



# Riesgo de recurrencia ganglionar y valoración evolutiva en pacientes con carcinoma de mama en estadios precoces y sometidas a la biopsia selectiva del ganglio centinela

Anna Domènech Vilardell

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**UNIVERSITAT DE BARCELONA**

**DEPARTAMENT DE MEDICINA**

***RIESGO DE RECURRENCIA GANGLIONAR Y VALORACIÓN EVOLUTIVA EN  
PACIENTES CON CARCINOMA DE MAMA EN ESTADIOS PRECOCES Y  
SOMETIDAS A LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA.***

Memoria de Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor

por la Universidad de Barcelona presentada por:

**Anna Domènech Vilardell**

Dirección: Dra María Teresa Bajén Lázaro

Tutoría: Dr Josep Martín Comín

L'Hospitalet de Llobregat, 2011

*Al meu pare, el meu mentor.*

*Sense la teva exigència no ho hagués aconseguit mai.*

A la meva família, especialment als meus pares, *Francesc Maria i Teresa*, per transmetre'm el fet de ser curiosa així com l'afany de superació, d'aprendre i de conèixer. Gràcies, sobretot, per ser-hi.

A l'*Iñaki*, el meu marit, per la seva paciència, recolzament i ajuda. GRÀCIES!

A tots els membres de la meva família isotòpica del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Universitari de Bellvitge, per la seva col.laboració en l'elaboració d'aquesta tesi doctoral, per la seva paciència, pel seu caliu i per fer-me tan feliç durant els 5 anys que vaig passar al seu costat aprenent aquesta professió.

Un agraïment especial a la meva directora de tesi, la *Dra María Teresa Bajén Lázaro*, per la seva revisió més que exhaustiva i recolzament incondicional durant l'elaboració d'aquest treball, així com per l'afecte brindat durant aquests anys.

al meu tutor de residència i de tesi, el *Dr Josep Martín-Comín*, pel seu inestimable suport al llarg de tota la meva residència i per la seva motivació a l'hora de realitzar aquesta tesi doctoral.

a la *Dra Yvonne Ricart Brulles*, "la mami", per haver estat sempre al meu costat, escoltant-me i donant-me grans consells des de que em vaig iniciar en el món de la Medicina Nuclear.

a la *Dra Ana Benítez Segura*, “la Chikis”, per ensenyar-me a estimar la Medicina Nuclear, per fer-me riure i ser una gran companya.

al *Dr Jaume Mora Salvadó*, el Dr “Lo” per la seva paciència i per la seva capacitat d’escoltar i resoldre tots els meus dubtes.

a la *Dra Alba Rodríguez-Gasén*, que des del primer dia que ens vam conèixer ha compartit amb mi gran part dels bons i mals moments dels darrers anys de la meva vida.

Gràcies per la teva gran amistat.

a la *Dra Sara Guirao Marín*, la meva resident gran. Gràcies per preocupar-te tant per mi i per donar-me suport sempre que ho he necessitat.

als *Drs Rafael Puchal Añé i Manel Roca Engronyat*, pel seu recolzament i per haver format part dels grans anys de la meva residència.

Gràcies també, al Servei de Medicina Nuclear de l’Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, pel seu recolzament durant la trajectòria final d’aquest treball, i especialment al *Dr Alejandro Fernández León*, company també durant la meva època de resident. Gracias,

Alex, por compartir conmigo tus conocimientos.

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>1. CARCINOMA DE MAMA</b> .....	<b>1</b>
1.1. Tumores malignos epiteliales .....	2
1.2. Estadificación .....	5
1.3. Evolución terapéutica en el carcinoma de mama .....	11
1.4. Pronóstico .....	13
<b>2. DRENAJE LINFÁTICO DE LA MAMA</b> .....	<b>16</b>
2.1. Bases anátomo-fisiológicas del sistema linfático .....	16
2.1.1. Anatomía del sistema linfático .....	16
2.1.2. Fisiología del sistema linfático .....	18
2.2. El drenaje linfático de la mama .....	19
<b>3. LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA</b> .....	<b>23</b>
3.1. Concepto de ganglio centinela .....	23
3.2. Trazadores .....	25
3.2.1. Colorantes vitales .....	25
3.2.2. Radiotrazadores .....	26
3.2.2.1. Comportamiento biológico de los coloides .....	27
3.2.2.2. Radiotrazador ideal .....	28
3.2.2.3. Tipos de radiotrazadores utilizados .....	29
3.2.2.4. Administración de los trazadores .....	30
3.2.2.5. Adquisición gammagráfica .....	35
3.2.2.6. Sondas gammadetectoras .....	36
3.2.2.7. Radioprotección .....	37
3.2.3. Colorantes vitales versus radiotrazadores: .....	38
<b>4. APLICACIÓN DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CARCINOMA DE MAMA</b> .....	<b>39</b>
<b>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	<b>41</b>
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO</b> .....	<b>44</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>45</b>
<b>INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS</b> .....	<b>46</b>
1. Consolidación de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela .....	46
2. Factores que predicen la extensión ganglionar metastásica de la axila .....	54
3. Patrón de drenaje linfático en el carcinoma de mama y necesidad de abordar los ganglios centinela de la cadena mamaria interna .....	62
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>73</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>84</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>85</b>
<b>ANEXO-ÍNDICES</b> .....	<b>104</b>
1. ÍNDICE DE TABLAS .....	104
2. ÍNDICE DE FIGURAS .....	104
3. ÍNDICE DE ABREVIACIONES .....	105

# INTRODUCCIÓN

## 1. CARCINOMA DE MAMA

El cáncer de mama es un problema de salud pública muy importante, tanto por su alta incidencia como por la mortalidad que ocasiona. La incidencia se ha incrementado considerablemente en los últimos años debido a los programas de detección precoz mediante mamografía. Se estima que en la Comunidad Económica Europea la incidencia es de 109,9 casos/100.000 mujeres/año y la mortalidad de 38,4 casos/100.000 mujeres/año. En España es la principal causa de cáncer y de mortalidad por cáncer en la mujer de entre 35 y 45 años, con más de 16.000 casos anuales. En Cataluña una de cada 11 mujeres padecerá cáncer de mama durante su vida y una de cada 33 morirá a causa de él. No obstante, el pronóstico de estas pacientes es mejor que en décadas anteriores debido a los avances en el diagnóstico precoz y en el tratamiento.

Los factores de riesgo predisponentes al carcinoma de mama son: la edad, sobre todo a partir de los 50 años (Parkin DM, 1997), la historia ginecológica (nuliparidad, menarquia precoz, menopausia tardía, primípara añosa) (Magnusson CM, 1999), factores dietéticos (destacando la ingesta exagerada de grasas, de alcohol, la obesidad y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado), la historia familiar (Ford D, 1995), mutaciones de los genes BRCA 1 y BRCA 2 (Hall JM, 1990) y factores ambientales, como la exposición a radiaciones ionizantes, electromagnéticas y a productos químicos (Golberg MS, 1996).

### 1.1. Tumores malignos epiteliales

Los tumores malignos de mama se clasifican, según la propuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de la siguiente manera:

**Tabla 1. Clasificación histológica del carcinoma de mama basada en la propuesta por la OMS (1981)**

#### 1. CARCINOMA NO INFILTRANTE

- a. Carcinoma intraductal
- b. Carcinoma lobulillar in situ

#### 2. CARCINOMA INFILTRANTE

- a. Carcinoma ductal infiltrante
- b. Carcinoma ductal infiltrante con componente de predominio intraductal
- c. Carcinoma lobulillar infiltrante
- d. Carcinoma mucinoso
- e. Carcinoma medular
- f. Carcinoma papilar
- g. Carcinoma tubular
- h. Carcinoma adenoide quístico
- i. Carcinoma secretor
- j. Carcinoma apocrino
- k. Carcinoma con metaplasia
- l. Otros

#### 3. ENFERMEDAD DE PAGET DEL PEZÓN



De entre ellos destacan, por su mayor incidencia, los dos tipos siguientes:

#### *CARCINOMA LOBULILLAR*

Se originan en la unidad ducto-lobulillar y según el momento evolutivo de la lesión se reconocen dos formas:

*Carcinoma lobulillar no infiltrante o "in situ" (CLIS).* Se considera como una alteración que predispone al desarrollo de un posterior carcinoma infiltrante tras un largo período de tiempo, igual o mayor de 15 años. La edad de aparición oscila entre 15 y más de 80 años, si bien en el 90 % de los casos aparece en mujeres menores de 54 años. Es, por lo tanto, una enfermedad de mujeres premenopáusicas. No produce masa palpable y es casi siempre un hallazgo anatomopatológico en biopsias por diversos tipos de patología benigna y maligna. No suele presentarse con microcalcificación, si bien se puede ver asociado a microcalcificaciones agrupadas de forma irregular, generalmente en lobulillos no afectados. De forma excepcional se han descrito casos de CLIS detectado con mamografía y que corresponden a calcificaciones en relación con necrosis tipo "comedo". Generalmente el CLIS se presenta de forma multifocal y multicéntrica en un 47-93%, y bilateral en un 9-59 %. Cuando se realiza mastectomía se identifica carcinoma infiltrante en un 5%. Más que un precursor parece ser un marcador de riesgo. En seguimientos superiores a 20 años, un tercio de las pacientes desarrollan carcinoma infiltrante.

*Carcinoma lobulillar infiltrante.* Representa entre el 5-10% de todas las neoplasias malignas de mama y tiende a ser más frecuente en mujeres entre 45 y 55 años de edad. Este tipo de tumor suele ser descubierto por la palpación y se caracteriza por ser multicéntrico en la misma mama y bilateral.

### *CARCINOMA DUCTAL*

Se origina en las células epiteliales y mioepiteliales que revisten los conductos galactóforos de mediano y gran calibre, incluidos los senos galactofóricos. Se reconocen también dos formas:

*Carcinoma intraductal (CID) “in situ” o ductal no infiltrante.* Forma no invasiva cuya presentación más común es como lesión no palpable, habitualmente en forma de microcalcificaciones agrupadas, que ha sido reconocida por una mamografía anormal o es un hallazgo incidental en una biopsia de mama realizada por otro tipo de lesión palpable como, por ejemplo, un fibroadenoma. El aumento en la incidencia del carcinoma in situ se debe al mayor número de mamografías de cribado que se realizan en la actualidad. En otros casos, puede presentarse como una secreción por el pezón y en raras ocasiones, como un nódulo palpable. Con frecuencia son multifocales.

*Carcinoma ductal infiltrante (CDI).* Es la entidad que se presenta con mayor frecuencia, constituyendo un 80% de todos los casos y se caracteriza por ser una masa o tumoración con límites no bien delimitados. En la mamografía aparece con bordes mal constituidos, con trabéculas y tejido graso, con áreas de necrosis y hemorragia que pueden aparecer como calcificaciones. En el examen físico, la tumoración tiene una constitución más rígida o firme que las lesiones benignas del seno. Puede presentar cuadros histológicos diversos debido a las características específicas de sus células atípicas o por tener varias formas de presentación.

## 1.2. Estadificación

Una vez conocido el diagnóstico de carcinoma, es esencial conocer en qué fase de su evolución patobiológica se encuentra, a efectos de establecer un pronóstico adecuado y poder plantear las mejores opciones terapéuticas, las cuales diferirán según la fase en la que se encuentre la enfermedad neoplásica.

Para el carcinoma de mama, la clasificación del estadio evolutivo basada en el sistema TNM es la más utilizada. Recoge datos referentes al tamaño del tumor primario (T), a la afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) y a la presencia de metástasis a distancia (M). De la combinación de estos datos se establecen los cuatro estadios clínicos evolutivos.

Es preciso completar la información clínica (cTNM) con la basada en la anatomía patológica postquirúrgica (pTNM), dado que esta última aporta datos más exactos sobre el estado de los ganglios axilares, invadidos o no, datos que serán utilizados para la planificación terapéutica posterior.

**Tabla 2. Resumen de la clasificación TNM en el carcinoma de mama****A. CLASIFICACIÓN CLÍNICA (TN)**

<b>Tumor primario (T)<sup>a</sup></b>	
TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
Tis (CDIS)	CDIS.
Tis (CLIS)	CLIS.
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide $\leq 20$ mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide $\leq 1$ mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide $> 1$ mm pero $\leq 5$ mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide $> 5$ mm pero $\leq 10$ mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide $> 10$ mm pero $\leq 20$ mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide $> 20$ mm pero $\leq 50$ mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide $> 50$ mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos). <sup>b</sup>
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

<sup>a</sup>La clasificación del tumor primario T es la misma independientemente de si se fundamenta en el criterio clínico o patológico, o en ambos. Las designaciones se deberían hacer con el subíndice “c” o “p” como modificador para indicar si la clasificación T se determinó mediante mediciones clínicas (examen físico o radiológico) o patológico respectivamente.

<sup>b</sup>La invasión de la dermis por sí sola no califica como T4.

**Ganglios linfáticos regionales (N)**

NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p.ej., se extirpó previamente).
N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en grado ipsilateral movable I, II ganglio linfático axilar o axilares.
N2	Metástasis en grado ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos o apelmazados. O Metástasis en ganglios mamarios ipsilaterales internos detectados clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta.
N2a	Metástasis ipsilateral en grado I, II a ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras.
N2b	Metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis clínicamente manifiesta a ganglio linfático axilar de grado I, II.
N3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular ipsilateral (grado III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar de grado I, II. O Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamarios ipsilaterale(s) interno(s) clínicamente detectado(s) <sup>a</sup> con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares grados I, II. O Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclaviculare(s) ipsilaterale(s) con implicación axilar o mamaria interna de ganglios linfáticos o sin esta.
N3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclaviculares ipsilaterales.
N3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamarios internos ipsilaterales y ganglio(s) linfático(s) axilares.
N3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilaterales supraclaviculares.

<sup>a</sup>Clínicamente detectado se define como encontrado mediante estudios de imagenología (excluyendo la linfocentellografía) o mediante examen clínico que manifiesta características altamente sospechosas de neoplasia o una supuesta macrometástasis patológica sobre la base de una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico.

**B. CLASIFICACIÓN ANÁATOMO-PATOLÓGICA (pN)**

pN	
pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p.ej., extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico).
pN0	No se identificó metástasis en ganglios linfáticos regionales por medios histológicos. <i>Nota:</i> los ITC se definen como pequeños grumos de células $\leq 0.2$ mm, o células de un solo tumor o una aglomeración de $< 200$ células en una sección histológica cruzada única. Las ITC podrían localizarse mediante una histología rutinaria o mediante métodos IHC. Los nódulos que solo contienen ITC se excluyen del recuento total de nódulos positivos para el proceso de clasificación N, pero se deben incluir en el número total de nódulos evaluados.
pN0(i-)	Histológicamente, no hay metástasis regional a ganglio linfático regional, IHC negativo.
pN0(i+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regionale(s) $\leq 0.2$ mm (detectado mediante H&E o IHC, incluyendo la ITC).
pN0(mol-)	Histológicamente no hay metástasis a ganglio linfático regional, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se localizó metástasis a ganglio linfático regional alguno mediante histología o IHC.
pN1	Micrometástasis O Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares. O Metástasis en ganglios mamaros internos con detección de metástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica <sup>a</sup> .
pN1mi	Micrometástasis ( $> 0,2$ mm o $> 200$ células pero ninguna $> 2,0$ mm).
pN1a	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis $> 2,0$ mm.
pN1b	Metástasis en ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica <sup>a</sup> .
pN1c	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis localizado mediante biopsia de ganglio linfático pero sin detección clínica <sup>a</sup> .
pN2	Metástasis in 4–9 ganglios linfáticos axilares. O Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos detectadas clínicamente <sup>b</sup> en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar.
pN2a	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral $> 2$ mm).
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos detectados clínicamente <sup>b</sup> en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar.

pN3	<p>Metástasis en <math>\geq 10</math> ganglios linfáticos axilares.</p> <p>O</p> <p>Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar).</p> <p>O</p> <p>Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente<sup>b</sup> en presencia de <math>\geq 1</math> ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II.</p> <p>O</p> <p>Metástasis en <math>&gt; 3</math> ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica<sup>a</sup>.</p> <p>O</p> <p>Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.</p>
pN3a	<p>Metástasis en <math>\geq 10</math> ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral <math>&gt; 2,0</math> mm).</p> <p>O</p> <p>Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).</p>
pN3b	<p>Metástasis en <math>&gt; 3</math> ganglios linfáticos axilares y ganglios mamarios internos detectados clínicamente<sup>b</sup> en presencia de metástasis a ganglio linfático axilar de <math>\geq 1</math> ganglio linfático axilar positivo;</p> <p>O</p> <p>Metástasis en <math>&gt; 3</math> ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica<sup>a</sup>.</p>
pN3c	<p>Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.</p>

DGA = disección ganglionar axilar; H&E = tinción de hematoxilina y eosina; IHC = inmunohistoquímico; ITC = células tumorales aisladas; RT-PCR = reacción en cadena de la transcriptasa/polimerasa inversa.

<sup>a</sup>"Sin detección clínica". Se define como no localizable mediante estudios de imaginología (excluyendo la linfocentellografía) o no localizable mediante exámenes clínicos.

<sup>b</sup>"Detectado clínicamente" se define como localizable mediante estudios de imaginología (que excluye la linfocentellografía) o mediante examen clínico, y tener características altamente sospechosas de una neoplasia o una presunta macrometástasis patológica sobre la base de una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico.

**C. METÁSTASIS A DISTANCIA (M)**

M	
M0	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero si detección de depósitos células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales que tienen $\leq 0.2$ mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene $>0.2$ mm.

**Tabla 3. Grupos de estadificación TNM para el carcinoma de mama según la AJCC (Edge SB, 2010)**

ESTADÍOS	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2		
	T3	N1	M0
		N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

\*T1 Incluye T1mi

\*\* Tumores T0 y T1 con solo micrometástasis nodal, se excluyen del estadio IIA y se clasifican como Estadio IB.



### 1.3. Evolución terapéutica en el carcinoma de mama

El tratamiento del carcinoma de mama ha sido exclusivamente quirúrgico hasta hace menos de 50 años. El primer médico que estableció una cirugía reglada, tumorectomía con tejido sano y cauterización posterior hasta la extirpación completa de la mama, fue Leónidas en el siglo I d.c. La técnica no evolucionó significativamente hasta el Renacimiento, cuando Bartolomé Cabrol consideró que la mastectomía no era suficiente y propuso la resección del pectoral mayor. Posteriormente, Miguel Servet añadió la resección de los ganglios axilares descritos por Ambroise Paré. Esto condujo al desarrollo de la moderna mastectomía radical. En el siglo XVIII apareció la teoría de la diseminación tumoral, por vía linfática, hacia la axila y, por vía sanguínea, hacia los pulmones, el cerebro y los huesos. Henri François Le Dran utilizó por primera vez el término de metástasis. En el siglo XIX, William S. Halsted propuso una diseminación ordenada del tumor, consistente en tres fases (teoría mecanicista de Halsted): en una primera fase se producía un crecimiento local del tumor, la segunda fase implicaba una diseminación linfática del mismo y la tercera consistía en la diseminación a distancia por vía hematógena. Teniendo en cuenta este patrón de crecimiento tumoral, modificó el concepto de tratamiento local del cáncer de mama y concibió la mastectomía radical, basado en la necesidad de ampliar el tratamiento a las cadenas linfáticas de drenaje. En 1890 describió la técnica quirúrgica consistente en una amplia escisión de piel, extirpación del pectoral mayor, disección axilar y extirpación en bloque de todos los tejidos, con un amplio margen, utilizada hasta finales de los años 70 (Hill GJ, 1979). En 1948, Patey y Dyson (Patey DH y Dyson WH, 1948) introdujeron la nueva técnica de la mastectomía radical modificada, en la que se preservaba la musculatura pectoral, lo que permitía conservar la movilidad completa de las extremidades superiores y tórax. Pero

el conocimiento más preciso del desarrollo y crecimiento tumoral llevó a la modificación del tratamiento quirúrgico hacia técnicas menos mutilantes.

En los años 60 y 70, con la incorporación de la oncología y la radioterapia, el tratamiento del cáncer de mama dejó de ser exclusivamente quirúrgico para ser multidisciplinar. Uno de los avances fue conocer el valor pronóstico de la afectación ganglionar regional en la supervivencia de las pacientes. En 1970 se planteó una nueva hipótesis, en la cual los ganglios linfáticos axilares metastatizados debían ser interpretados como signos de mal pronóstico en la relación biológica tumor-huésped y no como la primera estación metastásica de una diseminación sistémica del cáncer de mama (Fisher B, 1970). Además, no sólo se siguió considerando muy importante el estado de los ganglios axilares de cara al pronóstico, sino también de cara al empleo de otros tratamientos complementarios a la cirugía. Se iniciaron las primeras tumorectomías con linfadenectomía y radioterapia posterior.

Posteriormente se añadió la disección de la cadena mamaria interna a la linfadenectomía axilar (LDNA) (Weiss L, 1980) y de los ganglios supraclaviculares y mediastínicos.

Hasta la fecha, la LDNA ha formado parte integral del tratamiento quirúrgico del carcinoma de mama, tanto en la cirugía conservadora como en la radical. Es principalmente un procedimiento de diagnóstico, que aporta información sobre el estado histológico de los ganglios axilares. Los objetivos fundamentales son (Greenal MJ, 1994): a) establecer un pronóstico, b) determinar el tratamiento adyuvante y c) evitar las recidivas locorregionales. Si bien la LDNA controla la enfermedad locorregional, por sí sola tiene poco efecto en la supervivencia a largo plazo. Además no está exenta de complicaciones. Más de un 50% de las pacientes operadas experimentan efectos colaterales a corto y largo plazo, tales como lesiones nerviosas con aparición de

parestesias, afectación del paquete vasculonervioso del gran dorsal, linfedema crónico, infecciones del brazo y entorpecimiento de los movimientos del mismo (Borgstein PJ, 1988; Warmuth M, 1998).

Hoy en día, la introducción y amplia utilización del cribado mamográfico está aumentando la detección de tumores incipientes, infiltrantes o in situ, situación que ha llevado a una disminución del tamaño medio de las lesiones detectadas, a un aumento en la frecuencia de detección de carcinomas in situ y, finalmente, a una menor afectación ganglionar de la axila. Estas pacientes, que presentan tumores pequeños precozmente detectados, son aquéllas que se benefician de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC).

#### **1.4. Pronóstico**

Entre los factores pronósticos que se han relacionado de forma directa con la supervivencia global figuran el tamaño del tumor y la infiltración tumoral de los ganglios linfáticos (Vaquero Pérez MA, 1998).

El estado ganglionar axilar es el factor pronóstico más importante para determinar la supervivencia y la recurrencia en el carcinoma de mama, puesto que es conocido que la afectación axilar en estas pacientes disminuye la supervivencia a los 5 años del 85-95% al 55-70% y conlleva que presenten metástasis a distancia con más frecuencia (Boring CC, 1991). Los ganglios axilares están invadidos en el 20% de los tumores de menos de 10 mm, en el 30% de los tumores entre 10 y 20 mm y en el 70% de los tumores de más de 50 mm.

Si los ganglios linfáticos son negativos, el tamaño tumoral es el factor más potente para predecir la recurrencia. Las pacientes con tumores pequeños (<5 mm) tienen una tasa de

recidiva inferior al 2%, comparada con el 20-25% de los tumores mayores. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que tumores extremadamente grandes pueden tener mejor pronóstico que tumores de tamaño intermedio. Una hipótesis es que los tumores que crecen mucho sin metastatizar a los ganglios linfáticos deben tener un potencial metastático más bajo (Montoya F, 1989; Silverstein MJ, 1996).

En los últimos años ha adquirido especial importancia la valoración de características propias del tumor que, por sí mismas, proporcionan una valiosa información pronóstica (Quintela A, 2000). Parece ser que la invasión vascular linfática y el grado de diferenciación nuclear son también factores que se relacionan significativamente con la afectación axilar (Barth A, 1997). En cuanto al grado de diferenciación tumoral, se sabe que cuanto más indiferenciado es un tumor mayor agresividad tiene y, por tanto, su crecimiento va a ser más rápido (Silverstein MJ, 1996).

En el cáncer de mama se ha demostrado una relación positiva entre la tasa de expresión del antígeno Ki-67, la actividad mitótica y el grado histológico con el poder invasivo. El antígeno Ki-67 se expresa únicamente en las células en estado de proliferación. Así pues, la expresión del antígeno Ki-67 es un marcador de grado de proliferación celular. También presenta utilidad como marcador general de pronóstico. Su índice oscila del 0 al 60-80% y actualmente se considera que una positividad igual o superior al 20% es indicadora de mal pronóstico. De modo que niveles de expresión elevados de Ki-67 se asocian con tumores de mama de mayor agresividad y con concentraciones de la proteína p53 elevadas (Mink D, 1994; Pinder SE, 1995). Dicha proteína se correlaciona con subtipos de grado nuclear alto (Zafrani B, 1994).

Los receptores hormonales, receptores estrogénicos (RE) y receptores de progesterona (RP), tienen valor pronóstico en el manejo del cáncer de mama. En general, la ausencia

de ambos receptores se asocia con tasas de recidiva temprana y supervivencia desfavorables. Esto tal vez sea reflejo del comportamiento biológico intrínseco de los tumores con receptores positivos. Las neoplasias RE y RP positivas es más probable que sean bien diferenciadas, diploides y con tasas de proliferación más bajas que las que presentan receptores negativos (Clark GM, 1984 y 1998).

