



Original

Beneficio de la biopsia del ganglio linfático centinela en pacientes con carcinoma in situ de mama [☆]

Isabel T. Rubio^{a,*}, Isabel Roca^b, Dolors Sabadell^a y Jordi Xercavins^a

^aUnidad de Patología Mamaria, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^bServicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de junio de 2008

Aceptado el 4 de septiembre de 2008

Palabras clave:

Carcinoma ductal in situ

Mama

Biopsia del ganglio centinela

R E S U M E N

Introducción: las pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) de la mama tienen un riesgo de metástasis ganglionares bajo. Las indicaciones de la utilización del ganglio centinela en el CDIS son controvertidas. El objetivo de este estudio es determinar si la biopsia del ganglio centinela beneficia a un grupo determinado de pacientes con CDIS.

Pacientes y método: se ha incluido a las pacientes diagnosticadas de CDIS y con biopsia del ganglio centinela entre abril de 2002 y diciembre de 2007. En nuestro servicio, el protocolo para realizar ganglio centinela en CDIS ha sido: CDIS extenso que requiera mastectomía, de alto grado y tamaño >2 cm, y los CDIS que se acompañan de tumor palpable.

Resultados: se incluyó a 47 pacientes. Se identificó el ganglio centinela en todos los casos. En 25 (53%) pacientes se realizó una mastectomía por CDIS extenso, y en 14 (56%) de estas pacientes se realizó reconstrucción inmediata. En 25 (53%) pacientes el CDIS fue de grado histológico alto (III). En 7 pacientes la lesión fue palpable. En el diagnóstico histopatológico final se observó que en 14 (29%) pacientes apareció carcinoma invasivo en el diagnóstico definitivo. En 2 (4%) pacientes con mastectomía se encontró un ganglio centinela positivo. **Conclusiones:** las indicaciones seguidas en el protocolo permiten identificar un 4% de ganglios centinelas positivos. Además, en el 29% de las pacientes cuya anatomía patológica definitiva muestra invasión se evita una segunda intervención quirúrgica. Por todo ello, creemos recomendable la realización de la biopsia del ganglio centinela en estos casos determinados de CDIS.

© 2008 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Benefit of sentinel node biopsy in patients with breast ductal carcinoma in situ

A B S T R A C T

Keywords:

Ductal carcinoma in situ

Breast

Sentinel node biopsy

Introduction: Patients with a diagnosis of breast ductal carcinoma in situ (DCIS) have a low risk of developing axillary metastases. The use of sentinel node biopsy in this group of patients is controversial. The objective of this study is to determine if the sentinel node biopsy benefits a subgroup of patients with DCIS.

[☆]Presentado en la XVI Reunión Nacional de Cirugía. San Sebastián, octubre de 2007.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: itrubio@yahoo.com (I.T. Rubio).

Patients and method: Between April 2002 and December 2007, patients with a diagnosis of DCIS and who underwent a sentinel node biopsy were included in the study. In our centre the sentinel node biopsy was performed in patients with DCIS who required a mastectomy, high grade and >2 cm DCIS and palpable DCIS.

Results: Forty-seven patients were included in the study. In all cases the sentinel node was identified. Twenty-five (53.1%) patients underwent a mastectomy due to extensive DCIS; 14 of these (56%) with immediate reconstruction with implants. Twenty-five (53.1%) patients had high grade DCIS. In 7 (14.8%) patients the tumour was palpable. Fourteen patients (29.7%) were upgraded to invasive breast cancer in the definitive histology. In 2 (4.2%) patients who underwent a mastectomy a positive sentinel node was found.

Conclusions: Performing sentinel node biopsy in this group of DCIS patients has lead us to identify 4% of patients with positive sentinel nodes. Furthermore, 29.7% of the patients have avoided a second invasive diagnostic procedure for definitive histology. For these reasons we consider it appropriate to perform sentinel node biopsy in this subgroup of patients with DCIS of the breast.

© 2008 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Con el uso de los programas de cribado, la detección de carcinoma ductal in situ (CDIS) de la mama ha aumentado hasta el 20% de todos los cánceres diagnosticados por mamografía¹. La disección axilar no se considera parte del tratamiento del CDIS por la baja tasa de ganglios positivos (<5%)². Mientras que la biopsia del ganglio centinela para el estudio de extensión en carcinoma de mama invasivo ha remplazado a la disección axilar, las indicaciones de la biopsia del ganglio centinela en el CDIS siguen siendo discutidas. Aunque el CDIS de la mama es una enfermedad local, la metástasis de los ganglios axilares puede suceder si hay un tumor invasivo no diagnosticado o no detectado en la pieza extirpada.

