

**Biopsia de ganglio centinela en cáncer de mama: presentación de caso**

**Sentinel node biopsy in breast cancer: a case presentation**

**Dr. Víctor Manuel Saure Sarría**

Hospital Oncológico Universitario María Curie. Camagüey, Cuba.

**RESUMEN**

**Introducción:** el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en el sexo femenino, se diagnostican aproximadamente un millón de casos nuevos y 400 000 muertes en un año a nivel mundial.

**Caso clínico:** se presenta el caso de una paciente con diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama en el Hospital Oncológico Universitario María Curie de Camagüey. Se logró identificar el cáncer a través de la técnica de ganglio centinela, la cual se realiza hace varios años en el mundo como estándar en el tratamiento de cáncer mamario. Esta técnica puede realizarse con colorantes de azul de metileno, isosulfano ó por radio fármacos de medicina nuclear, lo que conlleva a evitar la disección radical axilar y con ello disminuye la morbilidad sin cambiar ó influir en el estadiamiento, tratamiento o sobrevida de la enfermedad.

**DeSC:** BIOPSIA DEL GANGLIO LINFÁTICO CENTINELA; NEOPLASIAS DE LA MAMA/terapia; NEOPLASIAS DE LA MAMA/DIAGNÓSTICO; ADULTO; ESTUDIOS DE CASOS.

**ABSTRACT**

**Introduction:** breast cancer is the most frequent neoplasia in the female sex; approximately one million new cases are diagnosed and 400.000 annual deaths in woman worldwide.

**Clinical case:** the case of a patient with diagnosis and treatment of breast cancer is presented in the University Oncological Hospital María Curie, Camagüey. Cancer has been identified through the sentinel node technique, which is performed for several years in the world as standard in breast cancer treatment. This technique

may be done with colorings of methylene blue, isosulfan or by radiopharmaceuticals of nuclear medicine, which leads to avoid the axillary radical dissection and thereby decreases morbidity without changing or influencing in staging, treatment or disease survival.

**DeSC:** SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY; BREAST NEOPLASMS/therapy; BREAST NEOPLASMS/DIAGNOSIS; ADULT; CASE STUDIES.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama no es una enfermedad moderna, hay constancia de su existencia desde el antiguo Egipto, en el año 1 600 a.c. Sin embargo, el hecho de que la incidencia del cáncer de mama sea creciente, y de que los pacientes tengan mayor supervivencia gracias a los tratamientos actuales, es un importante problema de salud que genera gran impacto entre la población en general y el sistema sanitario. El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente del sexo femenino, se diagnostican un millón de casos nuevos y 400 000 muertes anuales en todo el mundo. <sup>1</sup>

En los países de la Unión Europea, la probabilidad que una mujer tiene antes de los 75 años de edad de desarrollar un cáncer de mama es del 8 %. En Cuba esta enfermedad representa el 18,9 % de todas las defunciones por cáncer, es la primera causa de incidencia y la segunda de mortalidad en el sexo femenino, en Camagüey se diagnosticaron en el año 2006, 161 casos nuevos, lo que representó una tasa cruda de 41,2 de todos los casos diagnosticados por cáncer en este año y la mortalidad de 17,6 % en el año 2009. <sup>2</sup>

Un avance importante desde el punto de vista quirúrgico es el reconocimiento del ganglio centinela, estos ganglios serían (a veces uno solo) los primeros en recibir el drenaje proveniente del tumor y puede ser removido por una pequeña cirugía. Los hallazgos patológicos se correlacionan de cerca con una disección axilar, ofrecen la oportunidad de evitar esta última, sin embargo, la técnica todavía no está disponible fuera de centros especializados. Las ventajas de la biopsia del ganglio centinela incluyen evitar un procedimiento axilar más sustancial y más radical, con la correspondiente reducción de las complicaciones quirúrgicas y la disminución de la estadía hospitalaria. <sup>3</sup>

La disección axilar se convirtió en el procedimiento estándar de estadiamiento, que al mismo tiempo provee información pronóstica y mantiene el control local en la axila. Se ha observado así mismo que solo del 25 al 30 % de los pacientes con tratamiento de mastectomía radical presentaban ganglios axilares positivos. La técnica del mapa linfático y la biopsia del ganglio centinela identifican al paciente

con metástasis axilar con una baja morbilidad quirúrgica, y se reserva la disección radical axilar para aquellos pacientes con metástasis linfática, que son los potenciales beneficiarios de este procedimiento. El estudio Z10 del Colegio Americano de Cirujanos Oncológicos (ACOSOG) y el estudio National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (Protocolo 32 NSABP B32), incluyeron un total de 5 327 y 5 210 pacientes respectivamente con nódulos axilares negativos desde el punto de vista clínico, lo que demostró que el ganglio centinela podía ser identificado en el 98,6 % y en 96 % de los pacientes.<sup>4</sup>

