

UNIVERSIDAD DE BARCELONA  
Departamento de Medicina

*Linfogammagrafía y biopsia del ganglio centinela  
en el carcinoma no palpable de mama*

Ana M<sup>a</sup> Benítez Segura

TESIS DOCTORAL  
L' Hospitalet de Llobregat 2004

UNIVERSIDAD DE BARCELONA  
Departamento de Medicina

*Linfogammagrafía y biopsia del ganglio centinela  
en el carcinoma no palpable de mama*

Memoria de Tesis presentada por:

**Ana M<sup>a</sup> Benítez Segura**

Para optar al grado de:

Doctor en Medicina y Cirugía

Dirección: Dr. Josep Martín-Comín

Tutoría: Dr. Ramón Pujol

L'Hospitalet de Llobregat, 2004

*¿Dices que nada se crea?  
no te importe, con el barro de  
la tierra haz una copa para  
que beba tu hermano*

A. Machado



*A David*

*A mi familia, en especial a mis padres*

## **AGRADECIMIENTOS:**

*“No es suficiente saber lo que hay que decir,  
también hay que saber cómo decirlo”.* Aristóteles

*Acabar un proyecto deseado!* . Esta ha sido la frase que me ha impulsado en 2004 a dar punto y final a este largo trabajo. En este momento es cuando soy consciente del resultado de estos tres años y medio durante los cuales muchas personas además de haberme apoyado, habéis influido de algún modo en mi formación humana y profesional. A todos vosotros, gracias.

- A todo el *equipo humano* de la *Unidad Funcional de Mama* del Hospital Universitario de Bellvitge incluidas las *pacientes* que se han beneficiado de este procedimiento a lo largo de estos años.

- A todos los amigos y compañeros del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Bellvitge donde me formé y aprendí una profesión.

- Al *Dr. D. José Martín-Comín*, Jefe Clínico del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Bellvitge, director de esta tesis y tutor de residencia durante mi estancia allí. Por tu paciencia y apoyo brindado en todo momento. Por tus sugerencias desafiantes y acertadas que contribuyeron a darle mejor forma a este proyecto. A quien desde el inicio se mostró interesado en el tema, por la confianza que siempre has puesto en este trabajo y por tu visión siempre positiva. Muchas gracias. Pep, misión cumplida!

- Al *Prof. D. Ramos Márquez*, Jefe de Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Bellvitge y Profesor Titular de Medicina de la Universidad de Medicina, por su desinteresada dedicación en la cuidadosa y crítica lectura de esta tesis y por animarme a terminar este proyecto, muchas gracias.

- A los *Dres. Yvonne Ricart Brulles y Manuel Castell Fàbrega*, Médicos adjuntos del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Bellvitge y “*padrinos isotópicos*”, por su apoyo incondicional, su experiencia y su carácter práctico, sus consejos y su ánimo constante en la elaboración de esta tesis, gracias por TODO.

- Al *Dr. Jaime Mora Salvadó*, Médico Adjunto del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Bellvitge por su compañerismo, su interés y ayuda en los momentos más numéricos de esta tesis, por la “*p*” que me has ayudado a recordar, y sobre todo por la otra *p*, de paciencia, que te caracteriza, gracias.

- A la *Dra. M<sup>a</sup> Teresa Bajén Lázaro*, Médico Adjunto del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Bellvitge, por su interés y dedicación al revisar la lectura de la tesis, su honestidad y compañerismo, muchas gracias.

- A los *Dres. Rafael Puchal Añè y Manel Roca Engronyat*, Radiofísico y Radioquímico del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Bellvitge, por la revisión parcial de esta tesis y por todo el apoyo brindado, gracias.

- A mis compañeros de residencia con los que he convivido más cercanamente: al *Dr. Alejandro Fernández León*, por todo su apoyo y ayuda prestada en la trayectoria final de esta tesis, a los *Dres. Antonio Muñoz García, Virginia Vallejos Arroyo, Montserrat Cortés Romera, M<sup>a</sup> Jesús González Soto*, y a los Radiofarmacéuticos *Carmen Díaz, Fernando Iglesias y Francisco Campos*. De todos he aprendido mucho y guardo un grato recuerdo.

- A los *residentes más jóvenes*, a todo el *personal de enfermería, auxiliar de clínica y secretaría* del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Bellvitge, por su colaboración desinteresada durante todos estos años, muchas gracias.

- Y...finalmente, a quien más debo agradecer es a mi familia. *A mis padres, a David*, mi marido, y *a mis hermanos*, gracias una vez más por vuestro apoyo, empuje y sobre todo por vuestra paciencia y por haber confiado en que este trabajo llegaría a buen puerto y que merecía la pena el esfuerzo,.....Así lo espero!. David, ahora sí que te cedo el ordenador,.....Todo tuyo!.





# ÍNDICE

---

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. CARCINOMA DE MAMA .....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Tumores malignos epiteliales .....	2
• Carcinoma lobulillar .....	2
• Carcinoma ductal .....	3
1.1.2. Valoración de la estadificación del carcinoma de mama.....	6
1.1.3. Carcinoma no palpable de mama.....	9
1.1.4. Evolución terapéutica del carcinoma de mama.....	12
1.1.5. Pronóstico .....	15
<b>1.2. SISTEMA LINFÁTICO. RECUERDO ANATÓMICO .....</b>	<b>17</b>
1.2.1. Bases anátomo-fisiológicas del sistema linfático .....	17
1.2.2. Anatomía del sistema linfático de la mama.....	18
• <i>Red linfática de la mama</i> .....	19
• <i>Vías de drenaje linfático</i> .....	19
• <i>Estaciones ganglionares</i> .....	20

<b>2.</b>	<b>ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA .....</b>	<b>23</b>
2.1.	CONCEPTO DE GANGLIO CENTINELA.	
	DESARROLLO DE LA TÉCNICA.....	23
2.2.	TÉCNICAS DE LOCALIZACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA ...	26
2.2.1.	Colorantes vitales.....	26
2.2.2.	Radiofármacos.....	27
2.2.2.1.	Comportamiento biológico de los coloides.....	28
	• <i>Propiedades físico-químicas</i> .....	28
	• <i>Factores biológicos</i> .....	29
	• <i>Factores técnicos</i> .....	30
2.2.2.2.	Radiofármaco ideal.....	30
2.2.2.3.	Radiofármacos utilizados.....	30
2.2.2.4.	Administración del radiofármaco.....	33
	• <i>Dosis</i> .....	33
	• <i>Volumen de inyección</i> .....	33
	• <i>Lugar de inyección</i> .....	34
2.3.	DETECCIÓN GAMMAGRÁFICA DEL GANGLIO CENTINELA.....	37
2.4.	SONDAS DE DETECCIÓN QUIRÚRGICA.....	38
2.5.	RADIOPROTECCIÓN.....	39
2.6.	APLICACIÓN EN EL CARCINOMA DE MAMA.....	40

<b>3. OBJETIVO</b> .....	43
3.1. PRINCIPAL .....	43
3.2. SECUNDARIOS .....	43
<b>4. MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	44
4.1. PACIENTES.....	44
4.1.1. Selección de la muestra .....	44
4.1.2. Descripción de la muestra .....	46
4.1.2.1. Pacientes con carcinoma <i>no palpable</i> de mama .....	46
4.1.2.2. Pacientes con carcinoma <i>palpable</i> de mama .....	46
4.2. LINFOGAMMAGRAFÍA.....	48
4.2.1. Radiofármaco.....	48
4.2.2. Administración del radiofármaco.....	49
4.2.3. Obtención de las imágenes.....	51
4.2.4. Interpretación del estudio gammagráfico.....	53
4.3. SONDA GAMMADETECTORA. ....	56
4.4. DETECCIÓN QUIRÚRGICA DEL GANGLIO CENTINELA.....	58
4.5. ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA.....	59
4.5.1. Estudio intraoperatorio.....	59
4.5.2. Estudio diferido.....	61
4.5.3. Estudio molecular .....	61
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	62

<b>5. RESULTADOS</b> .....	64
5.1. <i>GRUPO CARCINOMA NO PALPABLE DE MAMA</i> .....	64
5.1.1. Detecciones gammagráfica y quirúrgica y zona de drenaje linfático.....	64
5.1.2. Anatomia patologica.....	66
5.1.3. Parámetros estadísticos.....	67
5.1.4. Detecciones gammagráfica y quirúrgica, zona de drenaje linfático y parámetros estadísticos según la localización, por cuadrantes, de la lesión tumoral. ....	68
5.2. <i>GRUPO CARCINOMA PALPABLE DE MAMA</i> . ....	71
5.2.1. Detecciones gammagráfica y quirúrgica y zona de drenaje linfático.....	71
5.2.2. Anatomia patologica.....	73
5.2.3. Parámetros estadísticos.....	74
5.2.4. Detecciones gammagráfica y quirúrgica, zona de drenaje linfático y parámetros estadísticos según la localización, por cuadrantes, de la lesión tumoral .....	75
5.3. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS EN AMBOS GRUPOS.....	78
5.3.1. Edad de las pacientes.....	78
5.3.2. Detección del ganglio centinela.....	79
5.3.3. Drenaje linfático a cadena mamaria interna.....	80
5.3.4. Parámetros estadísticos.....	81
5.3.5. Parámetros de eficacia técnica en la biopsia del ganglio centinela.....	82
5.3.6. Tablas resumen.....	83

<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	84
6.1. DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA (GAMMAGRÁFICA Y QUIRÚRGICA) Y ZONA DE DRENAJE LINFÁTICO SEGÚN LA PALPACIÓN DEL TUMOR .....	85
6.2 DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA (GAMMAGRÁFICA Y QUIRÚRGICA) Y ZONA DE DRENAJE LINFÁTICO SEGÚN LA LOCALIZACIÓN, POR CUADRANTES, DE LA LESIÓN TUMORAL.....	96
6.3 PARÁMETROS ESTADÍSTICOS Y DE EFICACIA TÉCNICA EN LA BIOPSIA DEL GC EN CADA GRUPO DE PACIENTES.....	101
<b>7 CONCLUSIONES</b> .....	104
<b>8 BIBLIOGRAFÍA</b> .....	106
<b>9 ANEXO-ÍNDICES</b> .....	124
9.1. ÍNDICE DE TABLAS .....	124
9.2 ÍNDICE DE FIGURAS .....	125
9.3 ÍNDICE DE ABREVIACIONES .....	127

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. CARCINOMA DE MAMA.

El carcinoma de mama (CM) supone en el mundo occidental, la enfermedad maligna más frecuente y la que ocasiona mayores ingresos hospitalarios por cáncer en la mujer (Zanetti R, 1999). Sin embargo, el pronóstico de estas pacientes es mejor que en décadas anteriores a consecuencia de los avances en el diagnóstico precoz y en el tratamiento.

Su incidencia tiende a aumentar. En España alrededor de 15.000 mujeres son diagnosticadas cada año, si bien la forma de presentación del CM ha cambiado considerablemente en los últimos años, de modo que en la actualidad casi el 70% de los casos diagnosticados son menores de 1 cm y sin afectación axilar. Asimismo el número de carcinomas *in situ* se ha incrementado de un modo muy importante y representa ya el 20-25% de todos los tumores observados en determinados centros (Cady B, 1996 a; Hwang ES, 1999).

Los factores de riesgo predisponentes al CM 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 BRCA1 y BRCA2 (Hall JM, 1990), y factores ambientales, como la exposición a radiaciones ionizantes, electromagnéticas y a productos químicos (Goldberg MS, 1996).

La detección y el diagnóstico precoces son de crucial importancia ya que permite un tratamiento en estadios iniciales, lo que mejora la supervivencia y reduce la mortalidad (Byrne C, 1994; Kerlikowske K, 1995).

Entre los principales factores pronósticos<sup>1</sup> en el CM cabe resaltar: la presencia o no de receptores hormonales de estrógeno y progesterona, el tamaño tumoral y el estado ganglionar axilar. Este último es uno de los factores pronósticos más importantes, debido a que se ha observado que pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares positivos tienen una supervivencia de entre el 55 -70% a los 5 años y desarrollan con más frecuencia metástasis a distancia; además la iniciación de la quimioterapia en un estadio precoz reduce de manera significativa el riesgo de diseminación de la enfermedad (Glass EC, 1999; O’Hea BJ, 1998). Un nuevo parámetro de interés es la proliferación celular, que parece estar relacionada con los receptores hormonales. Este parámetro permite definir diferentes subtipos tumorales con distinto comportamiento y evolución y ayuda a establecer varios subgrupos de riesgo tributarios de una terapia adicional. La proliferación celular se acompaña de cambios relacionados con una mayor hormonodependencia y desdiferenciación celular, fenómenos que pueden contribuir a explicar el peor comportamiento de los carcinomas con mayor capacidad replicativa (Ruibal A, 2000).

### **1.1.1. Tumores malignos epiteliales**

- *Carcinoma lobulillar*

Se originan en la unidad ducto-lobulillar y según el momento evolutivo de la lesión se reconoce dos formas: la *forma no infiltrante*, denominada habitualmente *carcinoma lobulillar “in situ”* o bien neoplasia lobulillar, y la *forma infiltrante*.

a) *Carcinoma lobulillar no infiltrante o “in situ”*. 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. Este tipo de lesión acostumbra a no ser palpable, carece de una traducción radiológica y suele diagnosticarse de forma incidental tras una biopsia mamaria por

---

<sup>1</sup> Se definen como factores pronóstico (Harris JR, 1997; Krag DN,1998) aquellas variables que se relacionan con: la evolución clínica de la enfermedad, con el riesgo de diseminación del tumor y con probabilidad de supervivencia).



otro motivo. Tampoco se han descrito metástasis. Con frecuencia es multifocal y bilateral.

*b) Carcinoma lobulillar infiltrante.* Representa ser entre el 5-10% de todas las neoplasias de mama. Este tipo de tumor suele ser descubierto por la palpación y se caracteriza por ser multicéntrico tanto en la misma glándula como en la contralateral. Es frecuente que este tipo neoplásico se asocie con otros de origen ductal (carcinoma ductal simple, comedocarcinoma, carcinoma mucinoso, carcinoma papilar).

- *Carcinoma ductal*

Se origina de las células epiteliales y mioepiteliales que revisten los conductos galactóforos de mediano y gran calibre, incluidos los senos galactofóricos. Se reconocen también dos formas. La no invasora, conocida como carcinoma ductal “in situ” o no infiltrante, y la forma infiltrante, cuando las células tumorales han roto la membrana basal e invaden el tejido conectivo y los vasos adyacentes.

*a) Carcinoma intraductal (CID) “in situ” o ductal no infiltrante.* Su incidencia está aumentando gracias al uso de la mamografía como técnica de diagnóstico temprano. Su presentación más común hoy día es como lesión no palpable, habitualmente en forma de microcalcificaciones agrupadas. En otros casos, el primer signo lo constituye una secreción por el pezón y, en raras ocasiones como un nódulo palpable. Con frecuencia son multifocales. Se han distinguido distintos tipos de carcinoma intraductal: cribiforme, sólido o de comedón, papilar y micropapilar.

*b) Carcinoma ductal infiltrante (CDI).* Es la entidad que se presenta con mayor frecuencia. Puede presentar cuadros histológicos diversos debido a las características específicas de sus células atípicas o por tener varias formas de presentación. Cuando las células se agrupan únicamente en nidos y cordones pluricelulares, sin que existan necrosis extensas centrales, se trata del denominado carcinoma ductal infiltrante simple. En su totalidad o en parte, los carcinomas de origen ductal pueden presentar una citodiferenciación específica (escamosa,

mucosa, hidrosadenóidea) o un patrón histológico especial (tubular, papilar, cribiforme quístico); otras veces existen áreas necrosadas (comedocarcinoma) o aparecen modificaciones especiales del estroma (infiltración linfóide, metaplasia cartilaginosa u ósea), que tienen implicaciones clínicas distintas, por lo que son considerados entidades anatomoclínicas diversas.

- *Simple*. Conocido también como carcinoma escirro, fibrocarcinoma, carcinoma esclerosante, CDI con fibrosis productiva. Es la forma de carcinoma mamario más frecuente. Macroscópicamente se presenta bajo la forma de un nódulo muy duro, de contornos estrellados.
- *Tipo comedón* (o comedocarcinoma). Se trata de un nódulo duro, generalmente con una delimitación bastante precisa, a veces escirroso.
- *Tubular* (o adenocarcinoma mamario, carcinoma tubular). Cuando se descubre suele alcanzar un diámetro entre 10 y 20 mm. A menudo se hallan áreas con patrón tubular en los carcinomas intraductales cribiformes o en los lobulillares. Tiene gran tendencia a la multicentricidad (75%) y a la bilateralidad (15%).
- *Medular*. Macroscópicamente se trata de un nódulo bien delimitado, de escasa consistencia. Tiene un pronóstico favorable.
- *Papilar*. Su desarrollo es muy lento y muy tardía la aparición de metástasis. A su vez se distinguen tres formas: la papilar, la reticular y la cribosa.
- *Mucinoso*. Produce moco o sustancia colóide. Acostumbra a tener un lento crecimiento.
- *Otros: Microquístico, Apocrino, Carcinoma escamoso, Enfermedad de Paget.*

Los carcinomas ductales presentan con mayor frecuencia metástasis óseas, pulmonares, hepáticas o cerebrales, mientras que las metástasis producidas por los carcinomas lobulillares asientan con más frecuencia en las superficies serosas o meningeas y otras áreas poco comunes (Fisher ER, 1980).

A continuación se muestra un resumen de la clasificación del CM propuesta por la Organización Mundial de la Salud (**Tabla 1.1**).

---

**Tabla 1.1 Clasificación histológica del CM basada en la propuesta por la oms (1981)**

---

TUMORES EPITELIALES

- Carcinoma LOBULILLAR
  - NO INFILTRANTE (IN SITU)
  - INFILTRANTE.
  - Variantes: Tubulolobulillar, Alveolar, Sólido, Pleomórfico
  
- Carcinoma DUCTAL
  - NO INFILTRANTE (INTRADUCTAL O IN SITU).
  - Variantes: Cribiforme, Sólido, Comedocarcinoma, Papilar, Micropapilar, *Clinging*
  - Variantes infrecuentes: con células apocrinas, claras, anillo de sello.
  - INFILTRANTE
  - Variantes: Tubular, Medular, Papilar, Mucinoso, Micropapilar infiltrante, Cribiforme.
  
- Carcinoma, TIPOS ESPECIALES:
  - METAPLÁSICO
    - Carcinoma escamoso de origen ductal
    - Adenocarcinoma con diferenciación escamosa
    - Adenocarcinoma con metaplasia de células fusiformes
    - Adenocarcinoma con metaplasia condroide
    - Carcinoma con diferenciación ósea.
  - APOCRINO
  - HISTIOCITOIDE
  - RICO EN LÍPIDOS
  - CON CÉLULAS EN ANILLO DE SELLO
  - SECRETOR
  - RICO EN GLUCÓGENO
  - CON CÉLULAS GIGANTES “OSTEOCLÁSTICAS”
  - CON RASGOS CORIOCARCINOMATOSOS
  - ADENOIDE QUÍSTICO
  - CON DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA (CARCINOIDE)
  
- Carcinoma MIXTO ductal y lobulillar
- Enfermedad de Paget (con carcinoma subyacente o sin él)

TUMORES MESENQUIMATOSOS MALIGNOS:

( fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, liposarcoma, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, ...)

TUMORES MIOEPITELIALES MALIGNOS

TUMOR FILODES MALIGNO

LINFOMAS

CARCINOSARCOMA

---

### 1.1.2. Valoración de la estadificación del carcinoma de mama

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 (TNM) 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 adyuvante.

Recientemente ha sido publicado un artículo de revisión por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en el que se hace referencia a las modificaciones del TNM en el cáncer de mama (Singletary SE, 2002). Modificaciones que oficialmente han sido adoptadas en Enero de 2003 (**Tabla 1.2 y 1.3**). La necesidad de estas modificaciones surge de varias consideraciones como son: la aplicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela (GC) como técnica estándar en el manejo de tumores en estadio precoz, el creciente empleo de técnicas de inmunohistoquímica y de biología molecular para la detección de metástasis, la presencia de micrometástasis, y la importancia de metástasis axilares en el nivel III (infraclaviculares) o fuera de la axila (supraclaviculares, mamaria interna), datos que están siendo reconsiderados en las decisiones terapéuticas.

## Tabla 1. 2. Resumen de la clasificación TNM en el carcinoma de mama

### A. Clasificación clínica (TN)

#### TUMOR PRIMARIO (T)

TX:	No se puede evaluar el tumor primario.
T0:	Sin evidencia de tumor primario.
Tis:	Carcinoma <i>in situ</i> : Tis (DCIS) carcinoma ductal (intraductal) <i>in situ</i> . Tis (LCIS) carcinoma lobular <i>in situ</i> . Tis (Paget): enfermedad de Paget del pezón sin tumor subyacente. (nota: La enfermedad de Paget asociada a un tumor se clasifica en función del tamaño del tumor)
T1:	Tumor invasivo de diámetro máximo menor o igual a 2,0 cm.
T1mic:	Microinvasión de 0,1 cm o menos de dimensión máxima. * La microinvasión es la extensión de las células cancerosas más allá de la membrana basal en los tejidos adyacentes, sin que ningún foco tenga más de 0,1 cm de dimensión máxima. Cuando hay múltiples focos de microinvasión, para clasificarla sólo se utiliza la medida del foco de mayor tamaño.
T1a:	Tumor invasivo de diámetro máximo mayor de 0,1 cm, pero menor o igual a 0,5 cm.
T1b:	Tumor invasivo de diámetro máximo mayor de 0,5 cm, pero menor o igual a 1,0 cm.
T1c:	Tumor invasivo de diámetro máximo mayor de 1,0 cm, pero menor o igual a 2,0 cm.
T2:	Tumor invasivo de diámetro máximo mayor de 2,0 cm, pero menor o igual a 5,0 cm.
T3:	Tumor invasivo de diámetro máximo mayor de 5,0 cm.
T4:	Tumor invasivo de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica (a) o a la piel (b). La pared torácica incluye las costillas, los músculos intercostales y el músculo serrato mayor, pero no los músculos pectorales.
T4a:	Con extensión a la pared torácica, sin incluir al músculo pectoral.
T4b:	Con edema, infiltración o ulceración de la piel de la mama (incluida la piel de naranja), o presencia de nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama.
T4c:	T4a+T4b.
T4d:	Carcinoma inflamatorio de mama.

#### GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)

NX:	Ganglios linfáticos regionales que no puedan ser evaluados (ej. Resecados previamente).
N0:	Sin evidencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1:	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) axilar móvil ipsilateral.
N2:	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos o agrupados, o en los ganglios de la mama interna ipsilaterales clínicamente aparentes en ausencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares.
N2a:	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales agrupados o fijos a otras estructuras.
N2b:	Metástasis sólo en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes y en ausencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares.
N3:	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales, o en los ganglios de la mama interna ipsilateral y en presencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares o de la mama interna.
N3a:	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales y en ganglios linfáticos axilares homolaterales.
N3b:	Metástasis en ganglios linfáticos de la mama interna ipsilaterales y en ganglios linfáticos axilares homolaterales.
N3c:	Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales.