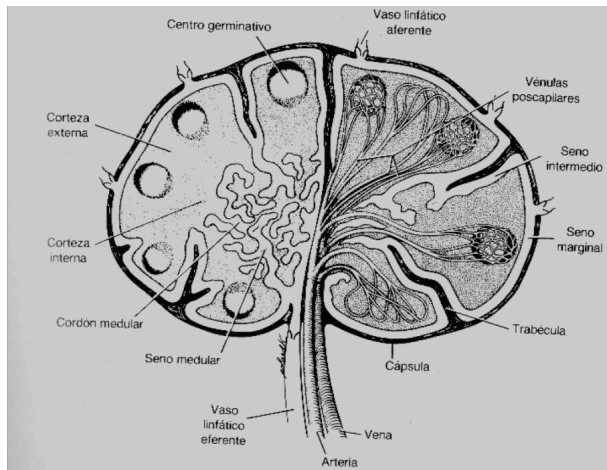
## 2. DRENAJE LINFÁTICO DE LA MAMA

### 2.1. Bases anátomo-fisiológicas del sistema linfático

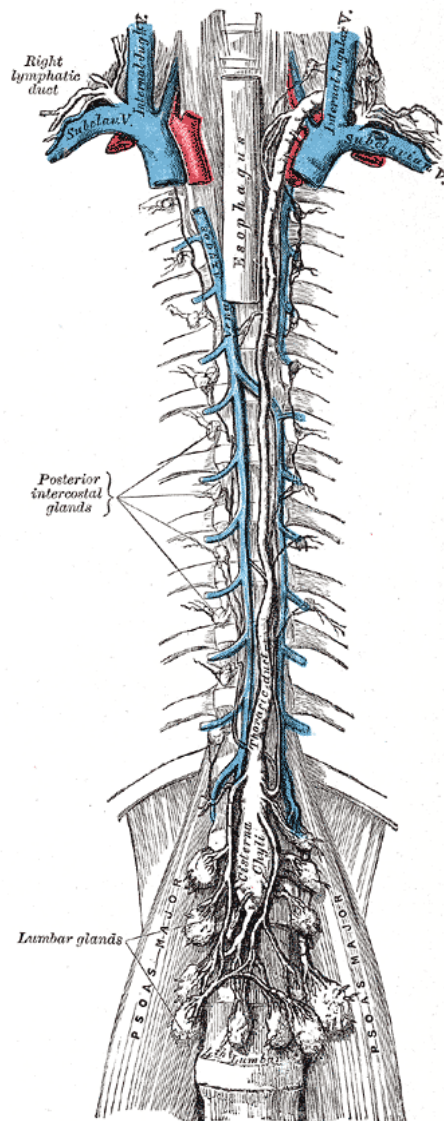
#### 2.1.1. Anatomía del sistema linfático

El sistema linfático está constituido por vasos y ganglios linfáticos. Un ganglio linfático suele ser aplanado y de forma ovoide o reniforme; su diámetro varía de 3 a 25 mm y presenta una pequeña depresión, el *hilio*, por donde entran y salen los vasos sanguíneos. La parte externa del ganglio es muy celular y se denomina *corteza*, mientras que la parte más interna es menos celular y se denomina *médula*.

Por fuera de la corteza, el ganglio tiene una cápsula de colágeno denso, desde la cual se introducen *trabéculas* hacia el interior del mismo. Los *vasos linfáticos aferentes* se dividen en varias ramas en el exterior del ganglio y luego atraviesan la cápsula para drenar a un espacio estrecho denominado *seno subcapsular* que se extiende a lo largo de la superficie convexa del ganglio. Desde aquí se extiende un laberinto de canales hacia la médula a través de la masa celular cortical; los senos adyacentes a las trabéculas tienen un acceso más directo a la médula, pero aún así forman parte del sistema sinusal cortical. La característica esencial de la médula es la red de canales linfáticos amplios interconectados, denominados *senos medulares*, que convergen hacia el hilio en la concavidad del ganglio. El drenaje linfático de los ganglios se produce a través de uno o más canales *linfáticos eferentes*, que a su vez drenan a ganglios próximos antes de alcanzar la corriente sanguínea a través del *conducto torácico* o del *conducto linfático derecho*.



**Figura 1.** Representación esquemática de un ganglio linfático. La irrigación sanguínea está señalada en el lado derecho y el parénquima en el lado izquierdo (Fawcett, D.W.: *Tratado de histología*. McGraw-Hill interamericana, 12ª edición).



**Figura 2.** Conducto torácico y conducto linfático derecho (Gray, Henry: *Anatomy of the Human Body*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918).

### 2.1.2. Fisiología del sistema linfático

El sistema linfático representa una vía accesoria por la que el líquido puede fluir desde los espacios intersticiales a la sangre. Y lo que es más importante, los linfáticos pueden drenar proteínas y partículas grandes de los espacios tisulares, ninguno de los cuales se puede eliminar mediante la absorción directa por el capilar sanguíneo. Esta eliminación de las proteínas de los espacios intersticiales es una función esencial, sin la cual moriríamos en 24 horas.

La mayor parte del líquido que se filtra de los capilares arteriales fluye entre las células y se reabsorbe finalmente de nuevo en los extremos venosos de los capilares sanguíneos, pero una décima parte del líquido entra en los *capilares linfáticos* en lugar de volver a través de los capilares venosos.

La cantidad mínima de líquido que vuelve a la circulación por los linfáticos es extremadamente importante porque las sustancias de alto peso molecular, como las proteínas, no se pueden reabsorber de otra forma. Sin embargo, pueden entrar en los capilares linfáticos casi sin dificultad. La razón de esto es una especial estructura de los capilares linfáticos, formados por unas finas paredes, cuyas células están unidas entre sí por conexiones intercelulares muy laxas. Entre cada célula existe una superposición que actúa como válvula, permitiendo que el flujo sea unidireccional.

El sistema linfático no necesita de una bomba para que la linfa circule, como sí existe en el sistema cardiovascular. La velocidad de circulación es muy lenta, propiedad que hace posible un filtrado y una eliminación de partículas extrañas más eficientes. La circulación linfática se ve favorecida por las diferencias de presión entre el intersticio y los capilares linfáticos, las válvulas linfáticas y los movimientos que ejercen los músculos. Además, cualquier situación que provoque dilatación de los capilares sanguíneos, como los esfuerzos musculares, dan por resultado un aumento de la

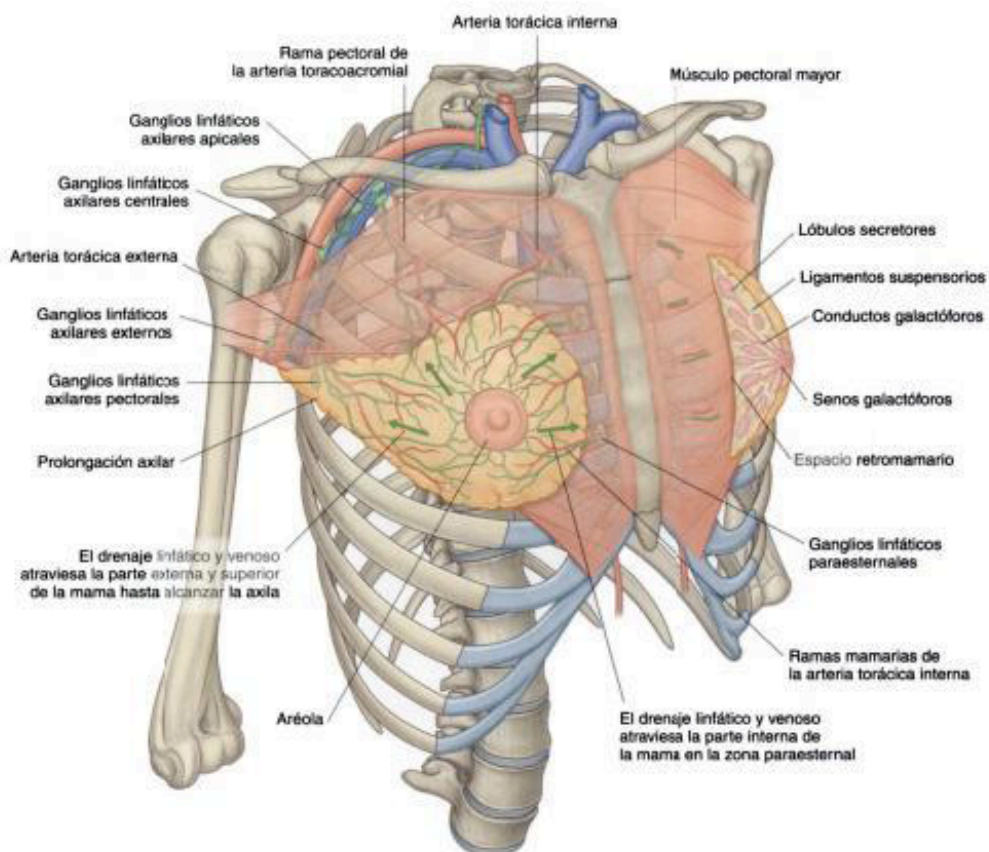


filtración en los capilares sanguíneos y una consecuente formación de linfa que ingresa a la circulación.

## **2.2. El drenaje linfático de la mama**

La circulación linfática de la mama tiende a acompañar a sus principales vasos de aporte sanguíneo, es decir el axilar y el mamario interno, y en menor proporción a ramas perforantes de los vasos intercostales. Por eso la mayoría de la linfa drena a los ganglios axilares. En segundo lugar predomina el drenaje a los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna y en menor medida a los ganglios intercostales posteriores.

La mama deriva embriológicamente del ectodermo, por lo que en realidad es un órgano de la piel y de ahí que exista una interconexión entre los linfáticos de la piel y de la glándula mamaria. La mama está situada entre los linfáticos de la dermis que la recubre y los linfáticos colectores profundos del plano posterior, estando ambos íntimamente anastomosados entre sí. Su estructura valvular es parecida por lo que existiría flujo en una sola dirección, de la superficie a la profundidad. De esta forma la linfa fluiría desde el plexo subareolar, por medio de los linfáticos de los conductos galactóforos, hasta los plexos perilobular y subcutáneo profundo.



**Figura 3.** Arterias y linfáticos de las mamas (Rake R, Vogl W y Mitchell A: *Gray's Anatomy for students*. Churchill Livingstone, 2004).

### Estaciones ganglionares

Ganglios linfáticos de la axila: constituyen el mayor número de ganglios, en consonancia con la predominancia del flujo linfático de la mama hacia esta zona.

*Grupo de la vena axilar o grupo lateral:* se ubican por dentro o por detrás de la vena axilar. Reciben la mayor parte de la linfa que drena desde la extremidad superior.

*Grupo mamario externo, grupo anterior o pectoral:* situados a lo largo del borde inferior del músculo pectoral menor en asociación con los vasos torácicos laterales. Reciben la mayor parte del drenaje linfático de la mama.

*Grupo escapular, grupo posterior o subescapular:* distribuidos a lo largo de la pared posterior de la axila en el borde lateral de la escápula, en asociación con los vasos subescapulares. Estos ganglios reciben linfa sobre todo de la cara ínfero-posterior del cuello, de la cara posterior del tronco hasta la cresta ilíaca y de la cara posterior de la región del hombro.

*Grupo central:* se encuentran incluidos en el tejido adiposo axilar, por lo general detrás del músculo pectoral menor. Recogen la linfa de los tres grupos mencionados anteriormente y pueden recibir vasos linfáticos aferentes directamente desde la glándula mamaria.

*Grupo subclavicular o grupo apical:* se sitúan en parte por detrás del borde superior del músculo pectoral menor y en parte por encima de dicho borde. Estos ganglios, que se extienden en el interior del vértice de la axila, a lo largo del lado interno de la vena axilar, pueden recibir linfa en forma directa o indirecta de todos los grupos de ganglios linfáticos axilares. Los vasos linfáticos eferentes provenientes de los ganglios linfáticos subclaviculares se unen para formar el tronco subclavio.

*Grupo interpectoral o de Rotter:* situados entre los músculos pectoral mayor y pectoral menor en asociación con las ramas pectorales de los vasos tóracoabdominales. Recogen linfa de la mama y drenan en los ganglios del grupo central y subclavicular.

Desde el punto de vista oncológico y para valorar los resultados del examen histopatológico de las piezas operatorias, en los ganglios linfáticos de la axila se distinguen tres niveles, en función de su relación con el músculo pectoral menor, denominados niveles de Berg: el *nivel I* comprende los ganglios linfáticos localizados por fuera o por debajo del borde inferior del músculo pectoral menor, laterales al borde externo del músculo pectoral mayor e incluyen los grupos ganglionares de la vena

axilar, mamario externo y escapular. Los ganglios del *nivel II* se localizan en la profundidad o detrás del músculo pectoral menor e incluyen el grupo ganglionar central y tal vez algunos del grupo ganglionar subclavicular. Los del *nivel III* son súperomediales al músculo pectoral menor e incluyen el grupo ganglionar subclavicular.

Ganglios linfáticos de la pared torácica: en el drenaje linfático de los tejidos más profundos de la pared torácica participan tres grupos de ganglios linfáticos y vasos asociados:

*Ganglios linfáticos paraesternales o torácicos internos:* siguen el trayecto de los vasos en un espacio limitado por delante por los cartílagos costales, medialmente por el borde esternal y en la profundidad por la fascia endotorácica que lo separa de la pleura parietal. Se sitúan en los seis primeros espacios intercostales, con franca preferencia en número en los tres craneales.

*Ganglios linfáticos intercostales:* localizados en la parte posterior de la cavidad torácica en el interior de los espacios intercostales, cerca de las cabezas de las costillas.

*Ganglios linfáticos diafragmáticos:* consisten en tres grupos (anterior, lateral y posterior) de ganglios linfáticos localizados sobre la superficie torácica del diafragma.

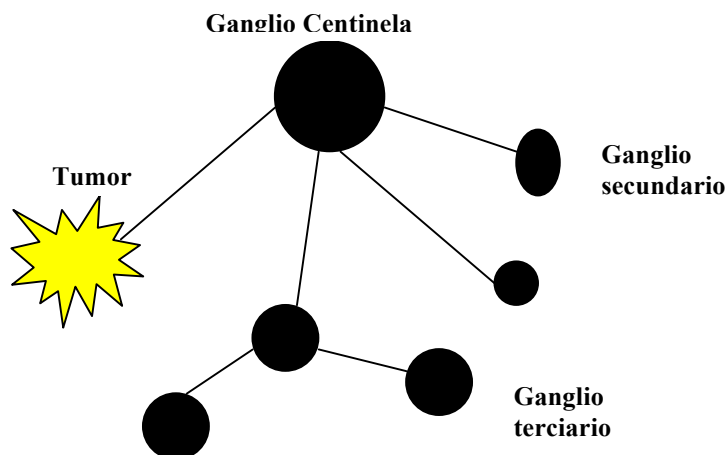
Ganglios menos frecuentes: aunque son poco frecuentes, pueden encontrarse ganglios linfáticos intramamarios, visibles hasta en el 5% de las mamografías normales. Se han descrito en cualquier localización de la mama, pero su posición más habitual es en el cuadrante súperoexterno; ganglios interpectoriales y ganglios supraclaviculares. Más extraño es el drenaje hacia la cadena mamaria interna o a la cadena linfática axilar contralaterales, éste último descrito en algunos casos de linfadenectomía o radioterapia axilar.

### 3. LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA

La BSGC ha sustituido a la LDNA en la práctica asistencial de la mayoría de centros porque es tan precisa como la LDNA en la estadificación axilar, proporcionando una correcta predicción del estado ganglionar axilar global en más del 90% de los carcinomas de mama T1T2N0 menores de 3cm y la tasa de falsos negativos se encuentra entre el 0 y el 10% en series largas (Giuliano AE, 1997; Bass SS, 1999). El beneficio de estos resultados radica en que la LDNA y su morbilidad asociada pueden evitarse en pacientes con ganglios centinela negativos.

#### 3.1. Concepto de ganglio centinela

Se define como *ganglio centinela* al ganglio linfático que recibe de forma directa y en primer lugar el drenaje linfático de una determinada lesión tumoral.



**Figura 4.**  
Representación esquemática del concepto de ganglio centinela (esquema modificado de Nieweg OE, Ann Surg Oncol 2004;11:169S-173S).

Este concepto se fundamenta en la idea de Halsted de la diseminación secuencial de las células tumorales a través de los vasos linfáticos, en la que concibe que un tumor maligno primario drena inicialmente, de forma ordenada y predecible, hacia un ganglio

linfático determinado, denominado ganglio centinela, situado en el conjunto ganglionar de una región concreta. Cuando ocurre la diseminación metastásica, las células tumorales afectarán en primer lugar a este ganglio linfático y posteriormente a otros ganglios de la misma cadena ganglionar (Valdés Olmos RA, 1999).

El término de ganglio centinela fue empleado por primera vez en 1960 por Gould y cols (Gould EA, 1960) en tumores de parótida. Lo definieron como un ganglio anatómicamente constante; el análisis de este ganglio durante la cirugía del cáncer de parótida determinaba si el paciente sería sometido o no a una disección radical del cuello.

En 1977, Ramón Cabañas propagó el concepto de ganglio centinela mediante sus estudios del drenaje linfático del cáncer de pene (Cabañas RM, 1977). Al igual que Gould, afirmaba que el ganglio centinela presentaba un lugar anatómicamente fijo en el cáncer de pene.

Posteriormente, Cabañas, Morton y cols introdujeron el uso del azul de isosulfán con el fin de detectar el ganglio centinela durante el acto quirúrgico en los pacientes con melanoma maligno (Morton DL, 1992).

A principios de los 90 la BSGC empezó a aplicarse en el cáncer de mama, primeramente utilizando colorantes vitales y posteriormente, trazadores isotópicos coloidales.

En el cáncer de mama el objetivo fundamental de la aplicación de la técnica de la BSGC ha sido reducir la morbilidad asociada a la LDNA. Si la biopsia es negativa, la LDNA se puede evitar, con la consecuente disminución de la morbilidad. Cuando el ganglio centinela está libre de enfermedad se acepta que los demás ganglios linfáticos tampoco contendrán metástasis, al considerarse como mínimas las posibilidades de metástasis “en salto”. Cuando el ganglio centinela presenta células tumorales hay un riesgo

elevado de que los ganglios linfáticos secundarios también contengan y la disección linfática regional está indicada (Valdés Olmos, RA 1999).

En la actualidad existen dos métodos principales que se pueden emplear para la detección del ganglio centinela. Ambos métodos pueden utilizarse por separado o combinados: 1) Detección del ganglio centinela mediante la inyección de colorantes vitales; 2) Detección del ganglio centinela mediante la inyección de  $^{99m}\text{Tc}$ - coloide y realización de una linfogammagrafía posterior. Ambos métodos permiten identificar los vasos linfáticos y la posición del primer (os) ganglio (s) linfático (s) regional (es), que posteriormente se extrae (n) quirúrgicamente y se examina (n) mediante técnicas de histología, inmunohistoquímica (IHQ) y/o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los trazadores se pueden inyectar vía intratumoral, peritumoral, subdérmica, intradérmica o periareolar.

## **3.2. Trazadores**

### **3.2.1. Colorantes vitales**

Se han descrito numerosos tipos de colorantes vitales, como el azul de isosulfán (Lymphazurin<sup>®</sup>), el azul vital (patent blue V<sup>®</sup> o Alphazurine 2G<sup>®</sup>), el azul de metileno, el feniloxalato (cyalume<sup>®</sup>) y fluoresceína. No todos son óptimos para la BSGC, debido a que algunos, como el azul de metileno, presentan una pobre difusión por vía linfática (Morton DL, 1992). Los marcadores linfáticos fidedignos deberían ser apolares y poco hidrosolubles, como el azul de isosulfán y el azul vital, que son los más empleados. Morton fue el primero en utilizar azul de isosulfán en pacientes con melanoma. No obstante, se han descrito numerosos efectos secundarios, de entre los que destacan urticaria (Cox CE, 2000; Kuerer HM, 2001; Sadiq TS, 2001; Montgomery LL, 2002), eritema, edema perioral (Cimmino VM, 2001; Lyew MA, 2000), desaturación de

oxígeno (Momeni R, 2004) y anafilaxia (Cimmino VM, 2001; Longnecker S, 1985; Albo D, 2001). Por el contrario, a excepción de ulceración en la piel en los casos de inyección subdérmica, no se han descrito reacciones de hipersensibilidad secundarias al azul de metileno, por lo que es la mejor alternativa al azul de isosulfán (Thevarajah S, 2005).

En general, la tasa de detección del ganglio centinela que se consigue con el uso exclusivo de colorantes vitales no alcanza niveles óptimos, llegando únicamente al 90% en manos expertas. Por otro lado, el uso de colorantes vitales presenta una serie de inconvenientes. En primer lugar, dado que debe identificarse la vía linfática aferente y llegar al ganglio centinela a través de una disección amplia de tejidos, en ocasiones implica una cirugía agresiva que excede la que persigue en sí el concepto de ganglio centinela. Por otro lado, en ocasiones durante la cirugía se requiere la inyección repetida de colorante, al menos cada 20 minutos, ya que el colorante no siempre queda bien fijado al ganglio y “transita”.

### **3.2.2. Radiotrazadores**

La alternativa a los colorantes vitales son los coloides marcados con isótopos radioactivos. La utilidad de los coloides en la linfogammagrafía es conocida desde 1969, cuando Kazem y cols (Kazem I, 1969) informaron del interés de esta técnica para la detección y el valor pronóstico del estado de los ganglios paraesternales en pacientes con cáncer de mama. En 1977 Ege (Ege GN, 1977) confirmó su rendimiento en una amplia serie de pacientes y en 1993, Krag y cols introdujeron el uso de estas pequeñas sustancias en el manejo asistencial del carcinoma de mama (Krag DN, 1993).

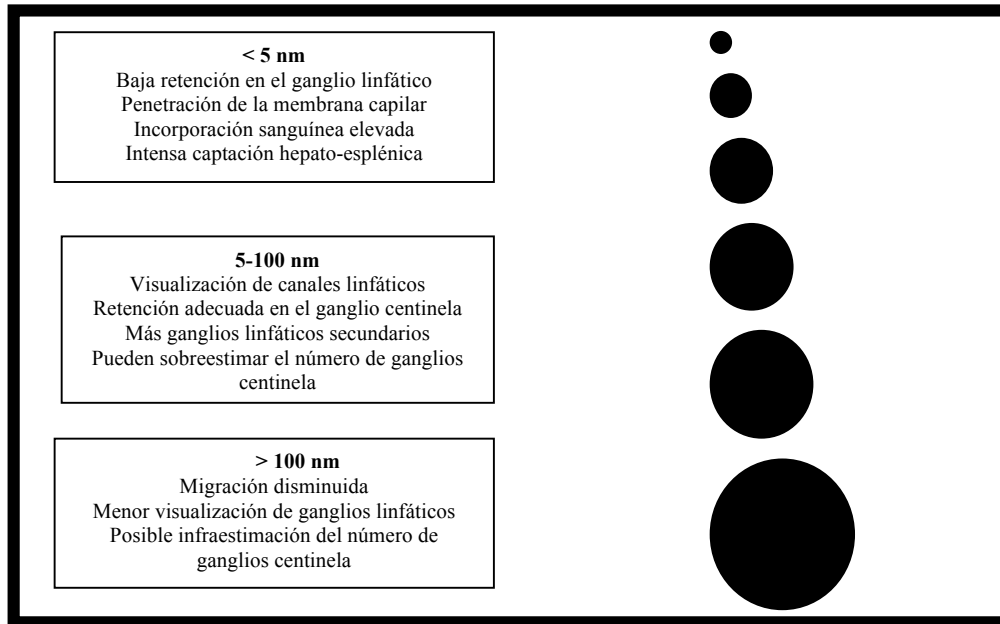


### 3.2.2.1. Comportamiento biológico de los coloides

Los coloides están constituidos por partículas neutras y biológicamente inertes, que se marcan con  $^{99m}\text{Tc}$ . Tras ser inyectadas en el espacio intersticial, son absorbidas en pequeña proporción por los vasos linfáticos y alcanzan rápidamente los ganglios linfáticos, donde son retenidas mediante atrapamiento o fagocitosis por los macrófagos, hecho que ocurre en el seno subcapsular. Los factores más importantes que influyen en la migración del trazador son: a) el tamaño de la partícula; b) el número de partículas inyectadas.

#### *Tamaño de la partícula:*

Las partículas menores de 5 nm pueden atravesar la membrana capilar, lo que provocaría la ausencia de migración por vía linfática y una captación considerable de trazador por parte de hígado y bazo. Las partículas de tamaño entre 5 y 100 nm se asocian con una visualización de los canales linfáticos y de los ganglios linfáticos óptima. Las de tamaño mayor de 100 nm quedan retenidas en el espacio intersticial del punto de inyección y muestran escasa o nula migración (Eshima D, 2000; Vázquez A, 1999), hecho que conllevaría una menor visualización de ganglios linfáticos e incluso una ausencia de visualización. Todo ello podría provocar una infraestimación del número de ganglios centinela.



