

Nota clínica

Inyección subareolar: potencial causa de falso negativo en la biopsia selectiva de ganglio centinela en cáncer de mama

M.E. Rioja Martín^{a,*}, G. Ortega Pérez^b, L.J. Cabañas Montero^b, V. Muñoz-Madero^b y L. Cabañas Navarro^b

^a Medicina Nuclear, Unidad de Patología Mamaria, MDAnderson Internacional España, Madrid, España

^b Cirugía Oncológica, Unidad de Patología Mamaria, MDAnderson Internacional España, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de abril de 2010
Aceptado el 8 de julio de 2010
On-line el 26 de marzo de 2011

Palabras clave:

Ganglio centinela
Cáncer de mama
Falso negativo
Nanocoloide
Inyección subareolar
Inyección intratumoral

RESUMEN

La biopsia del ganglio centinela (GC) se ha convertido en la prueba estándar para la estadificación ganglionar en el cáncer de mama en estadios precoces. Sin embargo, sigue habiendo dudas en cuanto al mejor método para la inyección del radiotrazador/colorante. Actualmente la inyección subareolar está siendo muy propugnada por su facilidad técnica y mayor tasa de localización del GC frente a las denominadas técnicas profundas (peritumoral, intratumoral) que requieren mayor especialización y mayor utilización de recursos en las lesiones no palpables.

Presentamos un caso de discordancia entre ambas técnicas que podría haber ocasionado un resultado falso negativo.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

Subareolar injection: a potential cause of false negative in the selective biopsy of the sentinel node in breast cancer

ABSTRACT

Sentinel node biopsy has become the standard practice in lymph node staging in breast cancer in early stages. However, uncertainty remains regarding the best method of radiotracer/dye injection. Currently, the subareolar injection is being widely used because of its technical simplicity and higher rates of SN location versus the so-called deep techniques (peritumoral, intratumoral) that require greater specialization and greater use of resources in the non-palpable lesions.

We present a case of a discrepancy between the two techniques that could have caused a false negative.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMNIM. All rights reserved.

Introducción

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) se ha convertido en la técnica estándar de estadificación ganglionar en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz. Múltiples estudios confirman que este procedimiento estadifica de manera fiable la axila con menor morbilidad que la linfadenectomía axilar.

Conceptualmente, se define como GC al ganglio linfático que recibe de forma directa el drenaje linfático de una determinada lesión tumoral. Existen muchas variantes en la práctica de la BSGC, lo cual indica que probablemente no existe una "técnica perfecta". Ello ha dado pie a interminables discusiones en reuniones científicas y en la literatura. Hay múltiples evidencias de que la administración del radiotrazador en el tumor o en el tejido mamario que le rodea va a permitir identificar el GC del tumor en estudio^{1,2}. Se está propugnando la administración subareolar; esta idea se

basa en las descripciones anatómicas de Sapey sobre el drenaje linfático de la mama e incluso se habla del GC de la glándula mamaria.

Estudios anatómicos recientes realizados en cadáveres³ ponen en duda este concepto como idea universal, demostrando la existencia de drenajes axilares directos sin el paso intermedio por el plexo subareolar en una porción significativa de las mamas estudiadas.

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente de 50 años de edad que presenta en mamografía una lesión espiculada de 12 mm, densa ecográficamente, localizada en intercuadrantes externos de la mama izquierda, no palpable, que corresponde tras biopsia con aguja gruesa a un carcinoma ductal infiltrante, grado II. El perfil inmunohistoquímico muestra receptores de estrógenos 75%, de progesterona 90%, C-erb-B2 negativo, p53 negativo e índice proliferativo(Ki-67) 5%. La exploración clínica tanto de la mama como de la axila es negativa. El estudio ecográfico de axila no muestra adenopatías sospechosas.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: merioja@mdanderson.es (M.E. Rioja Martín).

