

Biopsia del Ganglio Centinela: La Experiencia de Milán.

Autores: M. Intra, V. Galimberti, A. Jurado, F. A. Torres., G. Bassani y U. Veronesi
Departamento de Senología del Instituto Europeo de Oncología. MILANO - ITALIA

Abstracto

Desde Marzo de 1996 a diciembre de 1999; se han realizado 1.266 biopsias de ganglio centinela en pacientes con carcinoma mamario de pequeño tamaño en el departamento de Senología del Instituto Europeo (I.E.O.).

La técnica usada para evidenciar el ganglio centinela fue la inyección peritumoral de Tecnecio 99 lavado con partículas de albumina, luego la localización del ganglio mediante cintigrafía y finalmente el uso de la sonda detectora de rayos gamma. La excéresis quirúrgica del ganglio se realizó a través de una pequeña incisión durante la cirugía mamaria.

Nuestra experiencia se dividió en tres fases: La primera fue la realización de disección axilar a todos los pacientes con carcinoma mamario, esto con el fin de asegurar la exactitud de la biopsia del ganglio centinela (BGS) en predecir el status axilar.

El GS fue identificado y resecado en el 98% de los casos. La comparación con la disección axilar completa mostró que el GS predijo el status axilar en el 96.8%. Sin embargo el uso de la biopsia por congelación predijo el status axilar en el 86.5% de casos.

Fase dos, desarrollamos un nuevo método para el análisis histológico intraoperatorio: Múltiples muestras (más de 60 secciones), y el estudio de citoqueratina mediante inmunohistoquímica para identificar las células tumorales cancerígenas. Esta técnica tiene la misma eficacia de un examen histológico definitivo.

La tercera fase, un estudio randomizado, concluido a finales de 1999.

Los objetivos del estudio fueron: determinar y confirmar que el GS predice el status axilar, determinar el número de recidivas axilares y determinar el promedio de sobrevida o tiempo libre de enfermedad.

Las pacientes fueron randomizadas en sala de cirugía para realizar la BGS o la disección axilar completa. Si el GS era positivo, la disección axilar era realizada, en cambio si la BGS era negativa ningún tratamiento sobre la axila fue realizado.

Palabras claves: Cáncer de mama, biopsia intraoperatoria por congelación, linfocintigrafía, ganglio centinela.

Abstract

From March 1996 to December 1999 we performed 1.266 sentinel node biopsies (SNBs) in patients with small breast cancers. The technique is to inject technetium 99m-labeled albumin particles close to the tumor, locate the sentinel node (SN) scintigraphically, and use a handheld gamma-detecting probe to guide its removal via a small incision during breast surgery. Our experience was divided into three phases. In the first phase, complete axillary dissection was performed to assess the accuracy of SNB in predicting axillary status. We also assessed safety, perfected tracer injection technique, determined optimal particle size and radioactivity levels, optimized lymphoscintigraphic scanning, and perfected the surgical technique.

The SN was identified and removed in 98.7% of cases. Comparison with complete axillary dissection showed that the SN predicted axillary status in 96.8% of cases. However, use of an intraoperative frozen section method predicted axillary status in only 86.5% of cases. In the second phase we developed a new method for intraoperative histologic analysis.

Extensive sampling (up to 60 sections/SN) and an experienced pathologist proved more important than use of antikeratin immunostaining in identifying tumor cells, and the new method has the accuracy of a definitive histologic examination. The third phase, a randomized trial, closed at the end of 1999. Trial objectives were to confirm that the SN predicts axillary status, to determine the number of axillary relapses, and to assess overall and disease-free survival. Patients were randomized in the operating room to complete axillary dissection or SNB. If the SN was positive, complete axillary dissection was performed; if the SN was negative, no further axillary treatment was given.

We expect the trial to confirm our clinical experience that SNB is a safe and accurate procedure for staging patients with early breast cancer and a clinically negative axilla.

