

Estudio de validación de la linfogammagrafía y biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama

P. Cansado, B. Merck, F. Zaplana¹, C. Ortolá¹, A. Fernández-Frías², A. Orduña², M. Ull²,
M. A. Antón³, O. Caballero³, R. Calpena

Unidad de Mama. Servicios de Cirugía General, ¹Ginecología y Obstetricia y ²Anatomía Patológica. Hospital General Universitario. Elche. ³Servicio de Medicina Nuclear. Hospital San Juan. Alicante

RESUMEN

Objetivo: La afectación de los ganglios axilares constituye el principal factor pronóstico en cáncer de mama en cuanto supervivencia global. El propósito de este trabajo es el de presentar los resultados de la primera fase de realización de la biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama en nuestro centro.

Métodos: Se incluyó un total de 50 pacientes a las que se realizó la biopsia del ganglio centinela, seguida de linfadenectomía de los niveles I y II. Las indicaciones fueron tumor inferior a 2,5 cm de diámetro sin sospecha de afectación axilar, pacientes con carcinoma ductal *in situ* extenso y sin quimioterapia previa.

Resultados: La tasa de detección general fue del 98%. Hubo un falso negativo. Se encontraron micrometástasis en tres pacientes.

Conclusión: La biopsia del ganglio centinela es un método fiable para determinar el estado de los ganglios linfáticos regionales en pacientes con cáncer de mama.

Palabras clave: Mama. Cáncer. Ganglio centinela.

ABSTRACT

Objective: The status of the axilla is the single most important prognostic indicator of overall survival in patients with breast cancer. The aim of this study was to validate sentinel node biopsy for axillary staging after the initial learning phase.

Methods: A total of 50 patients, who had standard sentinel node biopsy followed by level I and II axillary clearance, were recruited prospectively. Accepted indications were tumor

less than 2,5 cm without suspicious findings in the axilla, patients with large ductal carcinoma *in situ* and patients without preoperative chemotherapy.

Results: The overall detection rate was 98 per cent. There was one false negative. Micrometastases were found in three patients.

Conclusion: The sentinel node biopsy is a reliable method for determining the status of the regional lymph nodes in patients with breast cancer.

Key words: Breast. Cancer. Sentinel node.

INTRODUCCIÓN

En la última década, la biopsia selectiva del ganglio centinela se ha convertido en una técnica emergente, que se incorpora paulatinamente como método de estadificación a los protocolos y guías clínicas de cáncer de mama. La publicación en 1993 del estudio piloto de Krag (1) demostrando la localización del ganglio centinela en 18 de 22 pacientes (82%) tras marcaje isotópico es el inicio de una serie de estudios de validación de la técnica. En 1994 Giuliano (2) publica un estudio piloto similar que evidencia la localización mediante azul de isosulfan en 114 de 174 pacientes (66%). En nuestro país, numerosos artículos atestiguan la implantación de esta técnica (3-5). Dada la importancia de reconocer y tratar adecuadamente el ganglio centinela, se mantiene la recomendación de realizar una primera fase de validación de la técnica para el equipo multidisciplinar formado por cirujanos, ginecólogos, patólogos y médicos nucleares, que vaya a ser el referente del tratamiento del cáncer de mama en cada hospital.

El objetivo del presente estudio es analizar los resultados de la fase de validación de la biopsia del ganglio centinela en nuestro grupo de trabajo.

Recibido: 25-02-06.

Aceptado: 03-05-06.

Correspondencia: Pilar Cansado Martínez. Unidad de Mama. Hospital General Universitario de Elche. Camí de l'Almazara, s/n. 03202 Elche (Alicante). e-mail: umama_elx@gva.es

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo en el que se han incluido 50 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama operadas en el periodo comprendido entre noviembre de 2001 y enero de 2006. Los criterios de inclusión han sido tamaño tumoral clínico y/o radiológico igual o menor de 2,5 cm y ausencia de adenopatías axilares en la exploración clínica y ecográfica. Se han incluido casos de carcinoma intraductal de alto grado o extenso. Se han excluido los tumores multicéntricos, el carcinoma inflamatorio y las pacientes con quimioterapia o radioterapia previas, así como aquellos casos en los que el diagnóstico se había realizado por biopsia excisional grande. Se pidió consentimiento informado a todas las pacientes.