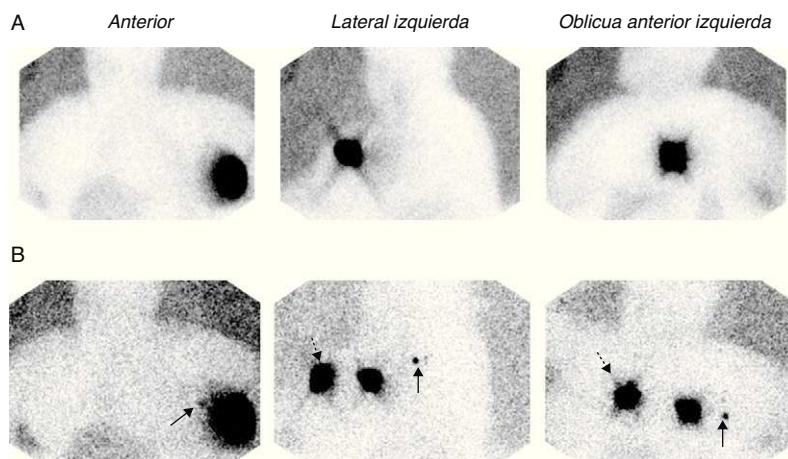


Figura 1. A) Linfogammagrafía tras la inyección intratumoral del radiotrazador (2 h). B) Imagen adquirida 2 h después de la reinyección retroareolar (flecha discontinua) en la que se objetiva GC axilar (flecha negra).

Se trata pues de una lesión T1 N0 clínico y ecográfico que se programa para cirugía conservadora tras marcaje con arpón de la lesión mamaria y BSGC.

Nuestro procedimiento habitual está basado en las recomendaciones del Comité de procedimientos de la Sociedad Española de Medicina Nuclear⁴.

Bajo control ecográfico, y de forma previa a la colocación del arpón, se administra en el centro del tumor una dosis de 111 MBq de ^{99m}Tc-nanocoloide de albúmina (nanocoll®) en un volumen de 0,2 ml.

Dos horas más tarde se obtienen imágenes planares con colimador LEHR, fotopico en 140 keV, ventana del 15%, durante 5 min, en proyecciones anterior, lateral y oblicua anterior izquierda. Se emplea para la imagen de transmisión una fuente plana rrellenable con una dosis de 37 MBq de ^{99m}Tc (fig. 1A).

En esta secuencia de imágenes no se identifica drenaje linfático, por lo que se reinyecta utilizando una vía subareolar una nueva dosis de 37 MBq en 1 mL de ^{99m}Tc nanocoloide de albúmina. Una nueva secuencia de imágenes 2 h más tarde demuestra la existencia de un depósito focal del radiotrazador en la axila izquierda. Con ayuda de la sonda gamma manual se identifica sobre el borde del pectoral izquierdo una zona claramente definida de mayor actividad, marcándose en piel su ubicación.

La cirugía se realizó al día siguiente, procediéndose en primer lugar a la extirpación del tumor y por la misma incisión a la localización y extirpación del GC identificado en la linfogammagrafía, que se localizaba en nivel I, y cuyo conteo *ex vivo* fue de 45 cps. La actividad de fondo en el campo quirúrgico era prácticamente nula (< 2 cps) tras su extirpación. Se procedió posteriormente a la exploración de la cavidad axilar por parte del cirujano, como se realiza de forma sistemática en todas nuestras pacientes, hallándose un ganglio aumentado de consistencia en nivel I bajo que se extirpó y se remitió al patólogo etiquetado como ganglio sospecho; el rastreo con la sonda de este ganglio no demostró actividad acumulada en él.

El estudio intraoperatorio del ganglio sospechoso demostró que éste era portador de metástasis, por lo que se procedió a realizar linfadenectomía axilar. El resto de los 23 ganglios axilares extirpados, incluido el etiquetado como GC, no presentó metástasis.

