

## Nuevos horizontes en cirugía mamaria. Cirugía radioguiada y biopsia selectiva de ganglio centinela

García Manero M\*\* , Rodríguez Fraile M\* , Valero M\* , Richter JA,\* López G.\*\*

\*\* Departamento de Ginecología y Obstetricia. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

\* Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

Manuel García Manero

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Clínica Universitaria de Navarra

Avda. de Pío XII, s/n

31080 Pamplona

Tel.: 948 25 54 00

(mgmanero@unav.es)

### Resumen

La frecuencia de lesiones mamarias ha aumentado debido a los programas de screening poblacional con técnicas como la mamografía. Tradicionalmente, la localización de esas lesiones se ha realizado mediante la colocación de guías metálicas. En la actualidad, la cirugía radioguiada supone un avance en el tratamiento de dichas lesiones favoreciendo un mejor acceso a la lesión, disminuyendo la cantidad de tejido sano extirpado y en definitiva, logrando un resultado cosmético óptimo.

La biopsia de ganglio centinela se encuadra dentro de las técnicas de cirugía radioguiada con exéresis del primer ganglio linfático que recibe el drenaje linfático de la glándula mamaria. El análisis intraoperatorio de dicho ganglio permite conocer la presencia o no de diseminación linfática y evita realizar linfadenectomías innecesarias.

**Palabras clave:** Cirugía radioguiada, biopsia de ganglio centinela, cáncer de mama.

### Introducción

Los avances en técnicas diagnósticas por imagen (mamografía digital, ecografía, resonancia magnética nuclear) y los programas de detección precoz del cáncer de mama han propiciado un incremento en la detección de lesiones mamarias de pequeño tamaño, la mayoría de ellas no palpables. Esto ha supuesto un incremento paralelo en la proporción de tumorectomías y biopsias diagnósticas que requieren una localización radiológica previa de la lesión.

En la mayoría de los centros la técnica disponible para la localización de las lesiones es la colocación de guías metálicas<sup>1</sup>. Sin embargo, esta técnica no esta exenta de riesgos tales como la infección y el sangrado postpunción. Además, se pueden producir desplazamientos involuntarios de las guías metálicas durante la mamografía de confirmación provocando la migración hacia otras localizaciones<sup>2,3</sup>.

En ocasiones, existe cierta dificultad en la colocación de los arpones metálicos, accediéndose a la lesión de manera

### Summary

Although needle-wire localization is the most commonly used localization technique for nonpalpable breast lesion biopsy, the technique of radioguided occult lesion localization(ROLL), is becoming increasingly used for open-surgery diagnosis in such cases.

Sentinel lymph node biopsy(SLNB) is based on the hypothesis that lymphatic drainage from a tumor reaches the sentinel node(SLN) first and that it can be identified accurately and removed. If SLN exactly reflects the lymph-node status, a negative SLN for metastasis might allow complete axillary lymph node dissection (ALDN) to be avoided.

**Key words:** R.O.L.L., sentinel node biopsy, breast cancer

indirecta. Esto provoca que el abordaje quirúrgico no sea directo dando como resultado escisiones extensas y poco estéticas.

De acuerdo con la literatura reciente, el principal problema de la localización de lesiones no palpables con guías metálicas es la alta incidencia de resecciones incompletas y presencia de márgenes quirúrgicos afectos<sup>4,5</sup>. Además, debemos destacar que la presencia de cuerpos extraños en las piezas quirúrgicas aumentan la dificultad del estudio anatomopatológico con el consiguiente retraso diagnóstico.

En 1997, el Instituto Europeo de Oncología de Milán (IEO)<sup>6</sup>, describió una técnica para la localización de lesiones no palpables mediante la inyección intralesional de radiofármacos que denominó R.O.L.L. ( radioguided occult lesion localization). Esta técnica requiere un equipo multidisciplinar que implica a radiólogos, ginecólogos, cirujanos, patólogos y médicos nucleares todos ellos con un mismo fin: la correcta localización prequirúrgica de la lesión con exéresis completa de la misma y obtención de márgenes adecuados.

