

GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA ACTUALIZACIÓN DE RESULTADOS DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA ÁNGEL H. ROFFO

Dres. Cristina Noblía,^{1,b} Carlos Cresta Morgado,^{1,a} Eduardo González,^{1,b} Eduardo Armanasco,^{1,b}
María Eugenia Azar,^{1,b} Diana Montoya,^{1,b} Juan Martín Ipiña,¹ Patricia Parma,^{2,a}
Cristina Zarlenga,^{2,b} Susana Gorostidy,^{3,a} Elizabeth Mickiewicz,^{4,a} Ana María Álvarez^{4,b}

Leído el 26 de agosto de 2004

RESUMEN

Introducción

Se analizan seis protocolos de investigación del ganglio centinela (GC) realizados en el Instituto Ángel H Roffo: Roffo I y II, GC más vaciamiento axilar; Roffo III y IV, cuando el GC es negativo no se realiza el vaciamiento; Roffo V, investigación de cadena mamaria interna; Roffo VI, técnica de GC en carcinoma intraductal.

Objetivos

Comprobar la factibilidad de identificar el GC y si su estado refleja el del resto de los ganglios axilares. Evaluar la correlación histológica entre la congelación del GC y su estudio diferido.

Material

Se estudiaron 257 pacientes con carcinoma de mama temprano que iban a recibir tratamiento quirúrgico primario.

Método

Se utilizó en la primera etapa azul patente y en la segunda etapa el método combinado con radioisótopos y *gamma probe*.

Resultados

Se identificó el GC en el 98%. Valor de predicción negativo en el 95%. Falso negativo de la biopsia por congelación en la primera etapa, 17,0%; en la segunda etapa, 2,5%. El 24% de los GC tenían metástasis. En el 56% fue el único positivo. El 20% de las metástasis fueron micrometástasis.

¹ Departamento de Mastología.

² Departamento de Medicina Nuclear.

³ Departamento de Anatomía Patológica.

⁴ Departamento de Oncología.

^a Jefe de Departamento.

^b Médico de Planta.

Se exploraron 30 cadenas mamarias internas. Cuatro (4) casos (13%) presentaron metástasis en la cadena mamaria interna. Se realizaron 18 GC en carcinomas intraductales, no encontrándose metástasis.

PALABRAS CLAVE: CÁNCER DE MAMA - TÉCNICA DE GANGLIO CENTINELA
CADENA MAMARIA INTERNA
Rev Arg Mastol 2004; 23(80):242-256

SUMMARY

Introduction

We studied six trials of sentinel node (SN) biopsy made at the Roffo Institute: Roffo I and II, sentinel node biopsy plus lymphadenectomy; Roffo III and IV, no lymphadenectomy if SN is negative; Roffo V, SN biopsy in internal mammary chain; Roffo VI, SN in ductal carcinoma in situ.

Objectives

To analyze feasibility and ability of sentinel node biopsy (SNB) to detect axillary lymph node involvement.

Material

Two hundred fifty-seven (257) patients were studied with a confirmed early breast carcinoma that were to undergo primary surgical treatment.

Methods

In the first period we utilized injection of patent blue dye and in the second period we add technetium 99 and gamma probe.

Results

In 98% we obtain successfully identification of SN. Negative predictive value was 95%. In the first period the false negative rate of the frozen section was 17.0%; in the second period 2.5%. In 24% SN was positive. The 56% was the sole positive. In 20% of positive SN we found micrometastases.

We explored 30 mammary internal chains and we found 4 (13%) metastases. We did not find metastases in SN in 18 ductal carcinomas in situ.

KEY WORD: BREAST CANCER - SENTINEL NODE BIOPSY - INTERNAL MAMMARY CHAIN

INTRODUCCIÓN

El ganglio centinela (GC) se define como el primer ganglio al que drena el tumor primario. Varios investigadores han confirmado que el drenaje linfático de un cáncer de mama puede ser marcado hasta el ganglio centinela y que el estado histológico del mencionado ganglio puede predecir el estado patológico de toda la axila.

En septiembre de 1997 comenzamos un estudio prospectivo para evaluar en nuestra propia experiencia la efectividad del método de marcación del ganglio centinela con azul patente y su correlación histológica con los restantes ganglios axilares. A partir de marzo del 2000 incorporamos la técnica de detección del ganglio centinela con un detector portátil de radiaciones gamma (*gamma probe*, Neoprobe 2000) previa realiza-

Tabla I

GANGLIO CENTINELA - PROTOCOLOS ROFFO				
Nombre	n	Tamaño T	Estadio axilar	VAC axilar
Roffo I	62	T1 T2	n- n+	Siempre
Roffo II	35	T1 T2	n-	Siempre
Roffo III	80	T1	n-	Sólo si GC +
Roffo IV	80	T1 T2	n-	Sólo si GC +

ción de linfografía radioisotópica.

Diseñamos seis protocolos de investigación a los cuales llamamos Roffo I, II, III, IV, V y VI.