La linfogammagrafía se realizó en todos los casos en las 24 horas previas a la intervención quirúrgica. Se obtuvieron dos proyecciones con la paciente en decúbito supino tras inyección de nanocoloide marcado con Tc-99. El trazador se inyectó peritumoral en tumores palpables y subareolar en no palpables.

El abordaje quirúrgico del ganglio centinela se efectuó por la misma incisión en los tumores del cuadrante superoexterno y por una incisión separada en las otras localizaciones. Se completó la linfadenectomía axilar en todos los casos, excepto cuando el diagnóstico fue de carcinoma *in situ*. Se dejó drenaje de bajo vacío en todas las linfadenectomías.

Los ganglios se remitieron disecados de la grasa circundante para estudio histológico intraoperatorio. Cada ganglio se seccionó y se realizaron improntas citológicas de cada superficie de corte que se tiñeron con hematoxilina/eosina o azul de toluidina. El resultado del estudio microscópico se comunicó a quirófano figurando en la historia clínica de la paciente. El resto del ganglio centinela se incluyó en parafina y se realizan pares de cortes seriados de 4 m a 40 m, hasta agotar el bloque. De cada par, se tiñó un corte con HE para diagnóstico. En caso de negatividad, se realizó tinción de citoqueratinas en cada uno de los cortes gemelos de cada par.

RESULTADOS

Las características de las pacientes están incluidas en el estudio se resumen en la tabla I. La edad media fue de 57 años. El 90% de los tumores se diagnosticaron por biopsia con aguja gruesa. La mayoría de los tumores fueron palpables y se localizaron en cuadrante superoexterno de la mama. En el 76% de los casos se realizó cirugía conservadora de la mama, mientras que en 12 casos se procedió a mastectomía por decisión de la paciente, mamas de pequeño tamaño o carcinoma *in situ* extenso.

La distribución de los tumores según la 6ª edición de la clasificación TNM de la AJCC se refleja en la tabla II, así como sus características histológicas. En 41 casos (82%) el diagnóstico fue de carcinoma ductal infiltrante.

Se identificó el ganglio centinela en 49 de los 50 casos (98%). En 37 casos se encontró sólo un ganglio centinela.

Tabla I. Características de las pacientes

Características		Número	Porcentaje
Edad	≤ 40 años	7	14
	41-45	6	12
	46-55	17	34
	56-65	13	26
	66-75	6	12
	> 75	1	2
	Media	52	
Rango	32-85		
Estatus	Premenopáusica	28	56
	Postmenopáusica	22	44
Tipo de tumor	Palpable	35	70
	No palpable	15	30
Diagnóstico	BAG	45	90
	Biopsia	5	10
Localización	CSE	26	52
	CSI	2	4
	CIE	2	4
	CII	3	6
	LIS	4	8
	LIE	2	4
	LInt	1	2
	LInf	4	8
	Retroareolar	5	10
	Cola de la mama	1	2
Tipo de cirugía sobre la mama	Mastectomía	12	24
	Tumorectomía amplia	38	76

Tabla II. Características de los tumores

		Número	Porcentaje
Tamaño	Media	22,7 mm	
	Rango	3-30 mm	
T	Tis	4	8
	T1mic	1	2
	T1a	3	6
	T1b	13	26
	T1c	22	44
	T2	7	14
Tipo histológico	Ductal infiltrante	41	82
	Lobulillar infiltrante	5	10
	Ductal <i>in situ</i>	4	8
Grado de diferenciación	Bien	12	24
	Moderadamente	18	36
	Mal	11	22
Receptores de estrógenos	Positivo	19	41,3
	Negativo	27	58,7
Receptores de progesterona	Positivo	21	45,6
	Negativo	25	54,4
HER2	+	36	78,3
	++	1	2,1
	+++	9	19,6

En 48 casos se localizó en el nivel I de la axila y en 1 caso en el nivel II. No migró el trazador a la cadena mamaria interna en ninguna paciente.