## Concepto e indicaciones de la técnica R.O.L.L.

La técnica ROLL se define como la localización y extirpación radioguiada de las lesiones ocultas de la mama, es decir, aquellas lesiones asintomáticas no diagnosticadas por la exploración física y detectadas por mamografía y ecografía.

No todas las lesiones no palpables son candidatas a la exéresis mediante esta técnica reservándose la misma para aquellas sospechosas de malignidad.

Una de las ventajas de esta técnica es que en lesiones con sospecha o confirmación de malignidad nos permite la localización del ganglio centinela en el mismo acto operatorio.

## Descripción de la técnica

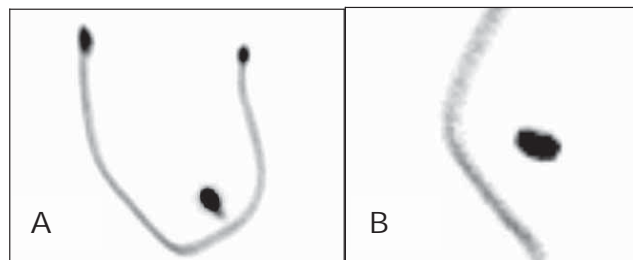
Existe una gran variabilidad en los protocolos utilizados en los diversos centros, pero independientemente de los mismos la técnica consiste en:

- 1) Localización radiológica de la lesión e inyección del radiotrazador bajo guía ecográfica o esterotaxia.
- 2) Marcaje cutáneo de la entrada de la aguja y del ganglio centinela si está indicado.
- 3) Realización de gammagrafía peroperatoria.
- 4) Cirugía radioguiada con comprobación de márgenes de resección (radiactividad residual, estudio radiológico y anatomopatológico).
- 5) Biopsia selectiva de ganglio centinela si está indicada.

### Localización radiológica de la lesión e inyección del radiotrazador

Las lesiones no palpables visibles en ecografía permiten la inyección del radiofármaco de una manera directa a tiempo real. Sin embargo, las microcalcificaciones localizadas por mamografía deben ser localizadas por estereotaxia que permita la introducción del radiotrazador. Para ello se realiza una primera

**Figura 1.** Imagen gammagráfica de una lesión no palpable de mama izquierda en proyección anterior (A) y lateral (B), en las que se observa un foco bien delimitado de forma redondeada, correspondiente a una adecuada retención del radiofármaco en la lesión. Para poder identificar el contorno de la mama se utiliza una alargadera rellena de  $^{99m}\text{Tc}$ .