Los paneles de expertos no recomiendan el uso de la biopsia de ganglio centinela para todos los pacientes con un diagnóstico de CDIS^{3–5}, pero es cierto que hay un subgrupo de estas pacientes que sí se beneficiarían de la biopsia del ganglio centinela.

El objetivo de este estudio es identificar si hay un grupo de pacientes con CDIS que se benefician de la realización de la biopsia del ganglio centinela.

Pacientes y método

El estudio prospectivo se conformó con las pacientes con diagnóstico de CDIS y biopsia del ganglio centinela en el periodo comprendido entre abril de 2002 y diciembre de 2007 a las que se intervino en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario Vall d'Hebron. El diagnóstico preoperatorio de CDIS se realizó en todos los casos mediante biopsia con aguja gruesa. La biopsia del ganglio centinela se realizó en las pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS de alto grado >2 cm, en pacientes que preferían o necesitaban una mastectomía y en pacientes con CDIS y tumor palpable. Las pacientes firmaron un consentimiento informado para la realización de la biopsia del ganglio centinela.

El mapa linfático se realizó usando 4 mCi de tecnecio-99 nanocoloide (Nanocoll, Amersham, Reino Unido) inyectado subareolarmente el día antes de la cirugía. Se hacía una linfogammagrafía preoperatoria a todas las pacientes y se describía el patrón de drenaje linfático. Con una sonda de detección (Europrobe, Nucliber SA, España), se identificaban las áreas de drenaje en la axila y en las otras cadenas linfáticas. Cada ganglio linfático centinela se extirpaba y se enviaba al servicio de anatomía patológica. Se realizaba estudio intraoperatorio de los ganglios centinela mediante congelación. Mientras obteníamos el resultado del estudio intraoperatorio, se procedía a la realización de la cirugía de la mama mediante tumorectomía o mastectomía según lo planificado. Si el ganglio centinela era positivo intraoperatoriamente, se procedía a completar la linfadenectomía axilar.

Los ganglios centinelas negativos para metástasis por congelación se sometían a secciones seriadas de aproximadamente 1 mm de grosor, incluyendo todo el ganglio, y se teñían con hematoxilina-eosina. Los ganglios sin metástasis por los análisis habituales se teñían para inmunohistoquímica. Los ganglios positivos se clasificaban según la clasificación TNM⁶.

El análisis estadístico de los datos se realizó por análisis descriptivo de los datos.

Resultados

Se incluyó a 47 pacientes en el estudio. La media (intervalo) de edad fue 54 (31–80) años. Las características de las pacientes se describen en la tabla 1. En todas las pacientes el diagnóstico de CDIS se hizo por biopsia con aguja gruesa. En la anatomía patológica definitiva 14 (29%) pacientes tuvieron carcinoma ductal microinvasivo o invasivo.

La técnica quirúrgica fue la mastectomía en 25 (53%) pacientes, a 14 (56%) de las cuales se les realizó una reconstrucción inmediata, todas con colocación de expansores. En las 22 (46%) pacientes restantes se hizo cirugía conservadora. En 2 de estas pacientes no se consiguieron márgenes negativos, por lo que después se les hizo una mastectomía.

Tabla 1 – Características de los pacientes

Características	n (%)
Lesión radiológica	
Microcalcificaciones	41 (87)
Nódulo	2 (4)
Distorsión	4 (9)
Clínica	
Lesión palpable	7 (15)
No palpable	40 (85)
Histología, CDIS	
Puro	41 (87)
Papilar	4 (9)
Cribiforme	2 (4)

El tamaño del CDIS en la anatomía patológica definitiva fue 24 (8–70) mm. En 25 (53%) pacientes el grado histológico del tumor fue grado III.

El ganglio centinela se identificó en todos los casos. En 2 pacientes se encontró un ganglio centinela en la mama interna. De éstas, en 1 paciente sólo hubo drenaje a la mama interna que se extirpó durante la intervención quirúrgica y fue negativo. En la otra paciente había drenaje axilar y a la mama interna y sólo se extirpó el ganglio centinela axilar, que también fue negativo. La media de ganglios centinela extirpados fue de 2,3 (1–5). Dos (4%) pacientes tuvieron una metástasis en el ganglio centinela, ambas con mastectomía. En una de las pacientes no se encontró invasión al revisar la pieza de mastectomía, había un carcinoma ductal *in situ* de patrón micropapilar de 7 cm de tamaño. En la otra paciente se encontró un carcinoma ductal infiltrante de 16 mm y otro ganglio positivo al completar la disección axilar. Todas las metástasis en el ganglio centinela se detectaron con hematoxilina-eosina y eran macrometástasis.