### B. Clasificación anátomo-patológica (pTN)

#### CLASIFICACIÓN ANÁTOMO-PATOLÓGICA (pTN)

**pT: Tumor primario** Requiere la exploración del carcinoma primario sin tumor macroscópico en los márgenes de resección. Las categorías pT se corresponden con las categorías T. El tamaño es una medida del componente *invasivo*. Si existe un componente *in situ grande* y un componente *invasivo* pequeño, el tumor se clasifica según este último.

pTx (no evaluable)	pTis (carcinoma <i>in situ</i> )	pTmic ( $\leq 1$ mm)
pT1a (>1-5 mm)	pT1b (>5-10 mm)	pT1c (>10-20 mm)
pT2 (>20 - 50 mm)		
pT3 (>50 mm)		
pT4 (invasión piel o pared torácica)		
pT4a (invasión pared torácica, no músculo pectoral)		
pT4b (edema, incluyendo piel de naranja o nódulos satélites en la piel de la mama)		
pT4c (pT4a+pT4b)		
pT4d (carcinoma inflamatorio)		

**pN: Ganglios linfáticos regionales.** Está basada en la resección y exploración de los ganglios linfáticos axilares con o sin la biopsia del ganglio centinela. La clasificación basada solamente en la biopsia del ganglio centinela se designará como (sn) para ganglio centinela.

pNX:	Ganglios linfáticos regionales que no puedan ser evaluados (ej. no resecados para su estudio o previamente resecados).
pN0:	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología. Sin examen adicional para células tumorales aisladas.
pN0 (i-):	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología. IHC negativa.
pN0 (i+):	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología. IHC positiva, pero sin un clúster de células tumorales aisladas mayor de 0,2 mm.
pN0 (mol-):	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pN0 (mol+):	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR).
pN1 mi:	Micrometástasis (mayor de 0,2mm, pero ninguna mayor de 2,0 mm).
pN1:	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, y/o en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por la biopsia del GC, pero no clínicamente aparentes.
pN1a:	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares.
pN1b:	Metástasis en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por la biopsia del GC, pero no aparente clínicamente *.
pN1c:	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en los ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por la biopsia del GC, pero no aparentes clínicamente *.
pN2:	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o en ganglios mamarios internos clínicamente aparentes en ausencia de metástasis en los ganglios axilares
pN2a:	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm)
pN2b:	Metástasis en ganglios mamarios internos clínicamente aparentes en ausencia de metástasis en los ganglios axilares.
pN3:	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en los ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes y en presencia de 1 o más metástasis en los ganglios linfáticos axilares; o en más de 3 ganglios axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativas en los ganglios de la mama interna; o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales
pN3a:	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm), o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares.
pN3b:	Metástasis en los ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes y en presencia de 1 o más metástasis en los ganglios linfáticos axilares; o en más de 3 ganglios axilares y en ganglios de la mama interna con enfermedad microscópica detectada por la biopsia del GC pero no clínicamente aparente.
pN3c:	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

### C. Metástasis a distancia

---

**METÁSTASIS A DISTANCIA (M)**

---

MX:	Metástasis a distancia que no pueden ser evaluadas.
M0:	Sin metástasis a distancia.
M1:	Metástasis a distancia.

---

**Tabla 1-3. Grupos de estadificación TNM para el carcinoma de mama**

---

<b>ESTADIFICACIÓN</b>	
<b>Estadio 0</b>	<b>Tis N0 M0</b>
<b>Estadio I</b>	<b>T1* N0 M0</b>
<b>Estadio IIA</b>	T0 N1 M0
	T1* N1 M0
	<b>T2 N0 M0</b>
<b>Estadio IIB</b>	T2 N1 M0
	<b>T3 N0 M0</b>
	T3 N1 M0
Estadio IIIA	T0 N2 M0
	T1* N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T3 N2 M0
<b>Estadio IIIB</b>	<b>T4 N0 M0</b>
	T4 N1 M0
	T4 N2 M0
Estadio IIIC	Cualquier T N3 M0
Estadio IV	Cualquier T cualquier N M1

---

T1\* incluye T1 mic

*(Singletary ES, 2002 )*

Es de interés señalar que estas modificaciones no se han aplicado a las pacientes estudiadas en este trabajo, puesto que la fase de reclutamiento finalizó en 2002, de modo que el sistema TNM aplicado ha sido el anterior.

### **1.1.3. Carcinoma no palpable de mama.**

El diagnóstico de este tipo de lesiones ha experimentado un notable y progresivo incremento en los últimos años. Este hecho es debido a la difusión de los programas de cribado para el diagnóstico precoz del cáncer de mama, a la aparición de nuevas tecnologías y a la mejora de las existentes, y a la mayor sensibilización de la mujer frente a esta patología. En el momento actual supone cerca del 30% de todos los cánceres de mama (Cady B, 1997).

La característica fundamental de las lesiones no palpables mamarias (LNPM) es la ausencia de signos y síntomas clínicos y que sólo aparecen en el estudio mamográfico. Las lesiones radiológicas suelen clasificarse en cinco tipos: nódulo, microcalcificaciones, distorsión, mixta y estrellada (San Román JM, 1996). Las lesiones más comunes son las microcalcificaciones (56%) (agrupadas, pleomórficas, lineales y ramificadas) y los nódulos (14%) (irregulares o mal definidos). Según San Roman, en todas ellas es obligado realizar una biopsia radioquirúrgica (San Román JM, 1997).

En el estudio histológico, el carcinoma que se encuentra con más frecuencia es el ductal infiltrante, que representa el 45-68% de las lesiones no palpables mamarias: el 50-68% de las lesiones estrelladas y el 37% de las microcalcificaciones (Manzanares Andrés G, 1997). El carcinoma ductal *in situ* alcanza el 30-50% en las pacientes diagnosticadas de cáncer no palpable de mama y en más de la mitad de los casos presentan microcalcificaciones en el estudio mamográfico (Schwartz GF, 1989).

- **Afectación ganglionar axilar en el carcinoma no palpable de mama**

Según la literatura, la afectación global de los ganglios axilares en el carcinoma no palpable de mama (CNPM) oscila entre el 7,8% y el 25% , variaciones que tienen su origen en la disparidad de tamaños tumorales. El incremento del tamaño tumoral se asocia a una mayor afectación ganglionar. Los tumores menores de 5 mm (T1a) presentan la menor incidencia de afectación axilar, entre el 0% y el 5% , mientras que en las pacientes con neoplasias de 11-20 mm (T1c) la incidencia de metástasis ganglionares es mayor, oscilando entre el 10% y el 27%. Esta asociación ha demostrado ser estadísticamente significativa (Dowlatshahi K,1995; Le Bouedec G, 1996; Silverstein MJ, 1994; Walls J, 1993).

Además del tamaño tumoral, existen otros factores relacionados significativamente con la afectación axilar. Así Walls et al (Walls J, 1993) observaron que el grado tumoral y la ausencia de microcalcificaciones se asociaban con un incremento de metástasis axilares. Sólo un 6% de los tumores de grado I presentaron dicha afectación en contraposición al 60% de los de grado III, diferencias que fueron estadísticamente significativas. Por otra parte, la presencia de microcalcificaciones, solas o asociadas a una masa, fue predictiva de una menor proporción de invasión axilar, del 5 y del 19%, respectivamente, mientras que la presencia de una masa sin calcificaciones se asoció a un 30% de afectación axilar. El análisis multivariable demostró que estos tres elementos (aumento del tamaño, grado tumoral y ausencia de microcalcificaciones) eran factores pronósticos independientes para la existencia de invasión ganglionar. Otros estudios más recientes (Ahlgren J, 1994; Barth A, 1997; Cadha M, 1994; Ménard S, 1995) han aportado nuevos datos sobre los factores de riesgo en la invasión axilar, entre los que cabe destacar: la edad y la invasión linfática y vascular.



El estudio de las lesiones no palpables de mama permite diagnosticar a un mayor número de pacientes con cáncer de mama en estadio inicial. Este diagnóstico precoz del cáncer de mama permite la realización de una cirugía conservadora en un mayor número de pacientes e incrementar tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global de las pacientes (Vaquero Pérez MA, 2002)

Actualmente, la linfadenectomía axilar (LDNA) constituye el tema más controvertido en el manejo quirúrgico de los carcinomas infiltrantes no palpables de mama. Esta discusión es reflejo de la necesidad o no de realizar linfadenectomía axilar. El beneficio de la linfadenectomía es triple: informa sobre el pronóstico de la paciente, es un criterio para la terapia adyuvante y facilita el control regional de la enfermedad. En contra de estos beneficios, se encuentran su morbilidad asociada (edema de miembro, parestesias nerviosas o motilidad dificultada) y el gasto sanitario añadido (ingreso hospitalario y anestesia general). Teniendo presente que la mayoría de las pacientes con carcinomas infiltrantes no palpables son axila-negativa, que posiblemente no precisen una terapia adyuvante y en las que el control regional del proceso está garantizado (O'Reiller SM, 1990; Pritchard KI, 1993; Sahin A, 1991; Sigurdsson J, 1990), parece lógico aplicar a este tipo de tumores la técnica de localización y biopsia del GC, de la que hablaremos más adelante. Se trata de tumores de bajo riesgo de metástasis ganglionares y por lo tanto estas pacientes se beneficiarían de la biopsia del GC frente a la linfadenectomía axilar total (McIntosh, S.A, 2001)

#### **1.1.4. Evolución de la terapéutica del carcinoma de mama.**

Actualmente se da preferencia a los tratamientos asociados a una menor morbilidad y mejor calidad de vida.

El tratamiento del cáncer de mama comprende dos aspectos: por un lado, el tratamiento locorregional que va dirigido a conseguir un control local de la enfermedad y a conocer el riesgo de recidiva local, y por otro lado, el tratamiento complementario sistémico y radioterápico que busca evitar la recidiva del tumor y su diseminación metastásica.

El tratamiento conservador es la técnica de elección en estadios iniciales I y II (Vázquez Albadalejo C, 2000). Con ello se consigue erradicar la enfermedad locorregional sin tener que extirpar toda la glándula mamaria, con resultados estéticos satisfactorios y con unas supervivencias libre de enfermedad y global similares a las obtenidas con las técnicas quirúrgicas mutilantes (Vaquero Pérez MA, 1998). La mastectomía estaría indicada en las pacientes con carcinoma multicéntrico (en diferente cuadrante) o multifocal (en el mismo cuadrante) que presenten un componente intraductal extenso con afectación de los márgenes de resección, una persistencia de los bordes quirúrgicos afectados tras la ampliación de la excisión y/o si existiera alguna contraindicación para el tratamiento coadyuvante radioterápico.

La idea de Halsted, formulada hacia 1894, de que el cáncer de mama era una enfermedad locorregional y que, por tanto, la cirugía radical incluyendo la linfadenectomía axilar constituía el tratamiento quirúrgico más apropiado, ha sido abandonada. Hace sólo unas décadas, Bernard Fisher propone el concepto de cáncer de mama como una enfermedad sistémica, por la alta capacidad que tiene de producir metástasis a distancia, cambiando la idea de Halsted de una cirugía radical hacia una cirugía cada vez más conservadora, que, asociada a la radioterapia y quimioterapia es considerada como el tratamiento más apropiado. En 1970 planteó una nueva hipótesis, a partir de la cual los ganglios 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 sigue 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. Por todo esto, la actitud conservadora ante la cirugía de la axila no ha experimentado un cambio paralelo a la de la mama. Sin embargo, esta tendencia conservadora está siendo similar sobre todo en el caso de los tumores clínicamente pequeños. Varios autores han apoyado la idea de abandonar la LDNA en el carcinoma precoz de mama (Cady B, 1996 b; Copeland EM III, 1997; Giuliano AE, 1997 a; Giuliano AE, 1997 b; Haffty BG, 1997; Veronesi U, 1997).

La LDNA forma parte integral del tratamiento quirúrgico del CM, tanto en la cirugía conservadora como en la cirugía radical. Es principalmente un procedimiento de diagnóstico, que aporta información sobre el estado histológico de los ganglios axilares. Los objetivos fundamentales de la LDNA son (Greenall MJ, 1994): a) establecer un pronóstico, procurando hacer un vaciamiento completo y evitar falsos negativos, 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, 1998; Warmuth M, 1998).

La información pronóstica que puede obtenerse a partir de la LDNA tiene relación estrecha con el número de ganglios extirpados que, a su vez, dependen de la extensión de la disección axilar (Ramos Boyero M, 1999). La LDNA no está exenta de falsos negativos. Para

evitarlos es necesario aportar una información detallada a partir de una disección que comprenda los tres niveles axilares. Hay autores que aventuran una cifra de 10 ganglios en la disección como la mínima necesaria para conseguir una sensibilidad admisible (Kirikuta CI, 1992).

Está demostrado que la aparición de metástasis axilares conlleva una disminución de la supervivencia, disminución que depende del número de ganglios afectados. En razón a esta diferencia numérica se establece una clasificación de las enfermas en tres grupos: 1-3 ganglios afectados, 4-9 ganglios afectados y 10 o más ganglios, con una supervivencia a los 10 años de 63%, 27% y 10%, respectivamente, lo que implica un distinto régimen de quimioterapia adyuvante (Ramos Boyero M, 1999).

El CM diagnosticado como lesión no palpable debe ser tratado de la misma manera que las lesiones palpables, por lo que el control local de la enfermedad requiere, además de la extirpación quirúrgica completa de la lesión primaria, el tratamiento coadyuvante adecuado. La quimioterapia y la hormonoterapia tienen como objetivo el control de la enfermedad sistémica.

Estas terapéuticas coadyuvantes deben ser utilizadas sobre todo en aquellas situaciones clínicas en que la presencia de factores de riesgo conocidos significa una alta probabilidad de recurrencia local o sistémica (edad, tamaño tumoral, estado de los ganglios linfáticos axilares, estadio, grado histológico e infiltración de los márgenes quirúrgicos) (Vaquero Pérez MA, 1998).

En la última década se ha originado un debate sobre la conveniencia de la LDNA sistemática, por ser cada vez mayor el número de tumores pequeños sin afectación ganglionar. Inmersos en la búsqueda de un método diagnóstico apenas invasivo que proporcionara una información fiable de la afectación axilar, surgen las figuras de Giuliano (Giuliano AE, 1994) y Veronesi (Veronesi U, 1997), quienes preconizan la biopsia del ganglio centinela como alternativa a la LDNA. De esta forma se pretende que la disección axilar sea llevada a cabo de manera selectiva, evitando a las pacientes con axilas clínicamente negativas y con baja

probabilidad de afectación ganglionar los inconvenientes de la LDNA.

En la actualidad, el tratamiento del carcinoma de mama precisa de un planteamiento interdisciplinario, de un trabajo conjunto de los diferentes especialistas que intervienen en su manejo, para diseñar la mejor estrategia en cada caso.

Conociéndose que la mastectomía no significa una ventaja en lo que se refiere a supervivencia o control local de la enfermedad, en el Instituto Catalán de Oncología (ICO), la indicación de la mastectomía ha quedado limitada a los casos en los que no se pueda practicar un tratamiento quirúrgico conservador. Esto es, a los casos en los que los tratamientos sistémicos no han conseguido reducir el tamaño tumoral y el control local es difícil de conseguir.

#### **1.1.5. 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). Cuanto mayor es el tamaño del tumor, menor es la supervivencia global. Así, a los 5 años, en los tumores menores de 20 mm la SG es del 91%, cifra que disminuye al 80% para tumores entre 20 y 50 mm (Carter CL, 1989) y al 63% para los tumores de más de 50 mm. En cuanto al estadio, la supervivencia global a los 5 años es del 85% en el I, del 66% en el II; la supervivencia libre de enfermedad, a los 10 años es del 70-75% en el estadio I y del 40-45% en el II (Viladiu P, 1994). Por último, la tasa de supervivencia global a los 5 años de las pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar es del 85-95%, y desciende a un 55-70% si los ganglios axilares están infiltrados (Boring CC,1991).

Parece ser que el tamaño del tumor adquiere importancia como factor pronóstico en el grupo de pacientes que no presenta ganglios afectados. Según algunos autores el indicador

pronóstico más importante es la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares (Nemoto T, 1980; Carter CL, 1989).

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. Las pacientes con tumores pequeños (<0,5 cm) tienen una tasa de recidiva inferior al 2%, comparada con el 20-25% en los tumores mayores. Si los ganglios linfáticos son negativos, el tamaño tumoral es el factor más potente para predecir la recurrencia. 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 metastásico más bajo (Montoya F, 1989; Silverstein MJ, 1996)

El número de ganglios axilares invadidos es importante porque la probabilidad de aparición de metástasis a distancia es del 25% en ausencia de infiltración ganglionar, del 65% para uno a tres ganglios positivos, y del 86% para más de cuatro ganglios positivos (Martínez de la Osa, 1995; Martínez de la Osa, 1997). Así pues, el estado ganglionar axilar debe de reflejar la edad cronológica relativa del tumor (Stanford JL, 1986).

En el cáncer de mama se ha demostrado una relación positiva entre el índice de expresión del antígeno Ki-67, la actividad mitótica, el grado histológico y el poder invasivo. Este 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% (10% en el ICO) 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).

En los últimos años ha adquirido especial importancia el hallazgo de características propias del tumor que, por sí mismas, proporcionan una información pronóstica suficiente (Durán HJ, 2000). Parece ser que el tamaño del tumor, la invasión vascular linfática y el grado de diferenciación nuclear son tres factores independientes válidos 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 ML, 1996).

## **1.2. SISTEMA LINFÁTICO. RECUERDO ANATÓMICO**

### **1.2.1. Bases anátomo-fisiológicas del sistema linfático**

El sistema linfático, constituido por vasos y ganglios linfáticos, es una vía accesoria por la cual los líquidos de los espacios intersticiales (la linfa) pueden llegar a la sangre. Transporta igualmente moléculas de alto peso molecular como proteínas y otras partículas que no pueden pasar directamente por absorción hacia la sangre capilar (Guyton A, 1988). Desempeña además una función inmunológica.

Los capilares linfáticos con un diámetro entre 10-60 micras tienen 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. Los dos factores primarios que determinan el flujo de la linfa son la presión del líquido intersticial y la actividad de la bomba linfática. Un aumento de la presión intersticial reduce la velocidad del flujo linfático, mientras que presiones externas intermitentes lo aceleran (Guyton A, 1988)

Los capilares linfáticos se van fusionando hasta terminar en dos grandes troncos, el conducto torácico y el conducto linfático derecho, los cuales desembocan, respectivamente, en el lugar de unión de las venas yugulares internas con las subclavias izquierdas y derechas (Junqueira LC, 1981).

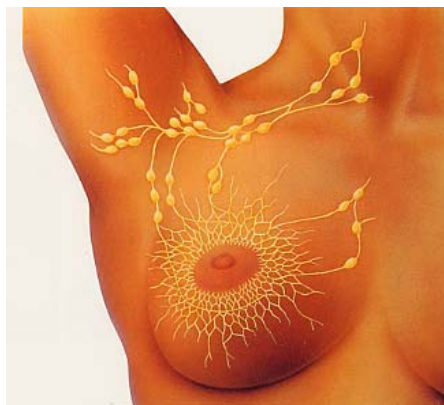
Intercalados en el trayecto de los vasos linfáticos, a modo de filtro, se encuentran los ganglios linfáticos, órganos encapsulados constituídos por tejido linfoide. Tienen una función inmunitaria. La linfa que atraviesa los ganglios linfáticos penetra por los vasos linfáticos aferentes hacia el seno marginal y los centros germinales, los cuales contienen gran número de células fagocíticas que acumulan proteínas coloidales, como los radiotrazadores, y sale por los vasos linfáticos del hilio (vasos eferentes). La linfa que llega a ellos proviene de una determinada región, de la cual el ganglio es *satélite* (Junqueira LC, 1981). Ludwig demostró dos tipos de relación existente entre los vasos y los ganglios linfáticos. En el primer tipo, el ganglio recibe a través del vaso aferente la linfa proveniente de una región, actúa de filtro y después la drena a través del vaso eferente. En el otro caso, el vaso aferente, al llegar al ganglio lo rodea sobre su superficie, sin atravesarlo por su interior y sin descargar el contenido linfático. Esto explicaría que no siempre el primer ganglio de drenaje recibe directamente el flujo linfático aferente (Ludwig J, 1962) (**Figura 2-1**).

### **1.2.2. Anatomía del sistema 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 de la cadena mamaria interna y, en menor medida a los ganglios intercostales posteriores (Turner-Warwick RT, 1959).



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. Los estudios realizados mediante inyección refutan el antiguo concepto de que la linfa fluye en sentido centrípeto al plexo subareolar (Turner-Warwick R.T, 1959; Halsell J.T, 1965). Fluye de la superficie a la profundidad y de ahí a los ganglios regionales.



La red linfática y la distribución de las cadenas ganglionares de la glándula mamaria (**Figura 1.1**) ha sido estudiada desde hace años, constituyendo un tema de conocimiento básico de cara a comprender mejor el curso natural del carcinoma de mama, así como diversos aspectos relacionados con la técnica y localización del GC.

**Figura 1.1.**  
Red linfática de la glándula mamaria

Fernandez Cid y colaboradores (Fernandez Cid, 2000), describen de forma detallada la anatomía del sistema linfático de la glándula mamaria:

- *Red linfática de la mama:* existen dos redes linfáticas de situación superficial y profunda, respectivamente, íntimamente anastomosadas entre sí. El flujo linfático circula por los vasos cutáneos y parenquimatosos y es unidireccional. Los vasos linfáticos cutáneos se unen a los profundos.

- *Vías de drenaje linfático*: los conductos eferentes de esta red linfática intramamaria drenan a las cadenas ganglionares axilares o de la mamaria interna o en ambas. Los principales linfáticos atraviesan la fascia axilar por la prolongación axilar de la glándula y los músculos intercostales cerca de su borde esternal. El drenaje linfático tiene lugar de forma predominante hacia la axila, aunque sigue vigente el concepto de Turner-Warwick, según el cual cualquier cuadrante mamario puede drenar en las dos estaciones ganglionares principales, la axilar y la de la mamaria interna (Turner-Warwick RT,1959).
- *Estaciones ganglionares*: La distribución ganglionar sigue muy cerca la distribución de los vasos arteriales y venosos de la mama. Se va a repasar con detalle las cadenas ganglionares principales y de mayor constancia, para hacer referencia después a las posibles localizaciones ganglionares menos constantes.

a) **GANGLIOS AXILARES**: incluidos en la grasa del hueco axilar, constituyen el mayor número de ganglios en consonancia con la predominancia del flujo linfático de la mama hacia esta zona. Se ha establecido variadas clasificaciones según su localización anatómica. En la clasificación primitiva de Rouviere (Rouviere,1938), modificada posteriormente por Haagensen (Haagensen CD, 1972) se considera seis agrupaciones ganglionares en la axila, distribuidas de la siguiente manera:

- Ganglios mamarios externos o torácicos: número medio, 1,7; de pequeño tamaño. Situados por debajo del borde inferior del pectoral mayor en la pared lateral del tórax, encima del músculo serrato mayor, entre las costillas II a VI.
- Ganglios (sub)escapulares: Su número medio se estima en 5,8. Están situados en el trayecto de los vasos homónimos, desde la vena axilar hasta el músculo dorsal ancho y la pared lateral del tórax. Recogen la linfa procedente de la espalda, la cara posterior del hombro y la nuca.
- Ganglios centrales: promedio, 12,1. Constituyen el grupo más importante y numeroso. Son también los invadidos con mayor frecuencia por la difusión neoplásica. Están incluidos en el tejido adiposo del centro de la cavidad axilar. Recogen la linfa que proviene de los ganglios braquiales, subescapulares y pectorales.

- Grupo pectoral: Son los ganglios axilares del nivel I de Berg, los situados en el borde inferior del músculo pectoral menor. Recogen la linfa de la pared anterolateral del tronco hasta el ombligo y de las porciones central y lateral de las mamas.
- Ganglios interpectorales: Se describen de 2 a 3 ganglios de pequeño tamaño. Son los ganglios del nivel II de Berg. Están situados entre el pectoral mayor y el menor. Inicialmente descritos por Grossman (Grossman F, 1896), son universalmente designados como ganglios de Rotter (Rotter J, 1899). Recogen la linfa de la mama y drenan hacia los ganglios apicales o del nivel III de Berg.
- Ganglios de la vena axilar o grupo braquial: son bastante numerosos (10,7 de media); situados a lo largo de la porción lateral de la vena axilar, en sus dos tercios medio y externo, desde el músculo dorsal ancho hasta más allá del origen de la vena toracoacromial.
- Ganglios subclaviculares o grupo apical: en número medio de 2 a 4. Son los ganglios del nivel III de Berg. Son el grupo más alto o más medial. Se extienden desde el borde superior del músculo pectoral menor, mediales a la vena axilar, hasta el vértice de la axila. Recogen la linfa de la porción súperolateral de la mama y del resto de ganglios linfáticos axilares. Los del lado izquierdo, como tronco subclavio, drenan en el conducto torácico o en la vena subclavia, y los del lado derecho directamente en la vena subclavia o en su confluencia con el tronco yugular.

b) **GANGLIOS DE LA CADENA MAMARIA INTERNA**. 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 pretorácica que lo separa de la pleura parietal.

Se sitúan en los seis primeros espacios intercostales, con franca preferencia en número por los tres craneales. Es característico su pequeño tamaño, cuyo diámetro oscila entre 2 y 6 mm. La mayoría de autores coincide en aceptar la posibilidad de interconexión de los elementos linfáticos de cada lado, que se verifica preferentemente por detrás del manubrio esternal, a nivel del I espacio intercostal.

c) GANGLIOS MENOS FRECUENTES: aparte del carácter excepcional de presentación de los ganglios interpectorales, existen otras dos localizaciones ganglionares de gran rareza y escasa significación patológica. *Ganglio prepectoral de Haggensen*, situado en el tejido céluloadiposo subcutáneo premamario, en el sector súperexterno de la glándula. Presente en menos de un 1% de los casos. *Ganglios retromamarios*, también excepcionales, situados entre la fascia retromamaria y el pectoral mayor. No puede incluirse en el grupo de ganglios axilares, dada su situación por encima de la fascia que recubre al músculo pectoral mayor.