El ganglio centinela estaba libre de metástasis en 35 pacientes (71,4%) (Tabla III). El estudio intraoperatorio del ganglio centinela coincidió con el definitivo en todos los casos excepto en uno, en el que un examen más exhaustivo descartó la afectación neoplásica descrita en la impronta peroperatoria. Tuvimos un falso negativo, sin embargo, durante la intervención quirúrgica, se identificó un ganglio adyacente de aspecto sospechoso pero sin conteo significativo, que fue remitido también en intraoperatoria, confirmándose el diagnóstico de malignidad. Fue el único ganglio afecto en esta paciente.

De los 14 pacientes con ganglio centinela positivo, en 10 este era el único ganglio afectado (71,4%). En este grupo se incluyen los 3 casos con presencia de micrometástasis diagnosticadas en el estudio con hematoxilina-eosina.

Tabla III. Histología del ganglio centinela

	Pacientes		
	Número	Porcentaje	
Identificación del ganglio centinela	49	98	
Número de ganglios centinela	1	37	
	2	9	
	3	3	
Metástasis en el ganglio centinela	No	35	
	Sí	> 2 mm	11
		≤ 2 mm	3
			6,2

DISCUSIÓN

La linfadenectomía axilar tiene como objetivos la estadificación del cáncer de mama y el control de la enfermedad axilar. La introducción de programas de cribado ha dado lugar a la detección de tumores en estadios iniciales, es decir con un alto porcentaje de axilas negativas. En estos casos, la realización de la linfadenectomía axilar de niveles I y II tiene un papel puramente estadificador. Las secuelas de la linfadenectomía axilar, en muchos casos en mujeres en edad laboral, han propiciado la búsqueda de métodos de estadificación menos agresivos. Desde la introducción de la biopsia selectiva del ganglio centinela en 1993 (1) múltiples estudios han demostrado que se trata de un procedimiento fiable que refleja con seguridad el estado de los restantes ganglios de la axila (2,6-9). Utilizando radiotrazador, con o sin colorante, se han comunicado tasas de identificación del ganglio centinela del 82 al 98% con una predicción del estado de la axila del 95 al 100% (10). Las distintas conferencias de consenso celebradas desde la introducción de la técnica han estandarizado

el procedimiento y establecido sus indicaciones precisas (11-17).

Habitualmente el flujo linfático en la axila es ordenado del primer al segundo y tercer nivel y las skip metástasis son infrecuentes. En nuestra serie sólo un caso migró primero al segundo nivel (2%). En la literatura se han descrito tasas de hasta el 10% en algunas series (18,19), lo que sigue provocando controversia. Se ha propuesto que estas pacientes tengan un seguimiento más estrecho. Sin embargo, dos estudios recientes, con un seguimiento largo, han comunicado tasas del 0,6-2,68% de recidivas axilares tras la BSGC, lo que se considera una cifra inferior a lo esperado (20,21).

Nosotros no hemos usado el colorante porque el porcentaje de identificación ha sido alto. De hecho, el ganglio centinela que no se pudo localizar fue debido a la existencia de una adenopatía totalmente metastatizada que provocó un bloqueo linfático. Este fue uno de los primeros casos, y desde entonces las restantes pacientes fueron sometidas primero a una ecografía axilar con PAAF si era necesario, a fin de seleccionar adecuadamente los casos tal y como se recomienda en la literatura (11,22).

La biopsia del ganglio centinela es efectiva para la identificación de la afectación axilar, con una sensibilidad del 90,6% y una especificidad del 98,6% según nuestros datos. En nuestro estudio, un 28% tenían afectación axilar, y de ellos, estaba metastatizado únicamente el ganglio centinela en el 74,6%, dato que se comunica en numerosas series (10,19,23). El diagnóstico basado en inmunohistoquímica, especialmente de células tumorales aisladas, del que tuvimos un caso, está siendo muy discutido y en la actualidad se recomienda que no sean la base de decisiones terapéuticas (24).