El objetivo del Roffo I y II fue realizar la curva de aprendizaje y una vez logrado un valor de predicción del 95% y un falso negativo del 5%, no realizar el vaciamiento axilar en las pacientes con GC negativo (Roffo III y IV) (Tabla I).

El Roffo V incluye la investigación de la cadena mamaria interna y el Roffo VI es la búsqueda del GC en los carcinomas intraductales.

OBJETIVOS

- 1) Desarrollar la técnica intraoperatoria de identificación del ganglio centinela con azul patente y con el *gamma probe*.
- 2) Evaluar la correlación histológica entre:
 - La congelación del GC y su estudio diferido.
 - El GC y el resto de los ganglios axilares.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Primera etapa

- T1 - T2 con axilas clínicamente negativas o positivas.

Segunda etapa

- Carcinomas intraductales extensos, comedo-carcinomas, con alto grado nuclear y/o con microinvasión.
- Pacientes con carcinomas intraductales a las cuales se les realizará una mastectomía.
- T1-T2 con axila clínicamente negativa.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Radioterapia previa, por modificar el drenaje linfático.
- Embarazo y lactancia.
- Condiciones generales que contraindiquen el método.
- Pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado a las que se les realizó neoadyuvancia.
- Carcinomas multicéntricos.
- Cirugías axilares previas.
- Axila clínicamente positiva.

MATERIAL

En el Departamento de Mastología del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, entre septiembre de 1997 y febrero de 2004 fueron incluidas en este estudio 257 pacientes con cáncer de mama operable. En la primera etapa se incluyeron 62 pacientes con tumores de hasta 5 cm y con

axila clínicamente negativa o positiva (Roffo I). En la segunda etapa sólo incluimos pacientes con axila clínicamente negativa (Roffo II, III y IV).

Primera etapa

Roffo I: n = 62 pacientes. En 52 casos se identificó el ganglio centinela.

Características de la población en la que se encontró el ganglio centinela:

- Edad promedio: 57 años (41-75 años).
- Estadio clínico: 14 estadio I (27%); 22 estadio IIa (42%); 16 estadio IIb (31%).
- Tamaño tumoral: 2 T1b (3,8%); 16 T1c (30,8%); 34 T2 (65,4%). Tamaño tumoral clínico promedio 3 cm (entre 1 y 5 cm).
- Axila: 32 clínicamente negativas (62%); 20 clínicamente positivas (38%).
- Tipo histológico: 34 carcinomas ductales infiltrantes (65%); 16 carcinomas lobulillares infiltrantes (31%); 2 carcinomas mucinosos (4%).

Fueron realizadas 28 mastectomías radicales modificadas (54%) y 24 cirugías conservadoras (46%).

Segunda etapa

Roffo II: n = 35 pacientes.

- Tamaño tumoral: 4 T1a (12%); 5 T1b (14%); 14 T1c (40%); 12 T2 (34%). Promedio tamaño tumoral 22 mm (entre 2 y 40 mm).
- Estadio: 12 estadio I (34%); 17 estadio IIa (49%); 6 estadio IIb (17%).
- Tipo histológico: 27 carcinomas ductales infiltrantes (77%); 6 carcinomas lobulillares infiltrantes (17%); 1 carcinoma medular (3%); 1 carcinoma apocrino (3%).
- Técnica quirúrgica: a todas las pacientes se

les realizó el vaciamiento axilar. Efectuamos 25 cirugías conservadoras (72%); 9 mastectomías de Madden (25%); y 1 biopsia radioguiada más vaciamiento axilar (3%).

Roffo III: n = 80 pacientes. Sólo incluimos pacientes con T1 ya que en este protocolo si el GC es negativo no se realiza el vaciamiento axilar.

- Tamaño tumoral: 7 Tis (9%); 10 T1a (13%); 29 T1b (36%); 34 T1c (42%). Promedio tamaño tumoral 12 mm (entre 2 y 20 mm).
- Estadio patológico: 7 estadio 0 (9%), 63 estadio I (79%); 10 estadio II (12%).
- 70 N0 (88%); 10 N1 (12%).
- Tipo histológico: 7 carcinomas intraductales (9%); 53 carcinomas ductales infiltrantes (66%); 17 carcinomas lobulillares infiltrantes (21%); 3 carcinomas tubulares (4%).
- Técnica quirúrgica: 9 cirugías conservadoras (11%); 13 biopsias radioguiadas (12%); 1 biopsia radioguiada más vaciamiento axilar (1%); 8 mastectomías simples (10%); 49 tumorectomías (65%).

Roffo IV: n = 80 pacientes.

- Tamaño tumoral: 11 Tis (14%); 9 T1a (11%); 17 T1b (21%); 26 T1c (32%); 17 T2 (22%). Promedio tamaño tumoral 19 mm (entre 3 y 40 mm).
- Estadio: 11 estadio 0 (14%); 47 estadio I (59%), 22 estadio II (27%).
- Tipo histológico: 11 carcinomas intraductales (14%); 58 carcinomas ductales infiltrantes (72%); 8 carcinomas lobulillares infiltrantes (10%); 2 carcinomas tubulares (2%); 1 carcinoma papilar (1%).
- Técnica quirúrgica: 8 cirugías conservadoras (10%), 11 biopsias radioguiadas (10%); 15 mastectomías simples (19%); 9 mastectomías de Madden (11%); 37 tumorectomías (50%).