**Figura 5.** Resumen esquemático de las ventajas y limitaciones de la linfogammagrafía en función del tamaño de la partícula utilizada ( *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. P.J. Ell, S.S. Gambhir).

#### *Número de partículas inyectadas:*

Influye tanto en la tasa de absorción desde el sitio de inyección como en la fagocitosis por los macrófagos de los ganglios (Griffin FM JR, 1975). La fagocitosis macrofágica mediada por receptores puede incrementarse por la activación de un importante número de receptores debido a un mayor número de partículas. Teniendo en cuenta este hecho, optimizar la dosis de trazador y concentración de partículas, también conlleva un incremento sustancial de la captación por los ganglios linfáticos en la mayoría de pacientes con carcinoma de mama. De esta manera se visualizan más cadenas linfáticas durante un período de tiempo más largo.

#### **3.2.2.2. Radiotrazador ideal**

El radiotrazador ideal para la realización de la BSGC debería cumplir las siguientes características: una rápida y casi completa reabsorción linfática desde el sitio de

inyección, su acumulación selectiva en el ganglio centinela y mínima en los ganglios linfáticos secundarios, económico y fácilmente asequible y no alérgico ni irritante (Vera DR, 1997).

El tamaño de la partícula ha de ser lo suficientemente pequeño para que permita su paso a la circulación linfática y lo suficientemente grande para ser atrapado y retenido por el ganglio linfático.

### **3.2.2.3. Tipos de radiotrazadores utilizados**

Hay diversos grupos de radiotrazadores linfáticos utilizados en la localización del ganglio centinela, cuyas diferencias de comportamiento biológico en humanos radican principalmente en el tamaño de la partícula (Valdés Olmos RA 1999; Wilhelm AJ 1999):

Pequeños *nanocoloides*, con diámetros entre 2 y 30 nm, entre los cuales se engloban compuestos tecneciados de seroalbúmina humana, dextrano o trisulfuro de antimonio. Estos presentan una gran posibilidad de difusión, lo que permite la rápida visualización de los canales linfáticos, así como la aparición de múltiples ganglios de drenaje además del primario.

*Coloides de tamaño intermedio*, con diámetros entre 5 y 100 nm, son los más utilizados. Incluye la albúmina nanocoloidal y el sulfuro coloidal de tecnecio filtrado. Muestran una buena delimitación de los ganglios de drenaje.

*Coloides de tamaño de partícula superior a los 100 nm*, entre las que se contempla el sulfuro coloidal de tecnecio no filtrado y la albúmina microcoloidal de tecnecio. Este grupo de partículas mayores permiten observar menor número de ganglios primarios y secundarios, por lo que facilitan la selección del verdadero ganglio centinela, aunque

con el inconveniente de que queda retenido en gran proporción en el punto de inyección.

**Tabla 4.** Radiotrazadores para linfogramagrafía y tamaño de las partículas

<b>Radiotrazador de la partícula (nm)</b>	<b>Rango del tamaño</b>
99mTc-albúmina sérica humana	2-3
99mTc-dextran	2-3
99mTc-DTPA-mannosyl-dextran	6-8
99mTc-sulfuro coloidal antimonio	3-30
198Au-coloide	5-30
99mTc-sulfuro coloidal filtrado	15-50
99mTc-nanocoloide de albúmina humana	5-80
99mTc-sulfuro coloidal no filtrado	100-400
99mTc-fluoruro de estaño	50-600
99mTc-fitato de estaño	200-1000
99mTc-microcoloide de albúmina humana	200->1000

#### **3.2.2.4. Administración de los trazadores**

Tampoco existe un consenso establecido en cuanto a la dosis a administrar, el volumen total de la inyección y el sitio de inyección. Estos tres parámetros están bastante relacionados entre sí, siendo probablemente el sitio de inyección el que condiciona la elección de los otros.

*Dosis:*

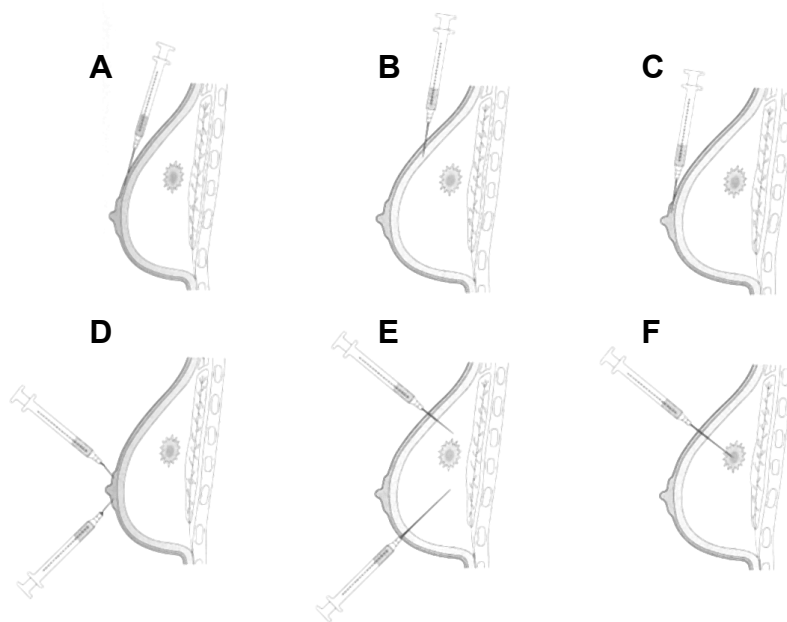
Se ha usado desde dosis tan pequeñas (Veronesi U, 2001) como 0.2 mCi (7 MBq) hasta dosis de 10 mCi (370 MBq) (van der Ent FW, 1999), dependiendo del lugar de inyección y del intervalo de tiempo transcurrido desde la inyección hasta la intervención quirúrgica. Se utilizan dosis más altas cuando se administra por vía intratumoral. Esto es debido a que la fracción de radiocoloide que se incorporará al drenaje linfático del tumor será menor. En general la dosis más frecuentemente utilizada varía entre 0.5-3 mCi.

*Volumen de inyección:*

Según algunos autores (Paganelli G, 1998) un volumen de 0.4 ml es suficiente, mientras que volúmenes elevados (3-4 ml) pueden causar altas presiones en el lugar de inyección (intersticio) que colapsen los canalículos linfáticos. Por el contrario, se ha visto que aumentar el volumen de inyección y la dosis de trazador, aumenta el porcentaje de ganglios linfáticos detectados (Krag DN, 1998).

*Lugar de inyección:*

Tampoco existe un acuerdo establecido sobre cuál es la mejor vía de administración, pudiendo ser profunda (peritumoral e intratumoral) o superficial (intra/subdérmica y periareolar/subarrolar).



**Figura 6.** Representación gráfica de la inyección del trazador en el cáncer de mama (*Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. P.J. Ell, S.S. Gambhir).  
Técnicas cutáneas: A) Intradérmica B) Subcutánea C) Subareolar D) Periareolar. Técnicas intramamarias: E) Peritumoral F) Intratumoral.

#### Inyección profunda o intraparenquimatosa:

- Inyección peritumoral: se realiza mediante la inyección del trazador repartido en 2-4 puntos en el tejido mamario peritumoral en un volumen total de 1-4 ml (Borgstein PJ, 1998; Glass EC, 1999; van der Ent FW, 1999). Se recomiendan volúmenes más altos (hasta 8 ml) dependiendo del tamaño de la mama (Shen P, 2001).
- Inyección intratumoral: se realiza mediante inyección lenta, usando un volumen de 0.2 ml seguidos de 0.1 ml de aire, con el fin de evitar un exceso de

radioactividad remanente en la jeringa o en la aguja. El hecho de que el área de inyección sea tan localizada, permite la detección de ganglios centinela próximos a la lesión como los intramamarios y los axilares bajos. Por otro lado aporta una excelente reproducibilidad de los hallazgos de la linfogammagrafía en el carcinoma de mama, que alcanza el 100% en algunas series (Tanis PJ, 2003).

Su ventaja frente al resto de lugares de inyección es la posibilidad de realizar la cirugía radioguiada de la lesión mamaria y la detección del ganglio centinela con una única inyección. Su desventaja es la lentitud con que se visualizan las vías y ganglios linfáticos.

Aparte de las buenas tasas de detección de ganglios centinela axilares, la inyección intraparenquimatosa permite la visualización de ganglios linfáticos extra-axilares. Ganglios centinela en la cadena mamaria interna (> 10-20%) y otros grupos ganglionares se identifican con estas técnicas.

#### Inyección superficial:

Este grupo se conoce también como técnicas relacionadas con la piel, ya que la administración del radiotrazador puede ser periareolar, subareolar, intradérmica o subdérmica. Estas cuatro vías de inyección se basan en la hipótesis de que la mama y la piel que hay sobre ella comparten el drenaje linfático hacia un ganglio común porque la mama deriva embriológicamente del ectodermo (Borgstein PJ, 1997). Estas técnicas de inyección son fáciles de realizar. La posibilidad de visualizar un vaso linfático y un ganglio aumenta con estas técnicas de inyección, debido a que el drenaje linfático desde la piel es más rico y más rápido que el drenaje desde el parénquima mamario. La inyección superficial permite, además, la elección individual del lugar de inyección en

cualquier lugar de la piel de la mama, preferentemente a una cierta distancia de la axila para evitar la elevada actividad de fondo. Con las inyecciones *periareolar*, *subareolar*, *subdérmica e intradérmica* se obtienen resultados excelentes en cuanto a la detección axilar del ganglio centinela, pero se asocian a una menor detección de ganglios extraaxilares (Roumen RM, 1999).

La elección del tipo de inyección debe adecuarse a los objetivos de estadificación de los grupos oncológicos de los distintos hospitales. La tabla 5 resume de manera esquemática las áreas de drenaje linfático visualizadas según el lugar de inyección utilizado. Cuando se ha adoptado la decisión de abordar tanto los ganglios axilares como los no axilares para la estadificación, se justifica la elección de las técnicas de inyección profunda. En aras a la estadificación precisa, y teniendo en cuenta la nueva clasificación TNM, debería realizarse la inyección peritumoral o intratumoral, ya que son las que garantizan la visualización de posibles ganglios centinela en localizaciones extraaxilares. Por otra parte, los grupos que propugnan la utilización de las vías superficiales abogan por su facilidad y por el escaso impacto clínico que representa el porcentaje de ganglios centinela metastáticos extraaxilares.

En las inyecciones profundas hay que tener en cuenta, además, la accesibilidad del lugar de inyección. Si es directamente accesible, como es el caso de los tumores palpables, el tiempo entre la inyección y la adquisición gammagráfica puede ser óptimo. No obstante, cuando el tumor no es palpable la inyección del radiotrazador debe realizarse mediante guía ecográfica o estereotaxia, hecho que requiere de una estrecha colaboración entre el médico nuclear y el radiólogo y alarga el procedimiento.



**Tabla 5.** Áreas de drenaje linfático visualizadas según el lugar de inyección del radiotrazador.

<b>ZONA DE DRENAJE (detección ganglio centinela)</b>		
<b>LUGAR INYECCIÓN</b>	<b>AXILA</b>	<b>MAMARIA INTERNA</b>
SUPERFICIAL	+++	+/-
PROFUNDO	+++	+++

### 3.2.2.5. Adquisición gammagráfica

Existe controversia en cuanto a la importancia de la realización de la linfogammagrafía prequirúrgica, la cual proporciona un mapa del drenaje linfático de cada paciente, con la posibilidad de detectar ganglios centinela en localizaciones inesperadas. Algunos autores afirman que su rendimiento es escaso y añade cierta complicación a la técnica (Mc Masters KM, 2000). No obstante, la mayoría de los autores la recomiendan puesto que su utilidad no sólo radica en la diferenciación entre el ganglio centinela y los secundarios, sino que es fundamental para visualizar drenaje linfático extraaxilar (Paradelo C, 1999).

La adquisición de las imágenes se realiza dos horas después de la inyección en los casos de inyecciones profundas y 30 minutos después en los casos de inyección superficial, mediante gammacámaras equipadas con colimadores paralelos de baja energía y alta resolución. Se obtienen proyecciones anterior, lateral y oblicua anterior, con el paciente en decúbito supino y con los brazos en abducción de 90° en la proyección anterior para simular la posición en quirófano. Asimismo, para delimitar el contorno corporal, se emplea una fuente plana o un lápiz de  $^{57}\text{Co}$  o un lápiz de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

En los casos en los que no se visualice drenaje linfático en la linfogramagrafía, se ha probado que la reinyección subdérmica del radiotrazador en el cuadrante de la lesión incrementa la tasa de detección del ganglio centinela sin incrementar la tasa de falsos negativos (Bajén MT, 2006). Esta es otra razón por la que la realización de la linfogramagrafía prequirúrgica es imprescindible.

### **3.2.2.6. Sondas gammadetectoras**

Son equipos portátiles diseñados para detectar radiaciones ionizantes, de gran uso en el ámbito de la cirugía radioguiada. Se componen de dos elementos: el analizador y la sonda detectora.

La sonda ideal debería tener las siguientes características: 1) elevada sensibilidad; 2) excelente colimación; 3) blindaje adecuado; 4) tamaño pequeño; 5) simplicidad de uso y 6) bajo coste. Según Kaleya et al (Kaleya RN, 2005) es de menor importancia la sensibilidad que la colimación y el blindaje. Una sonda sensible, pero mal colimada permite encontrar de forma más rápida y fácil la zona tumoral en general, mientras que una sonda bien colimada permite una localización más precisa del ganglio centinela, minimizando la disección de tejido innecesario. La cabeza de la sonda debería ser lo más compacta posible, de forma que se pueda introducir en una pequeña incisión.

Existen dos tipos de sondas detectoras en función del detector utilizado: los detectores de centelleo y los detectores semiconductores:

*Detectores de Centelleo (con un cristal de yoduro sódico (INa) acoplado a un tubo fotomultiplicador):* los fotones estimulan los átomos de un cristal, que se transforma en impulso eléctrico. Estos modelos tienen una gran sensibilidad.

*Detectores Semiconductores:* el elemento detector es el cristal de telurio de cadmio (CdTe), un material semiconductor que transforma la radiación gamma en una señal

eléctrica (los fotones ionizan el cristal y los electrones resultantes producen un impulso eléctrico), que será detectada y convertida por el analizador en impulsos o cuentas por segundo.

A pesar de tener una menor sensibilidad, este tipo de sonda es el más empleado porque al ser de menor tamaño permite un mejor acceso a espacios reducidos. Tiene, además, mejor resolución espectral y rechazo de energía de dispersión.

### **3.2.2.7. Radioprotección**

En la actualidad la técnica de la BSGC utiliza principalmente radiotrazadores, hecho que ha suscitado el estudio del riesgo laboral del personal expuesto. Diversos estudios realizados referentes al tema de la radioprotección en la técnica del ganglio centinela concluyen que la tasa de radiación es mínima tanto para el paciente como para el personal sanitario expuesto (Cox CE, 1998; Cochran AJ, 2000; Waddington WA, 2000). Waddington et al demuestran que la dosis efectiva recibida por el paciente tras la técnica del ganglio centinela (0.32 mSv) es menor que la recibida por otros procedimientos diagnósticos, como pueden ser la gammagrafía ósea (3 mSv), la gammagrafía pulmonar (1 mSv) o una TAC torácica (8 mSv).

La legislación actual, contenida en el Real Decreto 783/2001 (BOE, 2001), establece como límite de dosis efectiva 20 mSv para trabajadores profesionalmente expuestos (cirujano, anatomopatólogo y demás miembros del equipo quirúrgico) y 1 mSv para los miembros del público en 12 meses consecutivos.

El personal de medicina nuclear no modifica apenas su tasa de exposición ocupacional. El cirujano y el anatomopatólogo concentran la dosis recibida, que es mínima, en las manos (0.09 mSv). El resto de los miembros de la plantilla (instrumentistas, enfermería), reciben una dosis media corporal de 0.34  $\mu$ Sv, lo que representaría que

para superar el límite de dosis efectiva establecido para los miembros del público, sería necesario estudiar más de 3.000 pacientes anuales, cifra poco probable en la práctica clínica diaria.

### **3.2.3. Colorantes vitales versus radiotrazadores:**

Las ventajas que aportan los radiotrazadores respecto a los colorantes vitales son las siguientes (Bostick PJ, 2000):

- Aportan una imagen del mapa linfático del tumor a través de la linfogammagrafia. Indican cuáles son las estaciones de drenaje y el número y localización del ganglio centinela en cada estación, importante en la mama porque permite explorar otras cadenas de drenaje, como la cadena mamaria interna o la supraclavicular.
- Al precisar la localización del ganglio centinela permiten realizar una incisión más pequeña, sólo para acceder a éste.
- La señal acústica ofrece una guía auditiva y, cuando se combina con el colorante, se obtiene una guía visual y acústica, que repercute en una mayor rapidez de localización.
- Pueden inyectarse el día anterior o unas horas antes.
- No obstante, el uso combinado de ambos trazadores es el que ha demostrado una mayor tasa de detección quirúrgica del ganglio centinela (98% vs 93% únicamente con inyección de colorantes vitales y 97% con inyección de radiofármacos exclusivamente (Moreno A, 2004).

#### 4. APLICACIÓN DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CARCINOMA DE MAMA

##### **Estado actual del tema y perspectivas futuras**

La tendencia actual en el tratamiento conservador del cáncer de mama ha favorecido la aplicación clínica de la BSGC, sustituyendo ésta, en muchos casos, a la LDNA. Esta técnica ha demostrado hasta ahora una elevada exactitud diagnóstica en múltiples estudios de la literatura internacional (Cox CE, 1999; Veronesi U, 1999). Además, queda muy claro su valor en la estadificación patológica (pTNM), ya que se consiguen reconversiones de N0 a N1 en un porcentaje considerable de pacientes, debido a la presencia de ganglios centinela en localizaciones atípicas y a la localización de micrometástasis, ya que un solo ganglio se puede estudiar más exhaustivamente que todos los de la LDNA, de manera que en realidad puede considerarse superior a la LDNA como factor de estadificación (Fraile M, 1999). Asimismo, hay que tener en cuenta que la LDNA no está exenta de falsos negativos.

La introducción de la BSGC en un centro asistencial concreto debe hacerse planteando un estudio de validación local, en el que se comparen los resultados de la BSGC con los de la LDNA convencional en una serie de pacientes para, después, poderse aplicar asistencialmente, con el fin de evitar linfadenectomías innecesarias (Orr RK, 1999).

En la actualidad, la cirugía conservadora de la mama contempla la técnica del ganglio centinela como el mejor método para conocer la afectación ganglionar en los tumores de baja probabilidad de metástasis axilar. No obstante, no existe todavía el “mejor” protocolo para la detección, localización y valoración de los ganglios centinela de los pacientes con carcinoma de mama. Dado que la disposición de recursos varía de un centro a otro, no está claro que se consiga protocolizar la técnica. No obstante, lo que sí parece claro es que la realización de la técnica del ganglio centinela frente a la LDNA

completa es adecuada en el manejo de pacientes con carcinoma de mama en estadios precoces.

## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La evolución del tratamiento del carcinoma de mama durante las últimas décadas ha ido hacia la reducción de la invasividad, reducción de la morbilidad e incremento de la efectividad. Hoy en día, las mujeres diagnosticadas de carcinoma de mama sobreviven mucho más tiempo que antes. Durante las últimas dos décadas el pronóstico de todas estas pacientes ha mejorado mucho, especialmente en las menores de 50 años. La mejora del pronóstico depende de la detección precoz, de una estadificación precisa en el momento del diagnóstico y del enfoque pluridisciplinar utilizado actualmente en la evaluación y tratamiento de estas pacientes.

Hasta la fecha, la terapéutica de los tumores sólidos, incluido el carcinoma de mama, ha consistido en la exéresis del tumor con amplios márgenes no afectados por la neoplasia, incluyendo en muchas ocasiones la totalidad del órgano de asiento de la enfermedad, más linfadenectomía regional. Dicha actitud terapéutica condiciona fundamentalmente dos hechos: el control de la enfermedad y una estadificación de la misma con criterios histopatológicos ciertos; objetivo, este último, fundamental para establecer un pronóstico de la enfermedad y a la vez implantar posibles tratamientos adyuvantes con la intención de mejorar la supervivencia o al menos el período libre de enfermedad. No obstante, más del 70-80% de las linfadenectomías realizadas en el carcinoma de mama no presentan infiltración metastásica en los ganglios linfáticos extirpados. Aquí es donde juega un papel importante la introducción de la BSGC en el esquema diagnóstico-terapéutico de la neoplasia.

Está demostrado que esta técnica es tan precisa como la LDNA y que estadifica la enfermedad de manera correcta en el 95-100% de las pacientes con carcinoma de mama en estadios precoces con una tasa de falsos negativos similar a la de la LDNA, sobre el

5%. Su fiabilidad viene condicionada por el hecho de que se estudia el ganglio regional que tiene mayor posibilidad de estar afectado, y por el hecho de que el estudio de dicho ganglio se realiza de forma exhaustiva con multisecciones, con tinción de hematoxilina-eosina y con técnicas inmunohistoquímicas e inclusión con RT-PCR, lo cual disminuye de forma importante las posibilidades de infraestadificación.

Actualmente, las pacientes con carcinoma de mama invasivo en estadios precoces ya se benefician de esta técnica. No obstante, todavía existen aspectos en controversia. Algunos de ellos son: ¿Cuál es la tasa de falsos negativos de la técnica en la práctica asistencial?, lo cual se refleja en la tasa de recidivas axilares. ¿Existen situaciones en que se puede evitar la LDNA cuando la BSGC es positiva? ¿Hay que abordar los ganglios centinela de la cadena mamaria interna?

Para determinar la tasa de falsos negativos y, por tanto, la precisión de la BSGC en la estadificación de la axila en la práctica asistencial, es decir, con qué grado de seguridad se evita la LDNA en pacientes con carcinoma de mama y ganglio centinela negativo, es necesaria la evaluación de resultados obtenidos tras un largo tiempo de seguimiento, especialmente en los referentes a las recurrencias y mortalidad.

Por otro lado, en el 50-65% de los casos el único ganglio metastásico es el ganglio centinela. En estas situaciones se cuestiona el beneficio de llevar a cabo una LDNA completa. Si se pudieran seleccionar de entre todas las pacientes que tienen ganglios centinela positivos a aquellas que tienen alta probabilidad de que el único ganglio centinela positivo sea el centinela, se podría evitar en estas pacientes la LDNA.

Sigue siendo tema de discusión la extirpación de los ganglios centinela de la cadena mamaria interna. A pesar de saberse que la presencia de metástasis en estos ganglios tiene un pronóstico similar al de la presencia de metástasis en ganglios centinela



axilares, la estadificación ganglionar de la cadena mamaria interna no se realiza de rutina para la estadificación del carcinoma de mama precoz.

Este trabajo tratará de dar respuesta a estas cuestiones, hecho que tendría una importante repercusión en el manejo clínico (en la rutina asistencial) de las pacientes con carcinoma de mama en estadios precoces.

# HIPÓTESIS DE TRABAJO

La aplicación de la técnica de la BSGC en los tumores de mama en estadio precoz influye en el manejo quirúrgico y clínico de estas pacientes. Esta hipótesis se basa en que:

1. En los casos de BSGC negativa se evita la LDNA, sin aumentar la tasa de recidiva axilar.
2. En los casos de BSGC positiva existen factores que predicen la afectación o no del resto de ganglios de la axila.
3. El mapa linfático que se obtiene en la linfogammagrafia indica los territorios ganglionares que hay que abordar en cada paciente.

## OBJETIVOS

1. Valorar la consolidación de la técnica de la BSGC, mediante la determinación de la tasa de recidivas ganglionares.
2. Analizar los factores que pueden predecir la extensión ganglionar metastásica de la axila y valorar si los pacientes afectos de carcinoma de mama se pueden estratificar en subgrupos con diferentes niveles de riesgo de presentar enfermedad metastásica en el resto de la axila cuando el ganglio centinela es positivo.
3. Conocer el patrón de drenaje linfático de cada paciente con cáncer de mama en estadio precoz y valorar la necesidad de abordar los ganglios centinela de la cadena mamaria interna, analizando sus implicaciones en la estadificación y manejo terapéutico de estas pacientes.

# INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS

## 1. Consolidación de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela

Trabajo: “Pacientes con carcinoma de mama y biopsia selectiva del ganglio centinela negativa sin linfadenectomía axilar: evolución a los 5 años.” (“Patients with breast cancer and negative sentinel lymph node biopsy without additional axillary lymph node dissection: a follow-up study up to 5 years”. *Oncology* 2007;72(1-2):27-32)

## Patients with Breast Cancer and Negative Sentinel Lymph Node Biopsy without Additional Axillary Lymph Node Dissection: A Follow-Up Study of up to 5 Years

Anna Domènech<sup>a</sup> Ana Benitez<sup>a</sup> María Teresa Bajén<sup>a</sup> María Jesús Pla<sup>b</sup>  
Miguel Gil<sup>b</sup> Josep Martín-Comín<sup>a</sup>

Departments of <sup>a</sup>Nuclear Medicine and <sup>b</sup>Gynecology, University Hospital of Bellvitge-IDIBELL, Barcelona, Spain

### Key Words

Breast cancer · Sentinel node · Axillary lymph node dissection · Axillary recurrence

stratification of patients with breast cancer, offering in the cases of negative sentinel node biopsy a safe axillary control after a 5-year follow-up.

