

Localización del ganglio centinela en el cáncer de mama mediante sonda gammadetectora y colorante. Estudio preliminar

C VÁZQUEZ FORNER*, J GIMÉNEZ CLIMENT**, M V FLIQUETE PERIS*, C FUSTER DIANA**, C MÁS ARCAS***, C VÁZQUEZ ALBALADEJO****

Servicio de Medicina Nuclear*. Servicio de Cirugía**. Servicio de Farmacia Hospitalaria***. Jefe del Servicio de Cirugía****.

Resumen.—*Objetivo:* La biopsia del ganglio centinela parece ofrecer una alternativa a la linfadenectomía convencional en el estadiaje de pacientes con cáncer de mama. Se han estudiado varias técnicas para identificar el ganglio centinela, usando azul vital o radiocoloide.

El objetivo de este estudio fue evaluar nuestros resultados preliminares en estas técnicas.

Material y métodos: En este trabajo, realizado en el Instituto Valenciano de Oncología, 21 mujeres con cáncer de mama T1-T2, con una edad media de 52 años (rango: 42-73) fueron sometidas a biopsia del ganglio centinela y posterior linfadenectomía axilar. Se usaron el colorante azul y el radioisótopo para identificar el ganglio centinela, usando una sonda detectora de radiación gamma.

Resultados: El ganglio centinela fue identificado por linfogammagrafía en el 100% de los casos. Se localizó por colorante azul en el 33% y por la combinación de azul y radioisótopo en 95%. De los 21 pacientes de este estudio, en 7 (35%) el ganglio centinela fue histológicamente positivo; en 6 casos el ganglio centinela fue el único afecto (86%). Hubo correlación histológica entre el estado del ganglio centinela y de los ganglios axilares en el 95% de los casos.

Conclusiones: La técnica del ganglio centinela es un método prometedor y de fácil realización en pacientes con cáncer de mama, clínicamente T1-T2N0M0, aportando información sobre el estadiaje axilar.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Ganglio centinela. Excisión de ganglios linfáticos. Tecnecio ^{99m}Tc sulfuro coloidal.

LOCATING OF THE SENTINEL NODE IN BREAST CANCER BY GAMMA PROBE AND COLORATION AGENT. PRELIMINARY STUDY

Summary.—*Objective:* The sentinel node biopsy appears to offer an alternative to routine axillary lymph node dis-

section for staging patients with breast cancer. Various techniques have been studied for identifying the sentinel node, using vital blue or radioactive colloid. This study aimed to evaluate our preliminary results with these techniques.

Material and methods: In this work carried out in the Valencian Institute of Oncology, 21 women with T1-T2 breast cancer with an average age of 52 years (range: 42-73) underwent the sentinel node biopsy, which was immediately followed by standard axillary dissection. Both blue dye and radioisotope were used to identify the sentinel node. The radioactive axillary of sentinel node was localized by the gamma probe.

Results: The sentinel node was successfully identified by lymph node scintigraphy in 100%. It was localized by blue dye in 33% and by combination of blue dye and isotope in 95%. Of the 21 patients in this study in whom sentinel nodes were identified, 7 (35%) were histologically positive; in 6 cases, the sentinel was the only site of the metastases (86%). The histology of the sentinel node accurately predicted axillary node status in 95% of cases.

Conclusions: The sentinel node biopsy technique is a promising and feasible procedure in patients with clinically T1-T2 N0M0 breast cancer, providing valuable axillary staging information.

KEY WORDS: Breast cancer. Sentinel node. Lymph node excision. Technetium ^{99m}Tc sulfur colloid.

INTRODUCCIÓN

El estado de los ganglios axilares, localización más frecuente de las metástasis del carcinoma de mama, constituye el factor pronóstico más importante en esta patología, de modo que la afectación de los mismos disminuye la supervivencia a los cinco años hasta en un 40%¹⁻³. Este hecho condiciona la importancia de la linfadenectomía axilar en el estadiaje del tumor y, como consecuencia, en la selección de la terapia adyuvante. Esta técnica quirúrgica, sin embargo, no está por completo exenta de morbilidad, que en el caso del linfedema alcanza un 3%-12%^{4,5}.

Los programas actuales de screening, encaminados al diagnóstico precoz del cáncer mamario han logrado que sólo alrededor del 30% de los tumores diagnos-

Recibido: 21-5-99.