Desde el punto de vista oncológico y para valorar los resultados del examen histopatológico de las piezas operatorias, en la práctica quirúrgica se fija tres niveles: I, II y III (niveles o clasificación de Berg) que agrupa las adenopatías en tres zonas: con respecto a su situación por fuera, por detrás o por dentro del músculo pectoral menor, respectivamente (Berg JW, 1955).

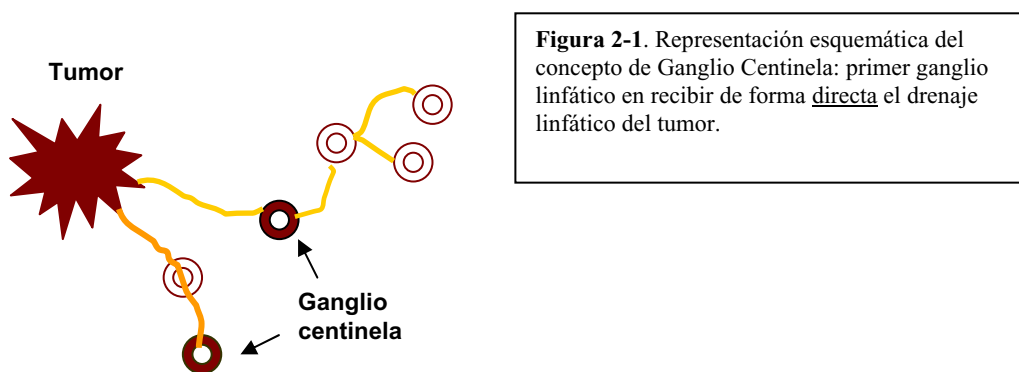
También son de importancia los siguientes grupos ganglionares:

1. *De la zona supraclavicular*. Se consideran, cuando están invadidos por cáncer de mama, como metástasis a distancia en la clasificación TNM.
2. *De la cara lateral del cuello*: ganglios de la base de la cara lateral del cuello. Su invasión también se considera como M1.
3. *Del parénquima mamario (intramamarios)*: se detectan con cierta frecuencia. Presentan la misma significación clínica y de pronóstico que las metástasis de los ganglios axilares.

## 2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La biopsia selectiva del ganglio centinela constituye en la actualidad la técnica quirúrgica más estudiada y con más interés por parte de los muchos profesionales dedicados al cáncer de mama. Los resultados obtenidos por diversos grupos americanos, europeos y nacionales permiten establecer que constituye un elemento útil en la selección de enfermas en quienes la LDNA podría ser omitida (Ramos Boyero M, 1999).

### 2.1 . CONCEPTO DE GANGLIO CENTINELA. DESARROLLO DE LA TÉCNICA.



Conceptualmente, 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 2-1**).

Esta idea de ganglio centinela 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, designado ganglio centinela, situado en el conjunto ganglionar de una región concreta. Cuando ocurre la diseminación metastásica, las células tumorales alcanzarán primeramente este ganglio linfático y en un estadio posterior los otros ganglios secundarios (Valdés Olmos, 1999 a).

En 1960, Gould y cols (Gould EA, 1960) del Washington Hospital Center, definen por primera vez el ganglio centinela en tumores de parótida, como un ganglio anatómicamente constante situado en la unión de la vena facial anterior y posterior; 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 1963, Oliver Cope mencionaba al "Delphian node" refiriéndose al ganglio linfático que pronosticaría el proceso natural de la enfermedad en cuanto a la afectación de un órgano próximo (Veronesi U, 1999)

En 1977, Ramón Cabañas propagó el concepto del 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 fijo anatómicamente en el cáncer de pene. Se situaba en la unión de la vena epigástrica superficial y la safena en la región inguinal. Cabañas lo definió como el primer ganglio linfático de un territorio o lecho linfático que recibe las células cancerosas procedentes de un tumor primario a través de sus canales linfáticos aferentes.

Posteriormente a Cabañas, Morton y cols aplicaron este principio al manejo del melanoma maligno, especialmente los localizados en el tronco, en los que el drenaje linfático puede ser variable. Utilizaron azul de isosulfán inyectado alrededor del melanoma o de la cicatriz de extirpación de la lesión, buscando después un linfático teñido que llevara hasta un ganglio azul, el ganglio centinela. La publicación de Morton fue asimismo importante ya que fue el primero en mencionar la importancia de la curva de aprendizaje en esta nueva técnica quirúrgica (Morton DL, 1992).

Igualmente, a principios de los 90 la biopsia del ganglio centinela empezó a aplicarse en el cáncer de mama, primeramente utilizando colorantes (Giuliano AE, 1994) y posteriormente trazadores isotópicos coloidales (Krag DN, 1993).

En el cáncer de mama el objetivo fundamental de la aplicación del ganglio centinela ha sido reducir la morbilidad asociada a la práctica habitual de la LDNA (Kuehn T, 2000; Miguel R, 2001; Sener SF, 2001; Ververs JM, 2001). Como ya se ha mencionado, el estado anatómo-patológico de los ganglios axilares constituye el factor pronóstico más importante. Su afectación disminuye hasta en un 40% la supervivencia a los 5 años de los pacientes (Albertini JJ, 1996; Bonadonna G, 1995; Veronesi U, 1997). Este hecho condiciona la importancia de la linfadenectomía axilar total, la cual no está exenta de morbilidad y de importantes costes socio-sanitarios (Assa J, 1974; Hladiuk M, 1992 ; Tobin MB, 1993). Por definición, si se produce la diseminación linfática del tumor primario, el ganglio centinela será el primero de la estación ganglionar de drenaje que presentará las células metastásicas. Predecirá el estado histológico del resto de ganglios linfáticos regionales. El diagnóstico cada vez más precoz del cáncer de mama obtenido por las campañas de cribaje condiciona una menor afectación de los ganglios axilares. Ello, unido a la tendencia actual al tratamiento conservador, plantea la necesidad de técnicas diagnósticas alternativas. El ganglio centinela pasa a ser el mejor tejido de referencia para tomar una biopsia de forma selectiva y analizarlo histopatológicamente mediante técnicas apropiadas.

La localización y biopsia selectiva del ganglio centinela permite prescindir de la LDNA convencional en el caso de que aquél sea negativo. Cuando el ganglio centinela está libre de tumor, 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 las contengan y la disección linfática regional está indicada. (Valdés

Olmos, RA 1999 a).

Se ha realizado numerosos estudios en el CM referentes a esta técnica quirúrgica avanzada con resultados prometedores. Algunos utilizando solamente colorante azul, otros usando solamente radioisótopos y otros combinando ambas técnicas. Hay autores que apoyan el hecho de que la combinación del colorante azul y el radioisótopo es la que ofrece los mejores resultados (Cox CE,1998 ; O’Hea BJ, 1998).

## **2.2. TÉCNICAS DE LOCALIZACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA.**

Se han utilizado distintos métodos para la localización intraoperatoria del ganglio centinela.

### **2.2.1. Colorantes vitales.**

Se han descrito numerosos colorantes, como el Azul de Metileno, el Verde Indocianina o el Carmín Índigo. No todos son adecuados en la cirugía del ganglio centinela, ya que algunos, como el Azul de Metileno (Morton DL , 1992) , presentan una pobre difusión por vía linfática. Los marcadores linfáticos fidedignos deberían ser apolares, poco hidrosolubles, como el azul de isosulfán y Azul Vital (Patent-Blue-V<sup>R</sup>), que son los más empleados. Morton utilizó el azul de isosulfán (Linfazurín<sup>R</sup>) en pacientes con melanoma (Morton DL, 1992). En general la tasa de detección (o eficacia técnica) en la biopsia del ganglio centinela que se consigue con el uso exclusivo de colorantes vitales no alcanza niveles óptimos, situándose alrededor del 85%, sin embargo esta cifra puede mejorar con un mayor aprendizaje de la técnica, tal y como describe Giuliano en sus trabajos (Giuliano AE, 1994). 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 del 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. Giuliano afirma que el uso de una técnica combinada de colorantes y radiotrazadores es un progreso relevante en la biopsia del ganglio centinela (Giuliano AE, 1999)

### **2.2.2. Radiofármacos.**

La utilidad de los coloides<sup>1</sup> en la linfogammagrafía se conoce desde hace años. En 1969 Kazem y cols (Kazem I, 1969) informan del interés de esta técnica para la visualización y el valor pronóstico del estado de los ganglios paraesternales en pacientes con cáncer de mama y, posteriormente, en 1977 Ege (Ege GN, 1977) confirma su rendimiento en una serie amplia de pacientes, estableciendo que la técnica permite el estudio simultáneo de la función linfática y de la anatomía de regiones no accesibles por otras técnicas diagnósticas. En 1993, Krag y cols son los pioneros de esta nueva década en la utilización de trazadores isotópicos para la localización del ganglio centinela en el cáncer de mama (Krag DN, 1993). Introdujeron el uso de estas pequeñas sustancias constituidas por partículas neutras y biológicamente inertes, marcadas con <sup>99m</sup>Tc, las cuales, tras ser inyectadas en el espacio intersticial son absorbidas en pequeña proporción por los vasos linfáticos y alcanzan rápidamente los ganglios linfáticos, donde son atrapadas por los macrófagos por un proceso de fagocitosis que ocurre en el seno marginal (Gulec SA, 1997).

---

<sup>1</sup> El término coloide se aplica a aquellas preparaciones cuyo tamaño de partícula va desde un nanómetro hasta cien nanómetros (0,1  $\mu\text{m}$ ). Las disoluciones con partículas de tamaño superior a 100 nm son denominadas más correctamente como suspensiones. Sin embargo, dado que biológicamente tanto los verdaderos coloides como las suspensiones de partículas con tamaño de hasta 3  $\mu\text{m}$  de diámetro sufren el mismo proceso de fagocitosis, desde el punto de vista clínico se refieren colectivamente a ellos con el término común de "coloides" (<http://www.radiofarmacia.com>).

### 2.2.2.1. Comportamiento biológico de los coloides

El comportamiento biológico de los coloides radiactivos y su disponibilidad para ser fagocitados, está determinado por factores físico-químicos (dependientes del propio coloide, como son: las características de superficie, el número y el tamaño de las partículas), factores biológicos (dependientes del organismo al que son administrados: opsoninas, cambios in vivo de las partículas, activación de macrófagos) y factores técnicos (metodología empleada: lugar y vía de inyección, tiempo transcurrido desde la inyección del coloide y volumen inyectado). Se revisa a continuación algunos de estos factores:

- *Propiedades físico-químicas*

#### - Tamaño de partícula.

Influye en el comportamiento de los coloides inyectados por vía intersticial.

Después de la inyección intersticial los coloides radiactivos son aclarados por el drenaje linfático con una velocidad inversamente proporcional al tamaño de la partícula. Así pues, en primer lugar las partículas de menor tamaño, con diámetros del orden de algunos nanómetros, son aclaradas del sitio de inyección con mayor velocidad, atraviesan los capilares sanguíneos y acceden a la circulación sistémica; a continuación drenan las de diámetro intermedio, del orden de decenas de nanómetros, que atravesarán los capilares linfáticos y quedarán atrapadas en el ganglio, mientras que las partículas mayores, las del orden de centenas de nanómetros, pueden incluso permanecer largo tiempo retenidas en el lugar de inyección, con un aclaramiento mucho más lento hacia los canales linfáticos (Paganelli G, 1998).

- 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), atribuyéndose este hecho a una mayor ocupación de los receptores macrofágicos disponibles o también a un descenso de las opsoninas séricas (Vazquez López A, 1999).

- *Factores biológicos*

- Activación de los macrófagos

Está ligada a numerosos estímulos (inmunoglobulinas, factores del complemento, endotoxinas, partículas coloidales). En ciertos estados, como la infección o la invasión tumoral temprana, el aclaramiento se ha visto incrementado, debido posiblemente a una activación de macrófagos, lo cual se traduce en un aumento en la captación del radiotrazador. Sin embargo, cuando existe una depresión de la actividad fagocítica, como ocurre en la invasión tumoral tardía, o posteriormente a la radioterapia, se reduce la captación (Vazquez López A, 1999)

- Opsoninas

Son promotoras de la actividad fagocitaria, de modo que un descenso de las mismas se acompaña de una depresión de la función retículoendotelial (Saba TM, 1969).

- *Factores técnicos*

- Lugar y vía de inyección.

El lugar de inyección es de los factores más importantes a la hora de obtener un resultado óptimo. Un lugar anatómico apropiado permitirá visualizar de forma reproducible los ganglios linfáticos de la región a estudio. Además, el aclaramiento de la actividad en la zona de inyección y su distribución con el tiempo, varían según la región anatómica (Bronskill MJ, 1983). Referente a la vía de inyección, el tejido linfático es más abundante en las capas superficiales de la piel, por lo que la distribución es mejor en la vía intradérmica. Por lo tanto, el flujo linfático y, en consecuencia, la distribución del coloide es relativamente lento en el parénquima mamario si se compara con la rapidez en el tejido intradérmico.

#### **2.2.2.2. Radiofármaco ideal.**

Las características que debe reunir el radiotrazador ideal para la detección selectiva del ganglio centinela son las de: 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, no alérgico ni irritante (Vera DR, 1997).

El tamaño de 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.

#### **2.2.2.3. Radiofármacos 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 a; Wilhelm AJ, 1999):

- Pequeños nanocoloides, con diámetros entre 2 y 30 nm, entre los cuales se engloban compuestos tecnecios de seroalbúmina humana (HSA), 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, entre 5 y 100 nm, son los más utilizados. Incluye la albúmina nanocoloidal, sulfuro coloidal de tecnecio filtrado, sulfuro de renio y el sulfuro de tecnecio estabilizado con gelatina. Muestran una buena delimitación de los ganglios de drenaje. La mayoría de los autores europeos han utilizado Nanocoll<sup>R</sup>. Se trata de seroalbúmina humana en la que el 95% de las partículas tienen un tamaño < 80 nm (Veronesi U, 1997).
- 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 el punto de inyección.

En la **tabla 2.1** se resumen las características de los radiotrazadores más frecuentemente utilizados.

<b>Radiotrazador</b>	<b>Tamaño de partícula estimado (nm)</b>
<b>Albúmina (HSA)</b>	<b>2 - 30</b>
<b>Trisulfuro de antimonio</b>	<b>3 - 30</b>
<b>Albúmina nanocoloidal</b>	<b>5 - 100</b>
<b>Sulfuro coloidal filtrado</b>	<b>5 - 50</b>
<b>Sulfuro coloidal (no filtrado)</b>	<b>100 - 400</b>
<b>Albúmina microcoloidal</b>	<b>200 - 2000/3000</b>

**Tabla 2.1.**  
Radiotrazadores más frecuentemente utilizados en la detección del GC.

Como se ve, para cada coloide hay un intervalo amplio de diámetros de partícula, por lo que para seleccionar las partículas adecuadas se recurre al sistema de filtración de algunos de estos productos (Albertini JJ, 1996; Winchester DJ, 1999).

El radionúclido utilizado para el marcaje de los coloides es el  $^{99m}\text{Tc}$ , isótopo frecuentemente empleado en medicina nuclear por sus características idóneas, como la de ser un emisor gamma puro, con un período de semidesintegración corto, de 6h, lo que conlleva ventajas prácticas como la escasa exposición a la radiación del paciente y el personal sanitario. Algún tiempo después de su administración, el trazador se localiza y permanece en el ganglio centinela, lo que permitirá posteriormente su detección hasta incluso 24 horas después, ya que la farmacocinética y la actividad administrada así lo posibilitan.

No existe un consenso establecido referente al tamaño de partícula que debe utilizarse. Paganelli y cols utilizaron tres tamaños distintos de partículas coloidales (< 50 nm, 50-80 nm y 200-1000 nm) para la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, obteniendo mejores resultados con las partículas de diámetro mayor (Paganelli G, 1998). Por otro lado, en una revisión realizada por Vázquez y Piera (Vazquez López A, 1999) se aconseja utilizar en la detección del ganglio centinela partículas, ya sean de sulfuro coloidal o de albúmina coloidal, con tamaños próximos a los 100 nm, opinión que se comparte en los resultados derivados de un test realizado a más de una centena de médicos nucleares europeos (Bongers V, 1999).

A la misma conclusión llegan Fernández y Vidal (Fernández A, 2000) utilizando partículas de tamaño medio (*Lymphoscint*<sup>R</sup>, *Nanocoll*<sup>R</sup>) en el melanoma y en la mama. Tamaños de partícula superior (200 nm, *Albures*<sup>R</sup>), consiguen visualizar un menor número de ganglios linfáticos regionales, aunque con el inconveniente de no observar los canales linfáticos. Respecto a este último punto existe controversias entre los diversos autores (Pijpers R, 1997; Uren RF, 2000).

#### **2.2.2.4. Administración del radiofármaco.**

Tampoco existe un consenso establecido en cuanto a la dosis a administrar, volumen total de inyección y la vía de administración. Estos tres parámetros, están bastante relacionados, 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 Derent FW, 1999), dependiendo del lugar de inyección. Se utiliza dosis más altas cuando se administra por vía intratumoral. Esto es debido a que la fracción de radiocoloide que se incorporará por el drenaje linfático del tumor será menor. En general la dosis más frecuentemente utilizada varía entre 0,5 -1 mCi.

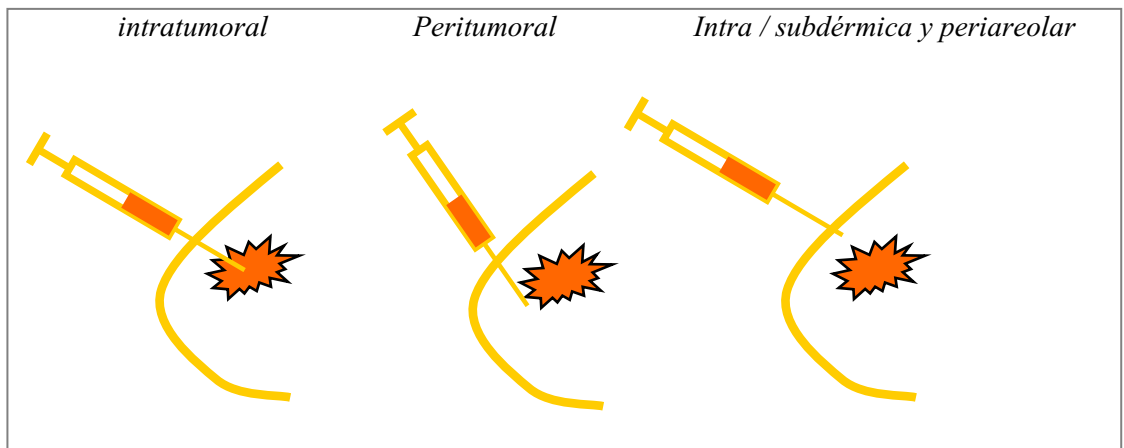
- *Volumen de inyección*

También hay diversidad de opiniones. Un volumen de 0.4 ml es suficiente según algunos autores (Paganelli G, 1998). Se postula que volúmenes elevados (3-4 ml) pueden causar altas presiones en el lugar de inyección (intersticio) que colapsen los canalículos linfáticos. Este fenómeno ocasionaría un enlentecimiento del drenaje (De Cicco C, 1998). No obstante, en la práctica se ha visto que al aumentar el volumen de inyección, aumenta el porcentaje de ganglios detectados, presentando además los mismos mayor actividad, lo que facilita su detección intraoperatoria (Krag DN, 1998). En otros trabajos (Krag DN, 2001) la mayor tasa de localización se produjo, incluso, utilizando un mayor volumen de radiotrazador (4-8 ml). Por otro lado, hay que considerar que un volumen demasiado elevado de trazador puede producir un enmascaramiento de los ganglios más próximos al ápex mamario en tumores de cuadrantes externos de la mama. La detección intraoperatoria de estos ganglios es también dificultosa debido a la radiación dispersa detectada en relación con la proximidad al punto de inyección. Según Fernández y Vidal, volúmenes de 2-3 ml mantienen un equilibrio adecuado entre

volumen de trazador inyectado y tamaño del área de inyección (Fernández A, 2000).

- *Lugar de inyección*

Existen varias formas (**Figura 2.2**): la profunda (peritumoral e intratumoral) y la superficial (intra/subdérmica y periareolar). Tampoco hay un acuerdo establecido sobre cuál es la mejor, pero generalmente se usa la intersticial peritumoral.



**Figura 2.2.** Representación gráfica (diseño de Fernández A) de los diversos tipos de inyección del radiofármaco en la técnica del ganglio centinela en el cáncer de mama.

- Profundo

La mayoría de los autores realizan la linfogramagrafía mediante la inyección del trazador repartido en 2-4 puntos en el tejido mamario *peritumoral* (Borgstein PJ, 1998; Glass EC, 1999; Van Derent FW, 1999). Independientemente del cuadrante en el que se localice el tumor, la administración peritumoral del radiocoloide produce una alta tasa de visualización de la cadena mamaria interna, hasta en un 30% (Alazraki NP, 2000).

La inyección *intratumoral* es para algunos autores la mejor técnica para visualizar el drenaje linfático del tumor (Valdés-Olmos RA, 2000). Utilizan generalmente grandes volúmenes (al menos 4 ml) y altas dosis (hasta 10 mCi) de radiocoloide. El fin de utilizar volúmenes elevados es aumentar la presión intratumoral y forzar el flujo linfático desde el



tumor, aumentando así la probabilidad de visualizar las vías linfáticas y ganglio(s). La fracción de radiocoloide inyectado intratumoralmente que abandona el tumor a través del sistema linfático alterado es mínima debido a la virtual ausencia de sistema linfático dentro del tumor, lo que exige la utilización de altas dosis. Entre las desventajas de esta técnica está la lentitud con que se visualizan las vías y ganglio(s) linfático(s) y la posible extensión de células tumorales a lo largo del tracto de la inyección (tema controvertido y no demostrado).

- Superficial

Otra vía es la administración *intradérmica* / *subdérmica* del trazador en la piel sobre el tumor (Casalegno PS, 2000; Cody HS 3rd, 1999; RInk T, 2001). La posibilidad de visualizar un vaso linfático y un ganglio aumenta con esta técnica de inyección, debido a que el drenaje linfático desde la piel es más rico y más rápido que el drenaje desde el resto del parénquima mamario. El ganglio centinela (s) con esta técnica puede visualizarse tan rápido como en 20 -30 minutos, lo cual facilita y agiliza el estudio. Se administra una única dosis variable entre 0.3 - 0.6 mCi (11-22 MBq) en 0.15-0.3 ml en la piel que se encuentra encima del tumor. Como ventajas destacan su facilidad de realización, el bajo volumen inyectado en una dosis única, la rápida visualización de las vías de drenaje linfático y la baja dosis administrada. Como inconveniente, la inyección subdérmica, por sí sola, subestima la visualización de ganglios linfáticos fuera de la axila, con una incidencia baja (< 2%) de visualización de la cadena mamaria interna.

Con la inyección del trazador en la región *periareolar* (Kern KA, 2000) se consigue también la localización del ganglio centinela (s). Sin embargo, esta vía de administración puede mostrar sitios de drenaje de la mama “per se” más que un drenaje específico del tumor.

Algunos estudios comparan las dos vías de administración más admitidas actualmente, la peritumoral y la intra / subdérmica. Ambas presentan resultados similares en cuanto a sensibilidad para detectar el ganglio centinela (Borgstein PJ, 1997; Borgstein PJ, 2000; De Cicco C, 1998; Klimberg VS, 1999), pero la peritumoral ofrece mayor porcentaje de detección de los ganglios de la cadena mamaria interna (Alazraki NP, 2000; Roumen RM, 1999; Valdés-Olmos RA, 2000). Cuando el objetivo es valorar el estado de la axila con el fin de indicar o no linfadenectomía axilar, la inyección superficial (intradérmica o subdérmica) identifica adecuadamente el ganglio centinela en este territorio linfático. Si se pretende estadificar a la paciente en función de la presencia o ausencia de metástasis ganglionares, para planificar correctamente su tratamiento global, la inyección peritumoral sería la indicada, ya que sólo de esta manera podremos confiar en que la ausencia de drenajes infrecuentes (mamaria interna, supraclavicular,...) se corresponde con que el tumor no drena en esos territorios.