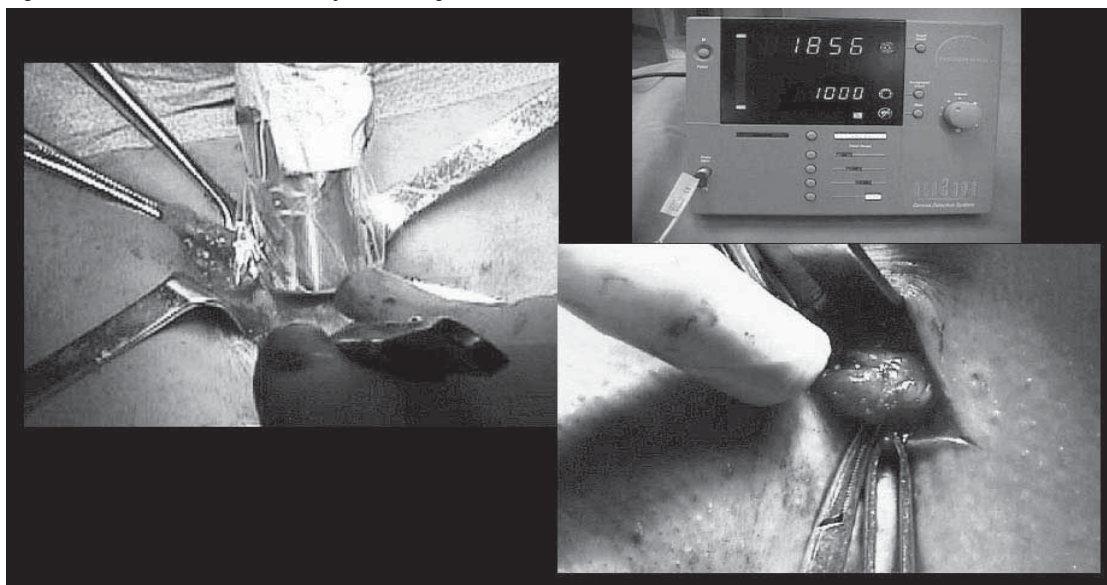


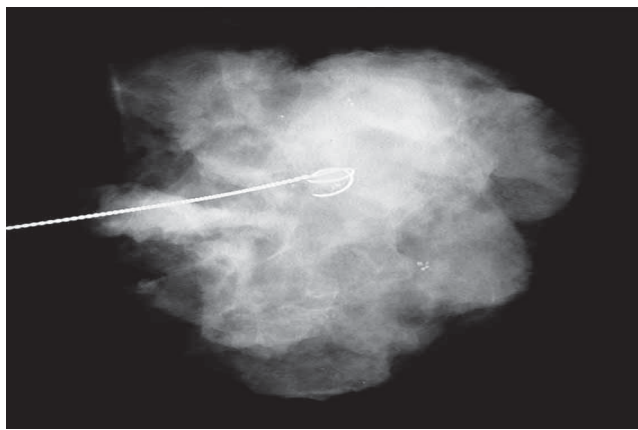
mamografía a la paciente, se calculan las coordenadas de la lesión, se monta la aguja adecuada haciendo que la punta de la misma coincida con las coordenadas calculadas, se inyecta el radiotrazador y se obtiene una mamografía de control para verificar que la inyección ha sido correcta y que el radiofármaco se encuentra sobre la lesión.

### Gammagrafía preoperatoria

Una vez pasado el control de calidad radiológico debemos realizar una gammagrafía preoperatoria que nos permitirá confirmar que el procedimiento es válido desde el punto de vista de Medicina Nuclear<sup>8</sup>. Tratamos de adquirir imágenes planares, generalmente en proyección anterior y lateral con la paciente en bipedestación. La realización de esta gammagrafía es un tema controvertido ya que en muchos centros no se realiza. Nosotros consideramos que la gammagrafía perioperatoria es de gran utilidad ya que permite al cirujano localizar la lesión con el consiguiente ahorro de tiempo quirúrgico (Figura1).

**Figura 2.** Exéresis de la lesión con ayuda de la gammacámara.



**Figura 3.** Comprobación radiológica de la exéresis de la lesión.

### Extirpación de la lesión

Tras la preparación del campo quirúrgico, el cirujano realizará la incisión cutánea en el punto de máxima captación no olvidando la localización de la lesión y los criterios estéticos. Con ayuda de la gammacamara portátil se procede a la exéresis de la lesión sirviendo la sonda de guía durante todo el procedimiento, y ayudando a valorar los márgenes de resección (Figura 2) existe actividad en el lecho quirúrgico se recomienda realizar el control radiológico para comprobar que la lesión está incluida en la pieza de resección (Figura 3).

Tras la confirmación radiológica la pieza es enviada a estudio anatomopatológico intraoperatorio que determinará la necesidad o no de ampliar la resección de durante la intervención.

### Biopsia selectiva de ganglio centinela

La biopsia de ganglio centinela (BGC) supone la sustitución de la linfadenectomía axilar tradicional por una extirpación limitada a uno o dos ganglios. La base fisiopatológica de la biopsia de ganglio centinela en cáncer de mama, la comparte con otros tumores como el melanoma o el cáncer de pene y es la existencia de un drenaje selectivo que finaliza en un ganglio determinado y que depende de la localización del tumor dentro del órgano<sup>9-10</sup>. Ese ganglio linfático es el ganglio centinela y es, por definición, el primer sitio de enfermedad metastásica antes de progresar hacia ganglios linfáticos más alejados. De un modo ideal, la no afectación del ganglio centinela significa que el resto de los ganglios axilares tampoco tienen enfermedad y que, por tanto una linfadenectomía axilar no es necesaria. Afortunadamente varios datos demuestran que esa premisa ideal se cumple en un elevado porcentaje de cánceres de mama. En primer lugar, las "skip metastasis" (metástasis ganglionares de ganglios alejados del tumor con ganglios cercanos sanos) son inferiores al 5% en cáncer de mama<sup>11</sup>. En segundo lugar, en las fases de validación de la biopsia selectiva de ganglio centinela (que se deben realizar cuando se implanta la técnica y en las que se realiza siempre una linfadenectomía axilar) se observa una correlación superior