Discusión

La biopsia selectiva del GC se ha convertido en la técnica de elección frente a la linfadenectomía axilar para la estadificación ganglionar en los estadios iniciales del cáncer de mama. A lo largo de estos años se ha demostrado no sólo que es tan buena como ella

para estadificar la axila, sino también igual de segura con una supervivencia libre de enfermedad similar⁵, reduciendo así la morbilidad tanto inmediata como tardía.

Sin embargo, aún persisten algunas cuestiones sin resolver, la principal de las cuales se refiere a cuál es la localización idónea para la administración del radiotrazador/colorante para visualizar la ruta que mejor simula la propagación del cáncer de mama.

Los trabajos pioneros de Krag et al¹ con colorantes y posteriormente de Uren et al² con radiotrazadores se caracterizan por una administración “en el interior del tumor o en el parénquima mamario que le rodea”, con el objetivo de reproducir el camino que tomarán las células tumorales que desde el tumor, por vía linfática, llegan al ganglio de drenaje de ese territorio.

Otros grupos publican la administración subdérmica⁶ del radiotrazador en la piel justo encima del tumor, o bien “en la región subareolar⁷ donde asienta el tumor”. Estas técnicas se basan en la hipótesis de un origen embriológico común de la mama, el tejido subcutáneo y la piel que la recubre, de manera que la linfa procedente de la mama llega a un ganglio axilar común, generalmente único. La base teórica para la inyección subareolar deriva de la descripción de Sappeyde que los vasos linfáticos desde el parénquima glandular confluyen en un plexo debajo de la areola, y desde aquí drenan hacia los ganglios de la axila a través de colectores linfáticos.

La inyección subareolar ha ido ganando defensores porque técnicamente es más sencilla de realizar. Mediante este abordaje, además se consigue una visualización más precoz del GC y de su canal linfático y un mayor acúmulo de radiotrazador en el ganglio, lo que facilita su localización intraoperatoria, todo lo cual determina una mejor tasa de detección del GC.

Esta mejoría en la tasa de identificación lo es en ocasiones a costa de identificar falsos GC. Hay evidencias en la literatura de que los vasos linfáticos subdérmicos, subareolares y peritumorales no siempre desembocan en los mismos ganglios. La más referida es la casi nula visualización de GC en cadena mamaria interna tras la administración superficial del radiotrazador. Roumen et al⁸ señalan que la inyección peritumoral y la subareolar producen un pequeño número de discrepancias “secuencial mismatch” respecto al GC en la región axilar, además de discrepancias regionales al no visualizarse drenaje mamaria interna tras la inyección subareolar.

Los trabajos anatómicos de Suami et al³ en los que rastrean de manera retrógrada cada uno de los vasos linfáticos que entran en un ganglio, dibujando un mapa exacto del tejido del que ese ganglio es el GC, no encuentran evidencias del drenaje centrípeto linfático en la mama. Demuestran cómo, si se inyecta el trazador en profundidad o en la superficie de una misma zona de la mama o en la región subareolar, el ganglio que visualizan puede ser diferente

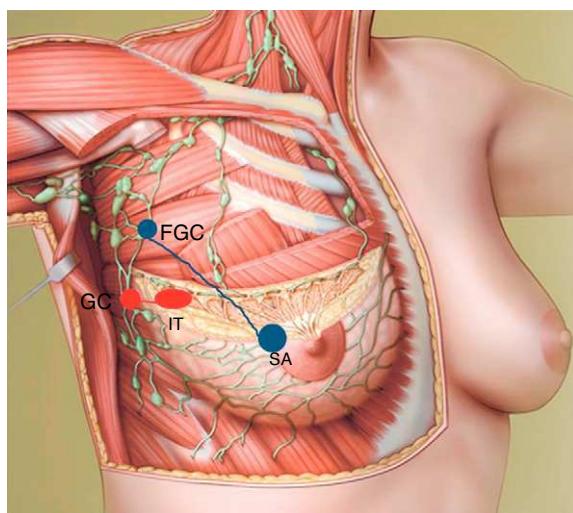


Figura 2. Representación esquemática de los drenajes discordantes tras inyección subareolar e intratumoral, hacia el verdadero ganglio centinela o hacia un falso ganglio centinela.

o no totalmente coincidente, sugiriendo así un posible mecanismo que explique algunos de los falsos negativos descritos en la biopsia del GC (fig. 2).

