



ORIGINAL

Factores implicados en la localización intraoperatoria del ganglio centinela en pacientes intervenidas por cáncer de mama



Pablo Sánchez*, Francisco Vicente, Ana Calvo, M. del Coro Miranda y Jose Miguel Lera

Servicio de Cirugía General, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 8 de octubre de 2013; aceptado el 8 de marzo de 2014

Disponible en Internet el 18 de junio de 2014

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Identificación del
ganglio centinela;
Edad;
Índice de masa
corporal

Resumen

Objetivos: Existe un número de pacientes en las que no es posible la localización del ganglio centinela, y el objetivo de nuestro estudio fue analizar los distintos factores que afectan a su localización.

Material y métodos: Entre junio de 2003 y junio de 2011 realizamos un estudio prospectivo observacional con una serie de 588 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, sin afectación axilar clínica. Se recogieron datos epidemiológicos, tamaño tumoral, tipo histológico y datos relativos al trazador linfático (radiotrazador o colorante), tipo de cirugía (conservadora o mastectomía), región de drenaje linfático (axilar, mamaria interna), migración preoperatoria del isótopo, sistema de localización con distintos tipos de gammacámara, la afectación ganglionar y la experiencia del cirujano. La localización se realizó mediante coloides marcados con radiotrazador (^{99m}Tc) y administración intraoperatoria de colorante (azul de metileno) en el 35% de los casos.

Resultados: Se han intervenido 588 pacientes. La mediana de edad fue 58 años, índice de masa corporal medio 26,8. El tipo tumoral más frecuente fue el adenocarcinoma ductal invasivo (54%). En 22 pacientes no se pudo localizar el ganglio centinela (3,7%). El análisis multivariante muestra que el índice de masa corporal de las pacientes ($p=0,007$), el tipo de drenaje linfático ($p<0,001$) y la no migración preoperatoria del isótopo ($p<0,001$) presentan una asociación significativa con la no identificación del ganglio centinela.

Conclusión: Este estudio identificó el índice de masa corporal y la no migración del radioisótopo como factores asociados a la no localización del ganglio centinela. Por el contrario, no encontró asociación en otros factores propuestos, como la edad o la experiencia del cirujano.

© 2013 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablosanchez.84@hotmail.com (P. Sánchez).

KEYWORDS

Breast cancer;
Sentinel lymph node
identification;
Age;
Body mass index

Factors affecting intraoperative sentinel lymph node identification in patients undergoing surgery for breast cancer**Abstract**

Objectives: In some patients, the sentinel lymph node cannot be identified. The aim of our study was to analyze the various factors that affect its detection.

Material and methods: Between June 2003 and June 2011, we conducted a prospective observational study in a series of 588 patients diagnosed with breast cancer without clinical axillary involvement. We collected data on epidemiological factors, tumoral size, histological type, the technique (radiotracer or dye), type of surgery (conservative or mastectomy), region of lymphatic drainage, preoperative isotope migration, localization system (type of gamma camera), lymph node involvement, and surgeon experience. Localization was performed using colloids marked with radiotracer (^{99m}Tc) and intraoperative dye administration (methylene blue) in 35% of the patients.

Results: A total of 588 patients were studied. The mean age was 58 years, and the mean body mass index was 26.8. The most common tumor type was invasive ductal adenocarcinoma (54%). The sentinel lymph node could not be located in 22 patients (3.7%). Multivariate analysis showed that the factors significantly associated with failure to locate the sentinel lymph node were body mass index ($P = .007$), type of lymphatic drainage ($P < .001$), and the absence of preoperative isotope migration ($P < .001$).

Conclusion: In this study, the factors associated with failure to identify the sentinel lymph node were body mass index and the absence of radioisotope migration. No association was found in other factors analyzed, such as age or surgeon experience.

© 2013 SESPM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente entre las mujeres de los países desarrollados; la incidencia de la enfermedad varía entre distintos países, oscilando entre 11 y 80 casos por 100.000 mujeres/año¹. En Navarra se estima que la incidencia (tasa estandarizada) de la enfermedad se sitúa en 64,4 casos/100.000 mujeres/año².

El tratamiento quirúrgico ha ido evolucionando en las últimas décadas, pasando de la cirugía radical propuesta por Halsted a las actuales estrategias conservadoras. Estas técnicas conservadoras han demostrado su validez en tumores pequeños (T1-2, N0, M0), sin suponer una disminución de la supervivencia y con menor morbilidad.

La biopsia intraoperatoria del ganglio centinela es una de las bases diagnósticas que permiten no realizar linfadenectomías en pacientes sin afectación ganglionar, por lo que se ha convertido en la técnica de elección³. Existe un número de pacientes en las que no es posible la identificación intraoperatoria del ganglio centinela, lo que supone la realización de la linfadenectomía axilar con la morbimortalidad asociada. Por ello, el índice de identificación del ganglio centinela es considerado un indicador de calidad de la técnica; distintas conferencias de consenso consideran necesarios índices cercanos al 90% como criterio de validación^{4,5}.