Aceptado: 23-11-99.

Correspondencia:

M V FLIQUETE PERIS
Servicio de Medicina Nuclear
Fundación Instituto Valenciano de Oncología
C/ Prof. Beltrán Báuena, 19
46009 Valencia

ticados sean iguales o mayores de un cm⁶, en los que el porcentaje de afectación ganglionar es baja (10%-18%). Ello, unido a la evidencia reciente de que según las características del tumor primario, la terapia sistémica adyuvante es efectiva independientemente del estado ganglionar, plantean la necesidad de técnicas alternativas⁷⁻⁹.

El concepto de Ganglio Centinela (G.C.), descrito originalmente por Cabañas en 1977¹⁰, se define como la primera estación de drenaje linfático de una lesión primitiva y por tanto con la mayor probabilidad de albergar una metástasis. Distintos procedimientos se han utilizado para identificar el ganglio centinela en el carcinoma de mama; Krag¹¹ en 1993 usó una sonda de detección de rayos gamma, tras la inyección peritumoral de ^{99m}Tc-sulfuro coloidal, Giuliano¹² en 1994 aplicó el uso intraoperatorio del colorante azul vital y Albertini³ combinó ambas técnicas.

La extirpación del Ganglio Centinela es una técnica mínimamente invasiva, que puede constituir una alternativa a la linfadenectomía axilar convencional. En este trabajo, realizado en el Instituto Valenciano de Oncología, se muestran los resultados obtenidos en nuestro Centro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado con esta técnica 21 pacientes con tumor maligno de mama T1-T2, con una edad media de 52 años (rango: 42-73). En ningún caso hubo evidencia de afectación metastásica axilar o a distancia, administración de quimioterapia sistémica o radioterapia locoregional. El diagnóstico se realizó en 9 casos con punción trucut, 5 mediante biopsia incisional, 4 biopsia con el sistema ABBI, 1 biopsia dirigida por estereotaxia y 2 biopsia excisional con márgenes.

El estudio isotópico se efectuó tras la administración subcutánea, próxima a la lesión tumoral, de 0,5 mCi de ^{99m}Tc-sulfuro coloidal en un volumen de 0,4 ml. La imagen se obtuvo a las 18-24 hs, con la paciente en decúbito, usando colimador de baja energía, estudiando las zonas correspondientes a mama y axila, en proyecciones anterior y lateral. Sobre la piel, se marcó el foco captante o el de mayor intensidad de captación, si hubo más de uno, detectado en la gammacámara, correspondiente al ganglio centinela.

Tabla I
DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES TUMORALES, SEGÚN LOCALIZACIÓN, FORMA DE PRESENTACIÓN Y ESTUDIO DIAGNÓSTICO

	N.º Pacientes	%
<i>Localización tumor mama</i>		
M.D.	8	38
M.I.	13	62
<i>Localización cuadrantes</i>		
Superiores	12	57
Inferiores	7	33
Retroareolar	2	10
<i>Forma de presentación</i>		
Tumor palpable	16	76
Lesión no palpable	5	24
<i>Diagnóstico</i>		
Tru-cut	9	42,9
Biopsia incisional	5	23,8
Biopsia excisional con márgenes	2	9,6
Biopsia sistema ABBI	4	19
Biopsia esterotaxia	1	4,7

La técnica con colorantes vitales se realizó, tras la inducción anestésica, inyectando dos ml de azul de isosulfan al 1%, por vía subcutánea, en el área de la lesión.

En 18 casos (86%) se efectuó tumorectomía ampliada con linfadenectomía axilar y en tres (14%) mastectomía radical modificada. La lesión tumoral se localizó en: 12 pacientes en cuadrantes superiores, 7 en cuadrantes inferiores y dos retroareolares. Tabla I. El tumor tuvo un tamaño medio de 1,6 cm (rango: 0,5-4,5 cm).

El resultado histológico fue: 18 carcinoma ductal infiltrante, 1 carcinoma lobulillar infiltrante, 1 carcinoma ductal infiltrante + carcinoma lobulillar infiltrante y 1 carcinoma tubular infiltrante.