Estas discrepancias han sido también referidas muy recientemente por Noguchi et al⁹, quienes publican un 7% en suserie, siendo más significativas en el grupo de pacientes con afectación axilar (hasta un 26,9%). La tasa de falsos negativos teórica calculada es al menos del 7,8% (4/51) para la inyección peritumoral y del 13,7% (7/51) para la inyección subareolar.

Fowler et al¹⁰ realizan inyección intradérmica y peritumoral con radionucleidos diferentes, contando *ex vivo* la actividad acumulada de cada isotopo en los ganglios procedentes de la linfadenectomía y estableciendo correlación entre la captación de ambos trazadores. Sorprendentemente encuentran poca concordancia entre las dos técnicas de inyección identificándose discordancias parciales o totales de drenaje en 1/3 de los pacientes.

Por supuesto, es importante mejorar la tasa de identificación del GC, pero no lo es menos el identificar el verdadero GC, “aquel que recibe el drenaje linfático directamente desde el tumor (donde quiera que se localice)”, ya que éste representa el sitio más probable de implante de metástasis en los ganglios linfáticos.

Aunque parece una obviedad, no podemos olvidar que los linfáticos peritumorales son la vía por la que el tumor pasa al sistema

linfático, y alcanza los ganglios regionales. Por ello la administración peritumoral del radiotrazador debe considerarse el *gold standard* por el que deben ser medidas otras técnicas de inyección.

No podemos dejar de remarcar que la palpación de la axila antes de dar por finalizada la técnica es un paso crucial para disminuir los falsos negativos, como ocurrió en nuestra paciente y muy bien reflejan Serrano et al en su trabajo¹¹.

Concluimos de este caso que si bien ambas técnicas de inyección pueden ser consideradas complementarias, y la reinyección subareolar puede ayudar a rescatar pacientes de la linfadenectomía, la no detección de un GC tras la inyección intratumoral debe ser un signo de alarma y en estos casos la axila debe ser explorada por el cirujano de manera aún más meticulosa con el fin de evitar un posible falso negativo.

Bibliografía

1. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2:335-9.
2. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, Malouf D, Ramsey-Stewart G, Niesche FW, et al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med.* 1995;36:1775-80.
3. Suami H, Pan WR, Mann GB, Taylor GI. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:863-71.
4. Vidal-Sicart S, Rioja Martín ME. Detección gammagráfica e intraoperatoria del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Esp Med Nucl.* 2009;28: 41-3.
5. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurruda S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled Study. *Ann Surg.* 2010 Feb 26 [Epub ahead of print].
6. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurruda S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet.* 1997;349:1864-7.
7. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg.* 1999;229:860-4.
8. Roumen RM, Geuskens LM, Valkenburg JG. In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25:347-51.
9. Noguchi M, Inokuchi M, Zen Y. Complement of peritumoral and subareolar injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol.* 2009;100:100-5.
10. Fowler JC, Solanki CK, Guenther I, Barber R, Miller F, Bobrow L, et al. A pilot study of dual-isotope lymphoscintigraphy for breast sentinel node biopsy comparing intradermal and intraparenchymal injection. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35: 1041-7.
11. Serrano Vicente J, Infante de la Torre JR, Domínguez Grande ML, García Bernardo L, Durán Barquero C, Rayo Madrid JL, et al. Optimización de la biopsia selectiva de ganglio centinela en el cáncer de mama mediante palpación axilar intraoperatoria. *Rev Esp Med Nucl.* 2010;29:8-11.