al 90% en los hallazgos patológicos de la biopsia de ganglio centinela y de la linfadenectomía axilar. Una tercera prueba es la comprobación de que el control local y la supervivencia del cáncer de mama son similares con ambas técnicas<sup>12</sup>. A continuación se exponen los dos aspectos más controvertidos de la biopsia de ganglio centinela: la identificación intraoperatoria y el análisis histológico.

### Identificación intraoperatoria del CG

La técnica del ganglio centinela está asentada en un gran número de hospitales desde hace años como cirugía axilar de elección en cáncer de mama. Menos unanimidad hay en algunos aspectos técnicos como la sustancia empleada para la identificación del ganglio centinela y el lugar de punción en la mama<sup>12,13,14</sup>. En la literatura más reciente, parece claro que la técnica combinada que utiliza la inyección de radiofármaco y contraste azul es la que mayor grado de éxito tiene en la localización intraoperatoria del ganglio centinela rondando el 95% con una sensibilidad del 98-100% y una tasa de falsos negativos menor del 5%. Motomura 2007

Para una localización precisa del ganglio centinela se ha empleado isótopos y colorantes que son selectivamente drenados por los vasos linfáticos mamarios. Los trazadores isotópicos recomendables son la albúmina nanocoloide, el coloide de estaño y el sulfuro de renio. La actividad total administrada oscilara ente 0,5 y 3 mCi inyectados entre las 2 y 24 horas antes de la cirugía.

Respecto al sitio de punción algunos estudios muestran tasas más altas de identificación cuando la inyección del isótopo es subdérmica respecto a la inyección intratumoral<sup>14</sup>. Una tercera opción es la inyección subareolar que es útil en tumores no palpables y que tiene altas tasas de identificación del ganglio centinela y bajo porcentaje de falsos negativos. El inconveniente con las inyecciones superficiales (subdérmicas y periareolares) es la menor probabilidad de identificar el ganglio centinela en una localización no axilar<sup>14</sup>.

Después de la inyección se realiza una gammagrafía para obtener imágenes anteriores y laterales en intervalos de 15 minutos hasta que se visualice el ganglio centinela. La localización más habitual del ganglio centinela es la axila, pero en ocasiones puede encontrarse en cadena mamaria interna, hueco supraclavicular, intramamario o interpectoral. En estos casos de localización no axilar del ganglio centinela, la gammagrafía, discutida por algunos, adquiere un especial valor práctico. Como colorantes se ha empleado sobre todo el limphazurim o azul de isosulfan. Se inyecta peritumoral, intradérmico o periareolar 5-10 minutos antes de la cirugía. Usando el colorante puede distinguirse el conducto linfático teñido que alcanza el Ganglio Centinela. La identificación intraoperatoria del Ganglio Centinela se confirma con una gammacámara portátil que detecta una radioactividad mucho más elevada en el Ganglio Centinela respecto a la radioactividad de fondo.

En nuestra experiencia, las tasa de detección de ganglios centinela con la técnica combinada ronda el 99% con una sensibilidad del 98% y una tasa de falsos negativos inferior al 5%. Los detractores de la técnica que utiliza el radiofármaco se basan en alto número de ganglios centinelas extirpados en cada caso. Desde nuestro punto de vista, el número de ganglios centinelas cuando se utiliza la técnica combinada no es mayor que cuando

se utiliza el contraste azul y aportamos los datos iniciales de nuestra serie en los que sobre 62 cánceres de mama, el número medio de ganglios centinelas es de 1,76 ganglios datos que concuerdan con los de la bibliografía más reciente<sup>15</sup>.