Keywords: Breast Cancer, Technetium 99m. Sentinel node biopsies.

Introducción

La BGS para el cáncer mamario se inició en el Instituto Europeo de Oncología en marzo de 1996.

A finales de 1999 se habían realizado ya 1.299 biopsias de las cuales 371 pacientes fueron enrolados en nuestro estudio piloto inicial. (1). 516 fueron enrolados en el estudio randomizado y

Correspondencia y separatas:

Dr. Antonio Jurado B.
Departamento de Senología
Instituto Europeo de Oncología
Milán - Italia

© Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA.
Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador



379 fuera del estudio; por propia sugerencia de los pacientes de realizar BGS o por tener un tumor contralateral u otro tumor que no los hacían elegibles para el estudio.

FASE I: ESTUDIO PILOTO

Estudiamos 371 pacientes. La técnica que usamos fue la siguiente: Tecnecio 99m lavado con albúmina fue inyectado subdérmico o intratumoral. Linfocintigrafía fueron hechas después para localizar el GS, la cirugía fue realizada el día siguiente, durante el cual el ganglio viene reconocido y aislado con la ayuda de la neoprobe (sonda) la cual da una señal acústica característica cuando está directamente sobre el ganglio radioactivo. La disección axilar de los tres niveles se realizó luego si la biopsia por congelación era positiva.

Descubrimos que el tamaño de las partículas tenía una importante influencia sobre el radio de movimiento y el número de GS identificados. (2).

Los mejores resultados fueron obtenidos con partículas entre 200 a 1000 nm las cuales son más fácilmente capturadas por el primer ganglio. Desafortunadamente partículas de este tamaño no son fácilmente disponibles por lo cual usamos partículas de mayor tamaño que son comercialmente más accesibles.

El sitio de inyección también tuvo una influencia sobre la visualización cintigráfica del GS. Descubrimos que la inyección debe ser subcutánea si la lesión es superficial y peritumoral si la lesión era profunda, pero la inyección no debe ser intratumoral porque en este caso el radioisótopo no puede desplazarse. El volumen de inyección no debe ser excesivo ya que este puede obstruir los conductos linfáticos y por lo tanto el ganglio no podrá ser visualizado. El volumen de inyección óptima en nuestras manos es de 0,2 ml, pero en cualquier caso no debe ser mayor a 0,5 ml. Es también ventajoso hacer un masaje sobre la zona después de la inyección.

Con respecto a las imágenes cintigráficas, nosotros recomendamos dos proyecciones: una anterior y otra lateral que se toman 15-30 minutos después de la inyección del tecnecio. Descubrimos además que en los tumores multifocales fueron asociados con falsos negativos, esto es lógico desde el punto de vista biológico ya que un tumor multifocal tiene múltiples vías de drenaje a la axila.

Nosotros, sin embargo no recomendamos usarla la BGS en tumores multifocales.

En 54 casos consecutivos usamos blue daye asociado al método radioactivo: en 37 casos el blue daye descubrió el GS pero en 2 casos esta no revelaron la misma vía de drenaje, en 17 casos el blue daye no reveló GS. Dados esos resultados, decidimos abandonar esta técnica y continuar únicamente con el trazador radioactivo.

En nuestras manos el método radioactivo es suficientemente exacto y no necesita ser apoyado por el blue daye (4,5).

Durante esta fase de nuestro estudio, perfeccionamos la técnica quirúrgica. La búsqueda del GS es facilitada por el uso del gamma probe, y para cirujanos realmente expertos el tiempo de aprendizaje es relativamente corto.

Si la lesión se localiza en el cuadrante superior externo nosotros buscamos el GS a través de la misma incisión mamaria con la ayuda del gamma probe.

Si la lesión se localiza en los demás cuadrantes, se accede al GS con una pequeña incisión de 2-3 cm sobre la axila la cual se

realiza justo en el punto de mayor radioactividad señalada por la sonda. Es importante también preservar las estructuras nerviosas vecinas al GS ya que de no ser así se presentará el mismo dolor postoperatorio que aparece luego de una disección axilar lo que es contrario al objetivo de la técnica del GS.