Con un seguimiento medio de 24 (3–71) meses, no ha habido ninguna recidiva local ni metástasis en este grupo de pacientes.

Discusión

En la última década la biopsia del ganglio centinela ha reemplazado a la disección axilar en las pacientes con cáncer de mama para el estudio de extensión de la enfermedad. Al igual que con otras técnicas de nueva aparición, hay ciertas indicaciones de la biopsia del ganglio centinela que todavía generan controversia. Entre ellas se encuentra la biopsia de ganglio centinela en quimioterapia neoadyuvante, en las recidivas de cáncer de mama y en el CDIS.

La controversia acerca de su utilización en CDIS surge de una serie de características del CDIS que difieren del carcinoma de mama invasivo. En primer lugar, el problema de determinar si es necesario el ganglio centinela en las pacientes con CDIS es que con el diagnóstico inicial no sabemos qué pacientes tendrán un foco invasivo en el

diagnóstico definitivo. Sabemos que en pacientes con lesiones sospechosas el mejor método de diagnóstico previo a la intervención quirúrgica es realizar una biopsia con aguja gruesa. Los estudios han demostrado que hasta en el 20% de las pacientes con un diagnóstico de CDIS por aguja gruesa aparece tumor invasivo en la tumorectomía o mastectomía⁷. En nuestro estudio encontramos que el 29% de las pacientes con un diagnóstico de CDIS en la biopsia con aguja gruesa tenían carcinoma invasivo en el estudio histopatológico definitivo después de la cirugía. Este resultado es ligeramente superior a otras series^{8,9}, de modo que tendremos un 29% de pacientes que necesitarán una segunda intervención quirúrgica para determinar el estado de los ganglios axilares.

En segundo lugar, las pacientes con CDIS tienen una supervivencia muy buena, aproximadamente del 98%, y los estudios han publicado que en un 1,5–2% de las pacientes hay ganglios axilares positivos por hematoxilina-eosina¹⁰ y, por lo tanto, está consensuado que, al ser tan bajo el riesgo de metástasis axilares, no hay indicación de realizar una disección axilar en los pacientes con un diagnóstico de CDIS³.

Sin embargo, estas cifras han variado desde que se realiza la biopsia del ganglio centinela. La complicación surge porque, al hacer la biopsia del ganglio centinela en pacientes con CDIS, la proporción de metástasis en los ganglios empieza a incrementarse cuando el diagnóstico se hace mediante técnicas de inmunohistoquímica. En las series publicadas de biopsia del ganglio centinela en pacientes con CDIS, se encontraron metástasis en el ganglio centinela en un 3–12%^{10–13}. En nuestro estudio, 2 (4%) pacientes tuvieron un ganglio centinela positivo, que se detectó por hematoxilina-eosina. La relevancia de las metástasis ganglionares por inmunohistoquímica en las pacientes con CDIS está en fase de investigación, ya que, a pesar de estos incrementos en la estadificación de las pacientes, la supervivencia de las pacientes con CDIS se acerca al 100%, lo que no concuerda con una cifra de afección ganglionar de hasta el 12%.

La cuestión está en determinar qué grupo de pacientes con CDIS se beneficiarían de la biopsia del ganglio centinela en una enfermedad tan heterogénea como el CDIS. Hay diferentes estudios que intentan determinar este subgrupo de pacientes de CDIS que tendrá un carcinoma invasivo en la patología final y que es el grupo en el que interesa saber el estado de los ganglios axilares. Estas publicaciones incluyen a pacientes con CDIS que van a necesitar una mastectomía, pacientes con CDIS de alto grado o pacientes con CDIS palpable con diferentes porcentajes de afección ganglionar^{14–17}. En nuestro trabajo decidimos incluir a este subgrupo de pacientes, que los investigadores parecen estar de acuerdo en que es el subgrupo con mayor posibilidad de carcinoma invasivo en la patología definitiva. Comprobamos que no sólo evitamos una segunda operación en el 29% de las pacientes que tienen un carcinoma invasivo en la patología definitiva, sino que nos permite identificar a este grupo de pacientes con carcinoma invasivo oculto y que presentan metástasis en el ganglio centinela. Estas pacientes con carcinoma invasivo oculto son el subgrupo que tiene más riesgo de metástasis y de menor supervivencia.