En la **Tabla 2.2** se resume de manera esquemática la zona de drenaje del tumor según el lugar de inyección utilizado.

LUGAR INYECCIÓN	ZONA DE DRENAJE (detección GC)	
	AXILA	MAMARIA INTERNA
SUPERFICIAL	+++	+/-
PROFUNDO	+++	+++

**Tabla 2.2.**  
Esquema resumen de la detección más frecuente del ganglio centinela según el sitio de inyección utilizado

### 2.3. DETECCIÓN GAMMAGRÁFICA DEL GANGLIO CENTINELA.

Hay autores que ponen en duda la importancia de practicar una linfogramagrafía prequirúrgica (Mc Masters KM, 2000), afirmando que su rendimiento es escaso y añade cierta complicación a la técnica. A pesar de ello, la mayoría de los autores la recomiendan sin lugar a dudas porque proporciona un mapa previo del drenaje linfático de cada paciente, con la posibilidad de detectar ganglio centinela en territorios inesperados (Paradelo C, 1999). A modo de símil, *al igual que el faro orienta a los marineros hacia buen puerto, la linfogramagrafía orienta al médico nuclear y al cirujano hacia la localización precisa del ganglio centinela.*

Por lo general, dosis entre 0,3 y 0,6 mCi (11-22 MBq) para la administración subdérmica y dosis de entre 1,6 - 2,7 mCi (60 a 100 MBq) para la peritumoral, de coloide marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  y el uso de gammacámaras equipadas con colimadores de baja energía y alta resolución ofrecen imágenes de calidad. Referente a los procedimientos de detección del ganglio centinela, debe orientarse a la identificación del primer ganglio linfático en recibir el drenaje desde el sitio de la inyección en o alrededor del tumor primario. Para este propósito la linfogramagrafía debería ser secuenciada con imágenes obtenidas a diversos intervalos. Sin embargo la realidad es distinta, ya que teniendo en cuenta el tipo de inyección utilizado la rapidez con que se detecte el ganglio centinela(s) será distinta. La administración peritumoral del radiofármaco va acompañada habitualmente de visualización tardía de los ganglios linfáticos (Uren RF, 1995; Pijpers R, 1997), realizándose por ello la adquisición de las imágenes a las 2 – 3 horas de la inyección del radiotrazador. Sin embargo, tanto la administración subdérmica (De Cicco C, 1998) como la intratumoral (Valdés Olmos RA, 1999 b) ofrecen un porcentaje significativo con visualización temprana lo que hace necesario la obtención de imágenes precoces (a partir de los 30 minutos de la administración del trazador). Cualquiera que sea la vía de administración, la importancia de la linfogramagrafía mamaria no sólo radica en la diferenciación entre el ganglio centinela y los ganglios linfáticos secundarios sino que es fundamental para visualizar drenaje

linfático extraaxilar.

La adquisición de las imágenes es aconsejable hacerla con la paciente en posición supina y con el brazo elevado, en proyección anterior y lateral, añadiendo en situaciones dudosas la proyección oblicua con la mama retirada de la zona axilar a efectos de facilitar la identificación del ganglio centinela. La obtención de imágenes de transmisión simultánea, utilizando una fuente plana de  $^{57}\text{Co}$ , proporciona referencias anatómicas útiles para la interpretación del estudio gammagráfico. También puede utilizarse un lápiz de  $^{57}\text{Co}$  o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

#### **2.4. SONDAS DE DETECCIÓN QUIRÚRGICA.**

Son equipos portátiles diseñados para detectar radiaciones ionizantes, de gran uso en el ámbito de la cirugía radioguiada. Existe numerosos modelos en el mercado. Zanzonico y Heller (Zanzonico P, 2000) ofrecen una visión general de las sondas actualmente disponibles. Se componen de dos elementos: el analizador y la sonda detectora. El tipo de sonda más empleado es la de ionización, utilizando como elemento detector el telurio de cadmio ( $\text{CdTe}$ ), un material semiconductor que transforma la radiación gamma en una señal eléctrica, que será detectada y convertida por el analizador en forma de impulsos o cuentas por segundo.

Las características básicas que debe valorarse en estos equipos son la sensibilidad (o eficiencia de contaje), el blindaje, la resolución energética y resolución espacial (Achneebaum S, 1999; Tiourina T, 1998), además de la ergonomía (Keshtgar MRS, 1999). Otros aspectos a tener en cuenta son su fácil manejo y transporte, facilidad para trabajar en espacios pequeños y tener un coste razonable.

## **2.5. RADIOPROTECCIÓN.**

La legislación actual contenida en el Real Decreto 783/2001 (BOE, 2001), establece como límite de dosis efectiva 20 mSv para trabajadores profesionalmente expuestos y 1 mSv para los miembros del público. En esta última categoría se incluye a los trabajadores no profesionalmente expuestos implicados en la técnica del ganglio centinela, es decir, el cirujano, anatomopatólogo, y los demás miembros del equipo quirúrgico.

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)

La mayor dosis la recibe el paciente, la cual se concentra en un 95% en la zona de administración, migrando hacia los linfáticos el 5% restante. En el trabajo de Waddington W. A et al, se concluye que la dosis efectiva del paciente tras la técnica del ganglio centinela (0,32 mSv) es menor a la recibida por otros procedimientos diagnósticos, como pueden ser una gammagrafía ósea (3 mSV), gammagrafía pulmonar con  $^{99m}\text{Tc}$  (1 mSv) o un TC torácico (8 mSv). El personal de medicina nuclear no modifica apenas su tasa de exposición ocupacional. El cirujano y el anatómo patólogo concentran la dosis recibida, que es mínima, en las manos (0,09 mSv). Para el resto de los miembros de la plantilla, la dosis media corporal que reciben es de 0,34  $\mu\text{Sv}$ , 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.

## **2.6. APLICACIÓN EN EL CARCINOMA DE MAMA.**

La tendencia actual al tratamiento conservador del cáncer de mama ha favorecido la aplicación clínica de la biopsia selectiva del ganglio centinela, sustituyendo ésta, en casos concretos, a la linfadenectomía axilar. Esta técnica ha demostrado hasta ahora una elevada exactitud diagnóstica en múltiples estudios de literatura internacional (Cox CE, 1999; Veronesi U, 1999 (b)). Además, queda muy claro su valor como instrumento de re-estadificación, ya que se consiguen reconversiones de N0 a N1 en un porcentaje considerable de pacientes, debido a la presencia de ganglio 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 linfadenectomía, de manera que en realidad puede considerarse superior a la linfadenectomía axilar como factor de estadificación (Fraile M, 1999).

La introducción de la biopsia del ganglio centinela en un centro asistencial concreto debe hacerse planteando un estudio de validación local en el que se comparen los resultados de la biopsia del ganglio centinela con los de la linfadenectomía axilar convencional en una serie de pacientes, de manera que se supere la obligatoria “curva de aprendizaje” y pueda luego aplicarse asistencialmente, con el fin de evitar linfadenectomías innecesarias (Orr RK, 1999).

La validación de la técnica consiste en el logro por parte del grupo de especialistas que intervienen de una determinada tasa de hallazgo del ganglio centinela y su correcta concordancia histológica con el estado axilar, evitando falsos negativos. Los resultados publicados en la bibliografía médica han variado según los autores y su metodología (Ace Nebril B, 2002). Esta variabilidad y heterogeneidad metodológica han acrecentado el interés por los factores que inciden significativamente en el éxito de la biopsia selectiva del ganglio centinela. Estos factores pueden ser: la experiencia del equipo, la metodología del marcaje y las características clínicas de la enferma. Los estudios multivariantes publicados por Tafra et al (Tafra L, 2001) y Kollias et al (Kollias J, 2000) destacan la “experiencia” como la más

específicamente relacionada con ella.

En la actualidad, con el reconocimiento general de que la linfadenectomía axilar es un instrumento pronóstico más que terapéutico, 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. Se sabe que la incidencia de afectación ganglionar axilar está relacionada principalmente con el tamaño del tumor. Una disección del nivel I-II es eficaz en cuanto al control local de la axila aunque no está exenta de falsos negativos y ocasionalmente comporta una morbilidad importante.

La técnica del ganglio centinela ha demostrado ser eficaz, con un elevado valor predictivo negativo, en tumores de hasta 3 cm, siendo criterios de exclusión reconocidos, la cirugía axilar o mamaria previas, radioterapia y quimioterapia previas, multicentricidad y multifocalidad tumoral.

La incidencia de tumores no palpables de mama está aumentando en nuestra área debido principalmente a las técnicas de cribado en la detección precoz del cáncer de mama y en segundo lugar al mayor número de pacientes con neoadyuvancia en las que la respuesta tumoral y/o axilar al tratamiento quimioterápico hace que disminuya la estadificación TNM a un nivel inferior, en la mayoría de casos y TON0, pudiéndoles ofrecer asimismo una cirugía conservadora.

Este grupo de pacientes con tumores no palpables de mama es el que más se beneficia de la técnica del ganglio centinela, al ser menor la incidencia de metástasis ganglionar axilar. Hay muchos trabajos descritos en la literatura en lo referente al ganglio centinela en el cáncer de mama que estudian factores relacionados con la técnica, con la detección gammagráfica y quirúrgica del ganglio centinela, con la incidencia de falsos negativos..., pero son pocos los trabajos que concretamente diferencien entre lesiones palpables y no palpables de mama. Este fue el motivo por el que surgió el tema de la tesis, para estudiar los resultados obtenidos en la técnica del ganglio centinela aplicada al tipo de lesión no palpable en relación a las lesiones palpables de mama.





### **3. OBJETIVO**

#### **3.1. PRINCIPAL**

- 3.1.1. Analizar la utilidad de la detección radioisotópica y biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes afectas de carcinoma no palpable de mama.

#### **3.2. SECUNDARIOS**

- 3.2.1. Evaluar la tasa de detección gammagráfica del ganglio centinela en el CNPM.
- 3.2.2. Evaluar la tasa de detección quirúrgica del ganglio centinela en el CNPM.
- 3.2.3. Evaluar la tasa de falsos negativos en el CNPM.
- 3.2.4. Evaluar la prevalencia de afectación del ganglio centinela y la prevalencia de su afectación aislada en el CNPM.
- 3.2.5. Evaluar el porcentaje de pacientes con CNPM que se benefician de esta técnica.
- 3.2.6. Comparar los resultados obtenidos en el grupo de pacientes con tumores no palpables de mama con los resultados obtenidos en el grupo de pacientes con tumores palpables de mama.

## 4. MATERIAL Y MÉTODO

### 4.1. PACIENTES:

#### 4.1.1. Selección de la muestra

Se ha estudiado 199 pacientes entre 1999 - 2002 afectas de carcinoma de mama operable, diagnosticadas mediante mamografía, ecografía, PAAF y/o BAG, sin evidencia clínica de metástasis axilares (N0) según la exploración física y/o ecográfica, candidatas a biopsia selectiva del GC siguiendo los criterios de inclusión establecidos por la Unidad Funcional de Mama (UFM) del Hospital Universitario de Bellvitge:

- Pacientes con tumores de baja probabilidad de afectación ganglionar (< 30%), que son:
  - tumores cuyo diámetro mayor sea  $\leq 20$  mm (pT1),
  - los tumores de  $\leq 30$  mm que sean de bajo grado:
    - Ca lobulillar infiltrante, excepto su variante pleomórfica.
    - Ca cribiforme infiltrante.
    - Ca grado 1 (histológico, nuclear).
    - Ca grado 2 (histológico, nuclear) con receptores hormonales positivos (estrogénicos y progesterona) y Ki67<10%.
  - los que sean de histología de bajo potencial de malignidad (tubular, coloide, papilar, adenoide quístico) indistintamente del tamaño tumoral.

- Pacientes tributarias de quimioterapia primaria con buena respuesta al tratamiento sistémico, considerando como buena respuesta cuando existe una reducción del volumen mayor del tumor de más del 30% (Therasse P, 2000), y que tienen una baja probabilidad de afectación ganglionar. *Estas pacientes probablemente en un futuro no muy lejano puedan beneficiarse de la biopsia del GC.*

Todas las pacientes fueron informadas de su patología, así como del procedimiento diagnóstico y quirúrgico que iban a seguir. Todas ellas firmaron el consentimiento informado en la Unidad Funcional de Mama (UFM).

Se excluyó pacientes embarazadas, con sospecha clínica de afectación ganglionar axilar (N1), presencia de afectación tumoral multicéntrica y/o multifocal y con cirugía y / o radioterapia previas sobre la mama afecta y la axila correspondiente.

A todas las pacientes se les realizó LDNA.

#### **4.1.2. Descripción de la muestra**

Se ha dividido la muestra de pacientes en dos grupos dependiendo de la palpación de la lesión tumoral: tumor no palpable (grupo CNPM) y tumor palpable (grupo CPM).

##### **4.1.2.1. Pacientes con carcinoma *no palpable* de mama (CNPM)**

- Se ha incluido 99 pacientes.
- La edad media de las pacientes fue de 52,3 años (valores límite: 31-79 a).
- 46 pacientes habían recibido quimioterapia primaria.
- La mama afecta fue la derecha en 44 pacientes y la izquierda en 55.
- El tumor estaba situado en CSE en 53 casos, 13 en CIE, 17 en CSI, 14 en CII y 2 en el CENTRO.

##### **4.1.2.2. Pacientes con carcinoma *palpable* de mama (CPM)**

- Se ha incluido 100 pacientes.
- La edad media de las pacientes fue de 49,8 años (valores límite: 26 –77a).
- 69 pacientes habían recibido quimioterapia primaria.
- La mama afecta fue la derecha en 50 pacientes y la izquierda en 50.
- El tumor estaba situado en CSE en 59 casos, 16 en CIE, 13 en CSI, 4 en CII y 8 en el CENTRO.

Las características de las pacientes se han resumido en la **tabla 4 -1**.

**Tabla 4-1.**

Resumen de las características de la muestra de pacientes estudiada

<b>Grupo CNPM</b>	<b>Grupo CPM</b>
<u>Nº pacientes:</u> 99 p	<u>Nº pacientes:</u> 100 p
<u>Edad</u> ( media y valores límite): 52,3 a (31-79)	<u>Edad</u> ( media y valores límite): 49,8 a (26-77)
<u>Nº pacientes por grupo de edad:</u>	<u>Nº pacientes por grupo de edad:</u>
< 40 a: 11 p	< 40 a: 18 p
40-60 a: 67 p	40-60 a: 66 p
> 60 a: 21 p	> 60 a: 16 p
<u>Quimioterapia primaria:</u> 46 p	<u>Quimioterapia primaria:</u> 69 p
<u>Localización del tumor</u> (mama)	<u>Localización del tumor</u> (mama)
Derecha: 44 p (44,9%)	Derecha: 50 p (50%)
Izquierda: 55 p (55,5%)	Izquierda: 50 p (50%)
<u>Localización del tumor</u> (Cuadrantes):	<u>Localización del tumor</u> (Cuadrantes):
CSE: 53 p	CSE: 59 p
CIE : 13 p	CIE : 16 p
CSI : 17 p	CSI : 13 p
CII : 14 p	CII : 4 p
CENTRO: 2 p	CENTRO: 8 p
<u>Tamaño tumoral</u> (pT)	<u>Tamaño tumoral</u> (pT)
Tis: 2 p (1 post QT)	Tis: 2 p (2 post QT)
Tx: 12 p (respuesta completa a la QT)	Tx: 1 p (respuesta completa a la QT)
T1: 69 p (25 post QT)	T1: 47 p (29 post QT)
T2: 16 p (8 post QT)	T2: 41 p (31 post QT)
T3: 0 p	T3: 3 p (2 post QT)
T4: 0 p	T4: 6 p (4 post QT)
<u>Histología del tumor</u>	<u>Histología del tumor</u>
CDI : 83 p	CDI : 91 p
CDI en RC : 12 p	CDIs : 2 p
Cdis : 2 p	CLI : 7 p
CLI : 2 p	

## 4.2. LINFOGAMMAGRAFÍA

### 4.2.1. Radiofármaco

Se utilizó nanocoloide de albúmina marcado con 3 mCi (111MBq) de  $^{99m}\text{Tc}$  (SOLCO<sup>®</sup>NANOCOLL -Amersham-Health, S.A) en un volumen de 1 ml.

La preparación del vial de SOLCO<sup>®</sup>NANOCOLL (**Figura 4-1**) así como la extracción de la dosis individual de cada paciente (**Figura 4-2**) tuvo lugar en el castillo de plomo de la cámara caliente.



**Figura 4-1.** Preparación dentro de la cámara caliente del vial de nanocoloide de albúmina. A temperatura ambiente y en condiciones de asepsia, utilizando una jeringa de 5 ml se añadió 25 mCi (925 MBq) de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato en un volumen de 5 ml. Se extrajo el volumen de aire equivalente al del líquido añadido con el fin de normalizar la presión interna. Se agitó el vial durante 5 segundos para obtener una buena resuspensión del contenido del vial. Se dejó incubar durante 5 – 10 minutos.



**Figura 4-2.** Extracción de la actividad por unidosis: 3 mCi (111 MBq) en jeringa de 2 ml y se completó con suero fisiológico hasta un volumen de 1 ml.

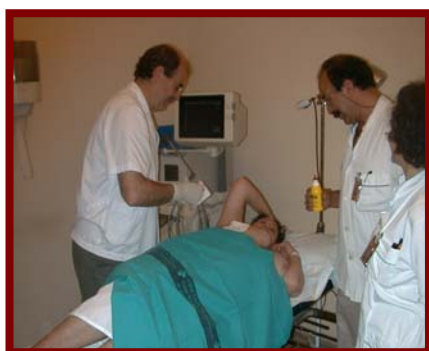
El control de calidad del  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloide se realizó mediante cromatografía en capa fina con una tira de fibra de vidrio impregnada en silica gel (ITLC-SG), utilizando NaCl al 0,9% como solvente en la fase móvil.

La pureza radioquímica obtenida fue superior al 95% con un pH entre el 6.0 y 8.0.

#### 4.2.2. Administración del radiofármaco:

El radiofármaco se administró repartido mediante dos punciones en cuatro puntos del intersticio alrededor de la lesión tumoral (administración peritumoral).

En las pacientes con tumores no palpables, una vez localizado el tumor mediante un arpón quirúrgico, se practicó la inyección radioguiada mediante ecografía en el servicio de Radiología del Hospital Durán y Reynals (**Figura 4-3**).



(A)



(C)



(B)



(D)

**Figura 4-3 (A -D).**

Utilización de un ecógrafo Toshiba Sonolayer 5A-250 A con sonda 7.5 Hz en la sala de radiología del Hospital Durán y Reynals (A). Colocación del arpón para la localización quirúrgica del tumor (B). Comprobación mamográfica de la colocación del arpón quirúrgico (C) e inyección peritumoral del radiofármaco radioguiada por ecografía (D).

En las pacientes con tumor palpable, la inyección del radiofármaco fue dirigida mediante la palpación de la lesión en el mismo servicio de Medicina Nuclear (**Figura 4-4**).



(A)



(B)

**Figura 4-4.**  
Administración del radiofármaco en una sala del servicio de Medicina Nuclear (A) guiada por la palpación del tumor (B)



#### 4.2.3. Obtención de las imágenes



(A)



(B)



(C)

**Figura 4-5.** Adquisición gammagráfica del GC en proyecciones anterior (A), lateral izquierda (B) y oblicua anterior izquierda (C).

A partir de los 90 - 120 minutos de la inyección del radiofármaco tuvo lugar la adquisición gammagráfica de las imágenes. Se utilizó una gammacámara SMV DSX equipada con un colimador de alta resolución y baja energía, con doble ventana de adquisición: 140 KeV (20%) y 122 KeV (5%). El tiempo de adquisición fue de 300 segundos/imagen. Se adquirió imágenes planares con la paciente en posición decúbito supino y con el brazo hacia arriba, en proyecciones anterior de tórax y lateral u oblicua anterior del lado afecto. A las pacientes con mamas voluminosas y tumores localizados en CSE se les indicó que se retiraran ellas mismas con la mano la mama de la región axilar para evitar así la posible superposición del punto de inyección con el GC.

Por otro lado, con el objeto de delimitar el contorno anatómico de la paciente, se utilizó una fuente plana de Cobalto 57, situada por debajo de la paciente para la adquisición de la proyección anterior y en el lado opuesto a la lesión para la proyección lateral.

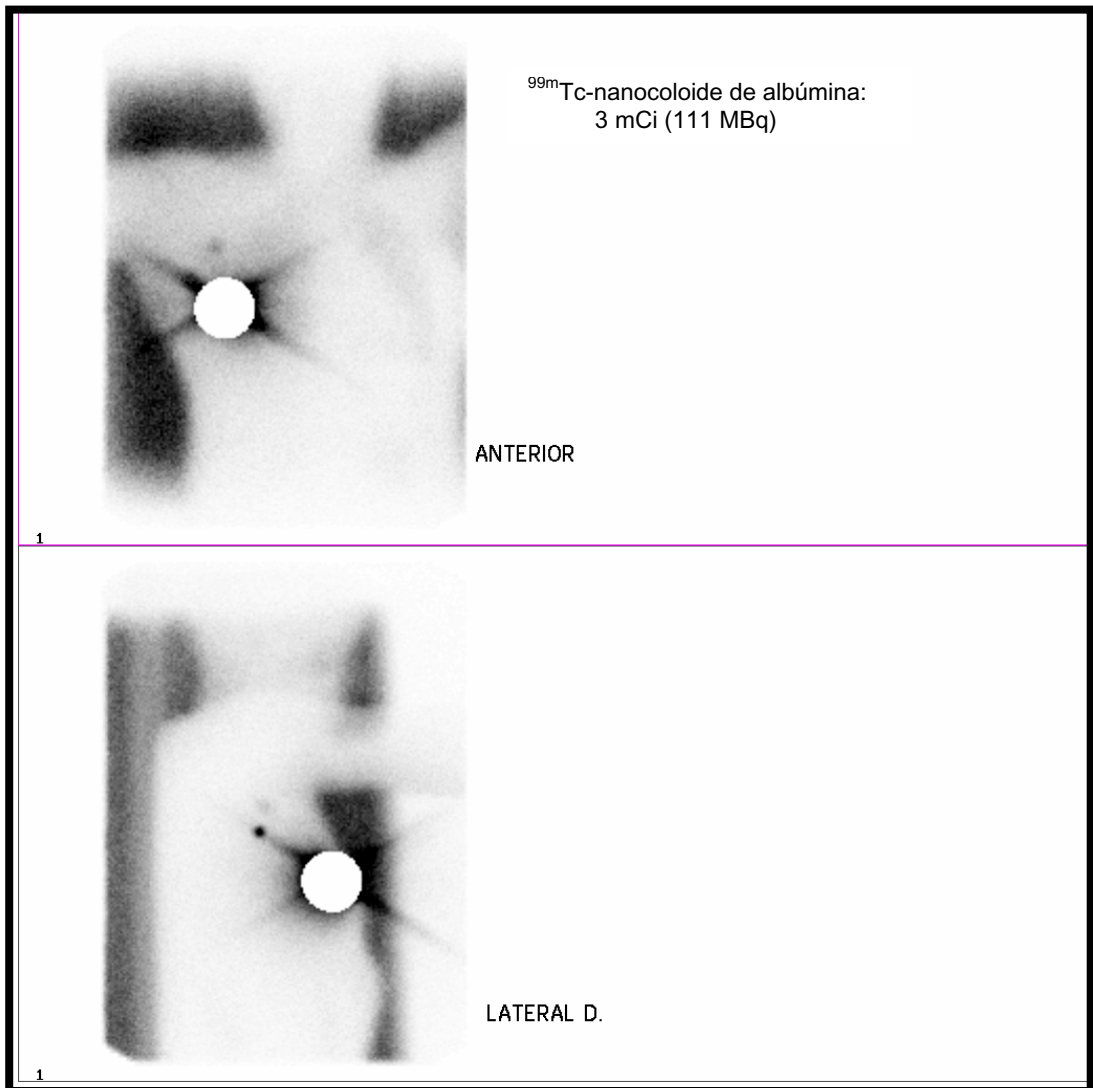


**Figura 4-6.**  
Señalización con rotulador de la localización del GC

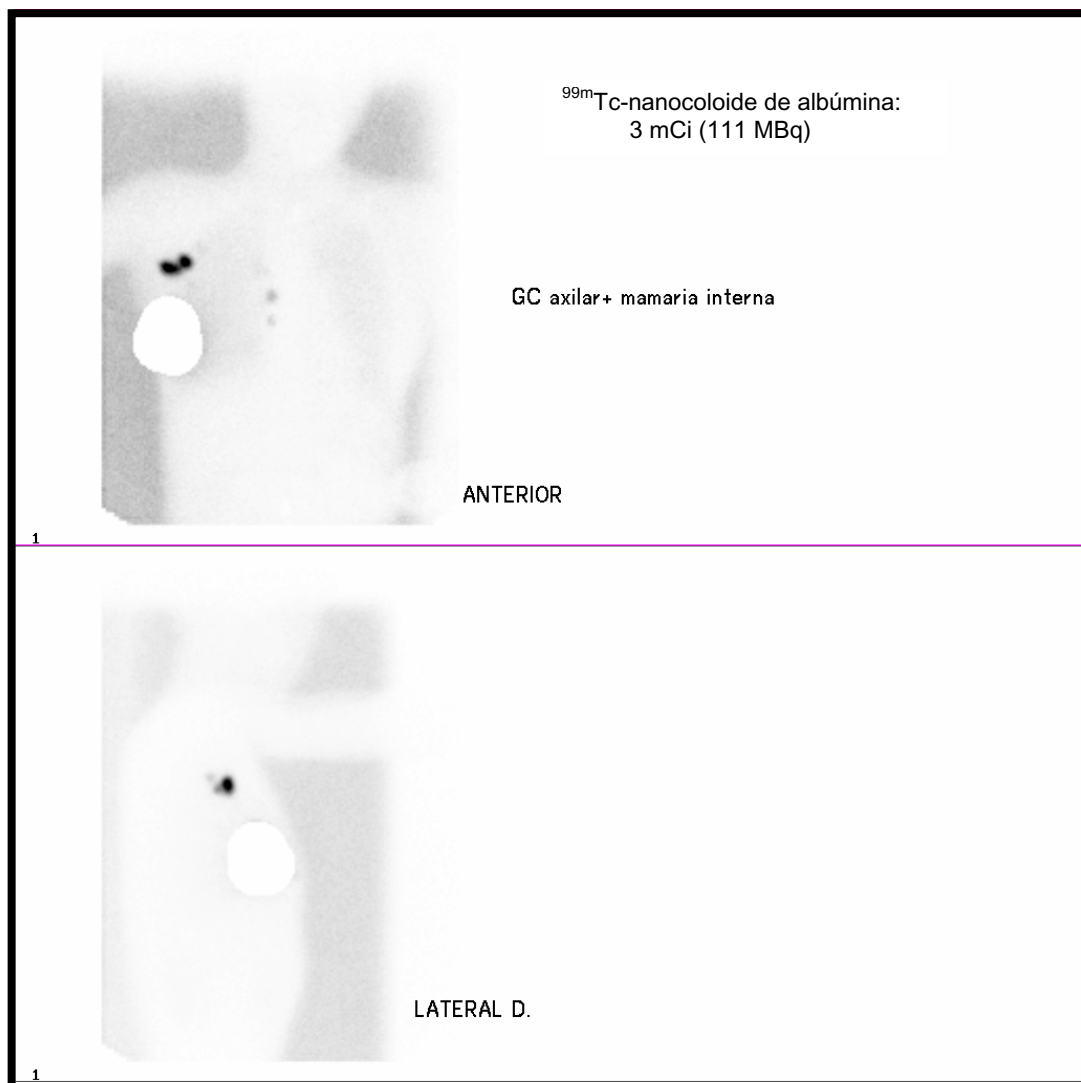
Finalizada la adquisición, con la ayuda de un lápiz de  $^{57}\text{Co}$  y de un rotulador, se marcó la localización aproximada del / los GC(s) en la piel de la paciente, a fin de facilitar su localización intraoperatoria.