Copyright © 2007 S. Karger AG, Basel

### Abstract

**Objective:** To analyze the rate of axillary recurrences and survival in patients operated on for breast cancer who had not undergone an axillary lymph node dissection (ALND) because of a negative sentinel node biopsy. **Methods:** The study includes 97 patients operated on for breast cancer and selective node biopsy from June 2000 to December 2001 who had a negative sentinel node biopsy and did not undergo ALND. Mean age was 58.2 years (55.9–60.5). Follow-up was done up to 5 years. After surgery all patients underwent clinical examination. Complementary treatment depended on the hospital protocol. Rate of axillary recurrences, presence of distant metastases and survival (Kaplan-Meier method) were studied. **Results:** After a median follow-up of 4.1 years (2.18–5.25), only 2/95 patients (2.1%) developed distant metastases. Four patients died but only the death of the patient who presented multiple metastases was related to the primary breast cancer (1%). The 5-year overall survival rate was 96%. **Conclusions:** (1) Only 1/95 patients studied developed nodal extra-axillary recurrence together with distant metastases. (2) The results obtained support the selective sentinel node biopsy as an accurate technique in the axillary

### Introduction

Axillary lymph node state is the most important independent prognostic factor for recurrence and survival in patients with primary breast carcinoma. It is known that axillary node involvement decreases the 5-year overall survival rate of these patients from 85–95 to 55–70% and results in the patients developing distant metastases more frequently [1]. However, the wide use of mammographic screening allows an increasing detection of early breast cancer in women with occult, locally invasive or in situ carcinoma. The result of this situation has been a decrease in the mean size of the detected lesions, an increased frequency of detection of in situ carcinomas and finally a lower axillary node involvement. These patients with small, early detected tumors are the cases that may benefit from the sentinel lymph node biopsy (SLNB). If SLNB is negative axillary lymph node dissection (ALND) can be avoided, resulting in a decrease of morbidity. Nevertheless, there may be false-negative results. In 1999 Miltenburg et al. [2] in a meta-analysis of 13 studies in-

### KARGER

Fax +41 61 306 12 34  
E-Mail [karger@karger.ch](mailto:karger@karger.ch)  
[www.karger.com](http://www.karger.com)

© 2007 S. Karger AG, Basel  
0030-2414/07/0722-0027\$23.50/0

Accessible online at:  
[www.karger.com/ocf](http://www.karger.com/ocf)

Anna Domènech  
Department of Nuclear Medicine  
University Hospital of Bellvitge-IDIBELL  
ES-08907 Barcelona (Spain)  
Tel. +34 932 607 620, Fax +34 932 607 516, E-Mail [38369adv@comb.es](mailto:38369adv@comb.es)

**Table 1.** Tumor characteristics (n = 95)

Characteristics	n	%
pT		
1	77	81.1
2	12	12.6
4	2	2.1
Tis	4	4.2
Tumor grade		
0	5	5.3
1	14	14.7
2	59	62.1
3	17	17.9
Peritumoral vascular invasion		
Yes	3	3.2
No	92	96.8
Palpation		
Yes	36	37.9
No	59	62.1
Histology		
Ductal carcinoma	78	82.1
Intraductal carcinoma	14	14.7
Infiltrating lobular carcinoma	3	3.2

cluding 912 patients reported a false-negative rate of 5.1%.

Considering this question, the accuracy of the technique in the staging of the axilla and the safety of avoiding ALND in sentinel lymph node (SLN)-negative breast cancer patients will only be proven by analyzing the axillary recurrence rate as well as the overall patient survival after a long-term follow-up. Therefore, the aim of this study was to analyze the axillary recurrence rate in those patients who had been operated on for breast cancer and had not undergone an ALND because of a negative SLNB in our results of the first 18 months of clinical implementation of the SLN methodology.

**Materials and Methods**

*Patients*

Since its implementation in 2000 at our center, radioisotopic localization and biopsy of SLN has been performed on 1,137 patients. From June 2000 to December 2001, conservative breast cancer surgery and SLNBs were performed on 153 patients. Clinical staging was T1 or T2 (<3 cm) invasive breast carcinoma and axilla was in all cases clinically negative on palpation and axillary ultrasonography. This study analyzes the evolution of 97 patients in whom ALND was avoided because of negative SLNB. The mean age of the patients was 58.3 years (range 33–82), and the histological type was ductal carcinoma in 83.1%, intraductal carcinoma in 14.7%, and infiltrating lobular carcinoma in 3.1% of the cases. The characteristics of the tumors are summarized in table 1.

A total of 2 patients were excluded: one patient because the final examination of the surgical excision proved to be fibrocystic disease and another patient because she developed Alzheimer's disease and was lost to follow-up.

*Lymphoscintigraphy*

The day before surgery, all patients received a peritumoral injection of 111 MBq <sup>99m</sup>Tc nanocolloid of human serum albumin (Nanocol<sup>®</sup>) in 1 ml of saline divided into two points. In the cases of nonpalpable breast cancer, the peritumoral injection was guided by ultrasound.

Two hours after the injections, scintigraphic examinations were carried out using a single-head gamma camera equipped with a parallel-hole, low-energy and high-resolution collimator. Anterior, lateral and, if necessary, anterior-oblique views were obtained with the patient lying supine, arms in 90° abduction. A flat <sup>57</sup>Co source was used to outline the body contour. The images were obtained with an acquisition time of 300 s/image. A double symmetric acquisition window centered on the 140 KeV of <sup>99m</sup>Tc (10%) and on the 122 KeV of <sup>57</sup>Co (5%) peak was used. Images were stored in a 256 × 256 matrix and processed by dedicated computers.

The areas of SLN activity were located with a pointed <sup>57</sup>Co source and marked with indelible ink on the patient's skin. The patient was referred to the operating room within 18–24 h after the radiotracer injection. In nonpalpable tumors, surgery was performed 4–6 h after injection

*Surgical Detection*

The SLN was identified intraoperatively using a gamma-detecting probe (Europrobe<sup>®</sup>, Eurorad, France). All nodes with a count rate higher than 10% of the maximal activity were labeled as sentinel nodes. Dissection was continued until the background count of the axilla was less than 10% of the hottest SLN.

*Pathology*

The histopathologic analysis of the sentinel nodes consisted of the *intraoperative examination*: cytological imprinting and Diff Quick stain (QCA, Amposta, Spain); *delayed evaluation*: hematoxylin/eosin staining and immunohistochemistry analysis with anti-CAM 5.2 cytokeratin, and *molecular analysis*: reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) for cytokeratin 19 (CK-19) and mammaglobulin.

The delayed evaluation was carried out when the sentinel node was found to be free of metastases in the intraoperative analysis and the molecular analysis was carried out when the sentinel node was found to be free of metastases in both intraoperative and delayed evaluation.

In all 95 cases, the sentinel node was negative in the whole histopathologic analysis (intraoperative examination, delayed evaluation and molecular analysis).

*Adjuvant Therapy*

Following surgery, patients were treated with adjuvant hormonal therapy (tamoxifen 20 mg/day for 5 years in premenopausal patients and tamoxifen 20 mg/day for 2–3 years followed by exemestan for 2 more years in postmenopausal patients) and/or

chemotherapy (four courses of Adriamycin 75 mg/m<sup>2</sup> every 21 days followed by three courses of CMF 1.8) based on age, estrogen receptor status, and primary tumor characteristics. All patients treated with conservative breast therapy underwent breast adjuvant radiation therapy too.

*Follow-Up*

All patients had follow-up assessments ranging from 47 to 65 months (3.9–5.4 years), the median follow-up being 49.2 months (4.1 years). The assessments took place at 4-monthly intervals in the first 3 years after the primary treatment, twice a year for 2 more years and, after that, annually. In low-risk patients or in patients with intraductal carcinoma, the follow-up assessments took place at 6-monthly intervals the first 3 years after the primary treatment and, after that, annually. In the case of recurrence or abnormal mammography additional assessments were performed.

**Results**

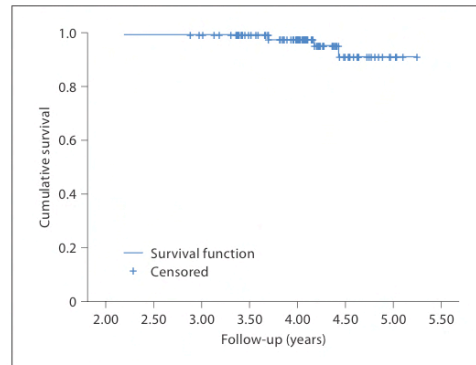
Mean observation time was 4.1 years in 95 SLN-negative patients without further ALND.

Only 2 patients (2.1%), who presented only axillary drainage in the lymphoscintigraphy, developed distant metastases. The first patient was a 51-year-old woman who was diagnosed with a pT1bN0 breast cancer. She was treated with radiotherapy and chemotherapy after surgery and developed bone, pleura, liver and nodal (ipsilateral supraclavicular node) metastases 3 years later. She died 4 years after surgery. The second patient was a 60-year-old woman who was diagnosed with a pT1bN0 breast cancer. She was treated with radiotherapy after surgery and refused chemotherapy. This patient developed lung metastases 5 years postsurgery.

There were four deaths (4.2%) but only the death of the patient with multiple metastases was related to the primary breast cancer. The other 3 patients died due to intercurrent diseases (bladder carcinoma, liver cirrhosis and a cardiorespiratory failure, respectively).

During follow-up no axillary recurrences were observed and just one extra-axillary nodal recurrence (ipsilateral supraclavicular node) appeared in the patient who had developed multiple metastases. The lymphoscintigraphy of this patient showed only one axillary hot spot and in the operating theater 3 axillary sentinel nodes were removed.

In eleven cases extra-axillary hot spots were visualized in the lymphoscintigraphy (8 in the internal mammary chain, 2 intramammary and 1 supraclavicular). Only 3 of them were removed and all were histologically negative. The remaining 8 nodes were not removed. All 11 patients



**Fig. 1.** 5-year overall survival rate according to the Kaplan-Meier method.

had a good evolution except for the patient with bladder carcinoma (solid-infiltrative urothelial carcinoma, grade 3, with muscular invasion), whose death was not related to the primary breast carcinoma.

The 5-year overall survival rate according to the Kaplan-Meier method was 95.8% (fig. 1).

**Discussion**

ALND in breast cancer patients has three basic aims: to provide accurate cancer staging, to increase patients' survival and to improve regional control of the disease. Nowadays, SLNB has replaced ALND in clinical practice in most centers because it is as accurate as ALND in axillary staging. This has been demonstrated in many studies which showed that axillary lymph node status could be predicted accurately in 95–100% of the patients [10, 15, 24].

The SLNB technique has the potential to identify those patients who will not benefit from ALND and could avoid its morbidity, this means the patients with histologically negative sentinel nodes [9, 13, 15, 17–20].

Both methods, SLNB and ALND, show a similar false-negative rate, about 5% [2, 10, 21]. These false-negative results make the evaluation of long-term results in these patients necessary, especially those related to recurrences and mortality. To date at least 28 studies have addressed axillary recurrence after SLNB alone for negative SLNs, the highest recurrence rate being 2.7% (table 2).

**Table 2.** Incidence of axillary recurrences following a negative SLNB without further lymphadenectomy

Authors	Year	n	Median follow-up months	Axillary recurrences	
				n	%
Giulano et al. [4]	2000	67	39	0	0
Dessureault et al. [29]	2000	809	20	0	0
Roumen et al. [17]	2001	100	24	1 (Abl)	1
Schrenk et al. [30]	2001	145	22	0	0
Veronesi et al. [31]	2001	285	14	0	0
Shivers et al. [32]	2002	180	16	0	0
Chung et al. [13]	2002	206	26	3 (BCT, 2 n.m.)	1.5
Hansen et al. [33]	2002	238	39	0	0
Naik et al. [34]	2002	2,340	31	3 (3 BCT, 1 HT)	0.1
Loza et al. [35]	2002	168	21	1 (BCT, HT, RT)	0.6
Reitsamer et al. [15]	2003	116	22	0	0
Estourgie et al. [36]	2003	353	16	1 (RT, HT)	3
Blanchard et al. [37]	2003	685	29	1 (Abl)	0.1
Badgwell et al. [38]	2003	159	32	0	0
Veronesi et al. [39]	2003	167	46	0	0
Veronesi et al. [24]	2003	953	38	3 (Abl, 2 BCT, 1 HT, 1 CT)	0.3
Smidt et al. [12]	2004	439	26	2 (2 Abl, 1 HT)	5
Winchester et al. [40]	2004	614	28	1 (Abl, CT, HT)	0.6
Van der Vegt et al. [22]	2004	185	35	1 (BCT)	0.5
Kokke et al. [9]	2004	197	38	1 (Abl, CT)	0.5
Torrenga et al. [21]	2004	104	57	1 (BCT, Syst)	1
Langer et al. [11]	2005	149	42	1 (BCT, CT, HT)	0.7
Zavagno et al. [27]	2005	479	36	0	0
Snoj et al. [20]	2005	50	32	1 (BCT, Syst, RT)	2
De Kanter et al. [7]	2005	149	65	4 (3 Abl, 1 BCT)	2.7
Sanjuan et al. [19]	2005	325	21	1 (BCT, CT)	0.3
Current study	2006	95	49	0	0

Abl = Ablation; BCT = breast-conserving therapy; CT = chemotherapy; HT = hormonal therapy; RT = radiotherapy; Syst = systemic therapy; n.m. = not mentioned.

Our study shows a recurrence rate of 0%, being much lower than what is expected, i.e. 7–18% after a median follow-up of 14.7–31 months in patients without treatment of the axilla [3, 6, 7].

Why do we find such a low false-negative rate? There are three possible answers to this question. The first one could be the time of follow-up, which is relatively short compared to other studies [7, 21]. However, the NSABP-B04 study reported that 75% of the axillary recurrences appear within the first 2 years [3, 14, 22, 27]. Second, it is known that not all patients with unexcised positive axillary nodes develop clinically evident axillary disease [5, 8, 19, 24, 27, 28]. Third, the low incidence of axillary recurrence may be due to the use of adjuvant systemic treatment, which has been shown to decrease the risk of loco-regional recurrence [13, 16, 18, 24, 27]. In our study all

patients underwent chemotherapy and the only patient who refused presented lung metastases.

What is the impact of false-negative sentinel nodes on the prognosis of patients with breast cancer? Patients receive adjuvant therapy depending on the characteristics of the primary tumor, the presence of nodal metastases and the number of involved nodes. Thus, treatment will partially depend on the correct axillary staging. This is why the correct staging of the disease is so important, because an understaging of these patients can radically change the treatment design. It has also some impact on survival rate, since a false-negative SLNB could lead to a progressive cancer growth of the misdiagnosed metastatic node, which is notoriously difficult to treat [26, 27].

It is known that false-negative nodes are responsible for axillary recurrences, but what are the causes of the



appearance of these false-negative nodes? The causes might be numerous but just two of them are commonly accepted. First of all, metastatic lymph nodes may not take up nanocolloid because macrophages might already have been saturated by malignant cells. The second explanation is that metastatic involvement was present in the SLN but was not revealed in histopathological processing due to the large distance between two consecutive cuts, resulting in too thick slices [20, 23, 24, 25, 26]. For this reason the radioisotopic localization and biopsy must be performed by multidisciplinary teams and histopathologic studies should be done by an expert. The diagnosis of a negative sentinel node can only be established at the end of the procedure.

In our study, with radioisotopic localization and sentinel node biopsy unnecessary axillary lymph node dissection could be avoided in 62% (95 out of 153) of the patients studied in the period of 2000–2001 with a subsequent decrease in morbidity. After a mean follow-up of 4.1 years no axillary recurrences were seen and only 2 patients developed distant metastases, one of them dying as a result of breast disease (1%). The overall survival rate is 95.8%.

It can be concluded that the radioisotopic localization of SLN and its subsequent biopsy represent an accurate technique in the axillary staging of T1T2N0 breast carcinomas, offering in the cases of negative sentinel node a safe axillary control after a 4.1-year follow-up.

References

▶1 Boring CC, Squires TS, Tong T: Cancer statistics. *Cancer* 1991;41:19–36.

▶2 Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, Brunnicardi FC: Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999;84:138–142.

▶3 Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al: Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985;312:674–681.

▶4 Giulano 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;13:2553–2559.

▶5 Greco M, Agresti R, Raselli R, Giovanazzi R, Veronesi U: Axillary dissection can be avoided in selected breast cancer patients: analysis of 401 cases. *Anticancer Res* 1996;16:3913–3918.

▶6 Greco M, Agresti R, Cascinelli N, et al: Breast cancer patients treated without axillary surgery. Clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg* 2000;232:1–7.

▶7 De Kanter AY, Menke-Pluymers MM, Wouters MWJM, Burgmans I, van Geel AN, Eggermont AMM: 5-year follow-up of sentinel node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:282–286.

▶8 Kjaergaard J, Blichert-Toft M, Andersern JA, Rank F, Pedersen BV: Probability of false negative nodal staging in conjunction with partial axillary dissection in breast cancer. *Br J Surg* 1985;72:365–367.

▶9 Kokke MC, Jannink I, Barneveld PC, et al: Incidence of axillary recurrence in 113 sentinel node negative breast cancer patients: a 3-year follow-up study. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:221–225.

▶10 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;2:335–339.

▶11 Langer I, Marti WR, Guller U, et al: Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases. *Ann Surg* 2005;241:152–158.

▶12 Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM, Bruggink ED, Strobbe LJ: Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. *Ann Surg Oncol* 2005;12:29–33.

▶13 Chung M, Steinhoff M, Cady B: Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2002;184:310–314.

▶14 Newman LA, Hunt KK, Buchholz T, et al: Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. *Am J Surg* 2000;180:252–256.

▶15 Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Menzel C, Cimpoa W, Rettenbacher L: Sentinel lymph node biopsy alone without axillary lymph node dissection – follow-up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:221–223.

▶16 Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Rettenbacher L, Menzel C: 200 sentinel lymph node biopsies without axillary lymph node dissection – no axillary recurrences after a 3-year follow-up. *Br J Cancer* 2004;90:1551–1554.

▶17 Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, Van Beek MW: Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 2001;88:1639–1643.

▶18 Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, et al: Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol* 2002;20:5–10.

▶19 Sanjuan A, Vidal-Sicart S, Zanón G, et al: Clinical axillary recurrence after sentinel node biopsy in breast cancer: a follow-up study of 220 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:932–936.

▶20 Snoj M, Bracko M, Zagar I: Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node. *Croat Med J* 2005;46:377–381.

▶21 Torrença H, Fabry H, Van der Sijp J, Van Diest P, Pijpers R, Meijer S: Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis. *J Surg Oncol* 2004;88:4–8.

▶22 Van der Vegt B, Doting MHE, Jager PL, Wesseling J, De Vries J: Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:715–720.

▶23 Veronesi U, Paganelli G, Galimberti G, et al: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864–1867.

▶24 Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, et al: Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005;41:231–237.

▶25 Viale G, Bosari S, Mazzarol G, et al: Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer* 1999;85:2433–2438.

- ▶26 Wright FC, Walker J, Law CH, McCready DR: Outcomes after localized axillary node recurrence in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1054–1058.
- ▶27 Zavagno G, Carcoforo P, Franchini Z, et al: Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:715–720.
- ▶28 Zurrida S, Orecchia R, Galimberti V, et al: Axillary radiotherapy instead of axillary dissection: a randomized trial. Italian Oncological Senology Group. *Ann Surg Oncol* 2002;9:156–160.
- ▶29 Dessureault S, Dupont E, Shons A, et al: Early results of breast cancer lymphatic mapping from the H. Lee Moffit Cancer Center: no axillary recurrences in breast cancer patients after a negative sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64:26.
- ▶30 Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, Waynad W: Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2001;77:165–170.
- ▶31 Veronesi U, Galimberti V, Zurrida S, et al: Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:454–458.
- ▶32 Shivers S, Cox C, Leight G, et al: Final results of the Department of Defense Multicenter Breast Lymphatic Mapping Trial. *Ann Surg Oncol* 2002;9:248–255.
- ▶33 Hansen NM, Grube BJ, Giulano AE: The time has come to change algorithm for the surgical management of early breast cancer. *Arch Surg* 2002;137:1131–1135.
- ▶34 Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al: The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004;240:462–468.
- ▶35 Loza J, Colo F, Nadal J, et al: Axillary recurrence after sentinel node biopsy for operable breast cancer. *Eur J Oncol* 2002;28:897–898.
- ▶36 Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes-Olmos RA, et al: Eight false negative sentinel node procedures in breast cancer: what went wrong? *Eur J Surg Oncol* 2003;29:336–340.
- ▶37 Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS: Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg* 2003;138:482–487.
- ▶38 Badgwell BD, Povoski SP, Abdessalam SF, et al: Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:376–380.
- ▶39 Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al: A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546–553.
- ▶40 Winchester DJ, Sener SF, Brinkman EM, et al: Axillary recurrence following sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:558.

**Resumen:**

- ✓ Después de un tiempo medio de seguimiento de 4.1 años, únicamente dos de las 95 pacientes estudiadas (2.1%) desarrollaron metástasis a distancia, falleciendo una de ellas a causa del carcinoma de mama.
- ✓ Tres pacientes fallecieron a causa de patologías intercurrentes.
- ✓ La tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 95.8%.
- ✓ Durante el seguimiento, no se detectaron recurrencias axilares.

## **2. Factores que predicen la extensión ganglionar metastásica de la axila**

Trabajo: “¿Qué factores preoperatorios en el carcinoma de mama pueden determinar la presencia de metástasis en otros ganglios axilares cuando el ganglio centinela es positivo?” (“What are the preoperative factors that can determine the presence of metastases in other axillary nodes in breast cancer when the sentinel node is positive?”

Q J Nucl Med Mol Imaging 2009;53(4):422-7)

## What are the preoperative factors that can determine the presence of metastases in other axillary nodes in breast cancer when the sentinel node is positive?

A. DOMÈNECH<sup>1</sup>, A. BENÍTEZ<sup>1</sup>, M. T. BAJÉN<sup>1</sup>, Y. RICART<sup>1</sup>, A. RODRÍGUEZ-GASÉN<sup>1</sup>, J. A. PALACÍN<sup>2</sup>, I. CATALÀ<sup>3</sup>, M. GIL<sup>4</sup>, S. PERNAS<sup>4</sup>, A. GARCÍA<sup>5</sup>, J. MARTÍN-COMÍN<sup>1</sup>

**Aim.** To determine whether preoperative factors, such as size of metastases in the sentinel lymph node (SLN), number of positive SLNs (1, >1), tumoral grade, lymphovascular invasion (LVI) and tumoral size can predict the presence of metastases in non-SLNs, when the SLN is positive.

**Methods.** The study population was 1 146 breast cancer patients. Lymphadenectomy was performed in 150. Three groups of patients were established depending on the size of the metastases in SLNs: group A: <2 mm; group B: 2 ≤GC ≤5 mm; group C: >5 mm. Either the  $\chi^2$  test or Fisher's test was performed to compare categorical variables, and a multivariate conditional logistic regression model for data sets was performed to identify the deterministic factors of metastases presence.

**Results.** Ten percent of group A, 28% of group B and 52% of group C presented non-SLN metastases. Patients with >1 positive-SLN presented significantly more non-SLN metastases than those with only one positive-SLN; 56% of patients with LVI presented non-SLN metastases versus 26% of those without LVI. The tumoral grade and size did not seem to have any influence on the number of patients with non-SLN metastases. The number of positive-SLNs and size of metastases were statistically associated with the presence of metastases.

**Conclusion.** In this study population, the probability of finding non-SLN metastases was statistically related to the size of the SLN metastases and the number of positive-SLNs.

**KEY WORDS:** Breast neoplasms - Neoplasm metastasis - Sentinel lymph node biopsy.

Presented in the XXVIII Congress of the Spanish Society of Nuclear Medicine, León, 13-15th June 2007.

Epub ahead of print on November 28, 2008.

Corresponding author: A. Domènech, Feixa Llarga s/n 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. E-mail: 38369adv@comb.es

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine  
University Hospital of Bellvitge-IDIBELL  
Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Department of Plastic Surgery  
University Hospital of Bellvitge-IDIBELL  
Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Department of Pathology  
University Hospital of Bellvitge-IDIBELL  
Barcelona, Spain

<sup>4</sup>Department of Oncology  
Catalan Institute of Oncology-IDIBELL  
Barcelona, Spain

<sup>5</sup>Department of Gynecology  
University Hospital of Bellvitge-IDIBELL  
Barcelona, Spain

Axillary lymph node state is the most important independent prognostic factor for disease recurrence and survival in patients with primary breast carcinoma. Nowadays, sentinel lymph node biopsy (SLNB) has replaced axillary lymph node dissection (ALND) in clinical practice at most centers because: 1) it is as accurate as ALND in axillary staging; 2) it provides a correct prediction of the overall axillary nodal status in >90% of invasive breast carcinomas T1T2N0 <3 cm; and 3) the false-negative rate is in the range of 0-10% in large series.<sup>1-7</sup> The benefit from these results is that ALND and its associated morbidity can be avoided in negative SLN patients.