### **Anatomía patológica del GC**

El análisis del ganglio centinela decide la necesidad o no de realizar una linfadenectomía axilar. Lo ideal es disponer de un análisis intraoperatorio del ganglio centinela fiable para que cuando sea necesario se practique la linfadenectomía axilar en la misma intervención del ganglio centinela y se evite una reintervención posterior. Un estudio intraoperatorio ideal debe ser rápido, con alta sensibilidad y especificidad y no debe perder material que dificulte el estudio definitivo. Algunos centros renuncian al análisis intraoperatorio por estos motivos; otros como Veronesi realizan intraoperatoriamente el estudio definitivo del ganglio centinela con el análisis de más de 40 cortes histológicos y estudio inmunohistoquímico asociado<sup>16</sup>. Los estudios intraoperatorios más habituales son el corte por congelación y la citología por impronta. La citología por impronta es una técnica rápida, sencilla y en la que no se pierde material para el estudio definitivo. Su sensibilidad oscila entre el 65-95% dependiendo de los estudios<sup>17,18</sup>. El corte por congelación tiene una sensibilidad entre 52-91%. La especificidad de ambas pruebas es cercana al 100%

Una ventaja añadida a la menor morbilidad quirúrgica, es que la Biopsia de ganglio centinela facilita un estudio más exhaustivo del ganglio que el que se hace de los quince o veinte ganglios que se extirpan en un vaciamiento axilar clásico. Aunque el estudio histológico óptimo del ganglio centinela no está claramente establecido<sup>19</sup>, lo más habitual es realizar un número mayor de cortes del ganglio y realizar el estudio inmunohistoquímico. De este modo la información es más precisa: se detecta un número más alto de metástasis (muchas de ellas en forma de micrometástasis) con las consiguientes implicaciones en el cambio de estadije, pronóstico y tratamientos complementarios. Desde el punto de vista del tratamiento quirúrgico, el análisis definitivo del ganglio centinela puede plantear la necesidad de una linfadenectomía axilar en una segunda intervención. Existen tres posibles afectaciones del ganglio centinela: metástasis, micrometastasis y afectación por células tumorales aisladas. En el primer caso, cuando se detecta metástasis en el ganglio centinela, la recomendación es realizar linfadenectomía axilar. Las micrometastasis se definen como la afectación por tumor entre 0,2-2 mm. La importancia de las micrometastasis no está establecida pero se ha demostrado que casos diagnosticados de no afectación ganglionar en los que posteriormente se demostró micrometastasis tienen peor pronóstico. Así el estudio del IBCSG confirmó sobre 921 pacientes, una menor supervivencia libre de enfermedad cuando se detectó micrometastasis por Hematoxilina-Eosina. Sin embargo cuando la micrometastasis sólo se detectó por inmunohistoquímica no se observó alteración en la supervivencia respecto a los cánceres de mama con ganglios negativos<sup>20</sup>. La recomendación actual es valorar la linfadenectomía axilar en micrometastasis detectadas por Hematoxilina-Eosina y no hacer más cirugía cuando la detección sea sólo por inmunohistoquímica. La tercera situación es la detección de células tumorales aisladas (ITC) y que se define como la presencia de tumor en el ganglio en una extensión menor de 0,2 mm. En estos

casos no se considera indicado la linfadenectomía axilar aunque se requieren estudios amplios y a largo plazo que establezcan el valor pronóstico de este hecho.

### **Conclusión**

La localización radioguiada de las lesiones ocultas de la mama o ROLL es una técnica que exige un trabajo multidisciplinar con colaboración de diferentes especialistas teniendo como finalidad conseguir un resultado excelente con satisfacción de los pacientes. Esta técnica permite compaginar la radicalidad y la seguridad en la extirpación de la lesión alcanzando un buen resultado estético<sup>21</sup>. En nuestro centro, comenzamos con la técnica en el año 2005 y tras realizar un estudio comparativo con la técnica clásica hemos observado que todos los casos donde se realizó cirugía R.O.L.L. se obtuvieron márgenes libres de lesión no siendo necesaria la reintervención y además hemos logrado un mejor resultado cosmético debido a la menor exéresis de tejido.