Durante la primera fase también desarrollamos el análisis de la biopsia por congelación del GS.

Inicialmente la técnica usada era standar: 3 secciones las cuales eran teñidas con Hematoxilina-eosina. En 192 descubrimos 26 falsos negativos que comparados con el examen histológico definitivo dieron una concordancia de el 86%.

Otro aspecto de esta primera fase es el correspondiente a la protección de la radiación.

Demostramos que este es un método seguro para cirujanos, personal auxiliar que trabaja en radiología, medicina nuclear e incluso para los pacientes. Únicamente se requieren las precauciones de rutina. Los niveles de actividad radiactiva son bajos y las características del Tecnecio son óptimas (corta vida media, emisor de rayos gamma, y fácilmente lavable con partículas de albúmina). Además las áreas de tejido que reciben mayor radioactividad (sitio de la inyección del Tc99) se remueven al momento de la operación.

FASE 2: DESARROLLO DEL EXÁMEN HISTOLÓGICO INTRAOPERATORIO DEFINITIVO

Lo más importante era desarrollar un método intraoperatorio de análisis histológico lo más fidedigno posible que permitiera reducir el número de falsos negativos a un nivel muy bajo.

El ganglio centinela es disecado y rápidamente congelado en nitrógeno líquido (isopentano).

Quince pares de cortes fueron hechos a intervalos de 50µm. Adicionalmente el ganglio centinela restante fue cortado a intervalos de 100µm. Un corte de cada par fue coloreado con hematoxilina eosina, la otra es examinada con un método rápido de inmunohistoquímica para citoqueratinas. Todo el procedimiento se realiza en 65 minutos.

La distribución de metástasis en el ganglio centinela de acuerdo al nivel de corte mostró que en la mayoría de los casos la metástasis se encuentra muy cercana al hilio del ganglio. Después de la 15a, sección no se encontraron metástasis. Todos los casos fueron diagnosticados con la coloración de hematoxilina-eosina, la inmunohistoquímica fue de ayuda en los casos en los cuales se requería confirmar malignidad en células sospechosas morfológicamente. Este hallazgo es contrario a la experiencia de otros grupos.(8) quienes reportan que el uso de la inmunohistoquímica aumenta la fidelidad de la biopsia de ganglio centinela sobre la histología convencional.

Nuestra experiencia, es contraria. Y es que entre más número de cortes se examinen por un excelente grupo de patólogos, esto si incrementa la fidelidad de la prueba.

Basados en este análisis de nuestra experiencia, con la congelación intraoperatoria hicimos algunas modificaciones: hacemos cortes completos del ganglio, pero la inmunohistoquímica es realizada solamente si se duda o sospecha de malignidad en el corte coloreado con hematoxilina-eosina. La duración del análisis es de 30-40 minutos.



FASE TRES: RANDOMIZACIÓN

Estas 3 fases sirvieron para perfeccionar el método del GS y establecer un equipo interdisciplinario que trabaje bien siempre.

El trial inició en marzo de 1998. Para pacientes con tumores hasta de 2 cm. el tratamiento básico fue la cuadrantectomía según Veronesi más radioterapia sobre el seno operado.

En salas de cirugía el paciente viene randomizado para realizar la disección axilar directamente o la BGS. Pacientes con ganglio centinela positivo se les realizó cuadrantectomía con disección axilar completa y en aquellos con BGS negativo se realizó solamente la cuadrantectomía.

En todos los casos la terapia complementaria fue decidida sobre la base de los factores biológicos determinados en el tumor primario y el estado de los ganglios.

En todos los casos se realizó linfocintigrafía.

Obviamente nosotros no esperamos resultado de la congelación en el grupo de pacientes del brazo disección axilar. Los objetivos específicos del trial fueron: confirmar que el ganglio centinela puede predecir el estatus de la axila, comparar el número de recidivas locales en los brazos del estudio. Y tercero predecir el promedio de supervivencia y tiempo libre de enfermedad en ambos grupos.