Así mismo, dos estudios randomizados compararon la identificación de metástasis con disección axilar y con la técnica de nódulo centinela y no encontraron diferencias en la probabilidad de identificación metastásica axilar.<sup>5</sup>

El panel de expertos reunidos en St Gallen, Suiza, que examinó la biopsia de ganglio centinela en el año 2009, consideró este procedimiento como estándar para las pacientes con axila clínicamente negativa; la disección axilar puede ser evitada en todos los pacientes con biopsias negativas de ganglio centinela, y en pacientes seleccionados con micro metástasis axilar o células tumorales aisladas en nódulos centinelas.<sup>6</sup>

La mayoría de las pacientes en estadios I y II son candidatas para realizarle la técnica de ganglio centinela. Las contraindicaciones al procedimiento incluye: embarazo, lactancia materna, carcinoma inflamatorio y cáncer de mama localmente avanzado, cirugía anterior de la axila, tumores multicéntricos, tratamientos anteriores de la mama o axila con radioterapia, la presencia de adenopatías axilares. Existe un 20 % de casos positivos falsos al examen físico de ganglios axilares, por lo que es necesario tomar precauciones si se determina una disección axilar sin confirmación histológica. La presencia de multicentricidad o un tumor T3 fueron contraindicaciones inicialmente para realizar un mapa linfático y con ello la técnica de ganglio centinela, pero estudios recientes muestran que es posible realizar dicho mapa linfático con la consecuente técnica de ganglio centinela en estas circunstancias.<sup>7</sup>

La controversia continúa sobre la adecuada utilización de la biopsia de ganglio centinela en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante. Un estudio analítico retrospectivo analizó National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; (Protocolo B 27) 428 de 2 365 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante seguido de esta técnica y la disección axilar radical de axila, esto demostró un 85 % de identificación positiva del ganglio centinela con un 11 % de negativos falsos. Estos resultados son similares a aquellos observados en pacientes que fueron sometidos inicialmente a biopsia de ganglio centinela en igual periodo. La técnica de ganglio centinela después de la neoadyuvancia, ofrece a los pacientes

el potencial beneficio del estadiamiento axilar, sin llegar a la disección de la axila. Se necesitan más estudios de los fallos con este procedimiento. En un reciente estudio de 61 pacientes con metástasis axilares documentadas antes de la quimioterapia por aguja fina, mostraron un 25 % de falsos negativos, este hallazgo sugiere que esta técnica debe mantenerse como procedimiento estándar, para pacientes con metástasis axilares en el momento de la neoadyuvancia.<sup>8</sup>

En Cuba existe experiencia en el Instituto Nacional de Oncología, pero no hay bibliografía disponible de esta técnica, en Camagüey es primera vez que se realizó este proceder.

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente blanca, de 57 años de edad, antecedentes de diabetes mellitus II (DMNID) e hipertensión arterial (HTA), para lo cual llevaba tratamiento médico regular. Presentaba nódulo de mama izquierda de aproximadamente tres meses de evolución, indoloro y sin otro síntoma acompañante, se valoró en consulta de clasificación de mama el 15 de mayo del 2010.

Al interrogatorio:

Antecedentes patológicos personales: Diabetes Mellitas no insulino dependiente, hipertensión arterial. (Controladas y con tratamiento regular)

Antecedentes patológicos familiares: no ofrece datos de interés oncológico.

Alergia: no refiere

Operaciones anteriores: no

Hábitos tóxicos: café

Por aparatos (datos de interés):

Menarquía: 12 años.

Menopausia: 50 años

Historia Obstétrica: Gestó tres embarazos, dos partos, un aborto

Edad del primer parto: 27 años

Lactancia materna: si

Mama: abultamiento indoloro de mama izquierda de tres meses de evolución

Examen físico

Mamas

Inspección: simétricas, complejo areola-pezones sin alteraciones, no circulación colateral.

Palpación: Mama izquierda. En línea media de hemisferio superior, se palpa un nódulo de aproximadamente 20x12 mm de diámetro, duro, de bordes imprecisos, móvil, superficie irregular.

No existen adenopatías axilares, ni en fosa supraclavicular.

Se inscribe el caso y se envía a consulta multidisciplinaria

Consulta multidisciplinaria:

Interrogatorio: no difiere lo descrito en la inscripción.