#### 4.2.4. Interpretación del estudio gammagráfico

La interpretación del estudio gammagráfico fue visual, considerando como GC la presencia de uno o varios depósitos de radiotrazador localizados en cualquiera de las regiones del drenaje linfático tumoral (**Figura 4-7 y Figura 4-8**).



**Figura 4-7.** Localización gammagráfica axilar del GC



**Figura 4-8.** Localización gammagráfica axilar + mamaria interna del GC

**Tabla 4.2.**

Resumen del protocolo exploratorio:

**RADIOTRAZADOR:**

Nanocoloide de albúmina –  $^{99m}\text{Tc}$  (*Nanocoll<sup>R</sup> Amersham Health S.A*)

**DOSIS y LUGAR DE ADMINISTRACIÓN**

3mCi ( 111 MBq) / 1 ml (PERITUMORAL)

**OBTENCIÓN DE LAS IMÁGENES.**

Colimador: alta resolución.

Doble ventana de adquisición: 140 KeV (20%) y 122 KeV (5%).

Adquisición a partir de los 90 min -120 min p.i.

Proyecciones anterior y lateral / oblicua anterior de tórax del lado afecto.

Tiempo de adquisición: 300 seg./imagen.

Delimitación del contorno anatómico de la paciente mediante fuente plana de  $^{57}\text{Co}$ .

Marcaje cutáneo con tinta de la localización del GC, ayudados mediante lápiz de  $^{57}\text{Co}$ .

**INTERPRETACIÓN DEL ESTUDIO GAMMAGRÁFICO**

Visual.

### 4.3. SONDA GAMMADETECTORA

Se trabajó con el modelo EUROPROBE<sup>R</sup>, dotado de un detector semiconductor de CdTe, para energías bajas como la del <sup>99m</sup>Tc (**Figura 4-9**).



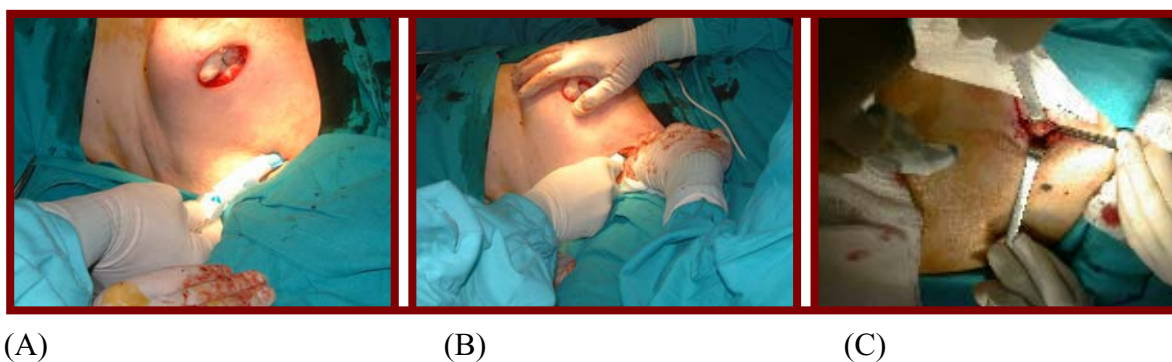
**Figura 4-9.** Sonda gammadetectora, modelo EUPOPROBE

#### 4.4. DETECCIÓN QUIRÚRGICA DEL GANGLIO CENTINELA.

En las pacientes con tumor palpable la detección quirúrgica del GC tuvo lugar entre las 18-24 h de la detección gammagráfica.

En las pacientes con tumor no palpable, se realizó a las 4 h de la linfogammagrafía, ya que, al localizarse la lesión mamaria mediante un arpón quirúrgico, se unificó todo en el mismo día para evitar cualquier complicación derivada del desplazamiento del mismo.

Una vez finalizada la tumorectomía, se procedió a la localización y biopsia del GC (Figura 4-10).



**Figura 4-10.**

Imágenes secuenciadas (A, B y C) de la localización quirúrgica selectiva del GC con ayuda de la sonda gammadetectora a través de la incisión axilar realizada tras la tumorectomía.

En primer lugar se protegió la sonda gammadetectora con una bolsa estéril. A continuación se realizó un rastreo sobre la piel axilar, con el objetivo de determinar el área de mayor contaje radiactivo. Esta zona fue la que el cirujano tomó como referencia para hacer la incisión axilar. Realizada ésta, se introdujo a su través la sonda gammadetectora, iniciando el rastreo de la axila desde planos superficiales hacia planos profundos, a fin de orientar al cirujano hacia la zona de mayor actividad, en la que se esperaba localizar al GC. Una vez localizado el GC, se extrajo y se contabilizó ex vivo. De nuevo se introdujo la sonda en el hueco axilar para revisar el lecho quirúrgico, comprobando que realmente la actividad residual era la del fondo,

descartando la posibilidad de persistencia de actividad en otras estaciones ganglionares y en caso de haber más actividad sacando todos los ganglios con actividad radiactiva. Se consideró como GC a aquel ganglio con mayor tasa de contaje radiactivo y aquel / aquellos con actividad superior al 10% de la actividad máxima detectada.

Posteriormente a la localización del GC a todas las pacientes se les realizó una linfadenectomía axilar completa.



## 4.5. ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA.

### 4.5.1. Estudio intraoperatorio

Tiene lugar en la misma área quirúrgica.



**Figura 4 -11.** Bisección del GC en la mesa del patólogo

Se realizó bisección del GC con hoja de bisturí, impronta del mismo por contacto aplicando el portaobjetos directamente con presión sobre el ganglio, tinción rápida Diff Quick<sup>®</sup>, útil para la valoración de la celularidad en pocos minutos y, seguidamente se procedió a la observación microscópica de la preparación para la comprobación de la afectación ganglionar.



**Figura 4 -12.**  
Conservación de un fragmento del GC para estudio diferido (H/E e inmunohistoquimia).



**Figura 4-13.**  
Congelación de un fragmento del GC para estudio molecular.

Los dos fragmentos de la bisección del ganglio, se guardó cada uno en una cápsula para el estudio diferido y molecular, respectivamente, este último se congeló en una columna de frío (**Figuras 4-12 y 4-13**).

#### **4.5.2. Estudio diferido**

Se realizaron cortes macroscópicos del ganglio de 5 mm de espesor, con inclusión total de éstos en parafina. A continuación, se realizaron otros 5 cortes seriados (de cada corte macroscópico) con el microtomo a diferente nivel, alternando tinción H/E con inmunohistoquímica de citoqueratinas (CAM 5.2) para la detección sistemática de micrometástasis.

#### **4.5.3. Estudio molecular (PCR)**

Se utilizó el fragmento del ganglio congelado en columna de frío y se procedió mediante los siguientes pasos: extracción del RNA total, retrotranscripción, amplificación con sondas específicas para la citoqueratina 19 (CK-19) y mamaglobina mediante un termociclador LightCycler. Se consideró positivo cuando la cantidad relativa de CK-19 y mamaglobina era superior al control (media de los casos positivos por inmunohistoquímica).

## 4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analiza el porcentaje de la detección gammagráfica y detección quirúrgica, así como la vía de drenaje del GC, según el tumor sea palpable o no palpable

Se analiza el porcentaje de la detección gammagráfica y detección quirúrgica, así como la vía de drenaje del GC, en función de la localización por cuadrantes de la lesión en cada grupo.

Teniendo como patrón de referencia la anatomía patológica de la LDNA, en cada grupo se calcula los verdaderos positivos (VP) considerando como tales a los pacientes con GC positivo para metástasis y alguno de los ganglios de la LDNA también positivo. Se incluye también en este grupo los casos en los que sólo el ganglio centinela es el positivo (SGC); los verdaderos negativos (VN) considerando como tales a aquellos pacientes con GC y LDNA negativos; y los falsos negativos (FN), considerando como tales a aquellos pacientes con presencia de metástasis “en salto”, es decir cuando siendo el GC negativo la LDNA resulta positiva (uno o varios ganglios).

Se evalúa, asimismo, la sensibilidad (S), el valor predictivo negativo (VPN), la tasa de falsos negativos (TFN) y la precisión global de la técnica (PG) en cada grupo de pacientes (Tabla 4-3).

<b>SENSIBILIDAD: (VP/VP+FN)</b>
$S = \frac{\text{N}^\circ \text{ pacientes con biopsia positiva GC}}{\text{N}^\circ \text{ pacientes con LDNA positiva}}$
<b>VALOR PREDICTIVO NEGATIVO: (VN/VN+FN)</b>
$\text{VPN} = \frac{\text{N}^\circ \text{ pacientes con LDNA negativa}}{\text{N}^\circ \text{ pacientes con biopsia negativa GC}}$
<b>TASA DE FALSOS NEGATIVOS: (FN/FN+VP)</b>
$\text{TFN} = \frac{\text{N}^\circ \text{ pacientes con biopsia negativa del GC}}{\text{N}^\circ \text{ pacientes con LDNA positiva}}$
<b>PRECISIÓN GLOBAL: (VP+VN/TOTAL)</b>
$\text{PG} = \frac{\text{N}^\circ \text{ pacientes con biopsia del GC VP y VN}}{\text{N}^\circ \text{ pacientes a los que se identificó el GC}}$

**Tabla 4-3.** Parámetros de eficacia técnica en la biopsia del GC (Rubio IT, 2001)

No se analiza los parámetros de especificidad ni de valor predictivo positivo, ya que, en la biopsia del GC no se contemplan resultados falsos positivos, porque un GC positivo ya se estima como N1 independientemente del resultado de la LDNA.

Por último, se analiza mediante la prueba de chi-cuadrado las diferencias en la detección gammagráfica y quirúrgica del GC y en la prevalencia de afectación metastásica axilar entre los dos grupos (CNPM y CPM), con un nivel de significación estadística  $p < 0,05$ .

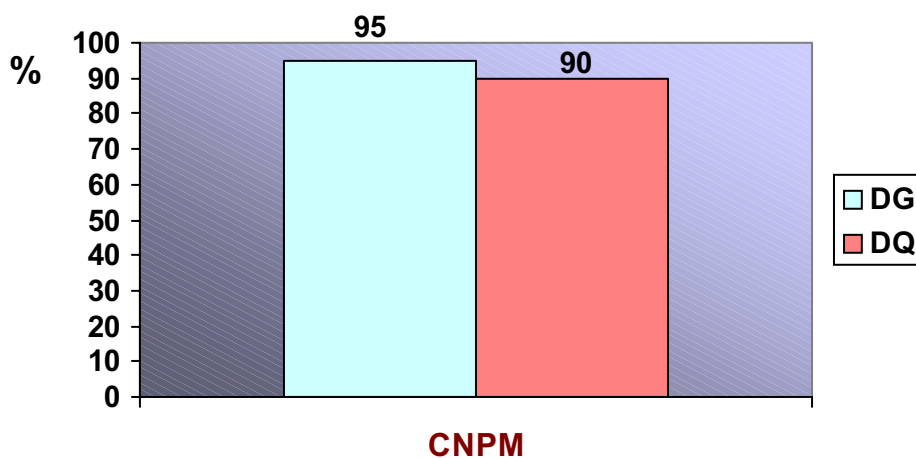
## 5. RESULTADOS

### 5.1. GRUPO CARCINOMA NO PALPABLE DE MAMA

#### 5.1.1. Detecciones gammagráfica y quirúrgica y zona de drenaje linfático

##### DETECCIONES GAMMAGRÁFICA Y QUIRÚRGICA.

La **figura 5 -1** representa de manera gráfica los resultados obtenidos.



**Figura 5-1.**

Gráfico que muestra los porcentajes de detecciones gammagráfica (DG) y quirúrgica (DQ) del GC en el CNPM.

La linfogammagrafía detectó el GC en 94 pacientes (95 %).

No hubo detección gammagráfica del GC en 5 pacientes (5%). El tumor era de grado 3 en 4 pacientes, de los cuales 3 habían recibido quimioterapia previa. En el paciente restante el tumor era de grado 2 y no había recibido quimioterapia.

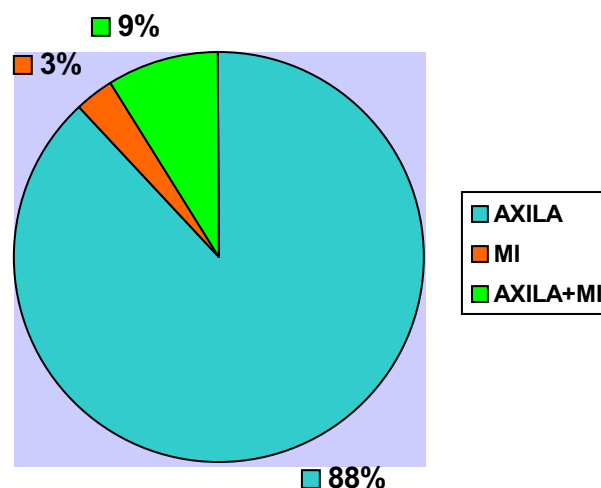
La detección quirúrgica total del GC fue del 90% (89/99 pacientes). El tumor se localizaba en CSE: 49 casos, en CSI: 15 casos, en CII: 12 casos, en CIE: 11 casos y en el CENTRO: 2 casos.

No hubo detección quirúrgica del GC en 10 pacientes (10%). En estos pacientes, el tumor estaba localizado en CSE: 4 casos, en CSI: 2 casos, en CII: 2 casos y en CIE: 2 casos. En 2 de estos 10 pacientes tampoco hubo detección gammagráfica del GC; el tumor estaba localizado en CSI y CSE, respectivamente, y se trataba de pacientes con tumor de grado 3 tratadas con QT. En las 8 pacientes restantes sí hubo detección gammagráfica del GC, con visualización de dos vías de drenaje: en 2 pacientes sólo a MI, en 1 paciente axilar + MI y en las 5 pacientes restantes, axilar.

### ZONA DE DRENAJE LINFÁTICO TUMORAL

Referente a la zona de drenaje linfático del tumor, analizada sólo en las pacientes que presentaron la linfogammagrafía positiva, el GC se visualizó únicamente en AXILA en 83 pacientes (88%); doble drenaje (AXILAR + MI) en 8 pacientes (9%) y tan sólo en la región de la cadena MI en 3 pacientes (3%).

En la **figura 5 -2** se representa esquemáticamente estos porcentajes



**Figura 5-2.**

Gráfico que muestra la distribución del drenaje linfático en el CNPM (expresado en %) analizada sólo en las pacientes con linfogammagrafía positiva.

En cuanto a la localización intraoperatoria del GC, incluyendo las no detecciones gammagráficas, se detectó en la AXILA en el 99% de los casos (88/89 pacientes) y en AXILA + MI en un 1% (1/ 89 pacientes) de las pacientes que presentaron doble drenaje en la gammagrafia (8/94 pacientes en los que hubo detección gammagráfica).

### **5.1.2. Anatomía patológica**

El tamaño tumoral postquirúrgico (pT) fue: pTx en 12 pacientes, pTis en 2 pacientes, pT1 en 69 pacientes, pT2 en 16 pacientes.

El tipo histológico del tumor fue carcinoma ductal infiltrante en 83 pacientes, carcinoma lobulillar infiltrante en 2 pacientes y carcinoma intraductal en 2. En 12 pacientes a las que ya se había administrado tratamiento quimioterápico, la anatomía patológica no detectó presencia de células tumorales, indicando una respuesta total al tratamiento neoadyuvante.

La media de GC biopsiados fue 1.57 GC / paciente.

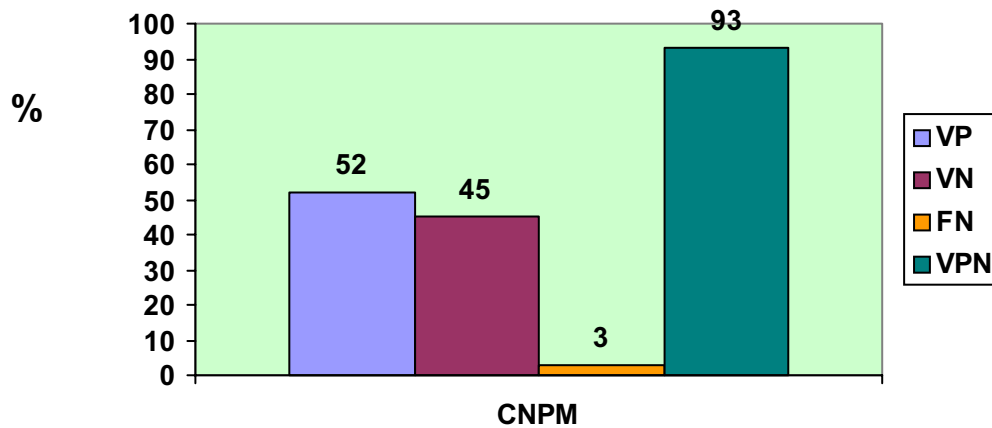


### 5.1.3. Parámetros estadísticos.

Se representan de manera gráfica en la **figura 5-3**.

En 46 pacientes (52%) el GC presentó infiltración metastásica. De éstos, 14 pacientes (16%) presentaron además otros ganglios axilares también patológicos y en los 32 pacientes (36%) restantes, el GC fue el único afectado. En 40 casos (45%) tanto el GC como los otros ganglios estudiados resultaron normales. Se detectó metástasis “en salto” en 3 pacientes (3%).

El valor predictivo negativo fue del 93%.



**Figura 5-3.**

Parámetros estadísticos de la BSGC en el CNPM.

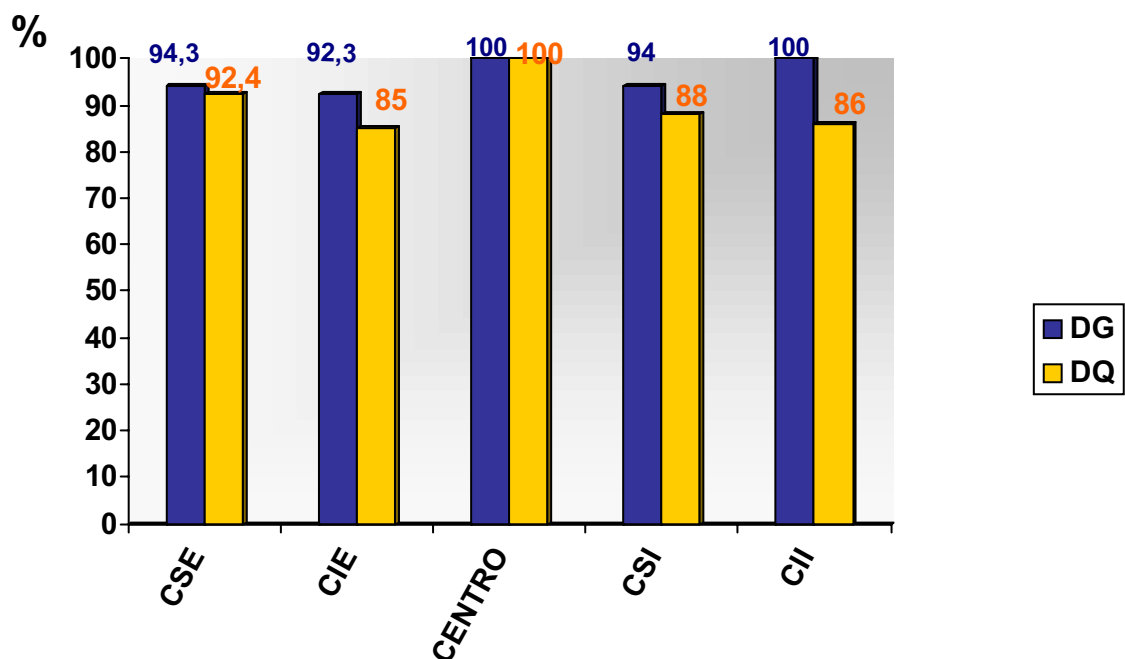
#### 5.1.4. Detecciones gammagráfica y quirúrgica, zona de drenaje linfático y parámetros estadísticos según la localización, por cuadrantes, de la lesión tumoral

##### DETECCIONES GAMMAGRÁFICA Y QUIRÚRGICA

Independientemente del cuadrante donde se localizara la lesión, la linfogammagrafía detectó el GC en más del 90% de los casos, alcanzando el 100% en los tumores localizados en el centro y en el CII.

La detección quirúrgica ha sido menor que la detección gammagráfica en todos los casos excepto para las lesiones tumorales del centro. Porcentualmente, el mayor número de no detecciones gammagráficas y no detecciones quirúrgicas ha tenido lugar en las lesiones situadas en cuadrantes externos y en CSI. En 2 de las 14 pacientes en las que el tumor se situaba en CII no hubo detección quirúrgica, representando un 14%.