MÉTODO

LINFOGRAFÍA RADIOISOTÓPICA PARA DETECTAR GANGLIO CENTINELA (GC) MEDIANTE GAMMA CÁMARA

- 1) Entre 18 y 24 horas previas a la cirugía se inyecta en la zona peritumoral un habón de 1 cm³ de coloide de albúmina marcado con 500 microcurios de Tc 99 (tecnecio 99 metaestable) y se aplican masajes suavemente en el sitio de inyección.
- 2) Se procede a adquirir las respectivas imágenes.
 - Linfografía dinámica. Son 60 imágenes sucesivas de 15 segundos de duración cada una, que permiten evidenciar el canalículo aferente al ganglio centinela.
 - Linfografía estática. Realizada a los 30 minutos, 1 hora y 2 horas. Si en este tiempo no se observó imagen ganglionar se prolonga el estudio.
- 3) Finalizada la linfografía dinámica se marca en la piel de la paciente la proyección de la ubicación del ganglio centinela.
- 4) Colocando marcas externas y realizando la cuantificación de la distancia, mediante un programa de la computadora de la gamma cámara, se logra medir la ubicación en profundidad del ganglio centinela.
- 5) De esta manera se indica al cirujano dónde se ubica el ganglio centinela y a qué profundidad se encuentra.
- 6) La actividad inyectada a la paciente es suficiente como para permitir al día siguiente la detección intraquirúrgica del GC mediante un equipo portátil (*probe*).

TÉCNICA QUIRÚRGICA

- 1) Detección de la ubicación del GC en forma transcutánea con el *gamma probe*.
- 2) Durante la disección axilar el cirujano encontrará con la sonda el o los ganglios linfáticos que contengan radiactividad.
- 3) Si hay dos o más ganglios radiactivos, deben ser extirpados.
- 4) Luego se coloca la sonda en el lecho axilar para verificar la ausencia de radiactividad.
- 5) En la primera etapa realizamos el vaciamiento axilar en todas las pacientes. En la segunda etapa, luego de lograr un valor de predicción del 95%, si el GC es negativo no realizamos el vaciamiento axilar.

TÉCNICA PARA DETECTAR EL GC CON AZUL PATENTE

- 1) Inyección de 3 ml de azul patente a 1% peritumoral (Roffo I, II y III). Si la paciente presenta una biopsia previa la inyección del colorante la realizamos pericicatrizal intraparenquimatosa. En el protocolo Roffo IV la inyección del colorante la realizamos subareolar (Tabla II).
- 2) Masaje manual de la zona coloreada durante 5 minutos.
- 3) Tumorectomía y biopsia por congelación.
- 4) A los 10 minutos de la inyección del colorante, realizamos una incisión axilar acorde a la técnica quirúrgica programada.
- 5) Disecamos la grasa axilar hasta encontrar un vaso linfático teñido o un ganglio impregnado con el colorante.

Tabla II

Protocolo	Azul patente	Radioisótopo	Identificación (%)	GC coloreados
Roffo I	Peritumoral		84,0	52 (84%)
Roffo II	Peritumoral	Peritumoral	100,0	30 (86%)
Roffo III	Peritumoral	Peritumoral	100,0	65 (81%)
Roffo IV	Peritumoral	Peritumoral	97,5	65 (83%)

- 6) Extraemos el ganglio y realizamos la biopsia por congelación del mismo.

lo la realizamos en 100 GC debido a que sólo tuvimos un caso de valor positivo a la inmunohistoquímica.

Estudio anatomopatológico

EN QUIRÓFANO

- 1) Si el GC es menor de 5 mm se congela sin seccionarlo; si es mayor de 5 mm se realiza hemisección del ganglio y congelación en criostato de una de sus mitades.
- 2) En el primer período de nuestro estudio se coloreaban 4 ó 5 cortes con azul de toluidina de una sola mitad del GC, luego comenzamos a realizar 7 cortes de cada mitad del ganglio.
- 3) Se observa al microscopio y se emite el primer informe.
- 4) Se fijan en formol al 10% ambas mitades para el estudio diferido.

EN LABORATORIO

- 1) Se incluyen ambas mitades en parafina y se realizan cortes de rutina coloreados con hematoxilina-eosina (H-E).
- 2) Si el GC no muestra metástasis se procede a investigar micrometástasis con nuevos cortes que se colorean con hematoxilina-eosina y con técnica de inmunohistoquímica (IHQ). Se utiliza la técnica biotina-estreptavidina con antígeno epitelial de membrana (EMA) y/o citoqueratina. La inmunohistoquímica sólo

RESULTADOS

Primera etapa

Roffo I: Identificamos el ganglio centinela en 52 casos (83,8%). En 49 pacientes (94%) el ganglio se encontraba en el primer nivel axilar, en 2 pacientes (4%) en el segundo nivel, y en 1 paciente (2%) el ganglio centinela fue el ganglio de Rotter.