Examen Físico: con iguales resultados, a excepción de la medida del nódulo que clínicamente se dejó en 30x15 mm de diámetro.

Complementarios:

Hematología: dentro de límites normales.

Rayos x de tórax preoperatorio: índice cardiorácico dentro de límites normales.

No alteraciones pleuro-pulmonares.

Ecografía abdominal: sin alteraciones

Chequeo clínico preoperatorio: apta para tratamiento quirúrgico

Ecografía mamaria mama Izquierda: en cuadrante súpero interno existe imagen de baja ecogenicidad de 20x 13,4 mm, con calcificaciones en su interior. No adenopatías axilares.

Mamografía mama izquierda: en línea media de hemisferio superior imagen no homogénea, dentro de un área de densidad aumentada de 20x14 mm de diámetro, axila aparentemente libre y resto del examen sin alteraciones.

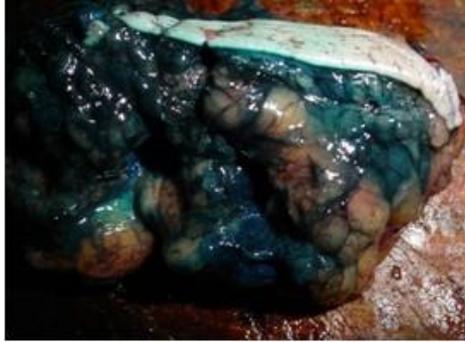
Estadamiento clínico: T2 N0 Mo-(E IIa)

ID: cáncer de mama izquierda

Propuesta: excéresis más biopsia por congelación, si esta es positiva entonces se hará cirugía conservadora y la técnica de ganglio centinela. Previo consentimiento informado de la paciente.

Se planifica turno quirúrgico el 2 de junio del 2010.

- Se lleva a la paciente al quirófano, se le administra 5 cc de colorante de azul de metileno, de forma subcutánea peri tumoral, se esperan 10 minutos y se procede a la exceresis del nódulo. (Figura 1)



**Fig 1. Exéresis del nódulo de mama**

- La biopsia por congelación (B- 1223 -10) Informó tejido mamario de aspecto blanquecino, estrellado, de 20 x15 mm de diámetro que retrae la grasa vecina, a 1,5 cm del borde de sección quirúrgica más próximo y a 1,5 cm de la piel.  
Impresión diagnóstica: carcinoma ductal infiltrante.
- Se cierra por planos la herida de la mama y se procede a hacer incisión axilar para identificación y excéresis del ganglio centinela, se identifica el mismo, se procede entonces a realizar el vaciamiento axilar radical, se envía por separado para biopsia por parafina el nódulo centinela. (Figura 2, 3)



**Fig 2. Incisión axilar para identificar ganglio centinela**



**Fig 3. Ganglio centinela identificado**

El resto del trans-operatorio y el post operatorio transcurre sin problema la paciente egresa el 4 de junio.

Informe de anatomía patológica:

Biopsia B1223-10: carcinoma ducto-lobulillar infiltrante de escaso índice mitótico. Respuesta inflamatoria linfocitaria moderada.

Biopsia B 1228-10: ganglio centinela con hiperplasia sinusal. Sin evidencia de metástasis. Resto de contenido axilar 14 ganglios con hiperplasia reactiva. No metástasis.

Estadamiento postquirúrgico anatomopatológico. pT1c N0 M0 Etapa I.

## DISCUSIÓN

La técnica de identificación y excéresis del ganglio centinela puede ser dos formas fundamentalmente: por colorantes de azul o por radioisótopos de medicina nuclear. El tecnecio-99 es el coloide más usado en Estados Unidos. En Europa es la albúmina coloide de tecnecio-99; el radioisótopo empleado está en dependencia de la disponibilidad de cada centro y de la experiencia de cada departamento de medicina nuclear. La dosis de tecnecio radioactivo varía entre las instituciones pero está en el orden de 0.1 a 4 mCi. <sup>10</sup>