Los datos globales se representan en la **figura 5-4**



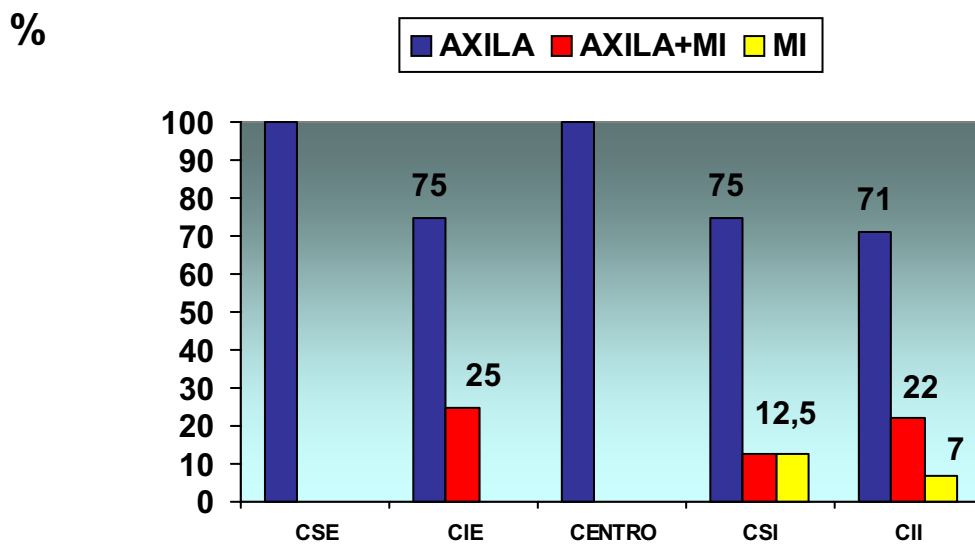
**Figura 5-4.**

Gráfico que muestra los porcentajes de DG y DQ del GC en el CNPM según el cuadrante de la lesión.

## ZONA DE DRENAJE LINÁTICO TUMORAL

La zona de drenaje según el cuadrante de la lesión tumoral se analizó en las pacientes con linfogammagrafía positiva.

Todos los cuadrantes presentaron drenaje predominantemente axilar. Se visualizó doble drenaje, axilar + MI, en 2/16 casos de tumores en CSI y en 3/14 casos de tumores en CII, y en 3/12 casos en CIE. Drenaje exclusivo a la cadena mamaria interna se observó únicamente en tumores localizados en los cuadrantes internos. **Figura 5-5.**



**Figura 5-5.**

Zona de drenaje linfático en el CNPM según cuadrante de la lesión tumoral.

## PARÁMETROS ESTADÍSTICOS

El único cuadrante con resultados FN fue el CSE ( 3/49 pacientes), como se muestra en la figura 5-6.

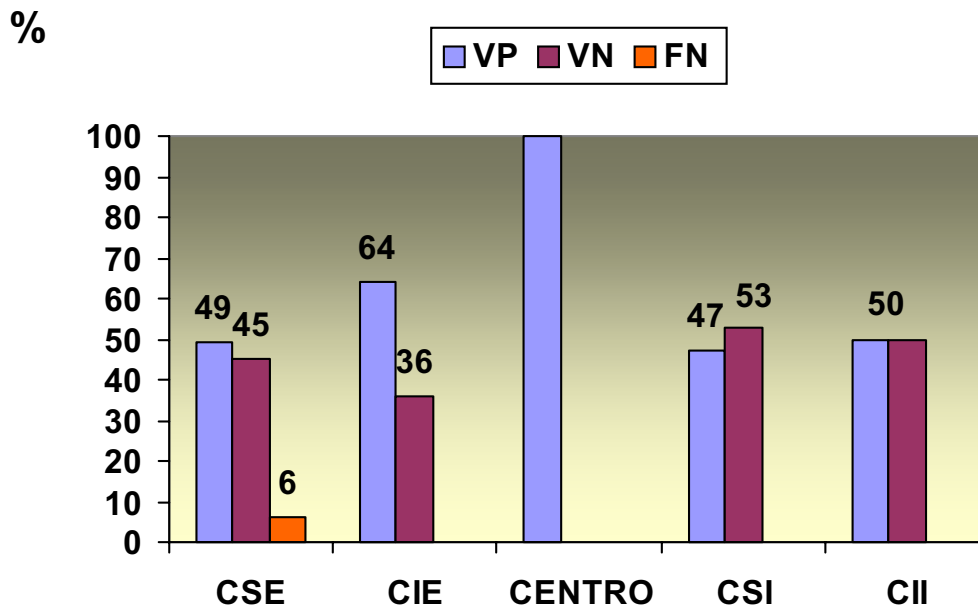


Figura 5-6.

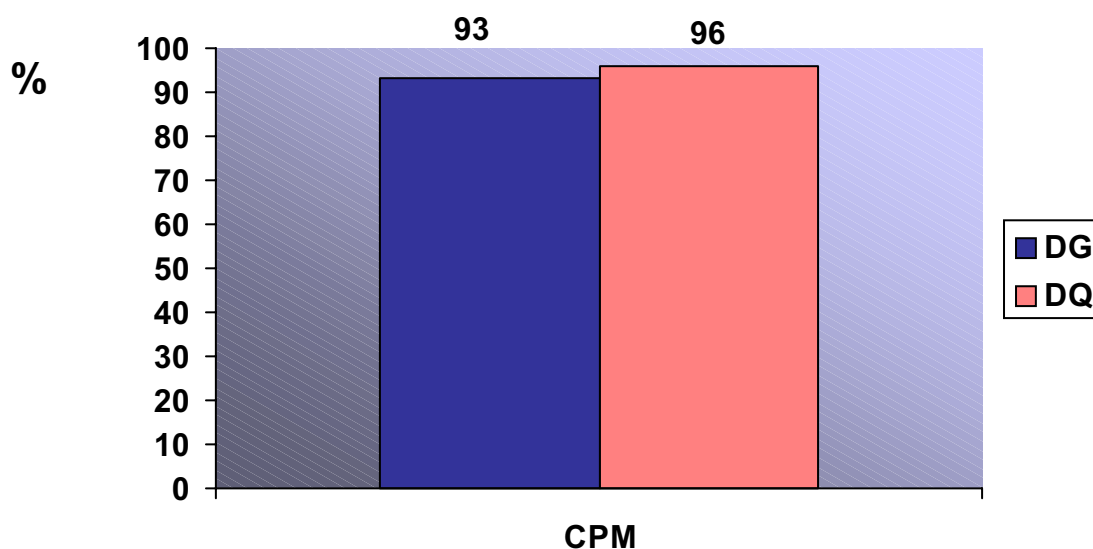
Parámetros estadísticos de la BSGC según el cuadrante de la lesión en CNPM.

## 5.2. GRUPO CARCINOMA PALPABLE DE MAMA

### 5.2.1. Detecciones gammagráfica y quirúrgica y zona de drenaje linfático

#### DETECCIÓN GAMMAGRÁFICA Y QUIRÚRGICA.

La **figura 5-7** representa de manera gráfica los resultados obtenidos.



**Figura 5-7.**  
Gráfico que muestra los porcentajes de DG y DQ del GC en el CPM.

La linfogammagrafía detectó el GC en 93 pacientes (93%)

No hubo detección gammagráfica del GC en 7 pacientes (7%), 6 de ellos habían recibido quimioterapia primaria. El tumor era de grado 3 en 4 pacientes, de los cuales 3 habían recibido quimioterapia primaria. En 2 pacientes el tumor era de grado 2. Ambas habían recibido quimioterapia primaria. En la paciente restante el grado tumoral resultó 1, también había recibido quimioterapia primaria.

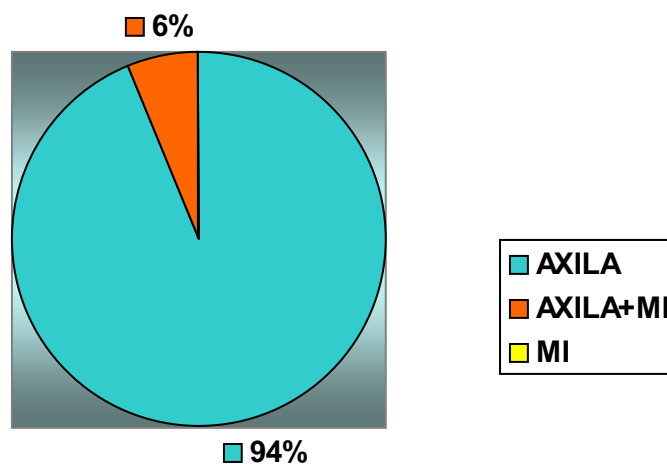
La detección quirúrgica total fue del 96% (96/100 pacientes).

No hubo detección quirúrgica del GC en 4 casos (4%), en los cuales tampoco hubo detección gammagráfica. El tumor estaba localizado siempre en CSE. Todas ellas habían sido tratadas con quimioterapia primaria. El grado tumoral era de 3 en 3 pacientes y de 1 en la restante.

### ZONA DE DRENAJE LINFÁTICO TUMORAL

Referente a la zona de drenaje linfático del tumor, el GC se visualizó únicamente en AXILA en 87 p (94%); por otro lado, hubo doble drenaje (AXILAR + MI) en 6 p (6%). En ningún caso se objetivó drenaje aislado a cadena mamaria interna.

En la **figura 5-8** se representa esquemáticamente estos porcentajes



**Figura 5-8.**

Gráfico que muestra la distribución del drenaje linfático en el CPM (expresado en %) analizada sólo en las pacientes con linfogammagrafía positiva.

En cuanto a la localización quirúrgica del GC, éste se detectó en la AXILA en el 99% (95/96 pacientes). En 4 casos no se localizó el GC. De los 6 casos en los que la gammagrafía detectó drenaje simultáneo a AXILA y MI, en uno sólo (1%) el cirujano consideró oportuno abordar a la cadena ganglionar de la MI, localizando al GC. El tumor se localizaba en CSE (55 casos), en CSI (13 casos), en CII (4 casos), en CIE (16 casos) y en el CENTRO (8 casos).

### **5.2.2. Anatomía patológica**

El tamaño tumoral según la pieza quirúrgica (pT) fue: pTx en 1 p, pTis en 2 p, pT1 en 47 p, pT2 en 41 pacientes, pT3 en 3 pacientes y pT4 en 6 pacientes.

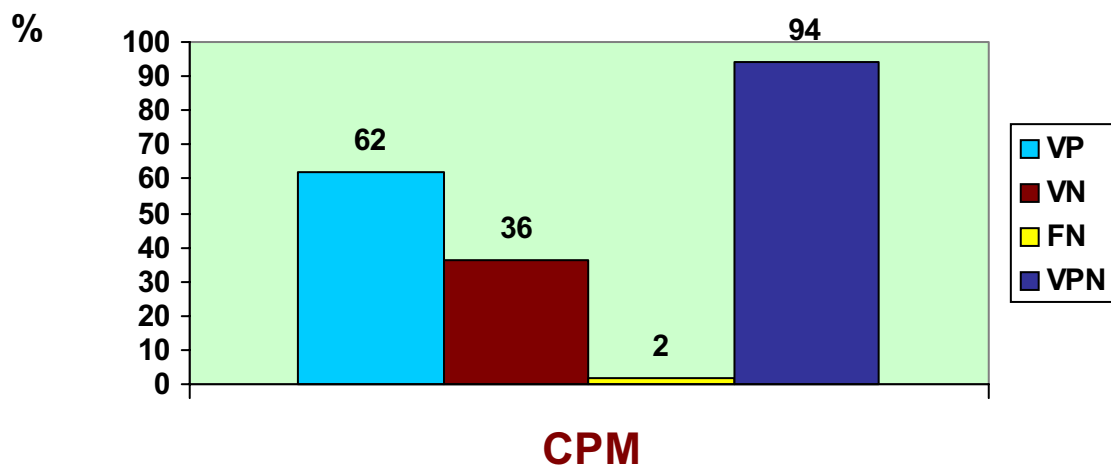
El tipo histológico del tumor fue: carcinoma ductal infiltrante en 90 pacientes, carcinoma lobulillar infiltrante en 7 pacientes, carcinoma intraductal en 2 pacientes. En 1 paciente que había recibido quimioterapia primaria no se demostró la presencia de células tumorales, indicando una respuesta completa al tratamiento neoadyuvante.

La media de GC biopsiados fue 1.41 GC / paciente.

### 5.2.3. Parámetros estadísticos:

En 60 casos (62%) el GC presentó infiltración metastásica. De éstos, 31 casos (32%) presentaron además otros ganglios axilares patológicos y en los 29 casos restantes (30%) el GC fue el único afectado. En 34 casos (36%) tanto el GC como los otros ganglios estudiados resultaron normales. Se detectó metástasis en niveles superiores (metástasis “en salto”) en 2 casos (2%). El valor predictivo negativo fue del 94%.

Los resultados están representados en la **figura 5-9**.



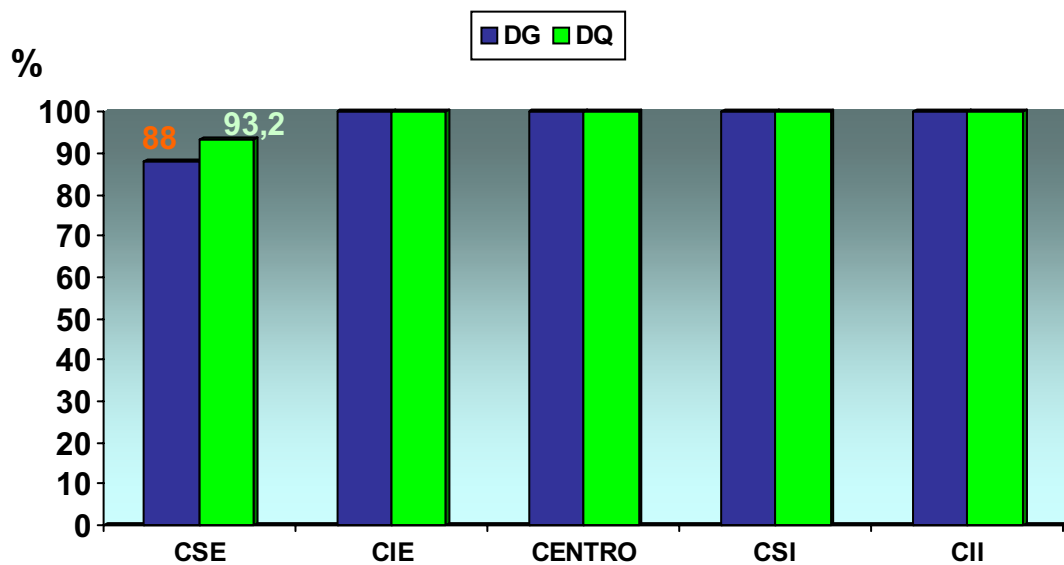
**Figura 5-9.** Parámetros estadísticos de la BSGC en el CPM.



#### 5.2.4. Detecciones gammagráfica y quirúrgica, zona de drenaje linfático y parámetros estadísticos según la localización, por cuadrantes, de la lesión tumoral

##### DETECCIONES GAMMAGRÁFICA Y QUIRÚRGICA

Como se refleja en la **figura 5-10**, las detecciones gammagráfica y quirúrgica fueron ligeramente inferiores en aquellas pacientes con tumores localizados en CSE, alcanzando el 100% en el resto de los casos, independientemente del cuadrante donde se localizara la lesión.



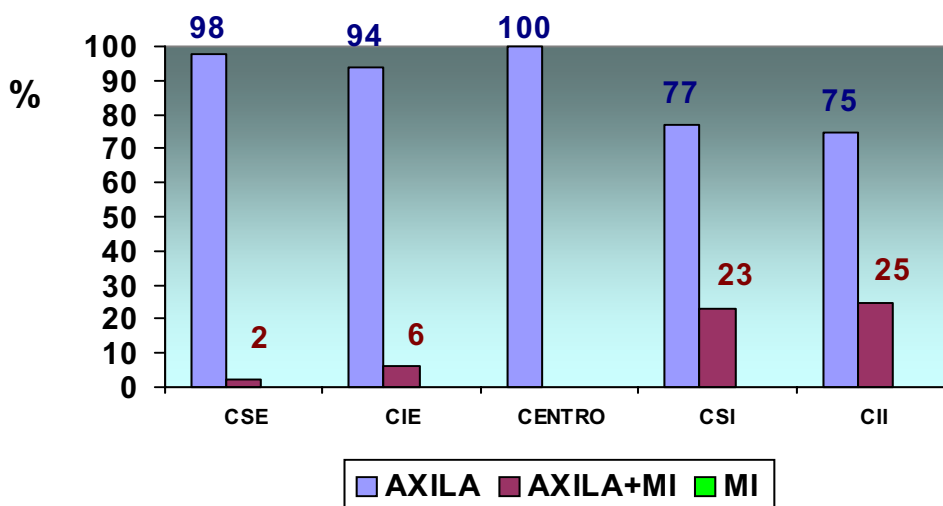
**Figura 5-10.**

Gráfico que muestra el porcentaje de DG y DQ en el CPM según cuadrante de la lesión.

## ZONA DE DRENAJE LINFÁTICO TUMORAL

La zona de drenaje según el cuadrante de la lesión tumoral se analizó en las pacientes con linfogammagrafía positiva.

El drenaje axilar único fue el mayoritario en todas las pacientes, indistintamente del cuadrante de la lesión. El doble drenaje: axilar + MI, fue predominante, pero no exclusivo, en las pacientes con tumores de localización interna. **Figura 5-11.**

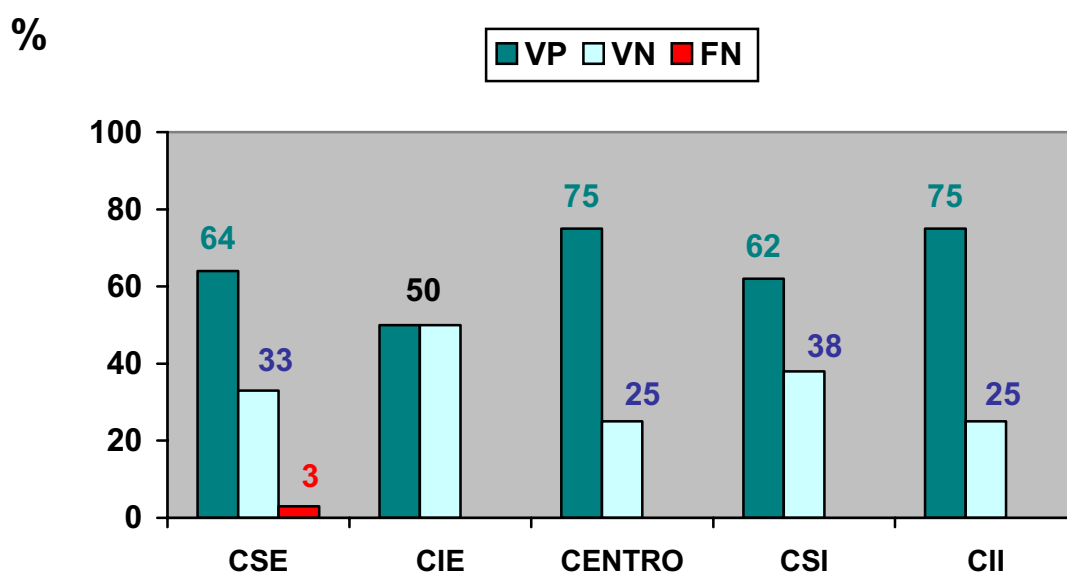


**Figura 5-11.**

Zona de drenaje linfático en el CPM según la localización del tumor en la mama.

## PARÁMETROS ESTADÍSTICOS

El único cuadrante con resultados falsos negativos del GC fue de nuevo el CSE (2/55 pacientes) como se muestra en la **figura 5-12**.

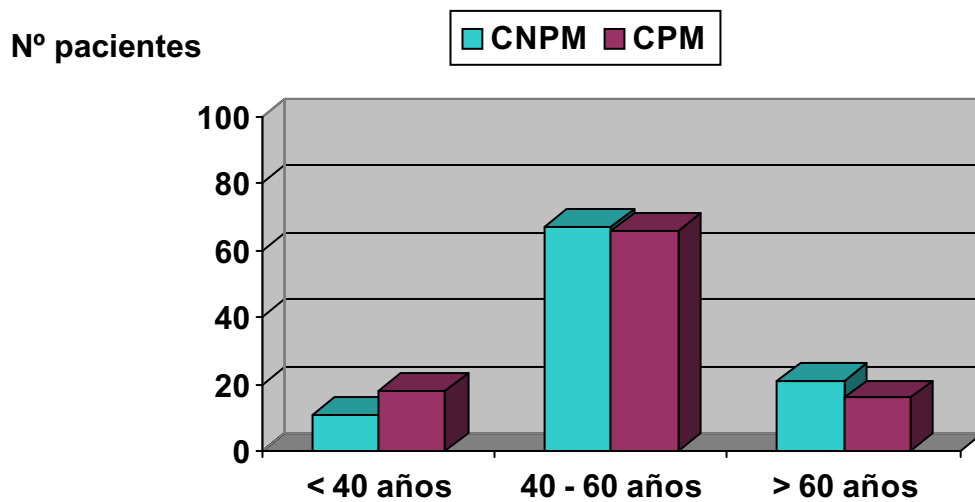


**Figura 5-12.**

Parámetros estadísticos de la BSGC según el cuadrante de la lesión en el CPM.

### 5.3. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS EN AMBOS GRUPOS

#### 5.3.1. Edad de las pacientes

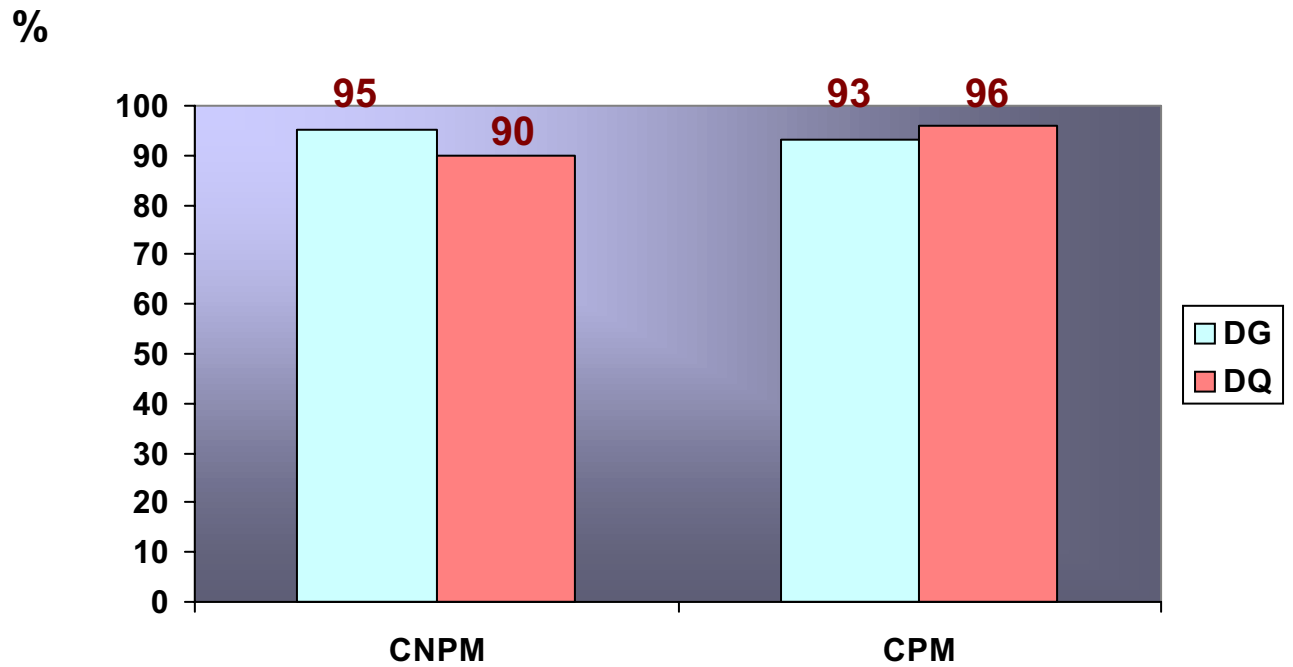


**Figura 5-13.**

Gráfico que muestra la distribución por edad de las pacientes en el CNPM y CPM.