El estudio se cerró en diciembre de 1999, teniendo reclutados 516 pacientes: en el grupo de disección axilar y 259 en el brazo SNB.

Los análisis preliminares mostraron que los cuatro brazos del estudio fueron bien balanceados con el mismo número de axilas involucradas en cada grupo (91 en el grupo DA y 93 en el grupo BGS) indicando que la BGS es un método tradicional para detectar el compromiso axilar.

Es también claro que el porcentaje de ganglios comprometidos (alrededor del 36%) es más alto que en los reportados normalmente en cáncer mamario pequeño (9,10).

Esto sugiere que nuestros pacientes con GS negativo pueden tener un mejor pronóstico que aquellos con GS negativo diagnosticado por el método histológico tradicional?

Esperamos ver un mayor tiempo promedio de supervivencia y de tiempo libre de enfermedad con un seguimiento largo en este grupo.



Conclusiones

Estudios sistemáticos nos llevaron a definir el tamaño óptimo de la partícula del radioisotopo, la cantidad, la técnica cintigráfica, el procedimiento quirúrgico y sobre todo el estudio histológico.

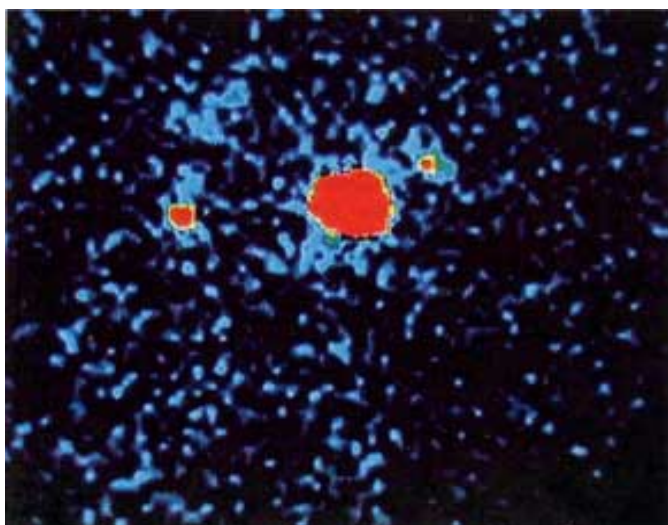
Nosotros también establecimos que el uso de la radioactividad no presenta riesgos ni para el paciente, ni para el staff médico. Advertimos que la técnica no debe ser usada en tumores multifocales, sin embargo una biopsia previa no es una contraindicación como lo habíamos indicado aquí previamente o en los artículos de la literatura. (11). Esta técnica requiere la colaboración entre los servicios de medicina nuclear, cirujanos, patólogos, médicos y paramédicos vinculados al servicio.

Debemos esperar los resultados finales del estudio randomizado.

Nuestra experiencia es que la BGS es un método seguro y fidedigno para estadiar a pacientes con cáncer de mama en estadio temprano y axilar clínicamente negativa.

Bibliografía

1. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 368 - 73.
2. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 2080 - 84.
3. Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M, et al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 1998; 42: 49 - 53.
4. Borgstein PJ, Meijer S, Pijers R. Intradermal blue dye to identify sentinel node in breast cancer. *Lancet* 1997; 349: 1668 - 69.
5. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel



- lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345 - 50.
6. Cremonesi M, Ferrari M, Sacco E, et al. Radiation protection in radioguided surgery of breast cancer. *Nucl Med Commun* 1999; 20: 919 - 24
 7. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997; 226: 271 - 78
 8. Giuliano AE, Barth AM, Spivach B, Beitsch PD, Evans SW. Incidence and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 207 - 25
 9. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman Jr. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer* 1994; 664 - 67
 10. Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE. Biopsy method and excision, do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 21 - 27