ALND remains the standard of practice when the SLN is involved with tumor. In 50% to 65% of cases, however, the only positive lymph node is the SLN.<sup>8</sup> It is in these situations that the benefit of a complete ALND can be questioned.

If the patients in whom the only site of regional nodal metastases is the SLN could be accurately selected from among those with positive SLNs, they could also be spared ALND.

Currently, the size of the metastases in the SLN is the most important known predictor factor of the extent of metastatic involvement of the axilla,<sup>9-13</sup> but there may be other relating factors as well.

Therefore, the aim of this study was to determine the presence of other independent predictor factors, such as number of positive SLNs (1, >1), tumoral grade, lymphovascular invasion and tumoral size.

**Materials and methods**

*Patients*

This is a retrospective analysis of 1 146 patients with invasive breast cancer who had a SLNB performed from June 2000 to October 2006. Clinical staging was T1 or T2 (<3 cm) invasive breast cancer; in all cases the axilla was clinically negative on palpation and at axillary ultrasonography. Patients with T2 tumors <3 cm were included in the study if they presented low risk factors like positive hormonal receptors, Ki 67% <25%, grade 1 or 2. The SLNB was positive in 389 patients (33.9%), 150 of which were included in the study, because ALND had been performed in all of them. The remaining 239 patients did not undergo ALND, because they showed micrometastases or isolated tumor cells or positive molecular analysis, while hematoxylin/eosin (H&E) staining and immunohistochemical analysis were negative for metastases. The same criterion was used in elderly patients (>70 years old) or in patients who had had contralateral axillary surgery. As of September 2001, patients with SLN micrometastases or isolated tumor cells do not undergo ALND at our center. In a multidisciplinary study performed in 2006, Pernas *et al.* showed no recurrences in these patients after a 4-year follow-up.<sup>14</sup>

In the present study, the mean age of the patients was 53.6 years (range: 29-81 years), and the histological type was ductal carcinoma in 89%, invasive lobular carcinoma in 8%, and others in 3%. The clinicopathological characteristics of the patients are summarized in Table I.

Three groups of patients were established depend-

TABLE I.—Clinico-pathological characteristics of 150 patients with positive SLN who proceeded to ALND.

Characteristics	No. of cases	%
<b>Histopathology</b>		
Ductal carcinoma	134	89
Invasive lobular carcinoma	12	8
Others	4	3
<b>Tumoral size</b>		
≤1 cm	17	11
1-2 cm	70	47
≥2 cm <3 cm	63	42
<b>Grade</b>		
G1	5	3
G2	85	57
G3	60	40
<b>Palpation</b>		
Yes	97	65
No	53	35
<b>Lymphovascular invasion</b>		
Present	34	23
Absent	116	77
<b>No. of SLNs removed</b>		
Single	89	59
Multiple	61	41
<b>No. of positive SLNs</b>		
Single	126	62
Multiple	24	38
<b>Size of SLN metastases (mm)</b>		
SLN<2 mm (group A)	31	20
2 mm ≤SLN ≤5 mm (group B)	67	45
SLN >5mm (group C)	52	35
<b>No. of non-SLNs removed</b>		
Positive	49	31
Negative	101	69

ing on the size of the metastases in the SLN: Group A (31)/<2 mm; Group B (67)/2 ≤SLN ≤5 mm; Group C (52)/>5 mm. In group A, 14 patients who had positive SLNs in the intraoperative examination (which does not determine the size of the metastases) were included and, therefore, had ALND; the final histopathologic analysis detected micrometastases or isolated tumor cells. The remaining 17 patients included in group A had delayed ALND, because the delayed SLNs examination was found to be positive for micrometastases before September 2001.

*Lymphoscintigraphy*

## TRACER

Tracer was administered according to the injection site as follows:

— subdermal: 18 MBq of [<sup>99m</sup>Tc]albumin-nanocolloid (Nanocoll®) in a volume of 0.2 mL was injected in the quadrant of the tumor lesion (in the skin above the tumor) at a single injection site;

— peritumoral: 55 MBq of [<sup>99m</sup>Tc]albumin-nanocolloid (Nanocoll®) in a volume of 1 mL was injected in palpable lesions (lymphoscintigraphy performed the day before surgery) and 37 MBq in non-palpable (lymphoscintigraphy performed the same day of surgery). Non-palpable lesions received less activity, because they were operated the same day of the injection. Tracer was administered by palpation in palpable lesions and under sonographic or mammographic guidance in non-palpable lesions at 2 to 4 injections sites.

## IMAGING

Twenty-thirty minutes postinjection of the tracer for subdermal injections and at 2 h postinjection for peritumoral injections, scintigraphic examinations were carried out using a single-head  $\gamma$  camera equipped with a parallel hole, low energy and high-resolution collimator.

Anterior, lateral, and anterior-oblique views if necessary, were obtained with the patient lying supine, arms in 90° abduction. A flat <sup>57</sup>Co source was used to outline the body contour.

The images were obtained with an acquisition time of 300 s/image. A double symmetric acquisition window centered on the 140 KeV of <sup>99m</sup>Tc (10%) and on the 122 KeV of <sup>57</sup>Co (5%) peak was used. Images were stored in a 256×256 matrix and processed by dedicated computers.

The areas of SLN activity were located with a pointed <sup>57</sup>Co source and marked with indelible ink on the patient's skin.

Starting from December 2004, in patients in whom lymphoscintigraphy was negative, subdermal re-injection of the tracer was performed immediately after the peritumoral or subdermal examination was found to be negative, as it has been proven that this procedure increases the SLN detection rate without increasing the false-negative rate.<sup>15</sup>

## SURGERY

Patients with palpable lesions were transferred to the operating room within 18-24 h of radiotracer injection; surgery was performed 4-6 h postinjection in those with non-palpable tumors. In these latter patients, the tracer was administered under ultrasonographic guidance and following needle-wire placement. To avoid patient discomfort, the whole procedure was done on the same day as surgery.

The surgical procedure consisted of performing tumorectomy followed by SLN identification using a  $\gamma$ -detecting probe (Europrobe®, Eurorad S.A., France). All nodes with a count rate >10% of maximal activity were labeled as SLNs. Dissection was continued until the background count of the axilla was <10% of the hottest SLN.

In the period from June 2000 to October 2006, the SLN surgical detection rate was 95.6%.

Following SLN detection and biopsy, an intraoperative examination of the nodes was performed. Complete ALND was performed during the same surgery session if the pathologist reported one or more positive SLNs, or later if the SLN was found to be positive for metastases in the delayed examination.

*Histopathologic examination of the sentinel lymph node*

Histopathologic analysis of the SLN consisted of intraoperative examination: SLNs were bisected along the major axis, followed by cytological imprinting and Diff Quick stain (QCA S.A., Amposta, Spain); delayed evaluation serial sectioning of the whole node with H&E staining and immunohistochemical analysis with anti-CAM 5.2 cytokeratin; and molecular analysis reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) for cytoqueratine 19 (CK-19) and mamoglobin.

A delayed evaluation was carried out in all cases, while molecular analysis was carried out only when the SLN was found to be free of metastases in the delayed evaluation.

*Examination of non-sentinel axillary lymph nodes*

The non-sentinel axillary lymph nodes from the ALND were examined by H&E staining alone. The number of patients with positive non-SLN and the number of metastatic lymph nodes were recorded.

TABLE II.—SLNs and non-SLNs identified.

Variable	Data
No. of SLNs identified and removed (N.), mean	
Total (249)	1.66
Group A (58)	1.87
Group B (109)	1.63
Group C (82)	1.58
No. of positive SLNs (N.), mean	
Total (172)	1.15
Group A (35)	1.13
Group B (76)	1.13
Group C (61)	1.17
No. of NSLN examined in ALND (N.), mean	
Total (2 743)	18.29
Group A (520)	16.77
Group B (1 227)	18.31
Group C (996)	19.15
No. of positive NSLNs (N.), mean	
Total (200)	1.33
Group A (7)	0.23
Group B (89)	1.33
Group C (104)	2

Statistical analysis

Either the  $\chi^2$  test or Fisher's test was performed when necessary to compare categorical variables; a multivariate conditional logistic regression model for data sets was performed to determine whether any of these markers alone or in combination would predict the risk profile of metastases presence.

Results

Sentinel lymph nodes and non-sentinel lymph nodes identified

The mean number of SLNs identified was 1.66. The mean number of SLNs found to be positive for metastases was 1.15. In 76 cases (51%), the SLNs were found to be positive for metastases in the intraoperative analysis and positivity was confirmed by the postoperative histopathologic analysis. The remaining patients underwent delayed ALND, because the SLN was found to be positive in the delayed histopathologic evaluation.

The mean number of non-SLNs identified after ALND was 18.29, and the mean number of positive non-SLNs was 1.33. Forty-nine (32.7%) of the 150

TABLE III.—Patients who presented non-SLN metastases (N.=49) depending on the variable studied.

Variable (no. of patients)	Univariate analysis (P value)	Multivariate analysis (P value)	No. of patients with non-SLN metastases (%)
Tumoral size	0.095		
≤1 cm (17)			2 (12)
1-2 cm (70)			23 (33)
≥2 cm <3 cm (63)			24 (38)
Size of the metastases	<0.05		
SLN <2 mm (31)			3 (10)
2 mm ≤SLN ≤5 mm (67)		0.039	19 (28)
SLN >5mm (52)		0.001	27 (52)
No. of positive SLN	<0.048	0.007	
1 (126)			37 (29)
> 1 (24)			12 (50)
Lymphovascular invasion	<0.001		
Present (34)			19 (56)
Absent (116)			30 (26)
Tumoral grade	0.143		
G1 (5)			0
G2 (85)			32 (38)
G3 (60)			17 (28)

patients in our series were found to have positive non-SLNs by standard H&E examination (Table II).

Correlation between clinicopathologic variables and positive non-sentinel lymph nodes

Table III summarizes the results of the statistical analysis of all variables.

The results show that, among the five factors entered in the univariate analysis, three were significant predictors of non-SLN metastases: size of the metastases in the SLN, number of positive SLNs, and presence of lymphovascular invasion. Analyzing these factors one by one, we could see that 10% of group A patients (3/31), 28% of group B (19/67) and 52% of group C (27/52) presented non-SLN metastases. Patients with more than one positive SLN presented significantly (P=0.048) more axillary metastases (50%) than those with only one positive SLN (29%). Finally, 56% of patients with lymphovascular invasion presented non-SLN metastases versus 26% of those without lymphovascular invasion (P=0.001). Tumoral grade and tumoral size did not seem to have any influence on the number of patients with non-SLN metastases (P>0.05). When a multivariate logistic regression mod-



el was applied to these five significant variables, only the number of positive SLNs (odds ratio [OR]: 3.27; 95% confidence interval [95% CI]: 1.37-7.65) and the size of the metastases (OR<sub>>5</sub>: 4.14; 95% CI: 1.07-15.98; OR<sub>>5</sub>: 10.42; 95% CI: 2.67-40.69) appeared to be statistically associated with the presence of non-SLN metastases independently of lymphovascular invasion, grade and tumoral size.

**Discussion**

The radioisotopic localization of SLNs and its subsequent biopsy is known to be an accurate technique in the axillary staging of T1T2N0 breast carcinomas, offering in cases of negative SLN a safe axillary control, as well as allowing patients to be spared ALND morbidity.<sup>16</sup> In cases of positive SLNs, ALND is still recommended. What is unclear is the benefit of routine ALND in patients in whom the sole site of nodal metastases is the SLN. Published series<sup>8</sup> of SLNB revealed that in 50-60% of cases, the SLN was the only metastatic lymph node in the axilla. In the present series, 68% of SLN-positive patients had no further nodal disease in the axilla, in which case they could have been spared a completion axillary dissection to avoid its associated morbidities.

As other studies before ours,<sup>8-13, 17-27</sup> we tried to determine which factors could predict the extent of metastatic involvement of the axilla and then to accurately select the patients in whom the sole site of regional nodal metastases is the SLN from among those with other positive axillary lymph nodes.

We were able to identify these patients based on the size of the metastases in the SLN and the number of positive SLNs.

Consistent with many studies,<sup>12, 13, 17-19</sup> we found that the incidence of non-SLN metastases increases as the metastases in the SLN increases in size. This incidence was 10% of patients in whom the size of the metastases in the SLN was <2 mm, while it rose to 52% when the size of the metastases was >5 mm. Similar results have been reported elsewhere: 7-27% of patients with SLN micrometastases and 39-63% of those with SLN macrometastases were noted to have positive non-SLNs.<sup>9, 17, 19-23</sup>

As important as the size was the number of positive SLNs. In the patients in whom only one SLN was positive, the incidence of non-SLNs metastases was 30%. However, if more than one SLN was found

to be positive, the incidence of non-SLN metastases increased significantly to 50%. Similar findings were reported by Chu *et al.*, Wong *et al.* and Goyal *et al.*<sup>20, 24, 25</sup> The explanation for these results may be that patients with a greater number of positive SLNs may have a greater lymphatic burden and, may therefore, be more likely to have additional positive nodes in the axilla.

Another factor the univariate analysis found to be associated with non-SLN metastases in was lymphovascular invasion. Fifty-six percent of patients who presented lymphovascular invasion had residual axillary involvement, compared with 26% of those without lymphovascular invasion. Turner *et al.*, Hwang *et al.*, Viale *et al.* and Abdessalam *et al.*<sup>11, 13, 17, 26</sup> also demonstrated that lymphovascular invasion was significantly associated with positive non-SLNs by both univariate and multivariate analysis. In our series, however, the significance of lymphovascular invasion was lost in the multivariate analysis.

In contrast with some studies<sup>17, 25, 27</sup> in which the univariate analysis indicated a significantly higher likelihood of additional metastases in patients with grade 2 or 3 tumors (P<0.005), while tumor grade did not retain any significant association in the multivariate analysis, in our study grade did not show significant association with axillary nodal involvement (P=0.143) in the univariate analysis.

Although almost all studies that have tried to determine which factors could predict the extent of metastatic involvement of the axilla have shown similar results, which appear to reflect a general concordance that tumor size is the most important predictor of additional positive nodes, our data did not confirm this. Results similar to ours were obtained by Abdessalam *et al.*,<sup>26</sup> and Fleming *et al.*<sup>18</sup> The first group concluded that in the studies that did not use SLN data, size was a significant factor if it predicted a single positive node, while it may not always prove to be significant after the axilla is already "positive". The second group concluded that tumoral size may be significant in predicting SLN positivity but characteristics of the SLN itself, such as tumor volume, may then come into play in predicting axillary node involvement.

Our study results could be due to the homogeneity of the tumor characteristics in this group of patients. Considering that all tumors were T1, and T2 <3 cm in patients with low risk factors, the probability of finding significant differences was very low.

Conclusions

In this group of patients, the probability of finding metastases in other axillary lymph nodes was statistically related to the size of the SLN metastases and the number of positive SLNs, independently of lymphovascular invasion, grade and tumoral size. Following on this conclusion, patients with invasive breast carcinoma and positive SLNB could be stratified into subgroups at significantly different risk for further axillary involvement according to the size of SLN metastases and the number of positive SLNs. Patients with metastases in the SLN  $\geq 2$  mm, and/or those with more than 1 positive SLN, should be considered candidates for ALND.

References

1. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15: 2345-50.
2. Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer J Sci Am* 1997;3:336-40.
3. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, Van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998;186:275-83.
4. Beechey-Newman N. Sentinel node biopsy: a revolution in the surgical management of breast cancer? *Cancer Treat Rev* 1998;24:185-203.
5. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C *et al*. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.
6. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Iuini A, Zurrada S *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.
7. Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999;189:183-94.
8. Hung WK, Chi-Mui Chan M, Mak KL, Chong SF, Lau Y, Ho CM *et al*. Non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with metastatic sentinel nodes. *J Surg* 2005;75:27-31.
9. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, Susnik B, Leung DY, Borgen PI *et al*. Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 2001;8:145-9.
10. Reynolds C, Misk R, Donohue JH, Grant CS, Farley DR, Callans LS *et al*. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol* 1999;17:1720-6.
11. Turner RR, Chu KU, Qi K, Botnick LE, Hansen NM, Glass EC *et al*. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000;89:574-81.
12. Cserni G. Sentinel lymph node biopsy based prediction of further breast cancer metastases in the axilla. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:532-8.
13. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt K, Mirza N, Ames FC, Feig B *et al*. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;98:2307-15.
14. Pernas S, Urruticoechea A, Benítez A, Bajen MT, Pisa A, Pla MJ *et al*. Is axillary dissection necessary for breast cancer patients with micrometastases in the sentinel lymph node? 5th European Breast Cancer Conference, Nice, March 2006.
15. Bajen MT, Benítez A, Mora J, Ricart Y, Ferran N, Guirao S *et al*. Subnormal reinjection: a method to increase surgical detection of the sentinel node in breast cancer without increasing the false-negative rate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:338-43.
16. Domènech A, Benítez A, Bajen MT, Pla MJ, Gil M, Martín-Comín J. Patients with breast cancer and negative sentinel lymph node biopsy without additional axillary lymph node dissection: a follow-up study up to 5 years. *Oncology* 2007;72:27-32.
17. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua M, Valentini S, Galimberti V *et al*. Predicting the risk of additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005;241:319-25.
18. Fleming FJ, Kavanagh D, Crotty TB, Quinn CM, McDermott EW, O'Higgins N *et al*. Factors affecting metastases to non-sentinel lymph nodes in breast cancer. *J Clin Pathol* 2004;57:73-6.
19. Wada N, Imoto S, Yamauchi C, Hasebe T, Ochiai A. Predictors of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes of breast cancer patients with positive sentinel lymph node. *EJSO* 2006;32:29-33.
20. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Sentinel node metastasis in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel node metastasis. *Ann Surg Oncol* 1999;6:756-61.
21. Kamath VJ, Giuliano R, Dautway EL, Cantor A, Berman C, Ku NN *et al*. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. *Arch Surg* 2001;136:688-92.
22. Rahusen FD, Torrengra H, Van Diest PJ, Pijpers R, Van der Wall E, Licht J *et al*. Predictive factors for metastatic involvement of non-sentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001;136:1059-63.
23. Nos C, Harding-MacKean C, Freneaux P, Trie A, Falcou MC, Sastre-Garau X *et al*. Prediction of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes when the sentinel node in a woman with breast cancer contains metastases. *Br J Surg* 2003;90:1354-60.
24. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Woo C *et al*. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. *Arch Surg* 2001;136:563-8.
25. Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, Mansel RE. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:1731-7.
26. Abdessalam SF, Zervos EE, Prasad M, Farrar WB, Yee LD, Walker MJ *et al*. Predictors of positive axillary lymph nodes after sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:316-20.
27. Tan LGL, Tan YY, Heng D, Chan MY. Predictors of axillary lymph node metastases in women with early breast cancer in Singapore. *Singapore Med J* 2005;46:693.

**Resumen:**

Se encontraron tres factores con significancia estadística que podrían predecir la presencia de metástasis en otros ganglios de la LDNA:

- ✓ El tamaño de la metástasis en el ganglio centinela
- ✓ El número de ganglios centinela positivos
- ✓ La presencia de permeación vascular

Tras aplicar el análisis multivariante, únicamente el número de ganglios centinela positivos y el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela resultaron estar estadísticamente asociados con la presencia de metástasis en otros ganglios de la LDNA.

### **3. Patrón de drenaje linfático en el carcinoma de mama y necesidad de abordar los ganglios centinela de la cadena mamaria interna**

Trabajo: “Ganglio centinela en el carcinoma de mama. ¿Es siempre necesaria la extirpación del ganglio centinela de la cadena mamaria interna?”. (“Removal of the internal mammary sentinel node in breast cancer”. Nucl Med Commun 2009;30(12):962-70.)

## Original article

**Removal of the internal mammary sentinel node in breast cancer**

Anna Domènech-Vilardell<sup>a</sup>, María T. Bajén<sup>a</sup>, Ana M. Benítez<sup>a</sup>, Yvonne Ricart<sup>a</sup>, Jaume Mora<sup>a</sup>, Laura Rodríguez-Bel<sup>a</sup>, Amparo García-Tejedor<sup>b</sup>, Josefina Climent<sup>c</sup>, Anna López-Ojeda<sup>d</sup>, Ander Urruticoechea<sup>e</sup> and Josep Martín-Comín<sup>a</sup>

**Objective** The aim of the study was to determine the evolution of patients with internal mammary chain (IMC) drainage whether the IMC-sentinel lymph node (IMC-SLN) was biopsied or not, as well as to determine the clinical implications of the biopsy of the IMC-SLN (IMC-SLNB) in patients with breast cancer and IMC drainage in the lymphoscintigraphy.

**Methods** Eighty-two out of 914 patients included in a prospective database of sentinel node (9%) showed IMC drainage and were included in the study. Two groups were established depending on the IMC-SLN removal: group A (IMC-SLN were removed): 44 patients, mean age 48.8 years, mean follow-up, 35.8 months. Group B (IMC-SLN were not removed): 38 patients, mean age 54.5 years, mean follow-up, 33.5 months. Kaplan–Meier plots were used to determine the overall survival rates.

**Results** Group A: four patients showed only IMC drainage, six patients presented positive IMC-SLN, nodal staging changed in five patients, treatment changed in two patients and tumour node metastasis stage grouping changed in three patients. All patients are currently disease-free.

Group B: two patients showed only IMC drainage, axillary-SLN were positive in 12 patients, one patient presented

nodal axillary and breast recurrence as well as distant disease and one patient presented multiorgan disease. This last patient died. The overall survival rates were very similar in both the groups.

**Conclusion** IMC-SLNB improves nodal staging in breast cancer but has little impact on adjuvant treatment. However, it should be performed to obtain results, which will determine in the future whether it improves survival rates or not. *Nucl Med Commun* 30:962–970 © 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

*Nuclear Medicine Communications* 2009, 30:962–970

**Keywords:** breast cancer, internal mammary chain, lymphoscintigraphy, sentinel lymph node

Departments of <sup>a</sup>Nuclear Medicine, <sup>b</sup>Gynaecology, <sup>c</sup>Pathology, <sup>d</sup>Plastic Surgery University Hospital of Bellvitge-IDIBELL and <sup>e</sup>Department of Oncology, Institut Català d'Oncologia-IDIBELL, Barcelona, Spain

Correspondence to Anna Domènech-Vilardell, MD, Department of Nuclear Medicine, University Hospital of Bellvitge-IDIBELL, Feixa Llarga s/n 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain  
Tel: +34 93 2607620; fax: +34 93 2607516;  
e-mail: 38369adv@gmail.com

Received 19 May 2009 Revised 7 July 2009  
Accepted 9 July 2009

**Introduction**

It is well known that sentinel lymph node biopsy (SLNB) offers accurate staging information in patients affected by breast cancer, as well as decreasing the postoperative morbidity. The SLN is the first node receiving lymphatic drainage from the tumour, and it is considered to be the first node affected by metastases. The predominant pathway of breast lymphatic drainage is to the lymph nodes of the axilla, and the demonstration of metastatic disease in these nodes is the most important predictor of increased mortality risk in early-stage breast cancer [1]. Even if extra-axillary lymph nodes can receive lymphatic drainage from the breast, their removal has always been a subject for discussion.

Internal mammary chain (IMC) is the most important site of drainage outside of the axilla in breast cancer

patients [2–5]. IMC nodal metastases are reported to be present in 18–33% (mean 23.4%) of patients with breast cancer, mostly concomitant with axillary metastases. Metastases exclusively situated in the IMC occur in 2–11% of patients [6]. The presence of metastases in the SLN of the IMC (IMC-SLN) is associated with a prognosis similar to that of patients with axillary nodal metastases. As reflected in the most recent American Joint Committee on Cancer Nodal Staging [7], the presence of metastases to both axillary and IMC nodes portends a worse prognosis than involvement of either basin alone. In addition, SLNB of the IMC (IMC-SLNB) can also have therapeutic impact as the removal of these nodes provides a greater degree of staging accuracy [8], which can be used as a guide either for the administration of systemic adjuvant treatment or for direct radiotherapy of the IMC. Based on this fact, some groups have already

included radiotherapy of the IMC in their protocols when these SLNs are positive [9–11]. It has to be considered as well that metastases in the IMC-SLNs that are left untreated can lead to loco-regional recurrences.

Despite these considerations, IMC nodal status has not been routinely assessed in the staging of early breast cancer. This is most likely because IMC metastases in the absence of axillary nodal metastases are relatively uncommon, and because IMC nodal dissection is associated with significant technical difficulty and morbidity.

The aim of this study was to determine the evolution of patients with IMC drainage whether the IMC-SLN was biopsied or not, as well as the clinical implications of the IMC-SLNB in early breast cancer patients in whom the presurgical lymphoscintigraphy showed IMC lymphatic drainage.

## Materials and methods

### Patients

This is a retrospective analysis of 914 patients with invasive breast cancer included in a prospective sentinel node database of the Department of Nuclear Medicine of the University Hospital of Bellvitge, who underwent conservative surgery and SLNB from January 2000 to April 2006. Clinical staging was T1 or T2 (<3 cm) invasive breast cancer and axilla was in all cases clinically negative on palpation and axillary ultrasonography. Patients with T2 tumours smaller than 3 cm were included in the study if they presented low risk factors like positive hormonal receptors, Ki 67% smaller than 25%, grade 1 or 2. In 9% of the cases (82 patients) the presurgical lymphoscintigraphy showed IMC lymphatic drainage. These were the patients included in the study.