Indistintamente de la presentación clínica del tumor, la distribución de las pacientes por edades ha sido muy parecida, siendo el grupo mayoritario las pacientes con edades entre los 40 y 60 años. **Figura 5-13.**

### 5.3.2. Detección del ganglio centinela

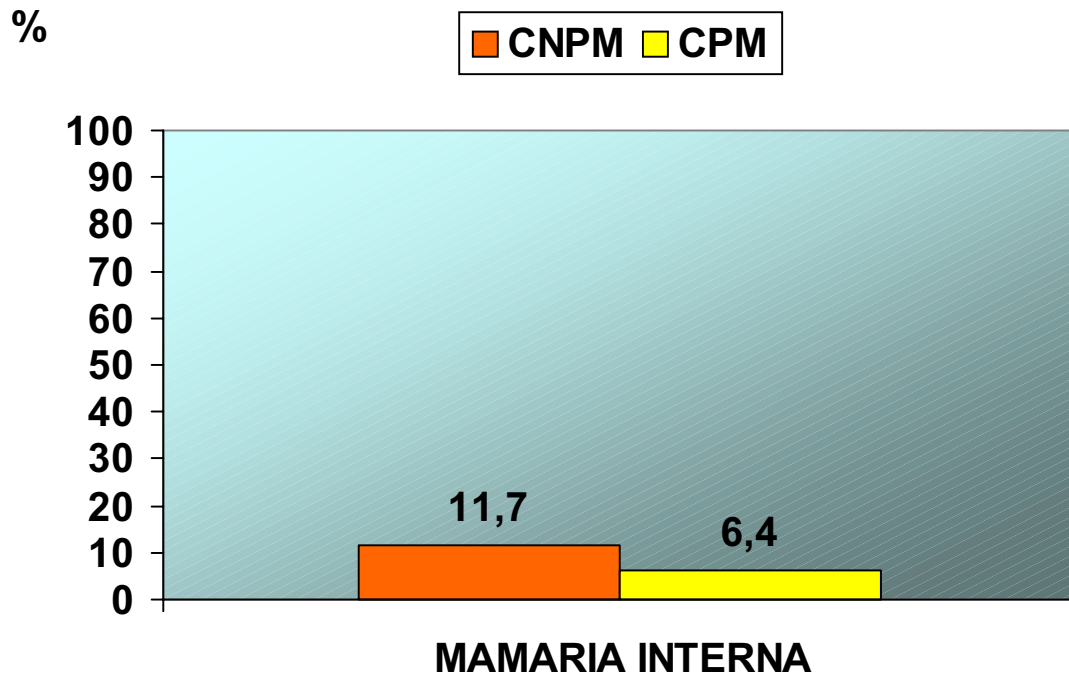


**Figura 5-14.**

Gráfico resumen de las DG y DQ del GC en el CNPM y en el CPM.

No se ha observado diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en la detección gammagráfica y quirúrgica del ganglio centinela entre ambos grupos (**Figura 5-14**).

### 5.3.3. Drenaje linfático a cadena mamaria interna



**Figura 5-15.**

Gráfico que ilustra la presencia de drenaje linfático a mamaria interna según la palpación del tumor.

No se objetivó diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,211$ ) en cuanto a la existencia de drenaje a mamaria interna entre ambos grupos (**Figura 5-15**). A pesar de ello sí que se ha observado una mayor tendencia a visualizar la presencia de ganglios centinela en la región de la cadena mamaria interna en el grupo de CNPM (11,7%) en relación a las pacientes con lesiones palpables (6,4%).

### 5.3.4. Parámetros estadísticos

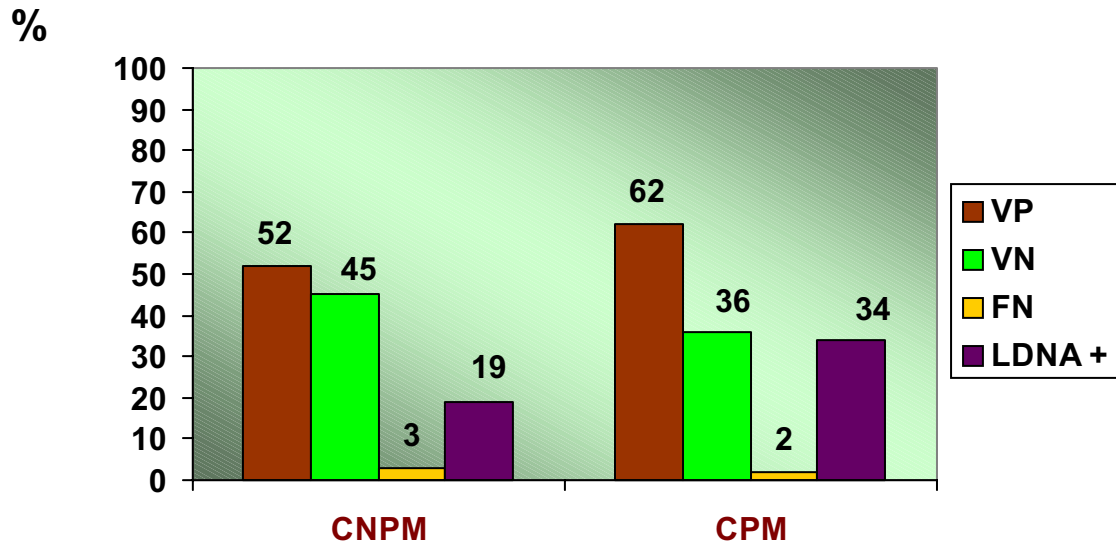


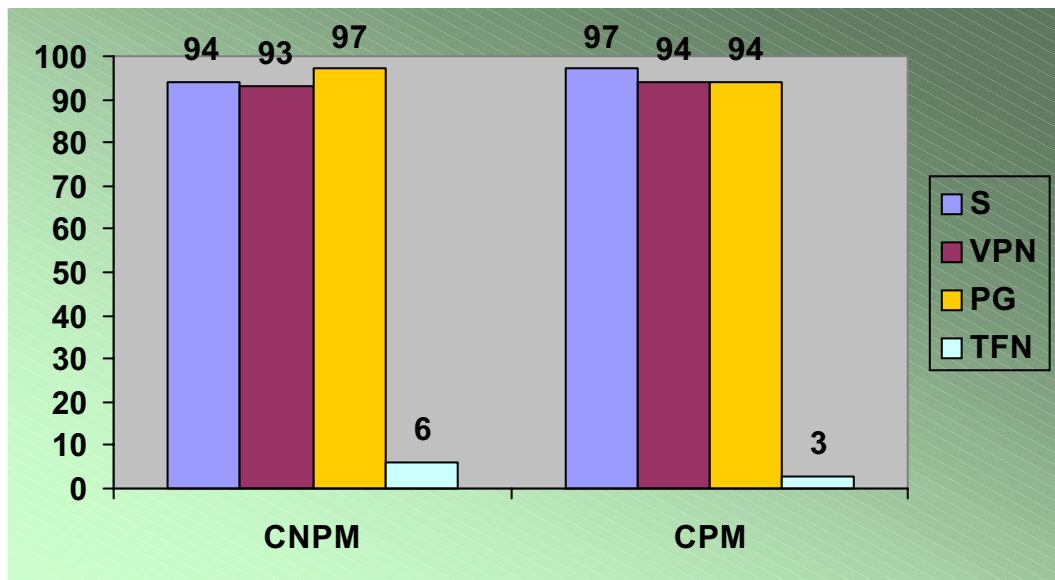
Figura 5-16.

Gráfico comparativo que muestra los parámetros estadísticos en el CNPM y en el CPM.

En relación a la prevalencia de afectación metastásica axilar se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,019$ ) entre los dos grupos, siendo menor en el grupo de pacientes con lesiones no palpables de mama (**Figura 5-16**).

### 5.3.5 Parámetros de eficacia técnica en la biopsia del ganglio centinela

%



**Figura 5-17.**

Gráfico comparativo que muestra los parámetros de eficacia técnica de la BSGC en el CNPM y en el CPM : S (sensibilidad), VPN (valor predictivo negativo), PG (precisión global), TFN (tasa de falsos negativos).

Se ha obtenido resultados similares de sensibilidad, valor predictivo negativo y precisión global de la técnica del GC, con valores que superan el 90%, así como una tasa de falsos negativos que no supera el 6% en los dos grupos (**Figura 5-17**).



### 5.3.6. Tablas resumen

Tablas 5-1. Resultados en la **detección del GC** en el CNPM (A) y en el CPM (B)

A) CNPM

<b>GRUPO CMNP</b>	Detección gammagráfica Sí	Detección gammagráfica No	TOTAL
Detecc quirúrgica Sí	86 (87%)	3 (3%)	89 (90%)
Detecc quirúrgica No	8 (8%)	2 (2%)	10 (10%)
<b>TOTAL</b>	<b>94 (95%)</b>	<b>5 (5%)</b>	<b>99 (100%)</b>

B) CPM

<b>GRUPO CMP</b>	Detección gammagráfica Sí	Detección gammagráfica No	TOTAL
Detecc quirúrgica Sí	93 (93%)	3 (3%)	96 (96%)
Detecc quirúrgica No	-	4 (4%)	4 (4%)
<b>TOTAL</b>	<b>93 (93%)</b>	<b>7 (7%)</b>	<b>100 (100%)</b>

Tablas 5-2. Resultados **AP del GC y LDNA** en el CNPM (A) y en el CPM (B).

A) CNPM

<b>GRUPO CMNP</b>	GC positivo	GC negativo	TOTAL
LDNA positiva	14 (16%)	3 (3%)	17 (19%)
LDNA negativa	32 (36%)	40 (45%)	72 (81%)
<b>TOTAL</b>	<b>46 (52%)</b>	<b>43 (48%)</b>	<b>89 (100%)</b>

B) CPM

<b>GRUPO CMP</b>	GC positivo	GC negativo	TOTAL
LDNA positiva	31 (32%)	2 (2%)	33 (34%)
LDNA negativa	29 (30%)	34 (36%)	63 (66%)
<b>TOTAL</b>	<b>60 (62%)</b>	<b>36 (38%)</b>	<b>96 (100%)</b>

## 6. DISCUSIÓN

La cirugía del cáncer de mama, como parte del tratamiento de la enfermedad, permite un control local del proceso y realizar un pronóstico riguroso, ya que puede conocerse las características del tumor y el número de ganglios axilares afectados. Esta cirugía contempla en la actualidad, como opción primordial, siempre que sea posible, una cirugía conservadora tanto a nivel de la mama como de la axila.

La técnica del ganglio centinela brinda una oportunidad en el tratamiento conservador del cáncer de mama, constituyendo el procedimiento de elección frente a la linfadenectomía axilar en la estadificación ganglionar en estadios iniciales de la enfermedad. Se sabe que esta técnica ofrece mayor rentabilidad cuanto menor sea la prevalencia de metástasis axilares, la cual está estrechamente relacionada con el tamaño tumoral, de modo que a menor tamaño, menor probabilidad de metástasis ganglionares (Danforth DN, 1986; Silverstein MJ 1994) . De ahí que sea en este grupo de tumores pequeños, T1 (<2 cm), cuando la técnica está altamente recomendada, siendo controvertida su aplicación en las lesiones tumorales estadificadas como T2 (2 - 5 cm) (Mc Masters KM, 1998) y habitualmente desaconsejada para tamaños tumorales de más de 5 cm (T3 -T4).

Como ya se ha comentado al inicio de este trabajo, el grupo de pacientes que empieza a predominar en la práctica clínica habitual es el de pacientes asintomáticas, diagnosticadas de cáncer de mama cuando el tumor aún pasa desapercibido a la exploración física, por lo que la prevalencia de afectación metastásica ganglionar axilar es muy reducida y, por tanto, constituye un grupo idóneo para aplicar la técnica. Son numerosos los trabajos publicados referentes al ganglio centinela en el cáncer de mama que analizan las aplicaciones y los diversos factores inherentes a la técnica, a la detección

gammagráfica y quirúrgica y a la incidencia de falsos negativos, entre otros, pero son menos los que concretamente diferencien entre el modo de presentación clínica del tumor, palpable o no palpable, (Lieberman L, 1999; Mc Instosh S.A 2001), siendo incluso la lesión no palpable de mama criterio de exclusión en algunos trabajos (Borgstein PJ, 1998; Turner RR, 1997)

Este es el motivo por el que surgió el tema de la presente tesis: estudiar aspectos y resultados de la técnica del ganglio centinela en una serie amplia de pacientes con cáncer no palpable de mama y compararla con los de una población de pacientes con cáncer palpable de mama.

Es de interés recordar que 46 casos del grupo no palpable y 69 casos del grupo palpable habían recibido quimioterapia primaria, cuya buena respuesta tumoral y axilar han hecho posible la inclusión de estas pacientes en este trabajo. Es un dato a tener en cuenta en el análisis de los resultados.

## **6.1. DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA (GAMMAGRÁFICA Y QUIRÚRGICA) Y ZONA DE DRENAJE LINFÁTICO SEGÚN LA PALPACIÓN DEL TUMOR**

En las pacientes estudiadas no ha habido diferencias significativas en la detección gammagráfica y quirúrgica global del ganglio centinela entre los dos grupos establecidos, demostrando una tasa de detección igual o superior al 90% en ambos grupos. Estos resultados son comparables a los trabajos de McInstosh y Liberman que reflejan un índice de detección del 93% y 91% respectivamente (Lieberman L, 1999; Mc Instosh S.A, 2001), si bien éstos utilizan la combinación de la técnica radioisotópica con la del colorante azul intraoperatorio.

La detección gammagráfica del ganglio centinela ha sido ligeramente mayor en el grupo de CNPM (95%) respecto al grupo CPM (93%), aunque estas diferencias no han sido estadísticamente significativas. Las variables que parecen influir en la no detección del ganglio centinela en el carcinoma de mama son la creciente edad de la paciente, a la que se relaciona con una mayor proporción de grasa en la mama y un enlentecimiento en el drenaje linfático; la localización del tumor muy cercana a la estación ganglionar, lo que podría enmascarar al ganglio centinela por la proximidad con el punto de inyección; su tamaño, su grado tumoral y su histología, de modo que a mayor tamaño y mayor grado tumoral, mayor es la probabilidad de metástasis axilares y, en consecuencia, de que exista un bloqueo en el drenaje linfático del ganglio centinela. De todas ellas, según Krausz (Krausz Y, 2001), el grado tumoral es la única variable significativa, dado que a mayor grado tumoral mayor agresividad tiene el tumor y, en consecuencia, mayor probabilidad de metástasis ganglionar.

En este trabajo, en el grupo de pacientes con CNPM hubo 5 casos en los que no se objetivó el ganglio centinela en la gammagrafía; la edad de estas pacientes fue variable, con valores límite entre los 42 y 61 años; el grado tumoral fue 3 en 4 / 5 pacientes (80%) y 3 de estas 5 pacientes habían recibido quimioterapia primaria (60%). Se describe a continuación los datos más relevantes en estas 5 p:

En 2 pacientes tampoco hubo detección quirúrgica del ganglio centinela (40%). La edad fue de 42 y 60 años. Las 2 pacientes presentaron un tumor de grado 3, con un tamaño de 5 y 1 mm respectivamente, y además habían recibido quimioterapia primaria, siendo la respuesta a la misma casi total (>90%). Si bien, como se ha dicho anteriormente, se reconoce al grado tumoral como la variable más significativa en la no detección del ganglio centinela (Krausz Y, 2001), al correlacionarse con una mayor probabilidad de infiltración metastásica, este hecho no viene reflejado en la linfadenectomía axilar de estas

dos pacientes, ya que resultaron negativas, por lo que no se puede atribuir esta no detección gammagráfica y quirúrgica ni a un bloqueo ganglionar al coloide, ocasionado por infiltración masiva del ganglio centinela, al que no habría llegado el radiofármaco, ni a la existencia de metástasis “en salto” a otros niveles con omisión del primer ganglio centinela. De este modo, el único factor que podría justificar esta no detección es la quimioterapia primaria, que podría influir en la menor migración del coloide, si bien constituye éste un tema aún controvertido como se comentará posteriormente. Por otro lado, no se ha recogido otras variables intrínsecas a las pacientes que pudieran estar relacionadas con estas no detecciones (gammagráfica y quirúrgica), como son el peso corporal o el tamaño de la mama, sin embargo, según Hughes M, no está del todo claro el efecto significativo de la obesidad en la identificación del ganglio centinela (Hughes M, 2004).

En las otras 3 pacientes sí hubo detección quirúrgica del ganglio centinela, lo que, expresado en porcentaje, constituye un 60%. A la de mayor edad (61 a) se le había realizado además una reinyección subdérmica, hecho que representaría la existencia de un drenaje linfático superficial adicional hacia la axila, ya que se localizó un GC con actividad radiactiva, el cual fue además positivo para metástasis. El resto de los ganglios del vaciado axilar fueron negativos. La paciente no había recibido quimioterapia primaria. El tumor se localizaba en CSE y resultó ser de tamaño 11 mm y de grado 3, por lo que, probablemente, la no detección gammagráfica se explicaría por la proximidad de la zona tumoral con la axila y, en consecuencia, con el ganglio centinela. Otra paciente tenía 42 años y había recibido quimioterapia primaria, presentando un tumor de 15 mm y de grado 3. Tanto el ganglio centinela como los demás ganglios de la linfadenectomía axilar resultaron positivos, sin embargo, este hecho no impidió la detección quirúrgica del ganglio centinela, probablemente porque su nivel de invasión tumoral no fuera masivo y, por tanto, no ocasionara bloqueo ganglionar al radiotrazador. El tumor se localizaba también en el CSE,

factor posiblemente relacionado con la no detección gammagráfica. Finalmente, la última paciente tenía 59 años, un tumor de 20 mm y de grado 2. No había recibido quimioterapia primaria. El tumor se localizaba en el CIE y tanto el ganglio centinela como los demás ganglios de la axila estuvieron libres de metástasis. Probablemente la no detección gammagráfica en esta paciente se deba a otros factores no contemplados en este trabajo, como la atenuación del ganglio ocasionada por el tejido graso o bien por la posición del mismo en la axila.

En el grupo de pacientes con CPM hubo 7 casos en los que no se detectó el ganglio centinela en la gammagrafía; la edad fue variable, con valores límite de 44 y 77 años; en todas el tumor estaba localizado en CSE; el grado tumoral fue 3 en 4/7 pacientes (57%) y 6 de ellas habían recibido quimioterapia primaria (86%). De nuevo son dos factores a tener en cuenta: el grado tumoral y el tratamiento con quimioterapia primaria.

De estas 7 pacientes, en 4 tampoco hubo detección quirúrgica del ganglio centinela (57%), a pesar de que a 3 de ellas se les había administrado además una reinyección subdérmica. Las 4 pacientes presentaron una linfadenectomía axilar patológica, hecho que justificaría la no detección gammagráfica ni quirúrgica del GC, al hallarse éste infiltrado tumoralmente (se pudo revisar la pieza de la linfadenectomía axilar sólo en 1 caso, en la que ninguno de los ganglios aislados presentó radiactividad); el grado tumoral era 3 en 3 de los casos (75%). Sólo una de ellas presentó un tumor superior a los 20 mm. En la otra paciente el grado tumoral era 1 y el tamaño mayor de 20 mm. En estas 4 pacientes, el grado tumoral 3 y la infiltración metastásica, así como, probablemente, la quimioterapia primaria, parecen estar relacionados con la no detección del ganglio centinela, independientemente de que el tumor se localizara en el CSE.

En las otras 3 pacientes sí hubo detección quirúrgica del ganglio centinela (43%): 2 pacientes tenían 44 años con un tumor mayor de 20 mm, de grado 2 y tratadas con

quimioterapia primaria, a una de las cuales además se realizó una reinyección subdérmica. En el caso en la que se hizo la reinyección, tanto el ganglio centinela como los de la LDNA fueron negativos y en el otro, el ganglio centinela fue negativo pero otros ganglios axilares estuvieron afectados. La tercera paciente tenía 77 años, con un tumor < 20 mm y de grado 3. El único ganglio afectado, únicamente a nivel molecular, fue el ganglio centinela.

Es importante subrayar que en las 7 pacientes el tumor estaba localizado en CSE, dado que, en ocasiones, la proximidad con la zona de inyección puede enmascarar al ganglio centinela en la gammagrafía y dificultar su posterior detección intraoperatoria por la gran actividad procedente del lecho tumoral, a pesar de haber resecado la lesión. En este caso, parece que pudo interferir en la gammagrafía de 3 pacientes ya que las otras 4 presentaron todas ellas una linfadenectomía patológica y probablemente sea ésta la razón principal de la no detección.

En un elevado porcentaje de las pacientes con CNPM y con linfogammagrafía negativa, el ganglio centinela se logró detectar en el quirófano (60% en este estudio), siendo menor este porcentaje, pero no por ello despreciable, para el grupo CPM (43%). No se ha encontrado respuestas al por qué de estos porcentajes de detección quirúrgica tan elevados en los casos con gammagrafía negativa si se excluye la posibilidad de enmascaramiento del ganglio centinela por la zona de inyección. Sí se ha comprobado que en el caso de no lograrse además la detección quirúrgica del ganglio centinela, los factores relacionados con ello han sido, por un lado, la quimioterapia primaria para los dos grupos y, además, la presencia de metástasis en la linfadenectomía axilar en el grupo CPM.

Del análisis de estos casos en los que no habiendo detección gammagráfica del ganglio centinela hay o no detección quirúrgica del mismo, surge la hipótesis siguiente: *¿Podría la quimioterapia primaria influir en la detección del ganglio centinela?.* De hecho,

una realidad en quirófano es que la axila de una paciente tratada con quimioterapia primaria presenta una mayor dificultad para el cirujano que la de una paciente que no ha sido tratada, ya que habitualmente se acompañan de una mayor presencia de fibrosis. De todos modos, como se ha mencionado en uno de los apartados anteriores, constituye éste un tema controvertido en la literatura, ya que, si bien para algunos autores la quimioterapia primaria contribuye a un empeoramiento en el drenaje linfático, que se traduce en una menor detección del ganglio centinela y además en un elevado porcentaje de falsos negativos (Cohen LF, 2000; Piatto JRM, 2003), para otros autores no está tan claro y defienden aplicar la técnica del ganglio centinela en estas pacientes (Julián TB, 2002; Stearns V, 2002). No se ha publicado aún ningún trabajo con series amplias de pacientes que permitan una valoración correcta de la influencia de la quimioterapia primaria como causa del enlentecimiento del drenaje linfático y de la no detección gammagráfica. En el hospital de Bellvitge se estudió 40 pacientes tratadas con quimioterapia primaria a las que se realizó ganglio centinela y linfadenectomía axilar (Fernández A, 2001) obteniéndose resultados similares a los de Cohen y Piatto; sin embargo, a medida que se ha ido ampliando el número de pacientes estudiadas con quimioterapia, los resultados obtenidos van siendo similares a los de las pacientes no tratadas, por lo que parece más dudosa su influencia en la detección del ganglio centinela. Aún así, será motivo de otro trabajo el análisis minucioso de los resultados en pacientes con buena respuesta tumoral y/o axilar a la quimioterapia primaria tributarias de cirugía conservadora, a las que se haya aplicado la técnica del ganglio centinela, del que esperamos se pueda obtener respuesta a los interrogantes relacionados con este tema.

En el grupo de pacientes de esta tesis, aunque no haya sido el motivo de la misma, hay que mencionar que se ha observado una tendencia mayor de no detecciones en pacientes tratadas con quimioterapia primaria, siendo la detección gammagráfica del 92% en el grupo



de quimioterapia primaria y del 96% en el grupo sin quimioterapia primaria y la detección quirúrgica del 89,5% en el grupo con quimioterapia primaria y del 97,6% en el grupo sin quimioterapia primaria. Estas diferencias observadas han mostrado ser estadísticamente significativas para la detección quirúrgica ( $p=0,02$ ), no existiendo sin embargo la suficiente evidencia para las diferencias observadas en la detección gammagráfica ( $p=0,21$ ).

Por otro lado, sorprende cómo siendo la detección gammagráfica similar en ambos grupos, si bien algo mayor en el grupo CNPM, la detección quirúrgica global ha sido menor en este último grupo (90%) con respecto al grupo CPM (96%). Dado que estamos ante una técnica básicamente de carácter multidisciplinario, es muy importante la implicación de los profesionales involucrados en la misma, implicación que debe estar presente incluso cuando se trata de pacientes de estudio en las que la rutina pudiera incitar a realizar directamente la linfadenectomía axilar. Ésto ha podido influir, en parte, en este resultado, ya que la mayoría de no detecciones quirúrgicas (6/8 casos en el grupo CNPM, como se analizará más adelante, en las que además hubo detección gammagráfica del ganglio centinela) ha podido estar relacionada con este motivo.