Diversas publicaciones han señalado factores que pueden estar asociados a la no localización del ganglio centinela (índice de masa corporal [IMC], edad, experiencia del cirujano, no localización preoperatoria, tamaño y localización

del tumor, etc.)⁶⁻⁹, pero los resultados varían entre los distintos trabajos.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar la importancia y la relación de los distintos parámetros propuestos en la localización del ganglio centinela en nuestro centro.

Material y métodos**Pacientes**

Entre junio de 2003 y junio de 2011 realizamos un estudio prospectivo observacional sobre los distintos factores que afectan a la localización intraoperatoria del ganglio centinela.

Para ello se han analizado los datos de 588 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, sin afectación axilar clínica (T1-T2, N0, M0), a las que se les practicó esta técnica en este periodo de tiempo. Todas las pacientes fueron estudiadas mediante exploración física, mamografía, ecografía mamaria y axilar; quedaron excluidas del estudio aquellas pacientes que presentaban afectación axilar confirmada mediante biopsia.

En una base de datos se recogieron de forma prospectiva datos epidemiológicos como la edad y el IMC de las pacientes, el tamaño y tipo histológico, y además, los datos relativos al tipo de cirugía (conservadora o mastectomía), la región de drenaje linfático (axilar o mamaria interna), la migración preoperatoria del isótopo, el sistema de localización (Sentinella o Gammaprobe), la afectación ganglionar y la experiencia del cirujano.

Identificación del ganglio centinela

Las pacientes fueron intervenidas por 3 cirujanos de la Unidad de Cirugía Mamaria de nuestro centro. Para la localización se utilizaron 2 técnicas: administración la tarde anterior de coloides de albúmina marcados con un isótopo radiactivo (^{99m}Tc) como radiotrazador para localizarlas intraoperatoriamente con gammacámara (Sentinella o Gammaprobe) y administración peritumoral¹⁰ intraoperatoria de colorante (azul de metileno).

En todos los casos se utilizó el marcaje mediante el radiotrazador, y aproximadamente en un tercio de las pacientes se realizó un marcaje mixto al añadir a la técnica el colorante.

Análisis anatomopatológico

El análisis del material remitido se analizó intraoperatoriamente mediante cortes seriados del ganglio o ganglios localizados, teñidos con hematoxilina-eosina, y se les realizaron técnicas de inmunohistoquímica.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariante (chi-cuadrado) y multivariante (regresión logística) de posibles factores predictivos epidemiológicos, clínicos y técnicos en relación con la localización intraoperatoria y realización de la biopsia del ganglio centinela (variable dependiente). Los resultados se analizaron mediante el programa estadístico SPSS® versión 15.0, situando la significación estadística en un valor de p inferior a 0,05.

Resultados

Se intervinieron 588 pacientes con la técnica descrita anteriormente. La mediana de edad de las pacientes de la serie fue de 58 años (rango 27-87), y el IMC medio, de 26,8. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma ductal invasivo (54%), seguido del intraductal (20,5%). El tamaño medio del tumor fue de 14 mm. El resto de parámetros de la serie se recogen en la [tabla 1](#).

La localización y estudio intraoperatorio del ganglio centinela fue posible en 566 casos, un 96,2% de las intervenciones. Por el contrario, en 22 pacientes no se pudo localizar el ganglio, lo que supone un 3,7% del total. En estos casos no se pudo analizar la afectación ganglionar, por lo que se completó la cirugía con la linfadenectomía. En 2 de estas 22 pacientes (9%) se halló afectación ganglionar en el análisis anatomopatológico de la linfadenectomía.

El análisis multivariante de los datos muestra que el IMC de las pacientes ($p=0,007$), el tipo de drenaje linfático ($p<0,001$) y la migración preoperatoria del isótopo ($p<0,001$) presentan una asociación significativa con la no localización del ganglio centinela ([tabla 2](#)).

El IMC medio de las pacientes en las que no pudo localizarse el ganglio centinela fue de 28,71, frente a un IMC medio de 25,87 en las pacientes en las que sí se pudo localizar.