En 40 pacientes (77%) encontramos sólo 1 GC, en 8 pacientes (15%) 2 GC, en 3 pacientes (6%) 3 GC, y en 1 paciente (2%) 4 GC.

De las 52 pacientes estudiadas, 25 pacientes (48%) no presentaron metástasis en el ganglio centinela, 27 pacientes (52%) tuvieron metástasis; en 12 pacientes (23%) el GC fue el único positivo. Éstas tuvieron correlación con el resto de los ganglios axilares en 20 casos (80%), mientras que 5 casos (20%) fueron falsos negativos. Valor de predicción negativo: 80%.

Si consideramos exclusivamente las pacientes con axila clínicamente negativa (32 casos) sólo en 2 pacientes el GC fue negativo y el resto de los ganglios axilares fueron positivos, con un valor de predicción negativo del 90%.

Segunda etapa

Roffo II: Se identificó el GC en el 100% de

las pacientes. En 30 pacientes se encontró con el colorante vital y el *gamma probe* (86%), y en 5 pacientes sólo con el *gamma probe* (20%).

En 34 pacientes el GC se encontraba en el primer nivel axilar (97%) y en 1 paciente en el segundo (3%).

En 28 pacientes encontramos sólo 1 GC (80%), en 5 pacientes 2 GC (14%), y en 2 pacientes 3 GC (14%) (44 GC en total).

En el GC no presentaron metástasis (MTS) 19 pacientes (54%). En 16 pacientes (46%) el GC fue positivo, y en 12 pacientes (34%) fue el único positivo. Una paciente con GC negativo presentó MTS en el resto de la axila. Falso negativo del método: 5%. Valor de predicción negativo: 95% (Tabla III).

Roffo III: Identificamos el GC en el 100% de las pacientes. En 65 pacientes (81%) con el colorante vital y el *gamma probe*, y en 15 pacientes (81%) sólo con el *gamma probe*.

En 78 pacientes (97%) se encontraba en el primer nivel axilar, y en 2 pacientes (3%) en el segundo.

En 41 pacientes (51%) encontramos sólo 1 GC, en 25 pacientes (31%) 2 GC, y en 14 pacientes (18%) 3 GC (133 GC en total).

Tuvieron MTS en el GC 10 pacientes (12%). En 6 pacientes (60%) el GC fue el único positivo.

Roffo IV: Identificamos el GC en 78 pacientes (97,5%). En una paciente el radioisótopo no migró a la axila y en la segunda migró pero no se encontró durante la cirugía, se trataba de una paciente obesa.

En 77 pacientes (99%) el GC se encontró en el primer nivel, y en 1 paciente (1%) en el segundo nivel. En 2 pacientes hubo migración a

Tabla III

SEGUNDA ETAPA Comparación del GC y el resto de los ganglios axilares		
Ganglio centinela	Resto de ganglios axilares	Número de pacientes
Negativo	Negativo	18
Negativo	Positivo	1
Positivo	Positivo	4
Positivo	Negativo	12
Valor de predicción negativo: 95%		

ganglios intramamarios.

En 65 pacientes (83%) el GC se encontró teñido y radiactivo, y en 13 pacientes (17%) sólo radiactivo.

En 34 pacientes (44%) encontramos 1 GC, en 31 pacientes (40%) 2 GC, en 10 pacientes (13%) 3 GC, y en 3 pacientes (13%) 4 GC (138 GC en total).

En 8 pacientes (10%) el GC fue positivo, y en 4 pacientes (10%) fue el único positivo.

VALORACIÓN DEL MÉTODO ANATOMOPATOLÓGICO

Primera etapa

La biopsia por congelación se realizó en 50 pacientes y en 2 casos se hizo biopsia diferida exclusivamente.

La congelación diagnosticó 21 GC con MTS y 29 GC sin MTS (Tabla IV). Al realizar la biopsia diferida en los 29 ganglios negativos a la congelación, se encontraron metástasis en 5 ganglios, 3 de éstas eran micrometástasis. Falsos negativos de la congelación: 17,2% (Tabla V).

Los 26 ganglios centinela negativos en la biopsia diferida con hematoxilina-eosina fueron

Tabla IV

PRIMERA ETAPA			
Valoración del método anatomopatológico (n = 52)			
	n	Con MTS	Sin MTS
Biopsia por congelación	50	21	29
Biopsia diferida H-E	2	-	2

Tabla V

PRIMERA ETAPA	
Correlación entre la biopsia por congelación y la diferida	
Biopsia por congelación negativa: n = 29	
Biopsia diferida H-E	↗ Sin MTS: n = 24 ↘ Con MTS: n = 5
Falsos negativos de la biopsia por congelación: 17,2%	

Tabla VI

SEGUNDA ETAPA	
Valoración del método anatomopatológico	
Ganglio centinela: n = 315	↗ Con MTS: n = 31 ↘ Sin MTS: n = 284

estudiados con técnicas de inmunohistoquímica (antígeno epitelial de membrana y citoqueratinas) hallando 1 ganglio con micrometástasis. Falsos negativos de la biopsia diferida: 3,8%.

