

EVALUACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DEL GANGLIO CENTINELA.

DIAGNÓSTICO DE MICROMETÁSTASIS

VÍCTOR ACOSTA F, ALBERTO CONTRERAS S, RICARDO RAVELO P, ELENA MARÍN M, SARA C OTT I, YADELIS AGUILAR, JORGE PÉREZ-FUENTES, ITALA LONGOBARDI T, JOSÉ CABRERA, VÍCTOR ACOSTA M, ANA RAMÍREZ C.

CENTRO CLINICO DE ESTEREOTAXIA (CECLINES). CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVOS: Determinar la utilidad de la inmunohistoquímica en la detección de micrometástasis en el ganglio centinela y la necesidad de llevar a cabo una disección axilar con diagnóstico de micrometástasis en el ganglio centinela. **MÉTODOS:** Se practicó la biopsia del ganglio centinela en 130 casos en 129 pacientes, entre 1998 y el 2004, con un promedio de seguimiento de 20 meses. Se usó la técnica combinada con sulfuro coloidal de tecnecio 99 no filtrado y colorante azul patente, ambos inyectados en el área peri-areolar subdérmica. Cada ganglio se seccionó longitudinalmente en fragmentos de 2 mm de espesor. Se realizó estudios de inmunohistoquímica en los ganglios negativos. En los casos en que se diagnosticó metástasis, en un segundo tiempo, se llevó a cabo una disección axilar. **RESULTADOS:** Obtuvimos un 96,92 % de identificación de los ganglios centinela. En el 63,49 % se identificó un ganglio y en el 36,51 % se detectó más de un ganglio. En 28 casos, se reportó enfermedad metastásica, de estos 19 fueron macrometástasis. El estudio por inmunohistoquímica sólo detectó 1 caso de micrometástasis que no fue observada con hematoxilina y eosina. **CONCLUSIONES:** La técnica de biopsia del ganglio centinela es eficaz y segura para su identificación. Su estudio en forma minuciosa y fuera del acto quirúrgico de la mama, la hacen altamente recomendable para el diagnóstico de micrometástasis. El estudio por inmunohistoquímica en casos negativos no ofrece beneficio importante.

PALABRAS CLAVE: Mama, cáncer, biopsia del ganglio centinela, micrometástasis, inmunohistoquímica, disección axilar.

SUMMARY

OBJECTIVES: To determine the utility of the immunehistochemistry in the detection of micrometastasis in the sentinel node dissection and the necessity to perform an axillary dissection with diagnosis of micrometastasis in the sentinel node. **METHODS:** We practiced the sentinel node biopsy in 130 cases in 129 patients, between 1998 and the 2004, with a follow-up average of 20 months. We used a combined technique with not filtered sulfide colloidal technetium 99 and colorant blue patent, both injected in subdermal peri areolar area. Each lymphatic node was sectioned longitudinally in fragments of 2 mm of thickness. It was made immunehistochemistry studies in the negative sentinel node. In the cases in that metastasis was diagnosed, in a second time, an axillary dissection was performed. **RESULTS:** We obtained a 96.92 % of identification of the sentinel nodes. In 63.49 % we only identified one sentinel node and in 36.51 % we identified more than a one sentinel node. In 28 cases, metastatic disease was reported, of which, 19 were macrometastasis disease. The immunehistochemical study only detected one micrometastasis case witch one, no was detected by hematoxylin and eosin stains. **CONCLUSIONS:** The technique of sentinel node biopsy is effective and safe for its identification. Its study in meticulous form and outside the surgical act of the breast, they highly make it recommendable for the diagnosis of micrometastasis. The study by immunehistochemistry in negative cases does not offer important benefit.

KEY WORDS: Breast, cancer sentinel node biopsy, immunehistochemistry, micrometastasis, axillary dissection.