Se procedió a la búsqueda del G.C. mediante el empleo de una sonda de detección de radiación gamma de uso manual (Navigator), localizándose éste en el lugar donde se apreciaba mayor actividad en cuentas por segundo. Se extirparon, como ganglios centinelas, todos aquellos que se tiñeron de azul y/o mostraron presencia de actividad isotópica. La búsqueda del G.C. se realizó en 15 pacientes combinando las dos técnicas y en seis sólo con la sonda detectora de radiación gamma, completando posteriormente el vaciamiento ganglionar axilar. El estudio histopatológico se realizó con hematoxilina-eosina, efectuando ocho cortes por ganglio.

Tabla II
RESULTADOS OBTENIDOS,
SEGÚN LA TÉCNICA UTILIZADA

Técnica	Búsqueda N.º	Localizados N.º	Precisión %
Linfogammagrafía prequirúrgica	21/21	21/21	100
Técnica combinada			
• Colorante	15/21	5/15	33
• Sonda		14/15	93
Técnica Isotópica (Sonda detectora)	6/6	6/6	100
Resultados globales	21/21	20/21	95

RESULTADOS

La linfogammagrafía detectó el G.C. en todos los casos (100%): 20 pacientes (95%) a nivel axilar y en un caso (5%) evidenció el foco de captación a nivel intramamario.

En las 15 pacientes estudiadas con la técnica combinada, el G.C. se tiñó en 5 casos (33%) y se localizó con la sonda detectora en 14 (93%); hubo un caso en que no pudo ser identificado por la sonda debido a la localización intramamaria del G.C.

En 6 pacientes no se utilizó el colorante, hallándose el G.C. en todos los casos (100%), usando la sonda detectora (tabla II).

En los 20 pacientes en que fue localizado el G.C. éste se encontraba en el primer nivel de Berg. El número total de G.C. extirpados fue de 28 y de ganglios no centinelas de 352 (228 del primer nivel, 95 del segundo nivel y 29 del tercer nivel). La media de G.C. fue de 1,4 (rango: 1-3).

En 7 de los 20 pacientes, el G.C. fue metastásico (35%), siendo en 6 de ellos, el único ganglio afecto (86%). En una paciente se hallaron metástasis en otros 3 ganglios, uno del primer nivel y dos del segundo nivel.

En 13 pacientes, el estudio histopatológico demostró que el G.C. estaba libre de enfermedad; en una de ellas (7,7%) se encontró un implante intersticial en la grasa del primer nivel, habiéndose constatado mayor actividad residual que la media del resto de los pacientes; a esta enferma se le había practicado una tumorectomía ampliada con resección de márgenes.

Hubo concordancia histológica global entre el estado del G.C. y de los ganglios axilares en 19 de las 20 pacientes (95%).

DISCUSIÓN

La extirpación del G.C. constituye una técnica quirúrgica, mínimamente invasiva, con un futuro prometedor en estadios precoces del cáncer de mama, dado que permite obtener la información aportada por la linfadenectomía tradicional, sin presentar los inconvenientes de ésta¹³. Giuliano considera que este método es el que mejor predice la presencia de metástasis axilares en el carcinoma de mama precoz, con un tamaño igual o menor de un cm, en el que obtiene un valor predictivo de la prueba del 100%, según el cual, este autor sólo completa la linfadenectomía, en estos pacientes, cuando hay afectación metastásica del G.C.^{12,14}, utilizando en el estudio histológico, métodos de inmunohistoquímica y RT-PCR, que permiten detectar focos de micrometástasis, no objetivables por las técnicas convencionales¹⁵.

En el trabajo efectuado en nuestro Centro, la linfogammagrafía preoperatoria, mostró una sensibilidad del 100%, detectando el G.C. a nivel axilar (20 casos) e intramamario (1 caso). Durante la intervención quirúrgica, la sonda detectora mostró una sensibilidad del 95%, ya que hubo un caso en que ésta no pudo identificar el G.C. debido a la localización intramamaria del mismo, interfiriendo en su detección la actividad de fondo de la dosis inyectada peritumoralmente.