La biopsia selectiva de ganglio centinela es una técnica diagnóstica útil en el manejo del carcinoma de mama que se ha introducido en la práctica clínica con una gran difusión y aceptación. Sus resultados permiten realizar una adecuada estadificación con una menor morbilidad asociada. No obstante, en la actualidad existen numerosas variaciones metodológicas en su ejecución pendientes de ser contestadas en ensayos e investigaciones en curso. Esto no implica dejar de utilizar una técnica con eficacia contrastada sino que se deben realizar reuniones de consenso que permitan establecer unos paradigmas de actuación y a los cuales pueda acceder todo aquel profesional implicado en el manejo del cáncer de mama.

### **Bibliografía**

1. Kopans DB, De Luca S. A modified needle bookwire to simplify preoperative localization of occult breast lesions. *Radiology*.1980; 184:781.
2. Bristol JB, Jones PA. Transgression of localizing wire into the pleural cavity prior to mammography. *Br J Radiol*, 1981;54:139-40.
3. Davis PS, Wechsler RJ, Feig SAMarch DE, Migration of breast biopsy localization wire. *AJR Am J Roentgenol*.1998;150:787-9.
4. Chadweik DR, Shorthouse AJ. Wire-directed localization biopsy of the breast: an audit of results and analysis of factors influencing therapeutic value in the treatment of the breast cancer. *Eur J Surg Oncol*.1997;23(2):128-33.
5. Gray RJ, Salud C, Nguyen K, Dauway E, Friedland J Berman C, et al. Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of nonpalpable breast lesions: radioactive seed versus wire localization. *Ann Surg oncol*.2001;8(9):711-5.
6. Luini A, Zurrída S, Galimberti V, Paganelli G., Radioguided surgery of occult breast lesions. *Eur J Cancer*.1998;34:204-5.
7. Armas F, Intra M, Vega V, Isla C et al. Cirugía radioguiada de lesiones no palpables de mama. *Rev Esp Med Nucl* 2007;26(2):107-22.
8. De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifiró G, Luini A , Ferrari M, Prisco G et al. Radioguided occult lesion localization(R.O.L.L.) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects. *QJ Nucl Med* 2002;46(2):145-51.
9. Cox CE, Bass SS, McCann CR et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Annu Rev Med* 2000; 51: 525-42.



10. Cody HS Hill ADK, Tran NK et al. Credentiaing for breast lymphatic mapping: how many cases are enough? *Ann Surg* 1999; 229: 723-8.
11. Veronesi U, Paganelli G, Vialle G et al. A randomized comparison of sentinel- node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-53.
12. Chua B. Outcomes of sentinel node biopsy for breast cancer in British Columbia 1996-2001. *Am J Surg* 2003; 185:118-26.
13. Pendas S, Dauway E, Guiliano R. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 15-20.
14. Motomura K. Intradermal radioisotope injection is superior to subdermal injection for the identification of the sentinel node in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 82:91-6.
15. Motomura K, Egawa C, Komoike Y, Kataoka T, Nagumo S, Koyama H, Inaji H. Sentinel node biopsy for breast cancer: technical aspects and controversies. *Breast Cancer*. 2007;14(1):25-30. Review.
16. Veronesi U, Paganelli G, Vialle G et al. A randomized comparison of sentinel- node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-53.
17. Van Diest PJ, Torrenza H, Borgstein PJ et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer . *Histopathology* 1999; 39:14-18.
18. Henry-Tillman RS, Korourian S, Rubio IT et al. Intraoperative touch preparation for sentinel lymph node biopsy: a 4-year experience. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 333-9.
19. Treseler PA, Tauchi PS. Pathologic analysis of the sentinel lymph node. *Surg Clin North Am* 2000; 80:1685-719.
20. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary micrometastases from breast cancer. *Lancet* 1990; 335:1565-8.
21. Nadeem R, Chagla LS, Harris O, Desmond S, Thind R, Titterrell C, et al. Occult breast lesions: A comparison between radioguided occult lesion localization(ROLL)vs. Wire-guided lumpectomy (WGL). *Breast*.2005;14(4):283-9.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