En el grupo CNPM, la detección quirúrgica del ganglio centinela, cuando éste se visualizó en la gammagrafía, ha superado el 90% (91,5%) y ha resultado ser del 60% en los casos de no visualización gammagráfica. Este último resultado ya se ha analizado anteriormente, añadiendo además que la atenuación del ganglio centinela ocasionada probablemente por el tejido graso o por la posición del ganglio podrían también explicar este éxito en la detección quirúrgica cuando la detección gammagráfica había resultado negativa.

Este 60% justifica la necesidad de insistir en la detección quirúrgica del ganglio centinela cuando la gammagrafía sea negativa y no considerarlo como criterio de exclusión, ya que este grupo de pacientes también se puede beneficiar de la técnica al evitarse una

linfadenectomía axilar cuando el ganglio centinela sea negativo. En esta casuística, este es el caso de tres pacientes en las que podía haberse obviado la linfadenectomía axilar.

Otro punto a analizar son las 8 pacientes con CNPM en las que no se detectó el ganglio centinela en el quirófano habiendo sido positiva la detección gammagráfica. En estos casos, una detección quirúrgica “en blanco” resulta más difícil de justificar. Este resultado supone un porcentaje elevado (80%) en el global de las no detecciones en el CNPM (8/10) que debería reducirse en la práctica clínica habitual. Se ha averiguado lo que sucedió en estas pacientes de cara a justificar este hecho y poder aprender para un futuro en el que se den casos similares. En la gammagrafía de estas 8 pacientes, el ganglio centinela se localizó como se explica a continuación: a) aisladamente en MI en 2 casos, ambos tratados con quimioterapia primaria; el tumor se localizaba en cuadrantes internos; no se abordó la MI; no se detectó ningún ganglio centinela en axila; la linfadenectomía axilar fue negativa en estas 2 pacientes, lo cual apoyaría la existencia de un drenaje único a MI que además plantea la importancia de su abordaje quirúrgico. b) doble drenaje, axilar y MI, en un caso, también tratado con quimioterapia primaria; el tumor estaba localizado en CIE; no se abordó MI; no se consiguió detectar el ganglio centinela axilar; la linfadenectomía axilar fue además positiva para metástasis. En esta situación se podría haber pensado en la existencia de un bloqueo ganglionar como justificación a esta no detección quirúrgica, pero el hecho de visualizarse el ganglio centinela en la gammagrafía de esta paciente y el no haberlo podido buscar *ex vivo* en la pieza de linfadenectomía axilar hace que sea más dudosa esta hipótesis. c) ganglio centinela axilar en las 5 pacientes restantes: en la primera de ellas, con el tumor en CIE y no tratada con quimioterapia primaria, se sacó una estructura no linfática como ganglio centinela, que en el estudio anátomo-patológico diferido resultó ser grasa; no se revisó la linfadenectomía axilar *ex vivo* en busca de otros ganglios centinela, siendo el resultado anátomo - patológico de la misma negativo. En la segunda paciente, con el tumor

localizado en CII, tratada con quimioterapia primaria, se detectó el ganglio centinela *ex vivo* en nivel III, que fue el único ganglio patológico de la linfadenectomía axilar. Y en las otras tres pacientes, todas con tumor en CSE y dos de ellas tratadas con quimioterapia primaria a las que también se hizo directamente la linfadenectomía axilar, no se buscó el ganglio centinela *ex vivo*. La linfadenectomía axilar presentó ganglios positivos para metástasis sólo en una de las pacientes, la cual había recibido tratamiento neoadyuvante. En resumen, en 7 de estas 8 pacientes no se buscó el ganglio centinela *in vivo*, ya fuere por localizarse éste en MI (3 pacientes) ya fuere por realizarse directamente la linfadenectomía axilar (4 pacientes), y en 1 paciente se intentó, pero el resultado fue fallido.

En el grupo CPM, la detección quirúrgica cuando el ganglio centinela se visualizó en la gammagrafía fue del 100%, siendo del 43% en las no visualizaciones gammagráficas (3/7 pacientes). Este porcentaje es menor que en el grupo CNPM, y probablemente induzca a pensar que cuando en los tumores palpables hay un fallo en la detección gammagráfica, seguramente en más de la mitad de los casos haya afectación metastásica axilar, porque como se ha analizado antes, en el 57% de los casos en los que no se logró detectar el ganglio centinela, todas las pacientes tenían metástasis ganglionares axilares.

A modo de resumen: cuando la gammagrafía no ha detectado al GC, la probabilidad de afectación ganglionar ha sido del 86% en el CPM (6/7 casos) y del 40% en el CNPM (2/5 casos).

Haciendo un análisis global (**Tabla 6-1**), parece que en la no detección gammagráfica del ganglio centinela de estas 12 pacientes haya podido influir, por un lado, el

grado tumoral, que fue de 3 en el 67% de las pacientes, lo que coincide con lo descrito en los trabajos de Krausz Y (Krausz Y, 2001). En segundo lugar, parece que la quimioterapia primaria pudiera tener un papel relevante, dado que el 75 % de las pacientes la habían recibido. También ha podido influir la localización del tumor en el CSE, ya que predominó en el 83% de las pacientes. En estas 12 pacientes es más dudosa la influencia de la edad y del tamaño tumoral. La edad de las pacientes fue menor de 50 años en 7 casos y mayor de 50 años en 5 casos, edad a partir de la cual se considera que el predominio del componente graso en la glándula mamaria sobre el componente glandular está asociado a un enlentecimiento de la migración del coloide. Por último el tamaño tumoral resultó ser  $\leq 20$  mm en 8/12 pacientes (67%) y de  $> 20$  mm en 4/12 pacientes (33%), lo que hace más dudosa su influencia en este grupo. Krag et al (Krag DN, 1998) no hallaron relaciones significativas entre la edad de la paciente y la identificación gammagráfica del ganglio centinela. Cortés et al encontraron que a mayor edad y mayor tamaño tumoral menor era la tasa de detección. Estas diferencias fueron significativas para el tamaño tumoral y no para la edad de la paciente (Cortés Romera M, 2004). Valdés et al sugieren que con la edad aumenta la esclerosis vascular y con ello se incrementaría la dificultad del drenaje linfático ocasionando una menor detección del ganglio centinela (Valdés-Olmos, RA 2000).

Por otro lado, parece que el factor que más ha predominado y el que más ha podido influir en la no detección quirúrgica del ganglio centinela de las 14 pacientes de nuestro estudio ha sido la quimioterapia primaria, que la había recibido el 87% de las pacientes, siendo la influencia del resto de los factores estudiados más dudosa, a recordar: la existencia de metástasis ganglionares ocurrió en el 43% de los casos, la localización del tumor en el CSE en el 57%, el grado tumoral 3 en el 57%; la edad de las pacientes fue mayor

de 50 años en 5 casos y el tamaño tumoral >20 mm en el 36% de estas pacientes.

En cuanto al drenaje linfático del tumor, se ha observado que, independientemente de que la lesión sea o no palpable, todos los cuadrantes pueden drenar a las dos estaciones de drenaje, esto es, la axilar y la mamaria interna, predominando en todos ellos, sin embargo, la localización axilar. En cuanto al predominio de la mamaria interna dependiendo de la palpación del tumor, no se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,2$ ) entre ambos grupos, aunque sí se ha observado una mayor tendencia a visualizar mamaria interna en las mujeres más jóvenes del grupo CPM y cuando la presentación clínica del tumor era no palpable, ya que no se ha visto detección aislada de GC en mamaria interna en el grupo CPM. Resultados parecidos se comprueban en una experiencia reciente en el Hospital de Bellvitge (González Soto MJ, 2004), donde se ha verificado drenaje axilar y hacia mamaria interna en todas las zonas de la mama. Estos resultados también se asemejan a los de un estudio realizado por Estourgie SH et al (Estourgie SH, 2004) donde se concluye que cada cuadrante puede drenar hacia un GC localizado tanto a nivel axilar como de mamaria interna, siendo esta última la localización más frecuente en el grupo de lesiones no palpables de mama.

## **6.2. DETECCIÓN DEL GC (GAMMAGRÁFICA Y QUIRÚRGICA) Y ZONA DE DRENAJE SEGÚN LA LOCALIZACIÓN, POR CUADRANTES, DE LA LESIÓN TUMORAL.**

### **En el grupo CNPM:**

Indistintamente del cuadrante donde se localizara la lesión tumoral, la detección gammagráfica del ganglio centinela ha sido superior al 90%, alcanzando el 100% en los tumores localizados en el CENTRO y en el CII.

Para los tumores localizados en el CSE, la detección gammagráfica representa el 94,3%. Este resultado, si bien no sería esperable debido a la mayor proximidad con la zona de drenaje y en consecuencia la menor distancia de recorrido del radiocoloide y mayor rapidez en la visualización de la primera estación ganglionar, podría explicarse como una falsa no detección gammagráfica debido a la interferencia, por proximidad, con el punto de inyección, por lo que para evitarlo, basta con una buena colocación de la mama, en casos de mamas voluminosas, retirada de la región axilar y con proyecciones oblicuas anteriores, ya que se ha comprobado que ofrece todo ello una mejor delimitación del ganglio centinela. Probablemente sea ésta una explicación para las dos pacientes en las que no hubo detección gammagráfica del ganglio centinela y sí detección quirúrgica. El único caso en el que no hubo detección gammagráfica ni quirúrgica del ganglio centinela, se trataba de una paciente de 60 años, con tumor grado 3, la cual había recibido 4 ciclos de quimioterapia primaria. Probablemente la edad y/o la quimioterapia influyan en una mayor fibrosis con un deterioro del drenaje linfático y, en consecuencia, en la no-migración adecuada del coloide. La linfadenectomía axilar de esta paciente resultó negativa.

En los tumores localizados en CSI la detección gammagráfica resultó del 94%. Sólo en un caso no se visualizó el ganglio centinela. Se trataba de una paciente de 42 años con tumor grado 3 y que había recibido quimioterapia primaria. La linfadenectomía axilar resultó negativa, por lo que la explicación más probable a este no hallazgo gammagráfico en una paciente joven, podría ser de nuevo el antecedente de quimioterapia primaria.

**En el grupo CPM:**

El cuadrante donde la detección gammagráfica resultó menor fue el CSE (88%). Para el resto de los cuadrantes la detección gammagráfica fue positiva en todos los casos. De nuevo este resultado podría explicarse en gran parte por la proximidad de la zona de inyección (CSE) con la zona problema (axila). Esto lo justificaría en 3 de las 7 pacientes (43%) en las que sí hubo detección quirúrgica del ganglio centinela, a pesar de que en una de ellas se encontró un resultado FN. En las 4 pacientes restantes la linfadenectomía axilar resultó positiva, por lo que, probablemente, la existencia de un bloqueo ganglionar al coloide, ocasionado por las células tumorales, fuera la causa de la no detección gammagráfica, representando un 57% en este grupo de pacientes.

De estos hallazgos se desprende dos observaciones: ante una no detección gammagráfica conviene cerciorarse en primer lugar de que pueda tratarse de un aspecto técnico corregible, como es el de la posible superposición de la zona de inyección con la estación de drenaje linfática o por la atenuación de la mama sobre la zona de drenaje. Si este problema se solventa, el otro factor probable sea el de que se trate de una paciente con bloqueo ganglionar, por lo que probablemente se acabe haciendo una linfadenectomía axilar, ya que estos casos se acompañan de no detecciones quirúrgicas en pacientes con mayor probabilidad de infiltración metastásica, siendo esta probabilidad mayor para los tumores palpables.

En cuanto a la detección quirúrgica, el éxito de la misma debería estar relacionado con su visualización gammagráfica, independientemente de la localización del tumor. Si bien es un hecho conocido (Mc Masters KM, 1998) el de la limitación de la técnica en los casos de tumores localizados próximos a la zona de drenaje, esto es, los de CSE para la axila y los de cuadrantes internos para la mamaria interna, siendo en estos casos la dificultad en la detección quirúrgica algo mayor, no es por ello insalvable. La experiencia del equipo y la ayuda mediante la interposición de máscaras plomadas pueden facilitar su detección quirúrgica. Además, la detección quirúrgica del ganglio centinela en mamaria interna va a estar condicionada sobre todo por la práctica del equipo médico-quirúrgico, dado el pequeño tamaño de estos ganglios y su situación, independientemente de la localización del tumor. La actitud conservadora ante la inseguridad de no poder localizar al ganglio centinela junto al riesgo de neumotórax, ha sido el motivo principal del no buscar quirúrgicamente los ganglio(s) centinela(s) de la mamaria interna, como se analizará en el desarrollo de esta discusión.

Referente a la zona de drenaje linfático del tumor, según Estourgie SH (Estourgie SH, 2004), al que ya se ha hecho referencia anteriormente, la glándula mamaria, cualquiera que sea el cuadrante, presenta un drenaje predominantemente axilar, y con menor frecuencia extra axilar, siendo este último más frecuente en la mitad interna de la mama. Resultados parecidos se ha comprobado en este trabajo, dado que en cualquiera de los cuadrantes de la mama se ha evidenciado drenaje axilar y a mamaria interna, predominando también en todos ellos la localización axilar y objetivándose la localización de mamaria interna más frecuentemente en los cuadrantes internos y, de forma aislada en el grupo CNPM. De manera resumida se refleja todo ello en la **tabla 6-2** (CNPM) y **tabla 6-3** (CPM).



CUADRANTE	DRENAJE (%)		
	Axila	Axila + MI	MI
CSE	100	-	-
CENTRO	100	-	-
CIE	75	<b>25</b>	-
CSI	75	12,5	12,5
CII	71,4	21,4	7,1

**Tabla 6-2.**  
Drenaje linfático según el cuadrante de la lesión en CNPM.

CUADRANTE	DRENAJE (%)		
	Axila	Axila + MI	MI
CSE	98	2	-
CENTRO	100	-	-
CIE	94	6	-
CSI	77	23	-
CII	75	25	-

**Tabla 6-3**  
Drenaje linfático según el cuadrante de la lesión en CPM.

En la **tabla 6 - 2**, del grupo CNPM, llama la atención el 25% de drenaje a axila + MI observado para los tumores del CIE, lo que se explica por el número reducido de pacientes que presentaron el tumor en esta localización (12 pacientes, de los cuales en 3 se detectó el doble drenaje, lo que representa un 25%) .

Del mismo modo, en el Hospital se Bellvitge se ha confirmado que la detección, tanto gammagráfica como quirúrgica del ganglio centinela, es independiente del cuadrante en el que se localiza el tumor y que los tumores localizados en los cuadrantes internos muestran un mayor porcentaje de drenaje linfático a la cadena mamaria interna (González Soto, MJ, 2004).

**Tabla 6-1.**

Resumen del análisis de las No DG con o sin DQ y de las DG sin DQ del GC en CNPM y CPM

(DG: detección gammagráfica; DQ: detección quirúrgica; GC: ganglio centinela; LDNA: linfadenectomía axilar).

	SI DQ	NO DQ
<b>NO DG</b>		
<p><b>Factores relacionados</b>            CSE: 10/12 (83%)            QT primaria: 9/12 (75%)            GT3: 8/12 (67%)            Edad media 55,6 a                ≤ 50 a: 7/12 (58%)                &gt; 50 a: 5/12 (42%)            Tamaño tumoral                ≤ 20mm: 8/12 ( 67%)                &gt; 20 mm: 4/12 ( 33%)</p>		<p><b>Factores relacionados</b>            QT primaria: 12/14 (87%)            CSE: 8/14 (57%)            GT3: 8/14 (57%)            Edad media: 43,7 a                ≤ 50 a: 9/14 (64%)                &gt; 50 a: 5/14 (36%)            Tamaño tumoral                ≤ 20mm: 9/14 (64%)                &gt; 20 mm: 5/14 (36%)</p>
<b><u>CNPM</u>: 5p</b>	<b>3p CNPM (60%)</b>	<b>2p CNPM (40%)</b>
Grado tumoral 3 : 80% QT primaria: 60% Edad: 42(2p),59,60 y 61a Localizacion:CSE(3);CSI(1);CIE(1) Tamaño tumoral ≤ 20 mm: 5p	Grado tumoral 3 (2p) G2 (1p) QT primaria: 1p Edad: 42, 59 y 61a Localizacion:CSE(2);CSI(1) pT1: 3p AP: SGC(1p);VP (1p); VN(1p)	Grado tumoral 3 : 2p <b>QT primaria: 2p</b> Edad: 42 y 60a Localizacion:CSE(1);CSI(1) pT1: 2p AP: <b>LDNA</b> – en las 2p
<b><u>CPM</u>: 7p</b>	<b>3p CPM (43%)</b>	<b>4p CPM (57%)</b>
Grado tumoral 3 : 57% QT primaria: 86% Edad: 44 (2p),48, 49, 68, 70 y 77a Localizacion:CSE (7p) Tamaño tumoral ≤ 20 mm: 3 p > 20 mm: 4 p	Grado tumoral 3 (1p) G2 (2p) QT primaria: 2p Edad: 44 (2p) y 77a Localizacion: <b>CSE(3)</b> pT1: 1p; pT2:2p AP: SGC(1p);VN (1p); FN(1p)	Grado tumoral 3 (3p) G1 (1p) <b>QT primaria: 4p</b> Edad: 48, 49, 68 y 70 a Localizacion:CSE(4p) pT1: 2p; pT2:2p AP: <b>LDNA +</b> en las 4p
<b>SÍ DG</b>		<b>8p CNPM</b>
		Grado tumoral: 0 (2p); G2 (3p); G3(3p) <b>QT primaria: 6p</b> Edad: 31,43,45(2p),46,54(2p),56 a Localizacion: CSE(3p);CII(2p);CIE(2p);CSI(1p) pTX: 1p; pTis:1p;pT1(3);pT2(3) AP: <b>LDNA -</b> en 6p <b>LDNA +</b> en 2p

### **6.3. PARÁMETROS ESTADÍSTICOS Y DE EFICACIA TÉCNICA EN LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA.**

Referente al estado histológico del GC y del resto de ganglios de la pieza de linfadenectomía axilar, se ha observado diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,019$ ) en cuanto a la prevalencia de metástasis axilar entre los dos grupos, siendo ésta menor en el grupo de CNPM.

Las diferencias observadas traducen por un lado, que el número de pacientes con metástasis axilares en la pieza de LDNA fue menor en el grupo de CNPM (17/89 pacientes) en comparación con el grupo CPM (33 / 96 pacientes), lo que se traduce en una prevalencia de afectación metastásica ganglionar axilar menor (19%) en el grupo CNPM, en comparación con la observada en el grupo CPM (34%). También, de forma aislada, el número de GC positivos fue menor en el grupo CNPM 46/89 casos (52%) que en el grupo CPM 60/96 casos (62%), viniendo a reflejar asimismo la menor prevalencia de afectación metastásica axilar en el grupo CNPM.

Por otro lado, haciendo referencia a los VN, este número es mayor en el CNPM, donde se ha comprobado que la probabilidad de metástasis axilar es menor. En 40 p del grupo CNPM y en 34 p del grupo CPM tanto el GC como los del resto de la axila fueron negativos, lo que representa respectivamente un 45% y un 36% de pacientes, que en la práctica clínica futura podrán beneficiarse de la técnica, evitándose en ellas la linfadenectomía, con la consecuente menor morbilidad y costes.

El VPN de la técnica ha sido similar en ambos grupos (93% CNPM y 94% en CPM), cifras que indican que la probabilidad de que una paciente con biopsia negativa del GC esté libre de enfermedad metastásica axilar es muy alta. Estos valores tan elevados son consecuencia del bajo número de FN de la técnica en los dos grupos.

El porcentaje de falsos negativos ha sido muy bajo en ambos grupos (3% en CNPM y 2% en CPM). Estos resultados coinciden con lo publicado en la literatura, donde a menor tamaño tumoral menor es la probabilidad de afectación ganglionar metastásica. Sin embargo, difieren algo de los datos obtenidos en un estudio realizado por Fernández A y cols. (Fernández A, 2002) donde se observó un número mayor de FN (4% en el grupo CNPM y 10% en el grupo CPM). Estas diferencias probablemente se expliquen por el menor número de pacientes incluidas (30 p con tumores no palpables y 80 p con tumores palpables) en ese estudio.

En este trabajo, en el grupo CNPM se detectaron metástasis “en salto” en 3 pacientes, lo que representa un 3% de FN en este grupo, e indica una Tasa de FN del 6%. Se trataba de pacientes con edad media de 58 a (47- 68 a), todas con tumor localizado en CSE, de tamaño pT1 y grado 2 (2 casos) y 3 (1 caso), dos de ellas tratadas previamente con quimioterapia primaria. Hubo detección gammagráfica y detección quirúrgica del ganglio centinela, por lo que una explicación a este hallazgo sería el hecho de haber recibido quimioterapia, que se reconoce en la literatura como causa de FN, si bien las opiniones en este tema ya se ha dicho que son controvertidas.

En el grupo CPM, se detectó metástasis “en salto” en 2 p, lo que representa un 2%, indicando una tasa de FN del 3%. Se trataba de pacientes con edad media de 41,5 a (39-44 a), tamaño tumoral pT3 (51 mm) y pT2 (26 mm), una tratada con QT (con grado tumoral 2). En una no hubo DG, pero sí hubo DQ en las dos. El tumor estaba localizado en CSE en las 2 p.

Este porcentaje de TFN, si bien algo mayor en el grupo CNPM (6 % vs el 3%), lo que podría ser atribuido a factores como la respuesta a la QT en estos pacientes (motivo de otro trabajo en el hospital de Bellvitge), hay que subrayar que son valores que están dentro de los límites de tolerancia o admisión de la técnica en la práctica clínica diaria. Conviene señalar también que en los 5 casos FN, el tumor se localizaba en CSE, dato que coincide con los resultados de Krag et al (Krag DN, 1998) en un estudio multicéntrico donde todos los FN

correspondían a pacientes con tumores localizados en CSE.

Como datos finales a resaltar, la sensibilidad de la técnica, es decir, la probabilidad de diagnosticar a una paciente como enferma cuando realmente lo está, ha sido superior al 93% en los dos grupos (94% CNPM y 96% CPM) y la precisión global ha alcanzado el 96,6% en el grupo CNPM y el 98% en el grupo CPM. Además, hay que añadir que el porcentaje de pacientes que se hubiese beneficiado de la técnica al haberse evitado en ellas la linfadenectomía habría sido mayor en el grupo CNPM (48% frente al 38% en el grupo palpable), hecho que refuerza más el sentido de su aplicación en este grupo de enfermas.

## 7. CONCLUSIONES

1. El índice de detección del ganglio centinela y la fiabilidad de la técnica es similar en las dos poblaciones estudiadas.
2. La presencia de metástasis “en salto” ha sido similar en los dos grupos (3% en el grupo de carcinoma no palpable de mama y 2% en el grupo de carcinoma palpable de mama).
3. La tasa de falsos negativos en el carcinoma no palpable de mama no supera el 6%.
4. La linfogramagrafía del ganglio centinela es, por tanto, aplicable en tumores no palpables de mama.
5. Independientemente de que el tumor de mama sea o no palpable, todos los cuadrantes pueden drenar a las dos estaciones de drenaje, la axilar y la mamaria interna, predominando en todos ellos el drenaje axilar.
6. En tumores localizados en cuadrantes internos hay mayor probabilidad de detección del ganglio centinela en la cadena mamaria interna.
7. En los tumores no palpables la localización del ganglio centinela en mamaria interna se observa con mayor frecuencia. Además, existe una mayor tendencia a detectar formas aisladas de drenaje a MI en las pacientes con lesiones no palpables que en las que tienen lesiones palpables.
8. La detección gammagráfica y quirúrgica del ganglio centinela es menor en los tumores localizados en CSE, independientemente de que el tumor sea o no palpable.

9. Indistintamente de la palpación del tumor, la quimioterapia primaria parece tener relación en la detección del ganglio centinela, ya que se ha observado un mayor número de no detecciones, tanto gammagráficas como quirúrgicas, en las pacientes tratadas, siendo éste el factor predominante en las no detecciones quirúrgicas (87%).
10. En un elevado número de pacientes con gammagrafía negativa, la cirugía logra localizar el ganglio centinela, siendo mayor este número en el caso de pacientes con CNPM (60% CNPM vs 43% CPM).
11. En las pacientes que presentan tumor palpable de mama, cuando la detección del ganglio centinela no es posible ni gammagráfica ni quirúrgicamente, la posibilidad de que la linfadenectomía axilar sea positiva supera el 50%.
12. La prevalencia de metástasis axilares es menor en las pacientes con lesiones no palpables de mama.
13. Son las pacientes con tumores no palpables las que más se benefician de la técnica del ganglio centinela, evitándose en ellas hasta el 45% de linfadenectomías innecesarias.