumor size and lymph node status in multifocal breast cancer. *Breast J*. 2007;13(1):68–71.
5. Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W, Jeschke U, Dimpfl T, Mayr D, et al. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(1):27–34.
6. Zhang Y, Liu F, Gao Q, Chai Y, Ren Y, Tian H, et al. Comparing the outcome between multicentric/multifocal breast cancer and unifocal breast cancer: a systematic review and meta-

- analysis. *Front Oncol.* 2022;12:1042789. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1042789>.
7. Vera-Badillo FE, Napoleone M, Ocana A, Templeton AJ, Seruga B, Al-Mubarak M, et al. Effect of multifocality and multicentricity on outcome in early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146(2):235–44.
8. Masannat YA, Agrawal A, Maraqa L, Fuller M, Down SK, Tang S, et al. Multifocal and multicentric breast cancer, is it time to think again? *Ann R Coll Surg Engl.* 2020;102(1):62–6.
9. Milulescu A, Di Marino L, Peradze N, Toesca A. Management of multifocal-multicentric breast cancer: current perspective. *Chirurgia (Bucur).* 2017;112(1):12.
10. Teichgraber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast cancer staging: updates in the *AJCC cancer staging manual*, 8th edition, and current challenges for radiologists, from the *AJR* special series on cancer staging. *Am J Roentgenol.* 2021;217(2):278–90.
11. Rezo A, Dahlstrom J, Shadbolt B, Rodins K, Zhang Y, Davis AJ, et al. Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer. *Breast.* 2011;20(3):259–63.
12. Bernet L, Pinero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. 2013. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-avance-resumen-consenso-sociedad-espanola-senologia-patologia-S0214158222001232>.
13. Moody L, Wen X, McKnight T, Chao C. Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. *Surgery.* 2012;152:389–96.
14. Donker M, Straver ME, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Litière S, et al. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial: identification rate and nodal outcome. *Eur J Cancer.* 2013;49(9):2093–100. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.017>.
15. Tong Y, Sun F, Zhang C, Yang S, Yu Z, Zhao Y. Multifocal/multicentric breast cancer: does each focus matter? *Cancer Med.* 2023;12(7):8815–24. <https://doi.org/10.1002/cam4.5626>.
16. Bendifallah S, Werkoff G, Borie-Moutaoff C, Antoine M, Chopier J, Gligorov J, et al. Multiple synchronous (multifocal and multicentric) breast cancer: clinical implications. *Surg Oncol.* 2010;19(4):e115–23.
17. Blanco Saiz I, López Carballo MT, Martínez Fernández J, Carrión Maldonado J, Cabrera Pereira A, Moral Alvarez S, et al. Biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama multifocal y multicéntrico: 5 años de seguimiento. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2014;33(4):199–204.
18. Fushimi A, Yoshida A, Yagata H, Takahashi O, Hayashi N, Suzuki K, et al. Prognostic impact of multifocal and multicentric breast cancer versus unifocal breast cancer. *Surg Today.* 2019;49(3):224–30.
19. Lynch SP, Lei X, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Zhang H, et al. Breast cancer multifocality and multicentricity and locoregional recurrence. *Oncologist.* 2013;18(11):1167–73.
20. Pramod N, Nigam A, Basree M, Mawalkar R, Mehra S, Shinde N, et al. Comprehensive review of molecular mechanisms and clinical features of invasive lobular cancer. *Oncologist.* 2021;26(6):e943–53. <https://doi.org/10.1002/onco.13734>.