Las 4 pacientes (8%) que mostraron micrometástasis en el GC, no presentaron metástasis en el resto de los ganglios.

Segunda etapa (Roffo II, III y IV)

Se congelaron 315 GC. Encontramos MTS en 31 GC (10%), 5 de ellos con micrometástasis (Tabla VI). Los 284 GC restantes se estudiaron en forma diferida con cortes coloreados con hematoxilina-eosina. Siete GC presentaron MTS en

la biopsia diferida (3 fueron micrometástasis). Falsos negativos de la biopsia por congelación: 2,5% (Tabla VII).

De las 8 pacientes con micrometástasis en 7 casos (87,5%) el GC fue el único positivo. La restante tuvo 10 ganglios metastásicos sobre 26 disecados.

En esta etapa realizamos inmunohistoquímica sólo en 40 GC negativos en la biopsia diferida, no encontrando MTS por este método.

Resumen del estudio patológico del GC

1) n = 257 pacientes.

Tabla VII

SEGUNDA ETAPA	
Correlación entre la biopsia por congelación y la diferida	
GC con biopsia por congelación negativa: n = 284	
Biopsia diferida H-E	↗ ↘
	Sin MTS: n = 277 Con MTS: n = 7
Falsos negativos de la biopsia por congelación: 2,5%	

- 2) 61 pacientes (24%) con GC metastásico.
 - 3) 34 pacientes (56%) con GC único positivo.
 - 4) 12 pacientes (20%) con GC con micrometástasis.
- 10 pacientes con distorsión del parénquima.
- 4) Tamaño tumoral promedio 11 mm (rango 4-29 mm). 1 Tis; 24 T1; 1 T2.

BIOPSIA RADIOGUIADA

Denominamos biopsia radioguiada (BRG) a la combinación de una biopsia radioquirúrgica con el estudio del GC en forma simultánea, realizando biopsia intraoperatoria y tratamiento quirúrgico definitivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Lesiones no palpables; variedad de nódulos o distorsión de la arquitectura glandular; BI-RADS 5; axila clínicamente negativa.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Microcalcificaciones; BI-RADS 4-5.

Material

- 1) n = 26
- 2) Edad promedio 59 años (45-80 años).
- 3) Mamografía:
 - 14 pacientes con imagen nodular BI-RADS 5.
 - 2 pacientes con nódulos con microcalcificaciones.

Método

DÍA PREVIO

- 1) Localización y marcado de la lesión.
 - Equipo para estereotaxia Stereotix II GE. Para ecografía Advantage II GE con transductor de 7,5 MHz.
 - Doble marca con inyecciones de carbón en suspensión (Mamograf) volumen 0,5 cm³ y albumina coloidal sérica marcada con tecnecio 99m elaborado por CNEA (volumen 1 cm³). Partículas, mezcla de macropartículas 20% (> 450 nanómetros) y micropartículas 80% (< 450 nanómetros). Dosis 500 microcurios.
 - Marcado de la incisión en piel por palpación de la punta de la aguja.

- 2) Linfografía radioisotópica.

DÍA OPERATORIO

- 1) Abordaje y localización de la lesión en la mama con detector portátil de radiaciones gamma (Neoprobe 2000).
- 2) Exéresis con márgenes de la lesión y biopsia

por congelación de la misma.

- 3) Técnica de GC.

Resultados

En el 100% de los casos se identificó el GC.

Se realizaron 20 tumorectomías, 3 tumorectomías más vaciamiento y 3 mastectomías simples.

Diecisiete pacientes (65%) tuvieron un carcinoma ductal infiltrante, 6 pacientes (23%) un carcinoma lobulillar infiltrante, 2 pacientes (8%) carcinomas tubulares y 1 paciente (4%) carcinoma ductal *in situ*.

En 23 pacientes el GC fue negativo y en 3 pacientes fue positivo.

GANGLIO CENTINELA Y CADENA MAMARIA INTERNA (Roffo V)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Tumores de cuadrantes internos o centrales.
- 2) Linfografía radioisotópica con migración a CMI.
- 3) T1-T2, N0.

Material

- 1) Fueron estudiadas 30 pacientes.
- 2) Localización tumoral: 27 tumores (90%) se encontraron en cuadrantes internos y 3 tumores (10%) eran centrales.
- 3) Tamaño tumoral: 11 T1(37%); 19 T2 (63%).
- 4) Técnica quirúrgica: 14 tumorectomías (47%); 4 mastectomías simples (13%); 9 mastecto-

mías de Madden (30%); 3 cirugías conservadoras (10%).

EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA DE LA CMI

- 1) Elección del espacio intercostal de acuerdo a la marcación prequirúrgica de la linfografía. Si no existe migración a CMI, si el tumor se encuentra en el cuadrante superior interno se explora el segundo espacio intercostal, en el cuadrante inferior interno se explora el tercero.
- 2) Vía de abordaje: la misma que para la tumorectomía o la mastectomía al realizar el tratamiento del tumor primario.
- 3) Se separan las fibras del pectoral mayor siguiendo la dirección de éstas.
- 4) Se identifica con el *gamma probe* la zona donde capta el ganglio centinela.
- 5) Se seccionan los músculos intercostales en el borde superior del cartílago inferior para evitar lesionar vasos y nervios intercostales.
- 6) Si migró el radioisótopo, guiados por el *gamma probe* se individualiza el o los ganglios que captan y se extraen.
- 7) Si no migró el radioisótopo, se individualizan los vasos mamarios internos y se extrae el o los ganglios que se encuentran medial o lateralmente a la CMI, con disección suave para no dañar los vasos o la pleura.
- 8) Se realiza hemostasia rigurosa y se sutura el músculo pectoral con sutura continua de *vicryl*.

Resultados

- 1) En nuestra experiencia de 185 linfografías radioisotópicas realizadas, tuvimos migración

Tabla VIII

PACIENTES CON MTS EN CMI (4/30; 13%)					
T	N sin CMI	Estadio s/CMI	Patología CMI	pN	Estadio c/CMI
2	N1	E IIb	+	pN3b	E IIIc
2	N1	E IIb	+	pN3b	E IIIc
2	N0	E IIa	+	pN2b	E IIIa
2	N1	E IIb	+	pN3b	E IIIc

a la axila en el 98% de los casos (183 pacientes) y a CMI en el 20% (37 pacientes).

- 2) De las 30 linfografías radioisotópicas efectuadas en las pacientes en las cuales se exploró CMI, en 18 el radioisótopo migró a CMI y axila (60%) y en 12 sólo a la axila (40%).
- 3) Espacios intercostales (EIC) explorados: segundo EIC en 9 pacientes (30%); tercer EIC en 19 pacientes (63%); cuarto EIC en 2 pacientes (7%). Encontramos en total 44 ganglios con un promedio de 1,5 por paciente (entre 1 y 7 ganglios).
- 4) Anatomía patológica: 23 carcinomas ductales infiltrantes (77%); 5 carcinomas lobulilares infiltrantes (17%); 1 carcinoma papilar (3%); 1 carcinoma mucinoso (3%).
- 5) Tamaño tumoral patológico: 11 T1 (37%); 19 T2 (63%).
- 6) N patológico sin tener en cuenta la CMI: 25 N0 (83%); 5 N1 (17%). De las 5 pacientes con ganglios axilares positivos 3 presentaron MTS en la CMI (60%); de las 25 pacientes con ganglios axilares negativos 1 presentó MTS en la CMI (4%).
- 7) De las 30 pacientes estudiadas 4 presentaron MTS en CMI (13%), cambiando la estadificación en el 13% (Tabla VIII).

CARCINOMA INTRADUCTAL Y GANGLIO CENTINELA (Roffo VI)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Carcinomas intraductales extensos, comedo-carcinoma, de alto grado y/o con sospecha de microinvasión.
- 2) Carcinomas intraductales a los cuales se les realizará una mastectomía.

Material

- 1) n = 18 pacientes.
- 2) 17 microcalcificaciones (94%).
- 3) 1 nódulo (6%).
- 4) A 9 pacientes (50%) se les realizó una tumorectomía, y a 9 pacientes una mastectomía. En 2 mastectomías se encontraron carcinomas infiltrantes (22%).
- 5) Todos los GC fueron negativos.

DISCUSIÓN

Basados en la variedad de procedimientos documentados en la literatura, es claro que no existe una técnica estándar para la identificación del ganglio centinela (GC). Diferentes factores

influyen en la técnica quirúrgica: la técnica de identificación, selección de las pacientes y el equipo actuante. Esto se demuestra claramente en este trabajo. En la primera etapa en la cual utilizamos exclusivamente azul patente la identificación del GC fue del 84%, en la segunda etapa fue casi del 100% al utilizar la técnica combinada (colorante vital más *gamma probe*). Sobre 2.000 biopsias de GC analizadas por Liberman, el porcentaje de identificación con radioisótopos fue del 90%, con colorante vital del 76%, y del 93% cuando se utilizan los dos métodos.

Con respecto al sitio de inyección, tanto el radioisótopo como el azul patente lo inyectamos intraparenquimatoso peritumoral. En el protocolo Roffo IV el azul patente lo inyectamos subareolar, no encontrando diferencias en el porcentaje de identificación de GC coloreados. La región subareolar es muy rica en vasos linfáticos y la migración del colorante se produce rápidamente. La inyección subareolar es muy satisfactoria para las lesiones no palpables y para los tumores de cuadrante superior externo. En estos últimos si se realiza la inyección del azul patente peritumoral, es común que el colorante se difunda en la región axilar y dificulte la visualización del GC. Cuando la técnica del GC se realiza luego de neoadyuvancia es el sitio de inyección preferido, debido a que la quimioterapia produce una fibrosis tumoral que afecta los vasos linfáticos peritumorales.