Recibido: 12/07/2005 Revisado: 18/08/2005
Aceptado para Publicación: 22/03/2006

Correspondencia: Dr. Víctor Acosta F.
Avda. Libertador. Entre Acacias y Jabillos. Edif.
Siclar PB, Urb. Sabana Grande,
Caracas 1050, Venezuela Telf: 58(212) 762.1771 -
E-mail: vacosta@ceclines.com

INTRODUCCIÓN

Desde que los doctores Krag y Giulliano comenzaron a trabajar en la biopsia de ganglio centinela (BGC) en cáncer de mama^(1,2), mucho se ha escrito acerca de esta técnica. Aunque aparecen algunos autores, señalando que la técnica de biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama necesita aún de mayor investigación para convertirse en una práctica generalizada, la mayoría coincide en afirmar que en manos expertas, bien realizada y en casos seleccionados, puede eliminar la necesidad de una disección axilar (DA), redundando, por tanto, en un beneficio para el paciente⁽³⁻⁵⁾.

Al comparar la BGC con la DA, en la evaluación anatomopatológica del ganglio centinela, podemos advertir que la BGC presenta una ventaja respecto a la DA, ya que al reducir en forma considerable el número de ganglios que debe enfrentar el patólogo (entre uno y tres, la mayoría de las veces), posibilita a éste la realización de un estudio más profundo y exhaustivo, evitando, de este modo, situaciones de subdiagnóstico que pudieran ocurrir al tener que examinar una cantidad apreciablemente mayor de ganglios (a menudo más de diez)⁽⁶⁾. Si a esto agregamos que, la BGC posee un valor predictivo negativo satisfactorio⁽⁷⁾, podemos afirmar que esta técnica puede brindarnos una evaluación más precisa del estado ganglionar de la axila y orientarnos mejor a la hora de tomar una decisión respecto a la necesidad de llevar a cabo una DA.

Fundamental es el diagnóstico de micrometástasis en el ganglio centinela, definiéndose ésta como la presencia de enfermedad axilar en un tamaño entre 0,2 mm y 2 mm. Actualmente el manejo de estas pacientes es un punto controversial^(5,8-10).

El presente trabajo describe la evaluación anatomopatológica del ganglio centinela,

realizada en 129 pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama, y se propone como objetivos específicos: a. Determinar la utilidad de la inmunohistoquímica en la detección de micrometástasis en el ganglio centinela. b. Determinar la necesidad de llevar a cabo una disección axilar con diagnóstico de micrometástasis en el ganglio centinela.

MÉTODOS

La técnica de biopsia de ganglio centinela fue llevada a cabo en 130 casos, en 129 pacientes. Se presentó un caso bilateral. Todas las pacientes tenían diagnóstico histológico de cáncer infiltrante cuyo tamaño fue menor o igual a 20 mm. Se le aplicó la técnica a los casos de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) cuando su tamaño fue mayor o igual a 40 mm. Los casos fueron intervenidos desde febrero de 1998 hasta el abril de 2004. Hemos alcanzado un promedio de 20 meses de seguimiento (rango: 1-56 meses).

La mayoría de los casos fueron intervenidos en forma preoperatoria con anestesia local, sedación y en forma ambulatoria⁽¹¹⁾. Usamos la técnica combinada con sulfuro coloidal de tecnecio 99 no filtrado, a dosis promedio de 1 mCi, con la utilización intra-operatoria de un contador de radiaciones gamma (Europrobe R – Eurorad, Strasbourg, Francia) y colorante azul patente (Bleu patente V Guerbet 2,5 %) 2 mL. Ambos fueron inyectados, en la mayoría de los casos, en el área peri-areolar subdérmica. Los casos fueron agrupados de acuerdo al número de ganglios centinela encontrados, así como, por el tipo histológico de la lesión primaria de la mama. El análisis anatomopatológico se inició con el examen macroscópico del o los ganglios centinelas, evaluando la posibilidad de metástasis. Cada ganglio se seccionó longitudinalmente en fragmentos de 2 mm de espesor. Las secciones ganglionares se procesan y se incluyen en bloques de parafina para realizar

cortes seriados en número de 4 a 8 y de 4 micras de espesor que son coloreados con hematoxilina y eosina (H-E). Cuando la evaluación microscópica no demostró enfermedad metastásica, posteriormente se realizó estudio de inmunohistoquímica mediante la técnica avidina-estreptavidina, y procedimiento de citoqueratina AE1-AE3, no así, cuando el análisis con H-E demostrara enfermedad.