El tinte azul isosulfano inicialmente fue estudiado extensivamente en el mapa linfático para el melanoma. El uso de isosulfano como agente simple en la biopsia de ganglio centinela para cáncer mamario fue reportado inicialmente por Guliano, et al, <sup>11</sup> con un 98 % de identificación de nódulo centinela, sin falsos negativos. La mayor desventaja del colorante de azul de isosulfan es el riesgo de reacciones anafilácticas. Los reportes de reacciones anafilácticas están en el orden del 1 al 3 %, las más frecuentes son urticaria, rash, habones azules y pruritos. Así mismo se han reportado anafilaxias e hipertensión arterial. En general el colorante de azul de isosulfan tiene un excelente resultado para identificar el mapa linfático en cáncer de mama, y es el colorante más usado. El azul de metileno es también exitoso para la técnica de ganglio centinela en cáncer de mama. Adicionalmente, se comparó el azul de metileno con el isosulfano por Blessing, et al, <sup>12</sup> en el 2002, estos autores encontraron en todos los pacientes una alta concordancia y similar identificación del ganglio centinela, el azul de metileno es preferido por algunos autores debido a que es más barato, y también al menor riesgo de reacciones anafilácticas, este debe ser inyectado en el tejido celular subcutáneo, la inyección inadvertida en la dermis puede llevar a reacciones adversas severas y reacciones de piel incluido necrosis y dermatolisis.

Estudios para investigar la necesidad de disección axilar en pacientes con solo micrometástasis son poco entendidos, estas son menores de 2 mm en ganglios axilares homolaterales. Mientras tanto, la experiencia de una sola institución sugiere que el rango de recaídas axilares está por debajo del 2 % con una media de seguimiento de 39 meses.<sup>13</sup>

Las micro metástasis no tienen ningún efecto en el tratamiento de cáncer mamario, recurrencias o sobrevida, la identificación de estas por inmunohistoquímica no está generalmente incluida como componente de rutina en el estudio del ganglio centinela. La cuestión ahora a dilucidar sería si la sobrevida de los pacientes con ganglio centinela positivos sería mayor con la disección radical. El Colegio Americano de Cirujanos Oncológicos realizó un estudio prospectivo para controlar el vaciamiento radical axilar en mujeres con estadios tempranos de la enfermedad y ganglios centinelas positivos; el estudio se interrumpió tempranamente por la pobre selección de pacientes. Los datos clínicos de este ensayo clínico están disponibles, el completamiento de la disección radical axilar parece ser el procedimiento estándar para las pacientes con ganglios centinelas positivos. Finalmente el estudio del ganglio centinela es el procedimiento estándar para paciente con cáncer de mama en estadios tempranos de la enfermedad. El procedimiento para aquellas con cáncer localmente avanzado y las que usan quimioterapia neoadyuvante no está bien establecida aún. En el caso de las últimas, el estudio pre-tratamiento del nódulo centinela, como procedimiento definitivo de estadiamiento en la presentación, o post-quimioterapia para documentar el estatus ganglionar post tratamiento, ha sido criticada por los variables rangos de falsos negativos. La estrategia óptima para incorporar el mapa linfático en el marco de la poliquimioterapia neoadyuvante no está bien determinada y está pendiente a resultados de estudios posteriores.

La administración del colorante o radiofármaco se puede realizar de diversas maneras, puede hacerse peritumoral subcutáneo, intratumoral, periareolar, cada una con ventajas y desventajas que están en relación con la habilidad y preferencia del centro que las emplea. Por ejemplo, en la forma de administración peritumoral existe el esfuerzo teórico de replicar los canales linfáticos intramamarios, que pueden ser tergiversados por las metástasis ganglionares tumorales.<sup>14</sup> Para las pacientes con nódulos de mama no palpables, esta variante traería consumo de tiempo adicional, porque requeriría de métodos adicionales de imágenes para guiar la administración de la inyección, tiene también el inconveniente que puede tener un alto potencial de trastornos de brillantez mamaria en el sitio de inyección, puesto que la actividad residual radioactiva puede ser detectada con una gamma cámara desde la axila. Es por esta razón que se probaron otros sitios de inyección.

La inyección subareolar, se aprovecharía la red linfática subdérmica, desde el plexo de Sappey hasta la axila, este sitio es particularmente ventajoso para aquellas pacientes con nódulo mamario no palpable o los multicéntricos; también se eliminaría el efecto de brillo. La potencial desventaja de este sitio subareolar cerca del 10 % de los cáncer de mama han demostrado no tener drenaje linfático axilar, encontrándose el nódulo centinela en la mamaria interna o supraclavicular; lo que demuestra que no todos los tumores mamaros tienen el mismo drenaje linfático de la red subcutánea y en el área del pezón. Adicionalmente, este tipo de administración con colorantes azules puede causar coloración postoperatoria en la mama que puede durar varios meses.<sup>15</sup>

Se ha demostrado que el drenaje linfático axilar varía entre la inyección peritumoral y la subdérmica, adicionalmente, dada la importancia del estadiamiento de cáncer mamario por el estatus de los ganglios de la mamaria interna, axilar y supraclavicular, si el drenaje linfático a esos sitios puede ser detectada con la inyección subdérmica, quizás esta sea la ruta adecuada para estadiar el cáncer de mama.<sup>13</sup>

La inyección subcutánea peritumoral toma de ambas lo mejor, evita la coloración y es más sencilla, pero tiene la desventaja de cuando no existe tumor palpable es muy trabajosa y provoca brillo en caso de emplearse el tecnecio, en nuestro caso esto no pasó puesto que el tumor era palpable y se utilizó colorante azul de metileno.