Biopsia radioguiada

En el Instituto Europeo de Oncología se desarrolló este nuevo método para la exéresis de lesiones no palpables, ya sean nódulos, distorsiones o microcalcificaciones. Estos autores demostraron que con esta técnica que llaman roll (radio occult lesion localitation) logran extraer menor volumen mamario y mejor centrado de la lesión dentro del espécimen. Posteriormente realizaron esta técnica con el agregado de micropartículas para estudiar conjuntamente el ganglio

centinela. A esta técnica la llaman snoll (sentinel node occult lesion localitation). En el 99% de las pacientes logran que la mayor radiactividad se encuentre en el medio de la lesión.

Con esta técnica se realiza una extracción de menor volumen mamario y mejor centrado de la lesión dentro del espécimen. Creemos que este es un método que aporta beneficios para la paciente ya que se efectúa el diagnóstico y tratamiento en una sola internación, con la consiguiente reducción de costos, tiempo, reintervenciones y complicaciones.

Se requiere de médicos entrenados en marcado bajo guía ecográfica o estereotáxica, conjuntamente con especialistas en medicina nuclear, cirujanos y patólogos con amplia experiencia en el estudio del GC.

Carcinoma intraductal

Con respecto al carcinoma intraductal sabemos que no existe indicación de explorar la axila, por lo tanto la técnica del ganglio centinela no debe ser considerada un procedimiento estándar. Existen en la literatura varias publicaciones en las cuales se estudia el GC en los intraductales con índices sorprendentes de metástasis en el GC (Pendas 6%, De More 12%, Lara 13%). Veronesi estudió 483 pacientes con carcinoma intraductal puro, sin microinvasión, encontrando en 8 casos MTS (1,7%). En el 70% de los casos eran micrometástasis y en el 100% de los casos el GC fue el único positivo.

Cuando existen dudas de microinvasión en el examen final, como ocurre en los carcinomas intraductales extensos, de alto grado o comedocarcinomas, se aconseja la exploración del GC. Sin embargo la indicación más exacta serían las pacientes que serán sometidas a una mastectomía, ya que después de la misma, en el caso de que haya una microinvasión, en el examen histopatológico definitivo es imposible realizar la téc-

nica del GC.

En los 18 CDIS que estudiamos no encontramos MTS en el GC. Sin embargo, en 2 pacientes en las cuales realizamos una mastectomía se encontró en el examen histopatológico definitivo un carcinoma ductal infiltrante de 10 y 15 mm. Si a estas pacientes no le hubiéramos hecho la técnica del GC tendríamos que realizarles un vaciamiento axilar en una segunda intervención.

¿Cuál puede ser la causa de una MTS en el GC en los CDIS? La presencia de un foco de microinvasión desapercibida es la teoría más lógica. Sin embargo, también uno puede pensar que el estudio exhaustivo del GC con múltiples cortes y con técnicas de inmunohistoquímica, descubre más MTS que el estudio común de los ganglios de un vaciamiento axilar donde sólo se realizan uno o dos cortes por cada ganglio. Por último existe una teoría que dice que la ruptura de la membrana basal asociada a la cirugía o a una punción histológica, aumenta el desplazamiento de células epiteliales malignas que produce una embolización iatrogénica en el seno subcapsular, la cual puede llegar o no a ser una verdadera MTS.

Cadena mamaria interna

La cadena mamaria interna (CMI) constituye la segunda vía de drenaje linfático de la mama. El porcentaje de metástasis (MTS) en CMI es del 18% al 33% de las pacientes con cáncer de mama con MTS axilares; MTS exclusivas en CMI ocurren entre el 2% y el 11% de las pacientes. La combinación de MTS en axila y en CMI está asociada con un mal pronóstico, con una supervivencia global a los 10 años del 25%.

Desde la introducción de la técnica del GC ha habido una reaparición del rol de la cadena mamaria interna. La linfografía preoperatoria como parte de esta técnica ha dejado un mejor entendimiento del drenaje linfático de la mama, in-

cluyendo la acumulación del radiotrazador a lo largo de la CMI (25% a 35% de los casos). Sin embargo, la implicancia clínica de la migración del trazador a CMI permanece incierta.

La pregunta que nos hacemos es, ¿la biopsia de la CMI contribuye a un mejor tratamiento adyuvante? El vaciamiento de la CMI fue realizado extensamente en el pasado, no pudiendo demostrar ventajas en la supervivencia global y libre de enfermedad, por lo cual dejó de emplearse. Sin embargo, estos estudios se realizaron en pacientes no seleccionadas, no tuvieron en cuenta la ubicación del tumor, ya que la mayoría eran tumores laterales y las pacientes no recibieron quimio- ni radioterapia. La localización del tumor y el estado ganglionar todavía son parámetros importantes para la selección de pacientes que se pueden beneficiar con el tratamiento de los ganglios de la CMI. En la mayoría de las pacientes no hubo MTS en CMI. En las que sí (20%), 75% también tienen MTS axilares; en estas pacientes se realizará adyuvancia por el estado axilar.

Un pequeño grupo de pacientes (5%) tienen MTS exclusivas en CMI. De éstas sólo 1% a 2% tienen factores de pronóstico favorables que no requieren adyuvancia sistémica. Sería sólo este pequeño grupo de pacientes que se beneficiaría con la adyuvancia sistémica (Yansen 1%, Ent Van Der 7,3%, Galimberti 2%). La pregunta sería si esto tiene relevancia clínica y si realmente el número de pacientes en esta situación es suficiente para justificar la biopsia de la CMI en todas las pacientes con migración a CMI.