No realizamos tratamiento quirúrgico adicional a nivel de la axila cuando el informe de anatomía patológica no demostró enfermedad ganglionar. En caso contrario, en un segundo tiempo, se llevó a cabo una disección axilar de los niveles I y II conjuntamente con el tratamiento quirúrgico de la mama. Aquí se incluye la mayoría de los casos con ganglios centinelas que fueron reportados con micrometástasis.

RESULTADOS

De los 130 casos a quienes se les aplicó la técnica de biopsia de ganglio centinela, en 4 no se identificó ganglio alguno, lo que significa un 96,92 % de identificación. Respecto del número de ganglios detectados, el 63,49 % de los casos presentó un solo ganglio seguido por un 36,51 % con más de un ganglio (entre dos y seis) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Número de ganglios centinela detectados en pacientes diagnosticadas de cáncer mamario.

Nº G.C. detectados	n	%
1	80	63,49
2	31	24,60
3	7	5,56
4	5	3,97
Más de 4	3	2,38
Total	126	100

En relación con el tipo histológico de la lesión primaria de mama, encontramos lo siguiente: 61,54 % presentó carcinoma ductal infiltrante, seguido de un 22,31 % correspondiente a carcinoma ductal *in situ*. La lesión menos frecuente correspondió a carcinoma ductal infiltrante asociado a carcinoma lobulillar: 3,08 % (Cuadro 2).

Cuadro 2. Tipos histológicos de la lesión primaria de mama.

Tipo de lesión	n	%
Ductal infiltrante	80	61,54
Ductal <i>in situ</i>	29	22,31
Lobulillar infiltrante	8	6,15
Duc. infil/Lobul. infil.	4	3,08
Otras variedades *	9	6,92

Total 130 100
(*) 4 tubular, 2 papilar, 2 mucinoso y 1 cribiforme.

De los 126 casos donde la técnica de biopsia de ganglio centinela fue exitosa, en 28, fue informada enfermedad metastásica en el o los ganglios centinelas, de las cuales, 19 resultaron ser macrometástasis y 9 micrometástasis. De estos 9 casos, a 7 se les practicó una disección axilar, reportando su estudio, en 5 de ellos, libres de enfermedad axilar y a 2 con más enfermedad en la axila. Estos dos tumores fueron poco diferenciados y grado nuclear III. No se reportaron micrometástasis cuando la lesión primaria correspondió a carcinoma lobulillar infiltrante o a la asociación de éste con carcinoma ductal infiltrante (Cuadro 3).

De los 98 casos en que el ganglio centinela fue reportado sin enfermedad metastásica, la inmunohistoquímica sólo demostró un caso de micrometástasis de un carcinoma ductal infiltrante.

Cuadro 3. Diagnóstico de enfermedad metastásica según el tipo histológico de la lesión primaria de la mama.

Tipo de lesión	Diagnóstico de enfermedad metastásica					
	Negativo		Micrometástasis		Metástasis	
	n	%	n	%	n	%
CDI	62	77,48	5	6,33	12	15,19
CDIS	62	77,48	5	6,33	12	15,19
CLI	7	87,50	0	-	1	12,50
CLI-CDI	1	25,00	0	-	3	75,00
Especial *	5	62,50	2	25,00	1	12,50
Total	98	77,78	9	7,14	19	15,08

(*) tubular, papilar, mucinoso y cribiforme.

2 = 4.658; gl = 4; 0,20 < P < 0,50

Nota: se unió micro y macro metástasis.

La prueba de Chi cuadrado no revela una diferencia significativa, desde el punto de vista estadístico, entre los porcentajes de enfermedad metastásica para los diferentes tipos histológicos de lesiones primarias de la mama.