Two groups of patients were established depending on whether the IMC-SLNs had been removed or not. Group A was constituted by 44 patients (54%), mean age 48.8 years (range: 29–69 years), in whom the SLNB of the IMC had been performed. Group B was constituted by 38 patients (46%), mean age 54.5 years (range: 29–84 years), to whom the SLNB of the IMC had not been performed either because of associated high morbidity (old age, associated comorbidity), presence of unfavourable tumour characteristics or failure in harvesting the IMC-SLNs mostly because of insufficient radioactivity uptake or subcostal location of the SLNs.

### Lymphoscintigraphy

#### Radiotracer injection

About 55–120 MBq of  $^{99m}\text{Tc}$  albumin-nanocolloid in a volume of 1 ml was injected peritumourally in palpable lesions (lymphoscintigraphy performed on the day before the surgery) and 37 MBq in nonpalpable (lymphoscintigraphy performed on the same day of the surgery).

Nonpalpable lesions received less administered activity because they were operated on the same day of the injection. Tracer was administered by palpation in palpable lesions and under sonographic or mammographic guidance in nonpalpable lesions at two to four injection sites.

### Imaging

Two hours post injection of the tracer, scintigraphic acquisitions were carried out using a single-head  $\gamma$  camera equipped with a parallel hole, low energy and high-resolution collimator.

Anterior, lateral and, if necessary, anterior–oblique views, were obtained with the patient lying supine, arms in 90° abduction. A flat  $^{57}\text{Co}$  source was used to outline the body contour.

The images were obtained with an acquisition time of 300 s/image. A double symmetric acquisition window centred on the 140 keV of  $^{99m}\text{Tc}$  (10%) and on the 122 keV of  $^{57}\text{Co}$  (5%) peak was used. Images were stored in a 256 × 256 matrix and processed by dedicated computers.

The areas of SLN activity were located with a pointed  $^{57}\text{Co}$  source and marked with indelible ink on the patient's skin.

From December 2004, on patients in whom lymphoscintigraphy was negative, subdermal reinjection of the tracer was performed immediately after the peritumoural examination was found to be negative, in the quadrant of the tumour lesion (in the skin above the tumour) at a single injection site, as it has been proven that this procedure increases the SLN detection rate without increasing the false-negative rate [12].

### Surgery

The patients were referred to the operating room within 18–24 h after the radiotracer injection in patients with palpable lesions. In nonpalpable tumours, surgery was performed 4–6 h post injection. In these patients, tracer administration was done under ultrasonographic guidance and following needle-wire placement. To avoid patient discomfort, the whole procedure was done on the same day as surgery.

The surgical procedure consisted of first performing tumourectomy followed by the SLN identification using a  $\gamma$ -detecting probe (Europrobe; Eurorad SA, Strasbourg, France). All nodes with a count rate higher than 10% of the node with maximal activity were labelled as SLNs. Dissection was continued until the background count of the axilla was less than 10% of the hottest SLN.

After the detection and biopsy of the SLNs, an intraoperative examination of the nodes was performed.

Complete axillary lymph node dissection (ALND) was achieved during the same surgery if the pathologist reported one or more positive SLNs, and in a later surgery if the SLN was found to be positive for metastases in the delayed examination.

In the cases in which extra-axillary regions were examined as well, the IMC-SLNbs were performed either through the same incision for tumoural resection when the tumours were located in inner quadrants, or through a small separate intercostal incision based on the location indicated by the  $\gamma$ -detecting probe.

According to our hospital protocol, in cases of positivity of the IMC-SLN and no surgical detection in the axilla, an ALND was performed. In contrast, when a negative IMC-SLN was found and there was no surgical detection in the axilla, the IMC-SLN was considered to be the sole SLN and no ALND was performed.

**Histopathological examination of the sentinel lymph nodes**

The histopathological analysis of the SLNs consisted of the intraoperative examination: SLNs were bisected along the major axis, followed by cytological imprinting and Diff Quick stain (QCA SA, Amposta, Spain); delayed evaluation: serial sectioning of the whole node with haematoxylin/eosin staining and immunohistochemistry analysis with anti-CAM 5.2 cytokeratin. In the cases of extra-axillary SLNs, only the delayed evaluation was performed.

**Examination of nonsentinel lymph nodes**

The non-SLNs from the ALND were examined by haematoxylin/eosin staining alone.

**Statistical analyses**

The following factors were analysed: lymphatic drainage pattern (axillary, IMC or mixed), the histopathological state of the SLNs of the axilla and/or the IMC, the contribution of axillary and IMC-SLNs histology to modify pN staging and adjuvant treatment, the rate of lymph node loco regional recurrence and the presence of distant disease.

Kaplan–Meier plots were used in both the groups to determine the overall survival rates.

**Adjuvant therapy**

After the surgery, patients were treated with adjuvant hormonal therapy and/or chemotherapy based on age, oestrogen receptor status, and primary tumour characteristics. All patients treated by breast conservative therapy underwent breast adjuvant radiation therapy too, but none received radiotherapy of the IMC.

**Follow-up**

Group A patients had follow-up assessments ranging from 11 to 75 months (0.9–6.2 years), the median follow-up time being 35.8 months (3 years). Group B patients had follow-up assessments ranging from 6 to 88 months (0.5–7.3 years), the median follow-up time being 33.5 months (2.8 years). The assessments took place at 4 monthly intervals in the first 3 years after the primary treatment, twice a year for two more years and, after that, annually. In low-risk patients, the follow-up assessments took place at 6 monthly intervals the first 3 years after the primary treatment and, after that, annually. In the case of recurrence or abnormal mammography additional assessments were performed.

**Results**

In the group of patients analysed, the surgical detection rate of the SLNs from January 2000 to April 2006 was 95.6%.

**Table 1 Clinico-pathological characteristics and lymphatic drainage pattern in group A (n=44)**

Characteristics	N	%
<b>Tumoural localization</b>		
OO	13	30
IQ	18	41
UQU	7	16
LQU	5	11
Central	1	2
<b>Tumoural classification</b>		
T1	33	75
T2	11	25
<b>Tumoural grade</b>		
G1	6	14
G2	24	54
G3	14	32
<b>Tumoural palpation</b>		
Yes	23	52
No	21	48
<b>Tumoural histology</b>		
Ductal carcinoma	40	91
Infiltrating lobular carcinoma	4	9
<b>Age<sup>a</sup></b>		
Premenopausal	34	77
Postmenopausal	10	23
<b>Axillary drainage</b>		
No drainage	4	9
1 hot spot	20	46
>1 hot spots	20	45
<b>Number of positive axillary SLN</b>		
NSD	3	7
0	33	75
1	6	14
>1	2	4
<b>IMC drainage</b>		
1 hot spot	27	61
>1 hot spot	17	39
<b>Number of positive IMC SLNs</b>		
0	38	87
1	5	11
>1	1	2

G, grade; IQ, inner quadrant; IMC, internal mammary chain; LQU, lower quadrant union; NSD, no surgical detection; OO, outer quadrant; SLN, sentinel lymph node; UQU, upper quadrant union.  
<sup>a</sup>Premenopausal, <55 years old; Postmenopausal, ≥ 55 years old.

**Group A**

**Lymphatic drainage**

The clinico-pathological characteristics of the patients as well as their lymphatic tumoural pattern are presented in Table 1. Four out of the 44 patients (9%) presented only IMC drainage. In the other 40 patients (91%), the lymphoscintigraphy showed both axillary and IMC drainage.

**Removal and histopathological characteristics of the sentinel lymph nodes (Table 2)**

In one of the patients who presented drainage only in the IMC, a positive IMC-SLN was detected. ALND was performed on this patient afterwards, being negative for metastases. The other three patients had negative IMC-SLN. In one of them, the axillary SLNB was done, detecting a sole negative SLN. In the last two patients, there was no axillary surgical detection, and ALND was not performed because the IMC-SLN was negative for metastases.

Of the 40 patients with drainage both in the axilla and in the IMC, six (15%) presented positive axillary SLNs, three (7.5%) presented positive IMC-SLNs, two (5%) presented both axillary and IMC positive SLNs, and in 29 (72.5%) both axillary and IMC-SLNs were negative. Only four out of the eight patients with positive axillary SLNs, had ALND performed on them, the histopathological examination being negative for metastases in all cases. The remaining four patients did not undergo ALND, either because they showed micrometastases or isolated tumour cells while the haematoxylin/eosin staining was negative for metastases, or, because they were elderly patients (> 70 years old) with associated morbidity. Our centre has not performed ALND in patients with SLN micrometastases or isolated tumour cells since September 2001. Pernas *et al.* [13] showed in a multidisciplinary study in 2006, that there are no recurrences in these patients after a 4-year follow-up.

No complications were seen in any of the IMC-SLNs procedures, in particular pneumothorax or bleeding complications needing drainage or reoperation.

All six patients who had positive IMC-SLN, 83% of whom were premenopausal, had T1 tumours, most of them palpable (83%) and without peritumoural vascular invasion

(67%). In 66% of the cases, tumours were in inner quadrants. All the patients had positive hormonal receptors. In 83% of them the Ki-67 proliferative index was lower than 25 and in 67% of them there was no HER2/neu over expression. All these results are shown in Table 3.

**Staging and treatment changes (Table 4)**

According to the most recent American Joint Committee on Cancer Nodal Staging [7], changes in nodal staging were seen in five patients but the clinical management was changed in only two of them. One of them had

**Table 3 Characteristics of patients with IMC metastases compared with negative IMC patients**

Characteristics	Positive IMC (%)	Negative IMC (%)
<b>Tumoural localization</b>		
OQ	0 (0)	13 (34)
IQ	4 (66)	14 (37)
UQU	1 (17)	6 (16)
LQU	1 (17)	4 (10)
Central	0 (0)	1 (3)
<b>Tumoural classification</b>		
T1	6 (100)	27 (71)
T2	0 (0)	11 (29)
T3	0 (0)	0 (0)
<b>Tumoural grade</b>		
G1	0 (0)	6 (16)
G2	3 (50)	21 (55)
G3	3 (50)	11 (29)
<b>Tumoural palpation</b>		
Yes	5 (83)	18 (47)
No	1 (17)	20 (53)
<b>Peritumoural vascular invasion</b>		
Yes	2 (33)	0 (0)
No	4 (67)	0 (0)
<b>Age*</b>		
Premenopausal	5 (83)	31 (76)
Postmenopausal	1 (11)	9 (24)
<b>Hormonal receptor status</b>		
Positive	6 (100)	34 (89)
Negative	0 (0)	4 (11)
<b>Ag Ki 67 &gt;25%</b>		
Yes	1 (17)	8 (21)
No	5 (83)	30 (79)
<b>HER2</b>		
Positive	2 (33)	6 (16)
Negative	4 (67)	32 (84)
<b>Axillary drainage</b>		
Yes	5 (83)	35 (92)
No	1 (17)	3 (8)
<b>Positive axillary SLN</b>		
Yes	2 (33)	7 (18)
No	4 (67)	31 (82)

IQ, inner quadrant; IMC, internal mammary chain; LQU, lower quadrant union; OQ, outer quadrant; UQU, upper quadrant union.

\*Premenopausal, < 55 years old; Postmenopausal, ≥ 55 years old.

**Table 2 Histopathological analysis group A (n=44)**

		+Axillary SLN		- Axillary SLN	NSD axilla	N
		HE+	IHQ+			
+IMC-SLN	HE+	1	0	2	1 (negative-ALND)	6
	IHQ+	0	1	1	0	
-IMC-SLN		4	2	30	2	38
			8	33	3	44

ALND, axillary lymph node dissection; +Axillary SLN, positive axillary sentinel lymph node; - Axillary SLN, negative axillary sentinel lymph node; HE +, positive haematoxylin/eosin staining; IHQ +, positive immunohistochemistry; + IMC-SLN, positive internal mammary chain sentinel lymph node; -IMC-SLN, negative internal mammary chain sentinel lymph node; NSD, no surgical detection.



**Table 4** Changes in nodal staging, TNM stage grouping and adjuvant treatment in five out of 83 patients

Initial staging	Nodal staging after IMC removal	TNM stage grouping after IMC removal	Treatment	Treatment changes	Number
pT1c pN0 (I)	pN1b	IIA	CT HT	No	1
pT1c pN0 (I)	pN1b	IIA	RT to the breast CT HT	No	1
pT1c pN0 (IIA)	pN1mic	IIA	RT to the breast HT	CT	1
pT1b pN0 (I)	pN0 (i+)	I	RT to the breast HT	CT	1
pT1c pN1a (I)	pN1c	IIA	RT over the breast CT HT	No	1

CT, chemotherapy; HT, hormonal therapy; IMC, internal mammary chain; RT, radiotherapy; TNM, tumour node metastasis.

negative axilla and positive IMC-SLN and changed from a pN0 state to a pNmic state. She had to receive adjuvant chemotherapy. The other patient had negative axilla and positive IMC-SLN as well and changed from a pN0 state to a pN0 (i+) state. This patient also had to receive adjuvant chemotherapy.

Chemotherapy was not planned before the SLNB was performed for either of the two patients because of their favourable tumoural characteristics [pT1c, grade 2 (G2), negative peritumoural vascular invasion (-PV), no HER2 over expression, Ki-67 smaller than 25% and pT1b, G2, -PV, no HER2 over expression and Ki-67 smaller than 25% respectively]. This proportion reflects 4.5% of the patients from whom IMC-SLNs were removed.

Two patients, whose only positive node was the SLN of the IMC, changed from a pN0 state to a pN1b state but adjuvant systemic therapy had already been indicated due to unfavourable tumour characteristics (pT1c, G3, +PV, HER2 over expression and Ki-67 higher than 25% in one of them). In the last patient, the nodal state changed from a pN1a state to a pN1c state but not the follow up treatment because adjuvant systemic therapy had already been indicated due to concomitant axillary SLN metastases.

In one patient neither the stage nor the treatment changed. This patient had one positive axillary SLN and two positive IMC-SLNs, the three of them showing isolated tumoural cells [pN0 (i+)]. She received chemotherapy because of her tumoural characteristics (pT1b, G3, +PV).

Three out of the six patients with positive IMC-SLN (50%) showed changes in their Stage grouping, all three changing from a Stage I to a Stage IIA.

**Follow-up**

After a median follow-up of 35.8 months, all the patients were still alive and neither loco-regional recurrences nor distant metastases were seen. The 5-year overall survival rate according to the Kaplan–Meier method was 100%.

**GROUP B**

**Lymphatic drainage**

The clinico-pathological characteristics of the patients as well as their lymphatic tumoural pattern are recorded in Table 5. Two out of the 38 patients (5%) presented only IMC drainage. In the other 36 patients (95%), the lymphoscintigraphy showed both axillary and IMC drainage.

**Removal and histopathological characteristics of the SLNs (Table 6)**

On one of the two patients who presented unique IMC drainage, axillary SLNB was performed and a negative SLN was detected. In the other patient there was no surgical detection in the axilla, and no ALND was performed because of the old age of the patient.

**Table 5** Clinico-pathological characteristics and lymphatic drainage pattern in group B (n=38)

Characteristics	N	%
<b>Tumoural localization</b>		
OO	13	34
IO	15	39
UQU	8	21
LQU	1	3
Central	1	3
<b>Tumoural classification</b>		
T1	32	84
T2	6	16
<b>Tumoural grade</b>		
G1	2	5
G2	20	53
G3	15	39
G4	1	3
<b>Tumoural palpation</b>		
Yes	20	53
No	18	47
<b>Tumoural histology</b>		
Ductal carcinoma	35	92
Infiltrating lobular carcinoma	3	8
<b>Age<sup>a</sup></b>		
Premenopausal	19	50
Postmenopausal	19	50
<b>Axillary drainage</b>		
No drainage	2	5
1 hot spot	21	55
>1 hot spots	15	40
<b>Number of positive axillary SLNs</b>		
NSD	3	8
0	22	58
1	12	31
>1	1	3
<b>IMC drainage</b>		
1 hot spot	25	66
>1 hot spots	13	34

G, grade; IO, inner quadrant; IMC, internal mammary chain; NSD, no surgical detection; LQU, lower quadrant union; OO, outer quadrant; SLN, sentinel lymph node; UQU, upper quadrant union.

<sup>a</sup>Premenopausal, <55 years old; Postmenopausal, ≥ 55 years old.

**Table 6** Histopathological analysis group B (n=38)

	Number of patients
Axillary SLN	
NSD	3
Positive	
HE +	10
IHQ +	2
Negative	23

HE+, positive haematoxylin/eosin staining; IHQ+, positive immunohistochemistry; NSD, no surgical detection; SLN, sentinel lymph node.

Out of the 36 patients with both axillary and IMC drainage, 22 had negative axillary SLN and 12 had positive axillary SLN. The remaining two patients did not have surgical detection of the axilla and ALND was performed on both cases, being positive for metastases in one of them.

Only five out of the 12 patients with positive axillary SLN had ALND performed on them. Only one patient showed metastatic nodal disease. In the remaining seven patients, ALND was not performed, either because the histopathological analysis reported micrometastases or isolated tumour cells, or, because of old age.

**Follow-up**

After a median follow-up of 33.5 months, two (5%) patients developed loco-regional recurrence and distant metastases. The first patient was an 82-year-old woman who was diagnosed with a pT1bN1mic (nodal micrometastases) breast cancer. She was treated with chemotherapy after the breast conservative surgery and SLNB and presented local recurrence and nodal axillary recurrence 13 months after the surgery. She was treated with mastectomy and chemotherapy and developed bone and liver metastases a year later. Nowadays she is lost to follow-up. The second patient was a 43-year-old woman to whom the SLNB of the IMC was not performed because she presented unfavourable tumour characteristics (G3, Ki-67: 60% and negative hormonal receptors). She was diagnosed with a pT1cN0 (without evidence of nodal metastases) breast cancer and was treated with radiotherapy and chemotherapy after the breast conservative surgery and SLNB. She showed multiple metastases in bone, lungs, liver, kidneys, uterus, and brain 2 years later and died 2 months after the metastases diagnosis. The 5-year overall survival rate according to the Kaplan–Meier method was 97.4%.

**General population**

Considering the entire population of 914 patients, there was a 9% (82 out of 914) chance of having drainage to the IMC. Furthermore, considering that both groups had similar number of patients, there was also a 0.8% (eight out of 914) chance of having disease isolated to the IMC. Therefore, about one out of 120 patients with breast cancer could have metastases in the IMC while showing a negative axilla.

**Discussion**

ALND is the standard practice for primary surgical treatment when the SLN is involved with tumour in breast cancer patients in early stages. It is an accurate technique in the axillary staging, offering in the cases of negative sentinel node a safe axillary control after a 4.1-year follow-up [14], and permits individual planning of adjuvant therapy strategies. However, due to limited experience, the removal of SLNs in the IMC is not routinely performed.

In the group of patients studied, 82 out of 914 patients (9%) showed drainage to the IMC. Even if peritumoural injection of the tracer was used, which is considered to be one of the techniques associated with a higher visualization rate of SLNs in the IMC [15,16], this percentage is lower than the results obtained in other studies (Table 7) [6,15,17–22,24–31]. However, there are large variations in this rate (2–52%) mostly due to different injection sites and techniques, and the volume and type of radiopharmaceutical used [15].

IMC-SLNB is not an easy procedure. It may increase morbidity as compared with axillary SLNB [9,19,21] and some experience is needed. In our experience, 44 out of 82 patients with IMC drainage in the preoperative lymphoscintigraphy (53%) had at least one IMC-SLN successfully removed. This removal rate is a bit lower than the results reported by other groups (50–100%, Table 7) and could be due to the fact that the period studied was the beginning of the implementation of the SLNB technique at our centre and the benefits of the histological analysis of the IMC-SLN were doubtful. Only the IMC-SLN which could be easily removed and those which would probably lead to a change in the treatment were removed. Nevertheless, contrary to other studies, we did not have any complications during the surgery [6,9,18–20,22,25,26,31]. Considering this, SLNB of the IMC is nowadays routinely attempted at our centre in patients without associated morbidity.

It has been shown that the presence of axillary node metastases and the number of axillary nodes involved, are related to the frequency of metastases in the IMC [8,9,32,33]. In accordance with other results (Table 7), we found metastases in the SLNs of the IMC in six out of 44 patients (14%), but contrary to the results reported by other authors [6], only three of them (50%) had axillary metastases as well. These percentages reflect the importance of doing the preoperative lymphoscintigraphy. If the lymphoscintigraphy had not been performed, drainage to the IMC would not have been detected and the IMC-SLNs would not have been biopsied, with the consequent understaging of the patients.

Tumour staging has been shown to be influenced by sampling the IMC lymph nodes [21]. Veronesi *et al.* [8]

**Table 7 Results of sentinel lymph node biopsies of the internal mammary chain in the literature**

Authors	Year	Patients	IMC on lymphoscintigraphy (%)	IMC-SLNB (%)	+ IMC (%)	+ IMC - Axilla (%)	Nodal staging changes (%)	Treatment changes (%)
Winchester <i>et al.</i> [17]	1999	180	20 (11)	20 (100)	3 (15)	0 (0)	NR	NR
Noguchi <i>et al.</i> [18]	2000	41	5 (12)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NR
Jonhson <i>et al.</i> [19]	2000	80	10 (12)	10 (100)	3 (30)	0 (0)	0 (0)	NR
Dupont <i>et al.</i> [20]	2001	1470	36 (2)	36 (100)	5 (14)	3 (60)	5 (14)	NR
Van der Ent <i>et al.</i> [6]	2001	256	65 (25)	41 (63)	11 (27)	3 (27)	11 (27)	11 (27)
Galimberti <i>et al.</i> [21]	2002	182	94 (52)	160	14 (9)	4 (29)	14 (9)	14 (9)
Paganelli <i>et al.</i> [15]	2002	400	63 (16)	59 (94)	5 (8)	2 (40)	5 (8)	5 (8)
Estourgie <i>et al.</i> [22]	2003	691	150 (22)	130 (87)	22 (17)	9 (41)	22 (17)	38 (29)
Lawson <i>et al.</i> [23]	2004	175	10 (6)	6 (60)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Farrús <i>et al.</i> [9]	2004	225	20 (9)	14 (70)	2 (14)	0 (0)	2 (14)	2 (14)
Goyal <i>et al.</i> [24]	2005	1139	120 (11)	60 (50)	8 (13)	5 (63)	8 (13)	4 (7)
Paredes <i>et al.</i> [25]	2005	391	55 (14)	32 (58)	5 (16)	1 (20)	5 (16)	1 (3)
Hong <i>et al.</i> [26]	2005	979	138 (14)	138 (100)	25 (18)	6 (24)	25 (18)	25 (18)
Carcoforo <i>et al.</i> [27]	2006	741	107 (14)	65 (61)	10 (15)	9 (90)	10 (15)	9 (90)
Madsen <i>et al.</i> [28]	2007	506	109 (22)	85 (78)	20 (24)	4 (20)	20 (24)	17 (20)
Avisar <i>et al.</i> [29]	2008	1008	196 (19)	139 (71)	31 (22)	9 (29)	9 (6)	4 (3)
Heuts <i>et al.</i> [30]	2009	34	34 (100)	31 (91)	7 (23)	2 (29)	7 (23)	4 (13)
Bourre <i>et al.</i> [31]	2009	622	174 (28)	161 (93)	18 (11)	7 (39)	7 (4)	6 (4)
Our series	2009	914	83 (9)	44 (53)	6 (14)	3 (50)	5 (11)	2 (5)

IMC, internal mammary chain; NR, nonregistered; SLNB, sentinel lymph node biopsies.

demonstrated in a 10-year follow-up study that patients with isolated IMC metastases had prognosis equivalent to those of patients with isolated axillary metastases. In accordance with the latest version (sixth edition) of the International Union Against Cancer Staging Classification [34], five patients (11%) changed their nodal staging. In one patient nodal staging changed from pN1a (metastases in one to three axillary lymph nodes) to pN1c (metastases in one to three axillary lymph nodes and in internal mammary nodes, with microscopic disease detected by SLN dissection). More importantly, nodal staging changed from pN0 (no regional lymph node metastases histologically) to pN1b (metastases in IMC nodes with microscopic disease detected by SLN dissection but not clinically apparent) in two cases, to pN1mic (micro-metastases) in one case, and to pN0 (i+) (isolated tumoural cells) in one more case. Only the patients in whom the nodal staging changed from pN0 to pN1mic and from pN0 to pN0 (i+), respectively, had adjuvant systemic therapy added. In the rest, it had already been indicated either because of concomitant axillary SLN metastases or because of unfavourable tumour characteristics. Indeed, only in two patients (2.4%) out of the 82 studied, or 4.5% of the 44 patients from whom SLNs of the IMC were removed, the therapeutic strategy was changed. But IMC-SLNB was a safe procedure and considering the high incidence of breast cancer, this limited improvement may have an impact on many patients.

These results suggest that it may be insufficient to rely on axillary staging alone to guide the selection of adjuvant systemic therapy and that additional staging procedures, such as IMC-SLNB, are required to determine the patients who should receive a specific tailored therapy [35].