No hay consenso sobre la radioterapia en CMI y debemos esperar los resultados de protocolos *randomizados* que se están realizando en Europa y Canadá, para comprobar la eficacia de la radioterapia en CMI.

¿Se debe explorar la CMI cuando hay migración a la misma? El Instituto Europeo de Oncología investigó 411 CMI encontrando MTS en 41

pacientes, con un cambio de estadio del 10%, 12 pacientes tuvieron axila negativa.

Susanne Estourgie del Netherlands Cancer Institute exploró la CMI en 150 pacientes. Encontró ganglios en 130 pacientes (87%). En 22 pacientes (17%) la CMI fue metastásica. En 9 pacientes (7%) sólo la CMI fue positiva.

En nuestro país Del Castillo y colaboradores, exploraron la CMI en 25 pacientes. El 16% fue axila positiva y CMI positiva, y en 8% axila negativa y CMI positiva.

Hasta hoy la exploración de la CMI no es realizada en forma rutinaria y todavía se encuentra en etapa de investigación. Creemos que sirve:

- 1) Como factor de pronóstico, ya que las pacientes con CMI positiva tienen igual evolución que las pacientes con axila positiva.
- 2) Para cambiar la conducta terapéutica (tratamientos adyuvantes más agresivos con o sin radioterapia en CMI según el estado de la misma).

CONCLUSIÓN

- 1) La técnica del GC ha cambiado el tratamiento estándar del cáncer de mama.
- 2) El porcentaje de identificación del GC es entre el 90% y el 100% de los casos.
- 3) El sitio de inyección no modifica el porcentaje de identificación.
- 4) La técnica de GC en CDIS tiene su mayor indicación en las pacientes a las cuales se les va a realizar una mastectomía.
- 5) La investigación de CMI es controversial y se debe realizar bajo estrictos protocolos de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Loza y col. Biopsia del ganglio centinela, una nueva alternativa en el manejo quirúrgico del cáncer de mama. *Oncología Clínica* 1999; IV(1):144-7.
2. Van der Ent, et al. Sentinel node biopsy in 70 unselected patients with breast cancer: increase feasibility by using 10 mCi radiocolloid in combination with blue dye tracer. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25:24-29.
3. Kern, et al. Preoperative lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: improve sentinel node imaging using the subareolar injection of technetium 99 sulfur colloid. *J Am Coll Surg* 2000; 7:28-31.
4. Reitsamer, et al. Subareolar subcutaneous injection of blue dye versus peritumoral injection of technetium-labeled human albumin to identify sentinel nodes in breast cancer patients. *World J Surg* 2003; 27(12):129-134.
5. Shimazu, et al. Sentinel node biopsy using periareolar injection of radiocolloid for patients with neoadjuvant chemotherapy treated breast carcinoma. *Cancer* 2004; 1000(12).
6. Rahusen, et al. Sentinel node biopsy for nonpalpable breast tumor requires a preoperative diagnosis of invasive breast cancer. *Breast J*, 2003; 9(5):380-384.
7. Intra, et al. Sentinel lymph node metastasis in microinvasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 10(10):1160-1165.
8. Lara, et al. The relevance of occult axillary micrometastasis in ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2003; 98(10).
9. Weaver, et al. Occult micrometastases in ductal carcinoma in situ. Investigative implications for sentinel lymph node biopsy. *Cancer* 2003; 98(10).
10. Fabry, et al. Clinical relevance of paraesternal uptake in sentinel node procedure for breast cancer. *J Surg Oncol* 2004; 87:13-18.
11. Galimberti, et al. Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 9(9):924-928.
12. Estourgie, et al. Should the hunt for internal mammary chain sentinel nodes begin? An evaluation of 150 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 10(8):935-941.
13. Del Castillo y col. Exploración extrapleurales radioguiada de la cadena mamaria interna. *Rev Arg Mastol* 2003; 22(76):266.

DEBATE

Dr. Cortese: A mí me quedó una duda. Dentro de los criterios de inclusión del protocolo de biopsia radioguiada y biopsia de ganglio centinela, figuran lesiones BI-RADS 5, pero no figura

diagnóstico histológico o citológico de cáncer, con lo cual infiero que están haciendo el diagnóstico intraoperatorio. ¿Esto no les genera ninguna dificultad en las distorsiones BI-RADS 5?

Dra. Noblía: Estas son pacientes sumamente seleccionadas. Son pacientes en las que nosotros vemos la mamografía (atención que nos pode-

mos equivocar) y estamos casi seguros que es positivo. Yo presenté las 26 biopsias radioguiadas con ganglio centinela, pero la verdad es otra. ¿Por qué digo la verdad? Nosotros presentamos el año pasado un trabajo en SOGIBA, en el cual le llevábamos 29 biopsias radioguiadas, y a 3 de ellas no les hicimos ganglio centinela, porque en 3 casos era benigno.