En cuanto a la técnica, usando colorante, tan sólo se tiñó el G.C. en 5 de 15 enfermas (33%); ello podría estar en relación con el escaso tiempo transcurrido entre la administración del colorante y la intervención quirúrgica, teniendo en cuenta que el flujo linfático es relativamente lento en reposo y en el parénquima de mamas postmenopáusicas comparado con el rápido flujo de los linfáticos intradérmicos, donde el número de capilares linfáticos es mayor. Esta es la causa de que en este estudio, la administración

Tabla III
RESULTADOS DE LA TÉCNICA COMBINADA,
USANDO LA SONDA DETECTORA, SEGÚN EL TAMAÑO
DEL TUMOR

Tamaño	N.º Casos localizados	Precisión	Ganglios afectados
T1 a-b	7/7	100%	3/8 (37,5%)
T1 c	6/7	86%	1/9 (11%)
T2	7/7	100%	4/11 (36%)

del radiocoloide se haya efectuado de modo sistemático 18 a 24 hs antes de la intervención; apreciando al igual que otros autores¹⁶ que volúmenes mayores de 0,5 ml, no mejoraban la calidad de las imágenes, ocasionando molestias locales.

Todos los G.C. correspondieron al primer nivel, por lo en nuestra serie no se apreció el fenómeno «skip» o «salto» de niveles en la aparición de adenopatías metastásicas, que pueden presentarse en un 1,5% a 14% de los pacientes según otros autores¹⁷.

El G.C. fue el único afecto en 6 de las 7 pacientes con infiltración ganglionar (86%); estos resultados son similares a los aportados en otros trabajos, indicando que el concepto «centinela» es biológicamente válido¹⁶. Se ha constatado un falso negativo en una paciente con dos G.C. negativos, encontrándose un implante metastásico intersticial en la grasa del primer nivel; la técnica diagnóstica previa a la prueba, fue una tumorectomía ampliada, hecho que puede distorsionar el drenaje linfático, por ello, algunos autores^{3,11}, recomiendan excluir a éstas pacientes de la técnica. En los casos en los que la biopsia fue incisional o excisional mínima no se ha encontrado ningún falso negativo. Asimismo, no se halló relación entre la precisión de la técnica y el tamaño del tumor, su histopatología ni su localización, hecho constatado por otros autores¹⁵.

Concluimos que la localización y biopsia dirigida del G.C. es una técnica de escasa morbilidad que puede predecir con una precisión del 95% la afectación de los ganglios axilares y podría evitar linfadenectomías innecesarias en tumores de pequeño tamaño (T1-T2), en los que el porcentaje de afectación ganglionar es muy bajo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la participación en este trabajo a Ana Perales Vila y Amparo Mataix Pont, A.T.S. del Servicio de Medicina Nuclear de este Centro, sin cuya colaboración, no hubiera llegado a término.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher B, Ravdin RG and Ausman RK. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann. Surg* 1968;168:337-56.
2. Bonadonna G, Valagussa P and Moliterni A. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332:901-6.
3. Albertini JJ, Lyman GH and Cox C. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996, vol 276. p. 1818-22.
4. Maunsell E, Brisson J and Deshenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Can J Surg* 1993;36:315-20.
5. Hladiuk M, Huchcroft S, Temple W and Schnurr BE. Arm function after axillary dissection for breast cancer: a pilot study to provide parameter estimates. *J Surg Oncol* 1992;50:47-52.
6. Cady B, Stone MD and Schuler JG. The new era in breast cancer: invasion, size and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch. Surg* 1996;131:301-8.
7. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: is it indicated? *Cancer* 1994;73:664-7.
8. Chontos AJ, Maher DP, Ratzner ER and Fenoglio ME. Axillary lymph node dissection: is it required in T1a breast cancer? *J Am Coll Surg* 1997;184:493-8.
9. Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL. Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol* 1997;65:34-9.
10. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
11. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, and Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization on the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-40.
12. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther Jm and Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
13. Cavanese G, Gipponi M, Catturich A. Sentinel lymph node mapping opens a new perspective in the surgical management of early-stage breast cancer: a combined approach with vital blue dye lymphatic mapping and radioguided surgery. *Seminars in Surgical Oncology* 1998;15:272-7.
14. Giuliano AE, Barth AM, Spivack. Incidence and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1996;183:185-9.
15. Sandrucci S, and Musa A. Sentinel lymph node biopsy and axillary staging of T1-T2 N0 breast cancer: A multicenter study. *Seminars in Surgical Oncology* 1998. p. 278-83.
16. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349(9069):1864-7.
17. Gulec SA, Moffat FL, Carrol RG, Krag DN. Gamma probe guided sentinel node biopsy in breast cancer (Review). *Q J Nucl Med* 1998;41:251-61.