DISCUSIÓN

Nuestro porcentaje de identificación se encuentra en niveles aceptables en la aplicación de la técnica de biopsia de ganglio centinela.

El conocimiento exacto del estado ganglionar axilar en cáncer de mama sigue siendo uno de los factores pronóstico más importante^(12,13). De ahí que, el esfuerzo principal deba concentrarse en evitar el subdiagnóstico y los falsos negativos⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Mucho se ha discutido con relación al estudio de los ganglios en una pieza anatómica de disección axilar. En ese sentido, al verse el patólogo en la necesidad de estudiar todos y cada uno de los ganglios, los que en promedio en una disección axilar de niveles 1 y 2 se encontrarían entre los 8 y 15 ganglios, su estudio podría verse limitado por la cantidad de ganglios a examinar. Una de las virtudes del ganglio

centinela es que el patólogo puede dedicar mayor y mejor atención a un número reducido de ganglios⁽⁵⁾. Esta evaluación de el o los ganglios centinelas será más adecuada en la medida que el patólogo se encuentre liberado de la presión del tiempo para hacer el diagnóstico, esto es, que no debería el especialista sentirse obligado a hacer un diagnóstico rápido porque el equipo quirúrgico está esperando por él para tomar la decisión de realizar una disección axilar⁽¹¹⁾.

En nuestro trabajo, en el 36,51 % de los casos encontramos más de un ganglio (entre 2 y 6), lo que significa que si el patólogo debe evaluar estos ganglios en forma casi inmediata, la posibilidad de subdiagnóstico o falso negativo aumentará directamente con el número de ganglios a estudiar.

Otro aspecto importante es, el realizar el estudio por inmunohistoquímica, el cual vendría a hacer evidente aquella enfermedad ganglionar que no se aprecia en la coloración de H-E⁽⁵⁾, por lo que, cuando la enfermedad metastásica es observada con H-E no habría indicación de realizar los estudios de inmunohistoquímica, la que se reservaría para esos casos negativos en

H-E. De los 126 casos de ganglio centinela que nosotros evaluamos, en 28 fue reportada enfermedad y en 98 la H-E fue negativa, por lo que a estos, se les aplicó la técnica de inmunohistoquímica con citoqueratina, lo que determinó que 1 caso revelara una micrometástasis no observada en la H-E, lo cual evidencia que si el estudio del o los ganglios se hace minuciosamente desde el punto de vista macroscópico así como la correlación con H-E, el beneficio de la inmunohistoquímica, que sería la identificación de micrometástasis en los casos negativos a la HE, es insignificante (1,04 %)⁽⁵⁾.

A pesar de que en nuestro estudio no se observó una relación entre el tipo de lesión primaria de la mama y el desarrollo de metástasis, especial atención debemos tener con los carcinomas lobulillares infiltrantes, ya que se describe cómo este tipo de tumor tiende a metastizar mediante células simples o pequeños grupos de células. Las células tumorales metastásicas de carcinomas lobulillares, son de difícil diferenciación de los histiocitos que se encuentran como una reacción normal dentro del nódulo linfático⁽¹⁸⁻²⁰⁾. En nuestra experiencia, no encontramos micrometástasis en pacientes con carcinoma lobulillar (8 casos), ni cuando el carcinoma lobulillar fue asociado a carcinoma ductal infiltrante (4 casos).

Los dos casos en que se reportó micrometástasis en el ganglio centinela y que en la disección axilar se encontró enfermedad metastásica, fueron poco diferenciados y grado nuclear III, lo cual, contrasta con los otros 5

casos donde no se reportó enfermedad en la axila, además del ganglio centinela, donde, si bien tres casos fueron grado nuclear III, no hubo tumores poco diferenciados, lo que nos estaría indicando que, frente a factores morfológicos favorables (buena diferenciación y grado nuclear I y II) y en presencia de micrometástasis en el ganglio centinela, podríamos obviar la disección axilar^(10,20-24).