As mentioned before, changes in nodal staging were seen in five out of the 44 patients from whom the IMC-SLNs

were removed but the tumour node metastasis (TNM) stage grouping varied in only three patients (6.8%) in whom the clinical management was not changed. Conversely, in two out of 44 patients (4.5%), the TNM stage grouping did not change while the therapeutic strategy varied.

Regarding radiotherapy, whether IMC irradiation when positive SLNs in the chain is beneficial or not, is still controversial. No benefit is available from randomized trials [36,37] that compare the accuracy of IMC irradiation, and there are few reports on the efficacy of radiation for pathologic-positive IMC in breast cancer patients. In general, there is an increase in loco-regional failures without IMC radiation [38,39] but with no impact in overall survival. In contrast, Veronesi *et al.* [11] showed considerable survival differences when comparing series where patients with positive IMC-SLNs did not receive radiotherapy and their last series, where patients received radiotherapy of the IMC. They consider that, as the complete surgical dissection of the IMC-SLNs is not easy, radiotherapy is a logical option, which is also more effective than the surgery because it encompasses a wider area of tissues to be sterilized.

Otherwise, as radiotherapy of the IMC carries a potential increased morbidity, the appropriate identification of patients who may benefit from adjuvant radiotherapy is essential. Only in patients with tumour-positive IMC nodes, radiotherapy may be offered [40]; therefore, IMC-SLNB allows the selection of those patients who will most likely benefit from additional regional therapy to these nodes and then improve regional tumour control [9,10,33].

In our series, no patient received radiotherapy of the IMC because, as already said, during the period of

implementation of the SLNB technique in our centre, the removal of the IMC-SLN as well as the IMC irradiation was still doubtful. In any case, only three out of six patients (50%) could have been irradiated. These patients were those with macrometastases in the IMC while the other three had micrometastases and irradiation is not performed in these cases. All six patients had a good evolution and are currently free of disease.

After a median follow-up of 3 years, neither breast cancer recurrences nor distant metastases were visualized in group A patients, whereas in group B, distant metastases appeared in one patient, and another patient presented breast and nodal axillary recurrence as well as distant metastases.

As for survival, the overall survival rates in the two groups were very similar as the 5-year overall survival in group A was 100% while the overall survival in group B was 97.4% (one death occurred in the patient with multiple metastases and negative axilla).

**Conclusion**

In our series, changes in nodal staging were seen in five out of the 44 patients from whom the IMC-SLNs were removed (11%) but the TNM stage grouping varied in only the three patients (6.8%) in whom the clinical management was not changed. Conversely, in two out of 44 patients (4.5%) the TNM stage grouping did not change while the therapeutic strategy varied.

These results show the importance of doing the pre-operative lymphoscintigraphy, which allows IMC drainage to be visualized.

Comparing the two groups of patients, no recurrences were seen in the group in which the IMC-SLNs were removed, whereas two patients in the group in which the IMC-SLNs were not removed presented breast and nodal recurrence as well as distant metastases. As for survival, the overall survival rates in the two groups were very similar.

The currently available evidence is insufficient to allow IMC-SLNB to become established as a standard procedure; however, it should be performed to determine in the future whether the changes in the chemotherapeutic regimens will improve the survival rates in this high-risk subgroup of breast cancer patients or not.

**References**

1 Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; **124**:966-978.

2 Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, Malouf D, Ramsey-Steward G, Niesche FW, et al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 1995; **36**:1775-1780.

3 Hultborn KA, Larsson LG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to the axillary and paraaxillary lymph nodes, studied with the aid of colloidal AU198. *Acta Radiol* 1955; **43**:52-64.

4 Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Br J Surg* 1959; **46**:574-582.

5 Vendrell-Torné E, Setoain-Quinquer J, Domènech-Torné FM. Study of normal mammary lymphatic drainage using radioactive isotopes. *J Nucl Med* 1972; **13**:801-805.

6 Van der Ent FWC, Kengen RAM, Van der Pol HAG, Povel JA, Stroeken HJ, Hoofwijk AG. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2001; **234**:79-84.

7 Singletary SE, Allred C, Ashley P, Basset LW, Berry D, Bland KL, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; **20**:3628-3636.

8 Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Greco M, Galluzzo D, et al. Risk of internal mammary lymph nodes metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 1983; **198**:681-684.

9 Farrús B, Vidal-Sicart S, Velasco M, Zanón G, Fernández P, Muñoz M, et al. Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; **60**:715-721.

10 Freedman GM, Fowble BL, Nicolau N, Sigurdson ER, Torosian MH, Boraas MC, et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **46**:805-814.

11 Veronesi U, Arnone P, Veronesi P, Galimberti V, Luini A, Rotmensz N, et al. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series. *Ann Oncol* 2008; **19**:1553-1560.

12 Bajen MT, Benitez A, Mora J, Ricart Y, Ferran N, Guirao S, et al. Subdermal reinjection: a method to increase surgical detection of the sentinel node in breast cancer without increasing the false-negative rate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; **33**:338-343.

13 Pernas S, Urruticoechea A, Pisa A, Benitez A, Bajen MT, Pla MJ, et al. Is axillary dissection necessary for breast cancer patients with micrometastases in the sentinel lymph node? 5th European Breast Cancer Conference, Nice, March 2006.

14 Domènech A, Benitez A, Bajen MT, Pla MJ, Gil M, Martin-Comin J. Patients with breast cancer and negative sentinel lymph node biopsy without additional axillary lymph node dissection: a follow-up study of up to 5 years. *Oncology* 2007; **72**:27-32.

15 Paganelli G, Galimberti V, Trifiró G, Travaini L, De Cicco C, Mazzaro G, et al. Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 2002; **46**:138-144.

16 Shen P, Glass EC, DiFronzo LA, Giuliano AE. Dermal versus intraparenchymal lymphoscintigraphy of the breast. *Ann Surg Oncol* 2001; **8**:241-248.

17 Winchester DJ, Sener SF, Winchester DP, Perlman RM, Goldschmidt RA, Motykie G, et al. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: experience with 180 consecutive patients: efficacy of filtered technetium 99m sulphur colloid with overnight migration time. *J Am Coll Surg* 1999; **188**:597-603.

18 Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K. Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000; **73**:75-80.

19 Johnson N, Soot L, Nelson J, Franzini D, Veal H, Gruner S, et al. Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer. *Am J Surg* 2000; **179**:386-388.

20 Dupont EL, Salud CJ, Peltz ES, Nguyen K, Whitehead GF, Ku NN, et al. Clinical relevance of internal mammary node mapping as a guide to radiation therapy. *Am J Surg* 2001; **182**:321-324.

21 Galimberti V, Veronesi P, Arnone P, De Cicco C, Renne G, Intra M, et al. Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2002; **9**:924-928.

22 Estourgie SH, Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés-Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BBR. Should the hunt for internal mammary chain sentinel nodes begin? An evaluation of 150 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2003; **10**:935-941.

23 Lawson LL, Sandler M, Martin W, Beauchamp D, Kelley MC. Preoperative lymphoscintigraphy and internal mammary sentinel lymph node biopsy do not enhance the accuracy of lymphatic mapping for breast cancer. *Am Surg* 2004; **70**:1050-1055.

24 Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, ALMANAC Trialists Group. Clinical relevance of internal mammary node drainage in sentinel node biopsy for breast cancer. Abstract 519:2005 ASCO Annual Meeting at: <http://www.asco.org>

970 Nuclear Medicine Communications 2009, Vol 30 No 12

- 25 Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanón G, Pahisa J, Fernández PL, Velasco M, *et al.* Clinical relevance of sentinel lymph nodes in internal mammary chain in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; **32**:1283–1287.
- 26 Hong J, Chog E, Soni N, Carmalt H, Gillet D, Spillane AJ. Extra-axillary sentinel node biopsy in the management of early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; **31**:942–948.
- 27 Carcoforo P, Sortini D, Feggi L, Feo CV, Soliani G, Panareo S, *et al.* Clinical and therapeutic importance of sentinel node biopsy of the internal mammary chain in patients with breast cancer: a single-center study with long-term follow-up. *Ann Surg Oncol* 2006; **13**:1338–1343.
- 28 Madsen E, Gobardhan PD, Bongers V, Albrechts M, Burgmans JPI, Hooge PD, *et al.* The impact on post-surgical treatment of sentinel lymph node biopsy of internal mammary lymph nodes in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; **14**:1486–1492.
- 29 Avisar E, Molina MA, Scarlata M, Moffat FL. Internal mammary sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2008; **196**:490–494.
- 30 Heuts EM, Van der Ent FW, Von Meyenfeldt MF, Voogd AC. Internal mammary lymph drainage and sentinel node biopsy in breast cancer – A study on 1009 patients. *Eur J Surg Oncol* 2009; **35**:252–257.
- 31 Bourre JC, Payan R, Collomb D, Gallazzini-Crepin C, Calizzano A, Desrues MD, *et al.* Can the sentinel lymph node technique affect decisions to offer internal mammary chain irradiation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; **36**:758–764.
- 32 Cserni G, Szekeres JP. Internal mammary lymph nodes and sentinel node biopsy in breast cancer. *Surg Oncol* 2001; **10**:25–33.
- 33 Allweis TM, Badriyyah M, Bar AD, Cohen T, Freund HR. Current controversies in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast* 2003; **12**:163–171.
- 34 Sobin LH, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. 6th ed. International Union Against Cancer; 2002.
- 35 Colleoni M, Zahied D, Gelber RD, Holmberg SB, Mattsson JE, Rudenstan CM, *et al.* Site of primary tumor has a prognostic role in operable breast cancer: the international breast cancer study group experience. *J Clin Oncol* 2005; **23**:1390–1400.
- 36 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; **347**:1227–1232.
- 37 Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. *J Clin Oncol* 1996; **14**:1558–1564.
- 38 Donegan WL. The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer. *Cancer* 1977; **39**:533–538.
- 39 Yamashita T, Hurokawa M, Sekiguchi K, Kobayashi M, Tanaka E, Uki A, *et al.* Efficacy of loco-regional lymph nodes irradiation after mastectomy for breast cancer with biopsy proven parasternal lymph node metastases. A randomized study (Abstr). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; **36**:S277.
- 40 Benamor M, Nos C, Fréneaux P, Clough KB. Impact of internal mammary sentinel node imaging in breast cancer. *Clin Nucl Med* 2002; **28**:375–378.

**Resumen:**

- ✓ En tres pacientes el abordaje de los ganglios centinela de la cadena mamaria interna cambió el estadio TNM y no cambió el tratamiento sistémico adyuvante. Contrariamente, en dos pacientes en las que sí cambió el tratamiento, el estadio TNM no se modificó.
- ✓ En el grupo en que se abordó la cadena mamaria interna, después de un tiempo medio de seguimiento de 35.8 meses, todas las pacientes seguían vivas y no se observaron ni recurrencias loco-regionales ni metástasis a distancia.
- ✓ En el grupo en que no se abordó la cadena mamaria interna, después de un tiempo medio de seguimiento de 33.5 meses, dos pacientes desarrollaron recidiva tumoral mamaria (una de ellas junto con recidiva ganglionar axilar) y dos pacientes desarrollaron metástasis a distancia. La tasa de supervivencia global en este grupo fue del 97.4%.

## DISCUSIÓN

El propósito de esta tesis doctoral ha sido tratar de dar respuesta a una serie de cuestiones que se plantean en el manejo asistencial de las pacientes con carcinoma de mama en estadios precoces y sometidas a la BSGC.

La LDNA en pacientes con carcinoma de mama tiene dos objetivos básicos: ofrecer una precisa estadificación tumoral y mejorar el control regional de la enfermedad. En la actualidad, la BSGC en la mayoría de centros ha sustituido a la disección axilar en la práctica clínica, ya que es tan precisa como la LDNA. Este hecho ha sido demostrado en muchos estudios, los cuales han mostrado que con la BSGC el estado ganglionar axilar podría predecirse con precisión en el 95-100% de las pacientes con carcinoma de mama en estadios precoces (Krag DN, 1993; Reitsamer R, 2003; Veronesi U, 2005).

La técnica de la BSGC tiene el potencial de identificar aquellas pacientes que no se van a beneficiar de la LDNA y, por tanto, se puede evitar la morbilidad que conlleva. Es decir, las pacientes con BSGC negativa (Roumen RM, 2001; Chung M, 2002; Rouzier R, 2002; Reitsamer R, 2003; Kokke MC, 2005; Sanjuán A, 2005; Snoj M, 2005).

Ambos métodos, la BSGC y la LDNA, muestran una tasa de falsos negativos similar, sobre el 5% (Miltenburg DM, 1999; Krag DN, 1993; Torrenge H, 2004). La posibilidad de hallar falsos negativos hace necesaria la evaluación de los resultados tras un largo tiempo de seguimiento, especialmente de los eventos relacionados con recurrencias y mortalidad.

En nuestro estudio *“Patients with breast cancer and negative sentinel lymph node biopsy without additional axillary lymph node dissection. A follow-up study up to 5 years”* (Oncology 2007;72(1-2):27-32) no encontramos recurrencias, así pues, la tasa de falsos negativos fue del 0%, resultado de gran impacto puesto que una

infraestadificación de las pacientes puede cambiar radicalmente el diseño del tratamiento adyuvante, que reciben en función de las características del tumor primario, la presencia de metástasis ganglionares y el número de ganglios afectados. Asimismo, un resultado falso negativo de la BSGC puede conllevar un crecimiento progresivo de la metástasis ganglionar infradiagnosticada, que será muy difícil de tratar (Wright FC, 2003; Zavagno G, 2005).

Con los resultados obtenidos pudimos concluir que la BSGC es una técnica precisa en la estadificación de los carcinomas de mama T1T2N0 menores de tres centímetros, ofreciendo en los casos de ganglio centinela negativo un control axilar seguro después de un tiempo medio de seguimiento de 4.1 años.

En un estudio reciente, Kiluk et al (Kiluk JV, 2009) estudiaron 1528 pacientes con carcinoma de mama y BSGC negativa a los que no se les realizó LDNA. Después de un tiempo medio de seguimiento de 63 meses, 4 casos (0.26%) presentaron recidivas axilares, 54 casos (3.53%) presentaron recidivas locales y 24 casos (1.57%) presentaron metástasis a distancia. Los autores concluyeron, de forma similar a nuestro estudio, que la BSGC es una alternativa eficaz y segura a la LDNA en la detección de metástasis ganglionares en pacientes con carcinoma invasivo de mama.

La LDNA sigue siendo la práctica habitual en los casos de BSGC positiva. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en el 50 al 65% (Hung WK, 2005) de los casos el único ganglio afectado por el tumor es el ganglio centinela. Es en estas situaciones cuando el beneficio de llevar a cabo la LDNA puede ser cuestionado. Si los pacientes en los que el único ganglio metastásico es el centinela pudieran ser seleccionados de forma precisa entre los pacientes con ganglios centinela positivos, podría en estos pacientes evitarse la LDNA. Este fue el objetivo de nuestro segundo trabajo *“What are the preoperative factors that can determine the presence of metastases in other axillary*



*nodes in breast cancer when the sentinel node is positive?*”(Q J Nucl Med Mol Imaging 2009;53(4):422-7), en el que determinamos los factores independientes que predicen la extensión metastásica en la axila.

Para ello se estudiaron cinco factores: el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela, el número de ganglios centinela positivos, la presencia de invasión vascular peritumoral, el tamaño tumoral y el grado tumoral. A todos ellos se les aplicó un análisis univariante, siendo únicamente el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela, el número de ganglios centinela positivos y la presencia de invasión vascular peritumoral los factores significativos a la hora de predecir la afectación metastásica de ganglios no centinela. No obstante, al aplicar un modelo de regresión logística multivariante, y coincidiendo con numerosos estudios (Cserni G, 2001; Hwang RF, 2003; Viale G, 2005; Fleming FJ, 2004; Wada N, 2006), encontramos que la incidencia de metástasis en ganglios no centinela se incrementa significativamente a medida que el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela aumenta. Esta incidencia fue del 10% en los casos en los que el tamaño de la metástasis era menor de 2 mm, mientras que se incrementó al 52% cuando el tamaño de la metástasis era superior a 5 mm.

Igual de importante que el tamaño es el número de ganglios centinela positivos. En los pacientes con un solo ganglio centinela positivo la incidencia de metástasis en los ganglios no centinela fue significativamente inferior que en los pacientes en los que se halló más de un ganglio centinela positivo (30% versus 50%). Chu et al., Wong et al. y Goyal et al registraron hallazgos similares (Chu KU, 1999; Wong SL, 2001; Goyal A, 2004).

En este trabajo concluimos que las pacientes con carcinoma infiltrante de mama y BSGC positiva podrían estratificarse en subgrupos según el riesgo de presentar metástasis en otros ganglios de la axila, en función del tamaño de la metástasis en el

ganglio centinela y del número de ganglios centinela positivos. En este sentido han surgido una serie de modelos que intentan predecir el estado de los ganglios linfáticos no centinela en pacientes con carcinoma de mama y ganglios centinela positivos. De entre todos ellos, el nomograma del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, que analiza el tamaño tumoral, el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela y el porcentaje de ganglios centinela positivos sobre el total de ganglios centinela, así como el Tenon score, que analiza la histología tumoral, la invasión vascular, la multifocalidad, el estado de los receptores hormonales y el número de ganglios centinela positivos y negativos, parecen ser superiores al resto de métodos estudiados (Coutant C, 2009).

De todos modos, para confirmar todos estos resultados habría que realizar estudios que analizaran a largo plazo la evolución de las pacientes a las que no se les ha realizado LDNA por ser, supuestamente, el ganglio centinela el único ganglio metastásico. De esta manera, en el caso de no observarse recurrencias axilares después de un tiempo de seguimiento suficientemente largo, podríamos aceptar la estratificación de las pacientes en subgrupos según el riesgo de presentar metástasis en otros ganglios de la axila.

A pesar de que la BSGC sea una técnica consolidada en la estadificación axilar de las pacientes con carcinoma invasivo de mama en estadios precoces, dicha técnica está todavía sujeta a debate en los casos en los que el ganglio centinela se localiza en la cadena mamaria interna. Este es el lugar más importante de drenaje fuera de la axila en pacientes con carcinoma de mama (Hultborn KA, 1955; Turner-Warwick RT, 1959; Vendrell-Torné E, 1972; Uren RF, 1995) y la afectación metastásica de sus ganglios ocurre en el 18-33% de los casos. Por este motivo, la BSGC de la cadena mamaria interna proporciona un mayor grado de precisión en la estadificación de estas pacientes, hecho que, según algunos autores, tiene un gran impacto terapéutico (Veronesi U, 1983). A pesar de todo ello, el abordaje ganglionar de la cadena mamaria interna sigue

sin realizarse de forma rutinaria para la estadificación del carcinoma de mama en estadios precoces. En nuestro trabajo “*Removal of the internal mammary sentinel node in breast cancer*” (Nucl Med Commun 2009;30:962-970) valoramos la necesidad de abordar dichos ganglios.

De forma similar a otros estudios, encontramos metástasis en seis (cuatro por tinción de hematoxilina/eosina positiva y dos por inmunohistoquímica positiva) de los 44 pacientes a los que se extirpó algún ganglio centinela de la cadena mamaria interna, dos de ellos presentando, a su vez, metástasis en ganglios centinela axilares. Estos hallazgos muestran la importancia de la BSGC de la cadena mamaria interna, ya que en los casos de biopsia positiva se podría ofrecer tratamiento radioterápico sobre la región y, de este modo, incrementar el control regional del tumor. Veronesi et al (Veronesi U, 2008) hallaron diferencias considerables en cuanto a la supervivencia cuando compararon series de pacientes que no habían recibido radioterapia sobre la cadena mamaria interna y series que sí habían recibido. Por lo tanto, la BSGC de la cadena mamaria interna permite seleccionar a los pacientes que van a beneficiarse de terapia regional adicional sobre estos ganglios y, por lo tanto, mejorar el control regional del tumor.

Por otro lado, el abordaje quirúrgico de estos ganglios conlleva un incremento en la precisión de la estadificación ganglionar de las pacientes. En nuestro estudio, teniendo en cuenta la versión más actual en aquel momento (6ª edición) del International Union Against Cancer Staging Classification (Sobin LH, 2002), la estadificación ganglionar (N) cambió en cinco pacientes (11%). No obstante, únicamente en tres de estas cinco pacientes el abordaje de los ganglios centinela de la cadena mamaria interna cambió el estadio TNM puesto que en las otras dos la metástasis del ganglio centinela fue micrometástasis y células tumorales aisladas, respectivamente. Sorprendentemente, sólo se modificó el tratamiento en las dos pacientes (4.5%) en las que el estadio TNM no

cambió y el tratamiento no se modificó en ninguna de las tres en las que sí cambió el estadio, puesto que en ellas el tratamiento sistémico adyuvante ya estaba indicado, ya sea por presentar metástasis ganglionares axilares concomitantes o por presentar características tumorales poco favorables.

En cuanto a la supervivencia, la tasa de supervivencia global fue similar en el grupo de pacientes en el que el ganglio centinela de la cadena mamaria interna fue abordado y en el grupo en el que no se abordó.

Todos estos resultados nos llevaron a concluir que, a pesar de que los resultados obtenidos no son suficientes para permitir afirmar que la BSGC de la cadena mamaria interna tendría que convertirse en el procedimiento estándar, debería realizarse en todos los casos que fuera posible, de cara a obtener resultados que en un futuro permitan determinar si este procedimiento incrementa las tasas de supervivencia o no.

En una revisión reciente, Hindié et al (Hindié E, 2011) analizan 6 estudios con un total de 3.876 pacientes en los que la BSGC de la cadena mamaria interna fue realizada con éxito en el 81.3% de los pacientes que presentaban drenaje en dicha cadena. En los casos en los que la cadena mamaria interna fue abordada, la biopsia fue positiva en el 17.2% de los casos. Por otro lado, en pacientes con BSGC axilar negativa, la BSGC de la cadena mamaria interna fue positiva en el 7.8% de los pacientes, mientras que fue positiva en el 41% de los pacientes con BSGC axilar positiva. Los autores concluyeron que el alto riesgo de presentar metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna cuando la axila es positiva y presentan drenaje linfático en la cadena mamaria interna, permite obviar la BSGC de la cadena mamaria interna y proceder directamente a la irradiación de dicha cadena.

No obstante, hay que tener en cuenta que el TNM actual contempla la BSGC de la cadena mamaria interna, por lo que hasta que otros estudios no demuestren lo contrario, hay que realizar la BSGC de la cadena mamaria interna siempre que sea posible.

Asimismo, los hallazgos obtenidos en nuestro estudio reflejaron la importancia del uso de la linfogammagrafía pre-quirúrgica, cuyo valor ha sido ampliamente discutido, debido a que alarga la realización de la técnica y puede retrasar el inicio de la cirugía.

Fuera de ser esencial para marcar la proyección del ganglio centinela en la piel, la imagen ayuda tanto a precisar el número de ganglios centinela, distinguiendo entre los de drenaje primario y secundario, como a identificar ganglios centinela en localizaciones extraaxilares. De igual modo, es de gran utilidad para detectar linfogammagrafías negativas y así proceder a la reinyección subdérmica de radiocoloide. Esta fue estudiada por el grupo de Bellvitge en 2006 (Bajén MT, 2006), que concluyeron que la reinyección subdérmica en pacientes con carcinoma de mama cuando la linfogammagrafía era negativa incrementa la detección quirúrgica, sin aumentar la tasa de falsos negativos. Por un lado analizaron, dentro de un mismo grupo de pacientes en los cuales la linfogammagrafía fue negativa, las variaciones en la tasa de detección quirúrgica según si se había realizado reinyección subdérmica o no. Observaron un incremento de la tasa de detección quirúrgica, siendo del 54.8% en los pacientes en los que únicamente se había realizado la inyección peritumoral y aumentando al 65.2% en los pacientes en los que se realizó una reinyección subdérmica. Por otro lado compararon, en dos grupos de pacientes, las diferencias entre la inyección subdérmica y la peritumoral y hallaron una tasa de falsos negativos superior en el grupo de pacientes a los que sólo se les realizó inyección peritumoral respecto al grupo de pacientes a los que sólo se les realizó inyección subdérmica (13.6% vs 0%). Los

resultados de este estudio demostraron que la reinyección subdérmica incrementa la detección quirúrgica sin aumentar la tasa de falsos negativos.

En EEUU diversos grupos no utilizan la imagen para obtener un “mapa” del drenaje linfático. De hecho, entre el gran número de estudios realizados sobre la BSGC en el carcinoma de mama, únicamente un tercio aproximadamente incluye el uso de la linfogammagrafía prequirúrgica (Nieweg OE, 1999).

Este hecho se evidenció en el estudio multicéntrico conducido por Kelly McMasters y publicado en el año 2000 en el *Annals of Surgery* (McMasters KM, 2000). En dicho estudio se incluyeron 805 pacientes de 99 cirujanos de diferentes instituciones y se establecieron dos grupos, en función de si se les realizaba la linfogammagrafía prequirúrgica o no. Los resultados que obtuvieron indicaron que la linfogammagrafía prequirúrgica no mejora la habilidad para identificar ganglios centinela axilares en el carcinoma de mama. Cuando la linfogammagrafía fue negativa, un ganglio centinela axilar fue identificado en el 78% de los pacientes durante la cirugía. La linfogammagrafía no se asoció con una mejoría ni en la tasa de detección quirúrgica (la tasa de detección fue del 89.1% en el grupo de pacientes a los que se les realizó la linfogammagrafía y del 92.1% en el grupo de pacientes a los que no se les realizó) ni en la tasa de falsos negativos. De hecho, la tasa de falsos negativos fue superior en el grupo de pacientes a los que se les realizó la linfogammagrafía (8.7% versus 1.6%).