Hemos tenido un falso negativo, lo que supone un 2%, inferior al 8%, que se comunica habitualmente (5,17). Las tasas de falsos negativos de la BSGC se han atribuido a varios factores, entre ellos al antecedente de biopsia excisional grande. Sin embargo, este es un criterio muy discutido por otros autores (17,23), por lo que en la actualidad no se considera una contraindicación para la BSGC. Nosotros incluimos 5 casos en que la biopsia excisional había sido muy limitada, y no detectamos falsos negativos.

En conclusión, la BSGC presenta ventajas sobre la disección axilar convencional. Por un lado, la estadificación axilar se realiza de manera más precisa, ya que el ganglio centinela, que es aquel ganglio que alberga la metástasis con mayor probabilidad, se estudia de forma más detallada mediante cortes seriados e inmunohistoquímica. Este procesamiento del ganglio centinela no es posible realizarlo en los 10 o más ganglios de una linfadenectomía convencional. Por último, la cirugía del ganglio centinela es menos agresiva que el vaciamiento axilar completo, por lo que se reduce la morbilidad y la estancia postoperatoria (25), aspectos muy deseables en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-40.
2. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
3. Vázquez-Fornier C, Giménez-Climent J, Fliquete MV, Fuster C, Más C, Vázquez-Albadalejo C. Localización del ganglio centinela en el cáncer de mama mediante sonda gammadetectora y colorante. Estudio preliminar. *Rev Esp Med Nucl* 2000; 19 (3): 207-10.
4. Merck B, Ramos-Rincon JM, Cansado P, et al. Adecuación de las unidades de mama españolas a los criterios de EUSOMA. *Cir Esp* 2005; 77: 221-5.
5. Estimación de la implantación de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela axilar. En: *Biopsia del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. Estudio de evaluación técnica desde los criterios de la medicina basada en la evidencia*. Ed Asociación española de cirujanos. Sección de patología mamaria; 2003. p. 61-4.
6. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-50.
7. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-22.
8. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 423-7.
9. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.
10. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Randomized Comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-53.
11. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U, and the Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast april 19 to 22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Hum Pathol* 2002; 33: 579-89.
12. The sentinel node biopsy. In: *Manual for clinical research in breast cancer*. 5th ed. EORTC Breast Cancer Grupo; 2004. p. 53-9.
13. Ganglio centinela y cáncer de mama. Reunión Nacional de Consenso de Salamanca. *Rev Senología y Pat Mam* 2002; 15: 49-50.
14. Sociedad Española de Cirugía Oncológica: Conferencia de consenso sobre ganglio centinela.
15. Biopsia selectiva del ganglio centinela. En: *Oncología del cáncer de mama. Comunidad Valenciana*. Ed Generalitat valenciana. Conselleria de Sanitat. 2005. p. 119-123 en cáncer de mama. *Rev Oncol* 2002; 4: 154-6.
16. Acea B. Aspectos técnicos, éticos y jurídicos en la validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. *Cir Esp* 2002; 72: 103-7.
17. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7703-20.
18. Fernández A, Escobedo A, Benito E, et al. Sentinel node localization in patients with non-palpable breast cancer. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 1165-9.
19. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. *Cancer*. 2006; 106: 4-16.
20. De Kanter AY, Menke-Pluymers MM, Wouters MW, Burgmans I, van Geel AN, Eggermont AM. 5-year follow-up of sentinel node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2006; en prensa.
21. Palesty JA, Foster JM, Hurd TC, Watroba N, Rezaishiraz H, Edge SB. Axillary recurrence in women with a negative sentinel lymph node and no axillary dissection in breast cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93: 129-32.
22. van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 31-5.
23. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2553-9.
24. Newman EL, Kahn A, Diehl KM, et al. Does the method of biopsy affect the incidence of sentinel lymph node metastases? *Breast J* 2006; 12: 53-7.
25. Burak WE, Agnese DM, Pivoski SP. Advances in the surgical management of early stage invasive breast cancer. *Curr Prob Surg* 2004; 41: 908-22.