En un reciente metaanálisis de Ansari et al¹⁷ sobre la biopsia de ganglio centinela en el CDIS, se observó que, en la mayor parte de los estudios, una masa palpable, una masa

por mamografía, una lesión de alto grado y un tamaño grande del tumor se asociaron con un riesgo significativo de carcinoma invasivo en la pieza de resección.

Al igual que con el carcinoma de mama invasivo, se han realizado estudios de perfiles genéticos en los CDIS de la mama y se han determinado los cambios genéticos que se asocian con la apariencia histológica de la enfermedad, pero todavía no hay estudios que determinen qué cambios genéticos pueden predecir el riesgo de carcinoma invasivo. La relación entre el CDIS y el invasivo todavía está por determinar. Los estudios futuros están encaminados a encontrar los marcadores moleculares que predigan de forma segura la naturaleza de la progresión del CDIS al carcinoma invasivo¹⁸.

La biopsia del ganglio centinela no está exenta de morbilidad, por lo que estamos de acuerdo con la mayoría de los grupos en que la biopsia del ganglio centinela no debe hacerse a todos los pacientes con diagnóstico de CDIS. Hasta que determinemos qué subgrupo de pacientes con CDIS es el que está en más riesgo de carcinoma invasivo, consideramos que las indicaciones en nuestro estudio de la biopsia de ganglio centinela cumplen sus objetivos. Por supuesto, seguirá habiendo pacientes con CDIS que, sin tener CDIS de alto grado o palpable, tendrán un foco invasivo en la pieza de tumorectomía, pero en estas pacientes siempre se podrá hacer la biopsia del ganglio centinela en una segunda cirugía¹⁹.

Creemos que en este grupo seleccionado de pacientes con CDIS la biopsia del ganglio centinela reduce la necesidad de una segunda operación y la morbilidad y, por lo tanto, mejora el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama.

B I B L I O G R A F Í A

1. Valenzuela M, Julian TB. Ductal carcinoma in situ: biology, diagnosis, and new therapies. *Clin Breast Cancer*. 2007;7:676–81.
2. Baxter NN, Virnig BA, Dirham SB, Tuttle TM. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:443–8.
3. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast. *Cancer*. 2002;94:2542–51.
4. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AL, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7703–20.
5. Piñero A, Jiménez J, Merck B, Vazquez C. Reunión de Consenso sobre la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela en el Cáncer de Mama. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Cir Esp*. 2007;82:146–9.
6. Singletary SE, Connelly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. 2006;56:37–47.
7. Cody III HS. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: does anybody not need one? *Ann Surg Oncol*. 2003;10:1131–2.
8. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, Salud C, Ku NN, Dupont E, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg*. 2001;67:513–8.
9. Kelly TA, Kim JA, Patrick R, Grundfest S, Crowe JP. Axillary lymph node metastasis in patients with a final diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Am J Surg*. 2003;186:368–70.
10. Pendas S, Dauway E, Giuliano AE, Ku N, Cox CE, Reingten DS. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:15–20.
11. Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, Kaptaín S, Fey J, Borgen P, et al. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high risk ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol*. 2000;7:636–42.
12. Wilkie C, White L, Dupont E, Cantor A, Cox CE. An update on sentinel lymph node mapping in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Surg*. 2005;190:563–6.
13. Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Sacchini V, et al. Axillary sentinel node biopsy in patients with pure DCIS of the breast. *Arch Surg*. 2003;138:309–13.
14. Schwartz GF, Patchefsky AS, Finklestein SD, Sohn SH, Prestipino A, Feig SA, et al. Nonpalpable in situ ductal carcinoma of the breast. Predictors of multicentricity and microinvasion and implications for treatment. *Arch Surg*. 1989;124:29–32.
15. Yen TW, Hunt KK, Ross MI, Mirza NQ, Babiera GV, Meric-Bernstam F, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg*. 2005;200:516–26.
16. Tunon-de-Lara C, Giard S, Buttarelli M, Blanchot J, Classe JM, Baron M, et al. Sentinel node procedure is warranted in ductal carcinoma in situ with high risk of occult invasive carcinoma and microinvasive carcinoma treated by mastectomy. *Breast J*. 2008;14:135–40.
17. Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, Adamson DJ, Brown DC, Thompson AM. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg*. 2008;95:547–54.
18. Ellsworth RE, Ellsworth DL, Love B, Patney HL, Hoffman LR, Kane J, et al. Correlation of levels and patterns of genomic instability with histological grading of DCIS. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:3070–7.
19. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, et al. The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:272–7.