No obstante, aceptaron que la linfogammagrafía prequirúrgica sí es útil en los casos en los que se quiere identificar todas las cadenas de drenaje (axilar, supraclavicular, mamaria interna u otras). En dichos casos la linfogammagrafía es imprescindible.

El grupo británico que conduce el estudio ALMANAC publicó en 2005 un trabajo con 823 pacientes respecto a la idoneidad o no de realizar la linfogammagrafía previa a la cirugía para localizar el ganglio centinela (Goyal A, 2005). En este trabajo, a pesar de

que se mejoró el porcentaje de identificación del ganglio centinela en el grupo con linfogammagrafía previa (98% frente a 90%), concluyeron que, teniendo en cuenta que en los EEUU únicamente el 16.8% de los cirujanos abordan los ganglios centinela de la cadena mamaria interna (Noguchi M, 2002), la linfogammagrafía puede no ser necesaria en todos los casos, debido básicamente al tiempo y al coste. Los autores consideran que una linfogammagrafía negativa no debería ser un indicador de detección quirúrgica fallida o exitosa, puesto que, aun en estas situaciones, se identifican los ganglios centinela en la mayoría de los pacientes (90%).

A la misma conclusión llegaron Chagpar et al. (Chagpar AB, 2005) el mismo año, cuando en una serie más elevada, de 4.131 pacientes, obtuvieron una tasa de detección quirúrgica del 94.1% en el grupo de pacientes con linfogammagrafía previa y del 93.9% en el grupo de pacientes a los que no se les realizó.

En un estudio más reciente, publicado por Mathew et al. (Mathew MA, 2009), se obtuvo una tasa de detección quirúrgica del ganglio centinela del 99% sin tener conocimiento previo de los hallazgos gammagráficos, hecho que demostró que en la mayoría de pacientes la linfogammagrafía pre-quirúrgica no fue necesaria para realizar con éxito la BSGC. Tras conocer los hallazgos de la linfogammagrafía, se volvió a rastrear la axila para confirmar la detección quirúrgica y únicamente en el 3% de los pacientes se encontraron nuevos ganglios centinela. Estos hallazgos sugirieron que la linfogammagrafía pre-quirúrgica puede conllevar una disección axilar más extensa.

En general, y teniendo en cuenta que el TNM actual contempla el abordaje de los ganglios centinela de la cadena mamaria interna, la no realización de la linfogammagrafía podría conllevar a una infraestadificación de las pacientes, puesto que el drenaje a la cadena mamaria interna no se detectaría y, por consiguiente, los ganglios centinela de esta cadena no se biopsiarían.

Por lo tanto, las razones para realizar la linfogammagrafía pre-quirúrgica son (Ell PJ y Gambhir SG, 2004): 1) Identificar la/las cadenas de drenaje, 2) determinar el número de ganglios centinela, 3) diferenciar estos ganglios primarios de los secundarios, 4) marcar la localización del ganglio centinela sobre la piel, y 5) determinar la necesidad de proceder a la reinyección subdérmica en caso de linfogammagrafía negativa con las inyecciones profundas.

No obstante, la linfogammagrafía planar no siempre define la localización anatómica exacta del ganglio centinela (Goyal A, 2005; Krausz Y, 2001; Valdés Olmos RA, 2000; Valdés Olmos RA, 2001). Por otro lado, el patrón de drenaje linfático puede no ser el habitual y, aunque raras veces, aun con la reinyección subdérmica, puede no verse en absoluto en las imágenes convencionales. Aquí es donde juegan un papel importante los equipos híbridos SPECT-TC, que integran información anatómica y fisiológica. Estos equipos fueron introducidos en el mapeo linfático con el objetivo de mostrar un mayor número de ganglios centinela y para localizarlos con mayor precisión que con la linfogammagrafía convencional.

De hecho, los estudios realizados hasta la fecha reflejan una mejor localización anatómica con la realización de un SPECT-TC adicional después de la linfogammagrafía convencional, con la consecuente mejoría en el manejo quirúrgico y un aumento en la detección del ganglio centinela. En el trabajo de Husarik et al. (Husarik DB, 2005) los ganglios centinela fueron detectados en linfogammagrafías convencionales en el 72-94% de los pacientes, mientras que se vieron en el 89-100% de los pacientes cuando se añadió un SPECT-TC. En el 4-14% de los casos los ganglios centinela fueron detectados exclusivamente en el estudio SPECT-TC.

Por otro lado, los trabajos de Husarik et al. y de Lerman et al. (Husarik DB, 2005; Lerman H, 2006) mencionan que los estudios SPECT-TC demostraron que algunos



depósitos vistos en la linfogammagrafía convencional y considerados ganglios centinela eran, en realidad, focos de contaminación.

Sin embargo, la introducción del SPECT-TC en la práctica asistencial se asocia a un coste extra y alarga la exploración, puesto que es adicional a la linfogammagrafía planar. Por lo tanto, debería usarse principalmente en casos dificultosos, como en los que los ganglios centinela se encuentran próximos al punto de inyección, en los que hay drenaje en la cadena mamaria interna, en la propia mama o en la región interpectoral, que son los casos en los que la SPECT-TC puede ser de gran valor por aportar una información anatómica añadida.

## CONCLUSIONES

- ✓ La localización radioguiada y BSGC se consolida como una técnica precisa en la estadificación de los carcinomas de mama T1T2N0 menores de tres centímetros, ofreciendo en los casos de ganglio centinela negativo un control axilar seguro después de 4.1 años de seguimiento.
- ✓ Dos factores estadísticamente relacionados con la presencia de metástasis en otros ganglios de la LDNA cuando el ganglio centinela axilar es positivo son el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela y el número de ganglios centinela positivos. Las pacientes con carcinoma invasivo de mama y BSGC podrían estratificarse en subgrupos con diferentes niveles de riesgo de presentar metástasis en otros ganglios de la LDNA en función de estos dos factores.
- ✓ El abordaje de los ganglios centinela de la cadena mamaria interna mejora la estadificación y el manejo terapéutico de las pacientes con carcinoma invasivo de mama. No obstante, los resultados actuales no son suficientes para establecer que la BSGC de la cadena mamaria interna sea un procedimiento imprescindible. Por todo ello, dicha biopsia debería realizarse para obtener resultados que en un futuro permitan determinar si los cambios que conlleva en el tratamiento adyuvante incrementan las tasas de supervivencia o no.

## BIBLIOGRAFÍA

Las referencias en el texto se han expresado mediante el apellido e iniciales del primer autor y el año de publicación.

En la bibliografía, las referencias citadas se han ordenado nominalmente y por orden alfabético y en el caso del mismo autor, por orden de antigüedad.

- Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:393-398.
- Bajén MT, Benítez A, Mora J, Ricart Y, Ferran N, Guirao S, et al. Subdermal reinjection: a method to increase surgical detection of the sentinel node in breast cancer without increasing the false-negative rate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:338-343.
- Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997;79:1918-1922.
- Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999;189:183-94.
- Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify the sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1997;349:1668-1669.

- Borgstein PJ, Meijer S. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;228:720-3.
- Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998;186:275-83.
- Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics 1991. *CA Cancer J Clin* 1991;41:19-36.
- Bostick PJ, Giuliano AE. Vital dyes in sentinel node localization. *Semin Nucl Med* 2000;30:18-24.
- Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
- Chagpar AB, Kehdy F, Scoggins CR, Martin RC 2nd, Carlson DJ, Laidley AL, et al. Effect of lymphoscintigraphy drainage patterns on sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Am J Surg* 2005;190:557-62.
- Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Giuliano AE. Sentinel node metastasis in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel node metastasis. *Ann Surg Oncol* 1999;6:756-761.

- Chung MA, Steinhoff MM, Cady B. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2002;184:310-314.
- Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, Pass HA, Moline S, De SK, et al. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy- a common event. *Surgery* 2001;130:439-442.
- Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol* 1984;2:1102-9.
- Clark GM. Should selection of adjuvant chemotherapy for patients with breast cancer be based on erbB-2 status? *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1320-1.
- Cochran AJ. The pathologist's role in sentinel lymph node evaluation. *Semin Nucl Med* 2000;30:11-7.
- Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, Fondrinier E, Marchal F, Guillemin F et al. Comparison of Models to Predict Nonsentinel Lymph Node Status in Breast Cancer Patients With Metastatic Sentinel Lymph Nodes: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2009;27:2800-8.

- Cox CE, Pendas S, Cox JM, Loseph E, Shons AR, Yeatman T, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227:645-653.
- Cox CE, Bass SS, Boulware D, Ku NK, Berman C, Reintgen DS. Implementation of new surgical technology: outcome measures for lymphatic mapping of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999;6:553-561.
- Cox CE, Salud C, Harrinton MA. The role of selective sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Surg Clin North Am* 2000;80:1759-1777.
- Cserni G. Sentinel lymph node biopsy-based prediction of further breast cancer metastases in the axilla. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:532-538.
- Ege GN. Internal mammary lymphoscintigraphy in breast carcinoma: a study of 1072 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2:755-761.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. En: *Breast. AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. pp 347-376.
- Eshima D, Fauconnier T, Eshima L, Thonback JR. Radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy : including dosimetry and radiation considerations. *Semin Nucl Med* 2000;30:25-32.

- Fawcett, D.W. En: Tratado de histología. Madrid: McGraw-Hill interamericana, 12ª edición; 1995. pp. 495.
- Fisher B. The surgical dilemma in the primary therapy of invasive breast cancer: a critical appraisal. *Curr Probl Surg* 1970;1-53.
- Fleming FJ, Kavanagh D, Crotty TB, Quinn CM, McDermott EW, O'Higgins N et al. Factors affecting metastases to non-sentinel lymph nodes in breast cancer. *J Clin Pathol* 2004;57:73-76.
- Ford D, Easton DF. The genetics of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995;72:805-812.
- Fraile M, Rull M, Alastrué A, Castellà E, Barnadas A. False-negative rates in sentinel-node in breast cancer. *Lancet* 1999;354:774.
- Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-50.
- Glass EC, Essner R, Giuliano AE. Sentinel node localization in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1999;29:57-68.
- Goldberg MS, Labrèche F. Occupational risk factors for female breast cancer: a review. *Occup Environ Med* 1996;53:145-56.

- Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-78.
  
- Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, Mansel RE. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:1731-1737.
  
- Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L et al. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:238–243.
  
- Greenal MJ. Cancer of the breast. En: Morris PJ, Malt R editors. *Oxford textbook of surgery, Volumen 1*. Nueva York: Oxford University Press Inc:1994;808-838.
  
- Griffin FM Jr, Griffin JA, Leider JE, Silverstein SC. Studies on the mechanism of phagocytosis I. Requirements of circumferential attachment of particle-bound ligands to specific receptors on the macrophage plasma membrane. *J Exp Med* 1975;142:1263-1282.
  
- Guyton AC. En: *Tratado de Fisiología Médica*. 9ª edición. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana de España, 1996. p. 210-213.



- Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow J, Anderson LA, Huey B et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250:1684-1689.
- Hill GJ. Historic milestones in cancer surgery. *Semin Oncol* 1979;6:409-427.
- Hindié E, Groheux D, Brenot-Rossi I, Rubello D, Moretti JL, Espié M. The sentinel node procedure in breast cancer: nuclear medicine as the starting point. *J Nucl Med* 2011;52:405-414.
- Hultborn KA, Larsson LG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to the axillary and paraesternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal Au198. *Acta Radiol* 1955;43:52-64.
- Hung WK, Chan MC, Mak KL, Chong SF, Lau Y, Ho CM, et al. Non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with metastatic sentinel nodes. *J Surg* 2005;75:27-31.
- Husarik DB, Steinert HC. Single-photon emission computed tomography for sentinel node mapping in breast cancer. *Semin Nucl Med* 2007;37:29-33.
- Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt K, Mirza N, Ames FC, Feig B, et al. Clininopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:248-54.

- Kaley RN, Heckman JT, Most M, Zager JS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy: a surgical perspective. *Semin Nucl Med* 2005;35:129-134.
  
- Kazem I, Brady LW, Croll MN, Faust DS, Wolferth CC. The paraesternal lymph- node scan as a prognostic test in breast carcinoma. *Radiology* 1969;92:617-620.
  
- Kiluk JV, Ly QP, Santillan AA, Meade T, Ramos D, Reintgen DS et al. Axillary Recurrence Rate Following Negative Sentinel Node Biopsy for Invasive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up. *Ann Surg Oncol* 2010;17:552-557.
  
- Kokke MC, Jannink I, Barneveld PC, van der Linden JC, Gelderman WA, Wissing JC et al. Incidence of axillary recurrence in 113 sentinel node negative breast cancer patients: a 3-year follow-up study. *EJSO* 2005;31:221-225.
  
- 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;2:335-340.
  
- Krag DN, Weaver DL, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg S, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Eng J Med* 1998;339:941-946.

- Krausz Y, Ikeda DM, Jadvar H, Langleben D, Birdwell R, Strauss HW. Non-visualization of sentinel lymph node in patients with breast cancer. *Nucl Med Commun* 2001;22:25–32.
- Kuerer HM, Wayne JD, Ross MI. Anaphylaxis during breast cancer lymphatic mapping. *Surgery* 2001;129:119-120.
- Lerman H, Metser U, Lievshitz G, Sperber F, Shneebaum S, Even-Sapir E. Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer: the role of SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:329–337.
- Longnecker SM, Guzzardo MM, Van Voris LP. Life-threatening anaphylaxis following subcutaneous administration of isosulfan blue 1%. *Clin Pharm* 1985;4:219-221.
- Lyew MA, Gamblin TC, Ayoud M. Systemic anaphylaxis associated with intrammary isosulfan blue injection used for sentinel node detection under general anesthesia. *Anesthesiology* 2000;93:1145-1146.
- Madden JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1965;121:1221-1230.
- Magnusson CM, Persson IR, Baron JA, Ekbohm A, Bergström R, Adami HO. The role of reproductive factors and use of oral contraceptives in the aetiology of breast cancer in women aged 50 to 74 years. *Int J Cancer* 1999;80:231-236.

- Mathew MA, Saha AK, Saleem T, Saddozai N, Hutchinson IF, Nejim A. Pre-operative lymphoscintigraphy before sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast* 2010;19:28-32.
- Mc Masters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Dirk Noyes R, et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg* 2000;231:724-731.
- Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, Brunicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999;84:138-42.
- Mink D, von Tongelen B, Villena-Heinsen C, Heiss C, Schmidt W. Breast cancer and prognostic factors. Tumor size, degree of differentiation, proliferation kinetics and expression of steroid hormone receptors. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994;15:424-436.
- Momeni R, Ariyan S. Pulse oximetry declines due to intradermal isosulfan blue dye: a controlled prospective study. *Ann Surg Oncol* 2004;11:434-437.
- Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemignani M, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002;95:385-388.

- Montoya F, Herrera C. Receptores hormonales en el cancer de mama. Influencia de la edad, estado hormonal y antecedentes obstétricos. Clínica e investigación en Ginecología y Obstetricia 1989;16:291-295.
- Moreno A, Román JM, Ruiz J, González A, Delgado R, Cabrera MN, et al. Controversias en la biopsia del ganglio centinela de la mama. Rev Oncol 2004;6:122-9.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Store FK et al. Technical details of intraoperative Lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992;127:392-399.
- Nieweg OE, Jansen L, Valdés Olmos RA, Rutgers JT, Peterse JL, Hoefnagel KA et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Eur J Nucl Med 1999;26:S11-6.
- Nieweg OE, Estourgie SH and Valdés Olmos RA. En: Ell PJ, Gambhir editors. Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. Michigan: Churchill Livingstone; 2004. pp. 253.
- Noguchi M. Unresolved Issues in Internal Mammary Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer. Breast Cancer 2002;9:91-94.
- Orr RK, Hoehn JL, Col NF. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer: practical considerations. Arch Surg 1999;134:764-767.

- Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M, Prisco G, Calza P, Luini A, et al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 1998;42:49-53.
- Paradelo C, Fraile M, Ferrándiz C, Alastrué A, Bigatà X. La linfogammagrafia en el estudio de los patrones de drenaje linfático en los pacientes con melanoma. *Med Clin* 1999;113:281-284.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publication. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1997;858-859.
- Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948;2:7-13.
- Pinder SE, Wencyk P, Sibbering DM, Bell JA, Elston CW, Nicholson R, et al. Assessment of the new proliferation marker MIB1 in breast carcinoma using image analysis: associations with other prognostic factors and survival. *Br J Cancer* 1995;71:146-149.
- Quintela A, González-Crespo L, Cabrera A, Riezu J, Troitiño E, Arce E, et al. Estudio comparativo entre dos técnicas de disección axilar en el tratamiento del cáncer de mama. *Cir Esp* 2000;68:523-528.

- Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Menzel C, Cimpoca W, Rettenbacher L. Sentinel lymph node biopsy alone without axillary lymph node dissection – follow up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2003;29 221-223.
- Roumen RM, Geuskens LM, Valkenburg JG. In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:347-351.
- Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 2001;88: 1639-43.
- Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, Falcou MC, Asselain B, Vincent-Salomon A et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol* 2002;20:1034-10.
- Sabiston D, Lyerly H. En: *Textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice*. 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Saunders, 1997.
- Sadiq TS, Burns WW 3rd, Taber DJ, Darritz L, Olilla DW. Blue urticaria: a previously unreported adverse event associated with isosulfan blue. *Arch Surg* 2001;136:1433-1435.

- Sanjuán A, Vidal-Sicart S, Zanón G, Pahisa J, Velasco M, Fernández PL et al. Clinical axillary recurrence after sentinel node biopsy in breast cancer: a follow-up study of 220 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:932-936.
- Shen P, Shen P, Glass EC, DiFronzo LA, Giuliano AE. Dermal Versus Intraparenchymal Lymphoscintigraphy of the Breast. *Ann Surg Oncol*. 2001 Apr;8(3):241-8.
- Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, Coldburn WJ, Gamagami P. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: is it indicated? *Cancer* 1994;73:664-667.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77:2267-2674.
- Snoj M, Bracko M, Zagar I. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node. *Croat Med J* 2005;46:377-381.
- Sobin LH, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th Edition. International union against cancer; 2002.
- Strand SE, Bergqvist L. Radiolabeled colloids and macromolecules in the lymphatic system. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1989;6:211-238.



- Tanis PJ, Valdés-Olmos RA, Muller SH, Nieweg OE. Lymphatic mapping in patients with breast carcinoma: reproducibility of lymphoscintigraphic results. *Radiology* 2003;228:546-551.
- Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2005;189:236-239.
- Torrença H, Fabry H, van der Sijp J, van Diest PJ, Pijpers R, Meijer S. Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis. *J Surg Oncol* 2004;88:4-8.
- Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Br J Surg* 1959;46:574-582.
- Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, Malouf D, Ramsey-Stewart G, Niesche FW, et al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 1995;36:1775-1780.
- Valdés Olmos RA, Jansen L, Muller SH, Hoefnagel CA, Nieweg O. Aportación de la Medicina Nuclear al estudio del drenaje linfático y la identificación del ganglio centinela en oncología. *Rev Esp Med Nucl* 1999;18:111-121.

- Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Jansen L, Rutgers EJT, Borger J et al. Lymphoscintigraphy in oncology: a rediscovered challenge (review). *Eur J Nucl Med* 1999;26:S2-S10.
- Valdés-Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers EJ et al. Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection for sentinel node identification. *J Nucl Med* 2000;41:1500–1506.
- Valdés Olmos RA, Tanis PJ, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers EJ et al. Improved sentinel node visualization in breast cancer by optimizing the colloid particle concentration and tracer dosage. *Nucl Med Commun* 2001; 22:579–586.
- van der Ent FW, Kengen RA, van del Pol HA, Hoofwijk AG. Sentinel node biopsy in 70 unselected patients with breast cancer: increased feasibility by using 10 mCi radiocolloid in combination with a blue dye tracer. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:24-9.
- Vaquero Pérez MA, Pérez Robledo JP, Rodríguez Montes JA, Granado de la Fuente A, García-Sancho Martín L. Cirugía conservadora del cáncer de mama. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. *Cir Esp* 1998;64:531-535.
- Vázquez A, Piera C. Coloides en linfogammagrafía: aplicación al ganglio centinela. *Rev Esp Med Nucl* 1999;18:457-464.

- Vendrell-Torné E, Setoain-Quinquer J, Domènech-Torné FM. Study of normal mammary lymphatic drainage using radioactive isotopes. *J Nucl Med* 1972;13:801-805.
- Vera DR, Wisner ER, Stadalnik RC. Sentinel node imaging via a nonparticulate receptor-binding radiotracer. *J Nucl Med* 1997;38:530-535.
- Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Greco M, Galluzzo D, et al. Risk of internal mammary lymph nodes metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 1983;198:681-4.
- Veronesi U. The sentinel node and breast cancer. *Br J Surg* 1999;86: 1-2.
- Veronesi U, Galimberti V, Zurrida S, Pigatto F, Veronesi P, Robertson C, et al. Sentinel node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37:454-458.
- Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005;41:231-237.
- Veronesi U, Arnone P, Veronesi P, Galimberti V, Luini A, Rotmensz N, et al. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series. *Ann Oncol* 2008;19:1553-60.

- Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua M, Valentini S, Galimberti V, et al. Predicting the risk of additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005;241:319-325.
- Wada N, Imoto S, Yamauchi C, Hasebe T, Ochiai A. Predictors of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes of breast cancer patients with positive sentinel lymph node. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:29-33.
- Waddington WA, Keshtgar MR, Taylor I, Lakhani SR, Short MD, EII PJ. Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2000;27:377-391.
- Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, Broadwater G, Peterson B, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer* 1998;83:1362-1368.
- Weiss L, Gibert H, Ballon SC. En: *Lymphatic system metastasis*. Boston: GK Hall; 1980. p. 308-317.
- Wilhelm AJ, Mijnhout GS, Franssen EJ. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph node detection - an overview. *Eur J Nucl Med* 1999;26:S36-S42.

- Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Woo C, et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. *Arch Surg* 2001;136:563-568.
  
- Wright FC, Law CH, Last L, Khalifa M, Arnaout A, Naseer Z, et al. Lymph node retrieval and assessment in stage II colorectal cancer: a population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:903-9.
  
- Zafrani B, Leroyer A, Fourquet A, Laurent M, Trophilme D, Validire P et al. Mammographically-detected ductal in situ carcinoma of the breast analyzed with a new classification. A study of 127 cases: correlation with estrogen and progesterone receptors, p53 and c-erbB-2 proteins, and proliferative activity. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:208-14.
  
- Zavagno G, Carcoforo P, Franchini Z, Renier M, Barutta L, De Salvo GL et al. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:715-20.

# ANEXO-ÍNDICES

## 1. ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Clasificación histológica del carcinoma de mama basada en la propuesta por la OMS (1981). Página 2.

**Tabla 2.** Resumen de la clasificación TNM en el carcinoma de mama. Página 6.

**Tabla 3.** Grupos de estadificación TNM para el carcinoma de mama según la AJCC. Página 10.

**Tabla 4.** Radiotrazadores para linfogammagrafía y tamaño de las partículas. Página 30.

**Tabla 5.** Áreas de drenaje linfático visualizadas según el lugar de inyección del radiotrazador. Página 35.

## 2. ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Representación esquemática de un ganglio linfático. Página 17.

**Figura 2.** Conducto torácico y conducto linfático derecho. Página 17.

**Figura 3.** Arterias y linfáticos de las mamas. Página 20.

**Figura 4.** Representación esquemática del concepto de ganglio linfático. Página 23.

**Figura 5.** Resumen esquemático de las ventajas y limitaciones de la linfogammagrafía en función del tamaño de la partícula utilizada. Página 28.

**Figura 6.** Representación gráfica de la inyección del trazador en el cáncer de mama. Página 32.

### 3. ÍNDICE DE ABREVIACIONES

Gen **BRCA** Gen breast cancer

**OMS** Organización mundial de la salud

**CLIS** Carcinoma lobulillar in situ

**CID** Carcinoma intraductal

**CDI** Carcinoma ductal infiltrante

**cTNM** clasificación TNM clínica

**pTNM** clasificación TNM patológica

**AJCC** American joint committee on cancer

**LDNA** Linfadenectomía axilar

**BSGC** Biopsia selectiva del ganglio centinela

**mm** Milímetros

**RE** Receptores estrogénicos

**RP** Receptores de progesterona

**<sup>99m</sup>Tc** Tecnecio 99 metaestable

**IHQ** Inmunohistoquímica

**RT-PCR** Reacción en cadena de la transcriptasa/polimerasa inversa

**nm** Nanómetros

**MBq** Megabecquerels

**mCi** Milicurios

**ml** Mililitros

**<sup>57</sup>Co** Cobalto 57

**I<sub>Na</sub>** Yoduro sódico

**CdTe** Telurio de cadmio

**mSv** Milisieverts

**μSv** Microsieverts

**EEUU** Estados Unidos

**SPECT-TC** Tomografía por emisión de fotón único-Tomografía computarizada