Podemos concluir que, la técnica de biopsia de ganglio centinela en pacientes seleccionados con diagnóstico histológico de cáncer de mama es efectiva, eficaz y segura en la identificación de ganglios centinela, lo que unido a la posibilidad de estudiarlos en forma minuciosa y fuera del acto quirúrgico, la hacen altamente recomendable para el diagnóstico de micrometástasis.

El estudio de inmunohistoquímica de rutina en casos negativos para H-E no ofrece beneficio importante debiendo ser reservado para pacientes con diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante y aquellos que pudieran presentar alguna duda diagnóstica.

Cuando la enfermedad ganglionar se presente en micrometástasis y el tumor muestre factores pronósticos desfavorables (poca diferenciación y grado nuclear III), debe realizarse disección axilar. En casos con buena diferenciación y grado nuclear I o II, es posible que una disección axilar, no ofrezca beneficio a estas pacientes. Debemos esperar por mayor cantidad de casos para recomendar una conducta definitiva.

REFERENCIAS

1. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicentric validation study. *N Engl J Med.* 1998;339(14):941-946.
2. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220(3):391-420.
3. Giuliano AE. Sentinel node biopsy: Standard of care. *Breast J.* 2003;9(Suppl 1):3-6.

4. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U; Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Filadelfia, Pennsylvania. *Cancer*. 2002;94(10):2542-2551.
5. Hsueh EC, Hansen N, Giuliano AE. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 2000;50(5):279-291.
6. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996;276(22):1818-1822.
7. Hill AD, Mann GB, Borgen PI, Cody HS 3rd. Sentinel lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg*. 1999;188(5):545-549.
8. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer*. 1999;86(12):2668-2673.
9. Page DL, Anderson TJ, Carter BA. Minimal solid tumor involvement of regional and distant sites: When is a metastasis not a metastasis? *Cancer*. 1999;86(12):2589-2692.
10. [No authors listed] Abstracts of the 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas, USA. December 10-13, 2001. *Breast Cancer Res Treat*. 2001;69(3):209-325
11. Acosta VF, Contreras A, Ravelo RA, Hurtado O, Marín E, Manso A, et al. Biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama: Experiencia inicial en el Centro Clínico de Estereotaxia (CECLINES). *Rev Venez Oncol*. 2002;14(3):151-158.
12. Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, Slack NH, Moore GE, Noer RJ. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: Results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg*. 1968;168(3):337-356.
13. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*. 1995;332(14):901-906.
14. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, Van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg*. 1998;186(3):275-283.
15. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2345-2350.
16. Stitzenberg KB, Calvo BF, Iacocca MV, Neelon BH, Sansbury LB, Dressler LG, et al. Cytokeratin immunohistochemical validation of the sentinel node hypothesis in patients with breast cancer. *Am J Clin Pathol*. 2002;117(5):729-737.
17. Wada N, Imoto S, Hasebe T, Ochiai A, Ebihara S, Moriyama N. Evaluation of intraoperative frozen section diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34(3):113-117.
18. Keshtgar MRS, Waddintong WA, Lakhani SR, Ell PJ. Histopathology of the sentinel node. En: *The sentinel node in surgical oncology*. Springer. 1999:105-107.
19. Ni NKK. Pathologic evaluation of sentinel lymph node in breast cancer. En: *Radioguided surgery*. Landes Bioscience. 1999:106-108.
20. Classe JM, Loussouarn D, Campion L, Fiche M, Curtet C, Dravet F, et al. Validation of axillary sentinel lymph node detection in the staging of early lobular invasive breast carcinoma: A prospective study. *Cancer*. 2004;100(5):935-941.
21. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, Zurrada S, Galimberti V, Luini A, et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2001;92(6):1378-1384.
22. Intra M, Zurrada S, Maffini F, Sonzogni A, Trifiro G, Gennari R, et al. Sentinel lymph node metastasis in microinvasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(10):1160-1165.
23. [No authors listed] Abstracts of the 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 3-6, 2003. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;82 (Suppl 1):1-195.
24. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg*. 1999;229(4):536-541.