Katz, et al,<sup>16</sup> después de una extensa revisión recomiendan completar la disección axilar en caso que la biopsia del ganglio centinela sea positiva, hasta tanto se realicen estudios definitivos que demuestren lo contrario.

Cuando existe afectación axilar, la supervivencia a los diez años pasa del 76 al 48 %. De acuerdo al número de ganglios afectados:

- 1-3 afectados, supervivencia a diez años es del 63 %.
- Cuatro o más afectados, supervivencia a diez años es del 27 %.
- Más de diez afectados, supervivencia a cinco años es de 0-31 %.

Antes de tomar como base los resultados del estudio de ganglio centinela para decidir si se efectúa la disección axilar o no, es necesario mantener una fase de validación en la cual las pacientes sean sometidas a vaciamiento radical axilar, sin importar cuál sea el resultado del estudio del ganglio centinela; se recomienda que esta fase continúe hasta obtener una tasa de falsos negativos de 4 % o menos.

La baja probabilidad de recurrencia local después de cinco años y la idéntica sobrevida global entre las pacientes que se les realizan tratamiento de ganglio centinela, en estudio controlado del colegio americano de cirujanos oncológicos

(The American College of Surgeons Oncology Group Z0011) plantea que la biopsia de ganglio centinela no afecta la supervivencia de las pacientes con cáncer mamario y logra un aceptable control locoregional.

En la paciente presentada en este caso, se optó por realizar el tratamiento radical axilar ya que el hospital está en la curva de aprendizaje en cuanto a la identificación de ganglio centinela. El caso que se presenta coincide con la bibliografía revisada para el presente trabajo, donde es negativo el ganglio centinela y el resultado del contenido axilar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cortés Funes H, Colomer Bosch R. Tratado de oncología. Sección I. En: Cortés Funes H, Colomer Bosch R, editores. Cáncer de mama. 4ta ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009.
2. Ministerio de Salud Pública. Programa integral para el control del cáncer en Cuba. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010.
3. Veronesi U, Paganelli G, Viale G. Sentinel lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised control study. *Lancet Oncol.* 2006; 7:983–90.
4. Posther KE, McCall LM, Blumencranz PW. Sentinel node skills verification and surgeon performance: data from a multicenter clinical trial for early-stage breast cancer. *Ann Surg.* 2005; 242(4):593.
5. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(9):599.
6. Goldhirsch JN, Ingle RD, Gelber AS, Coates B. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009 & Panel members. *Annals of Oncology.* 2009; 20(8): 1319-1329.
7. Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy-a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol.* 2006; 24(21):3374.
8. Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer.* 2007; 109(7):1255.

9. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V. Sentinel lymph node biopsy as staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet oncol.* 2006; 7:983-90.
10. Kirby IB, Chung MA. Breast cancer. En: Kirby IB, editor. *Surgical Oncology.* New York:Mcgraw-hill; 2005.p.951-3.
11. Giuliano A. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997; 15:2345.
12. Blessing W, Stoller A, Teng S. A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping. *Am J Surg.* 2002; 184:341-5.
13. Galimberti V. Axillary sentinel lymph node: how low can you go?. *Breast.* 2009; 18(Suppl 1):S12.
14. Newman EA, Newman LA. Lymphatic Mapping Techniques and Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. *Surg Clin.* 2007; 8(87):353-64.
15. Katz A, Nimierko A, Gage I. Can axillary dissection be avoided in patients with sentinel lymph node?. *J Surg oncol.* 2006; 93:550-8.
16. Mulcahy N. Positive nodes, but axillary dissection not needed. *JAMA.* 2011; 305:569-75.

Recibido: 25 de noviembre de 2011

Aprobado: 18 de junio de 2012

*Dr. Víctor Manuel Saure Sarría.* Especialista de I Grado en Oncología. Profesor Instructor. Hospital Oncológico Universitario Maria Curie. Camagüey, Cuba.

Email: [ssvictor@finlay.cmw.sld.cu](mailto:ssvictor@finlay.cmw.sld.cu)