Tabla 1 Parámetros analizados en el estudio

Características	n (%)
Edad (años), mediana (rango)	58 (27-87)
IMC, media \pm DE	26,8 \pm 4,8
Tamaño tumoral (mm), media \pm DE	14,3 \pm 14,4
Tipo histológico	
Tubular	21 (3,6)
Papilar	15 (2,5)
Lobulillar	45 (7,6)
Ductal	318 (54)
Intraductal	121 (20,5)
Mixto	14 (2,4)
Otros	54 (9,1)
Tipo de trazador linfático	
Colorante	2 (0,003)
Isótopo	375 (63,7)
Ambos	205 (34,8)
Migración preoperatoria del isótopo	
Sí	572 (97)
No	16 (2,7)
Drenaje linfático	
Axilar	543 (92)
Mamaria interna	19 (3,2)
Ambos	13 (2,2)
Desconocido	13 (2,2)
Identificación del GC	
Sí	566 (96,2)
No	22 (3,7)
Tipo de cirugía	
Conservadora	435 (74)
Mastectomía	153 (26)

DE: desviación estándar; GC: ganglio centinela; IMC: índice de masa corporal.

En 16 de las 22 pacientes en las que no fue posible la identificación del ganglio centinela (72%) no se produjo la migración preoperatoria del isótopo en la linfogammagrafía. En estos 16 casos se repitió una segunda inyección de radiotrazador y se inyectó azul de metileno en quirófano; con esta maniobra se consiguió identificar el drenaje de 5 de los casos. No fue posible identificar el tipo de drenaje de 11 casos (50%) por la no migración del isótopo o el colorante. El resto, las 11 pacientes en las que no fue posible identificar el ganglio centinela a pesar de conocer el drenaje linfático, 8 (36%) presentaban drenaje a la cadena axilar y 3 (13,6%) drenaje mixto, a axila y mamaria interna. Ninguno de los casos en los que no se localizó el ganglio centinela presentaba drenaje único a mamaria interna.

Según este análisis, las características de los pacientes como la edad ($p=0,224$) o el tamaño tumoral ($p=0,685$) no presentan una asociación significativa con la tasa de localización del ganglio centinela. De la misma manera, los factores quirúrgicos como la técnica de localización del ganglio ($p=0,375$), el modelo de gammacámara utilizada ($p=0,567$), la afectación ganglionar ($p=0,088$) o la experiencia del cirujano ($p=0,165$) tampoco presentan significación estadística.

Tabla 2 Resultados del análisis multivariante

Variable	p	Odds ratio	Intervalo de confianza al 95%
Edad	0,224	0,959	0,890-1,036
IMC	0,007	0,848	0,757-0,951
Tamaño tumoral	0,685	1,107	0,504-2,431
Región de drenaje linfático	< 0,001	0,155	0,047-0,514
Afectación ganglionar	0,545	2,560	0,268-24,475
Migración preoperatoria del isótopo	< 0,001	0,144	0,046-0,458
Técnica de localización GC	0,375	1,160	0,390-3,453
Modelo gammacámara	0,567	1,697	0,172-17,737
Cirujano	0,165	0,663	0,268-1,364

GC: ganglio centinela; IMC: índice de masa corporal.

Discusión

En nuestro estudio, la localización y estudio intraoperatorio del ganglio centinela fue posible en un 96,2% de las intervenciones, una tasa comparable a la recomendada en las distintas publicaciones médicas¹¹. Desde la generalización de la técnica del ganglio centinela intraoperatoria se han ido publicando estudios que presentaban distintos factores asociados a la no localización del ganglio, pero los resultados de estos análisis varían entre ellos^{8,9,12,13}.

Hemos identificado el IMC como un factor independiente. La asociación con el incremento del IMC ha sido descrita en varios estudios^{6,14}, pero a pesar de ser una asociación conocida, no está claro el mecanismo por el cual el IMC dificulta la localización del ganglio. Algunos autores defienden que el acúmulo de grasa en la región axilar dificulta la técnica quirúrgica y la localización del ganglio. Otra teoría propone que el aumento del IMC supone un aumento de la presión de los linfáticos a nivel axilar, lo cual dificulta la migración del isótopo o del colorante e impide su localización⁶. Se han realizado estudios para determinar si un incremento en la cantidad de colorante mejora los resultados en pacientes con alto IMC, pero los resultados no han sido significativos¹⁵.

La no migración del radioisótopo que impide la obtención de imágenes linfogammagráficas previa a la intervención es uno de los factores asociados al fallo en la localización del ganglio centinela^{9,16}. En nuestra serie, en las 16 pacientes en las que no se produjo migración del isótopo no se pudo localizar el ganglio centinela durante la operación. En estos casos, el marcaje con azul de metileno tampoco fue efectivo, lo cual es consecuente con otros estudios previos, que indicaban el limitado beneficio del uso de la técnica mixta de radioisótopo y azul de metileno^{9,17}.

Se ha relacionado el bloqueo linfático por metástasis del ganglio centinela con la ausencia de migración del radiotrazador¹⁶, y es una de las razones por las que se justifica la realización de la linfadenectomía en los casos de no identificación del ganglio centinela. En nuestro estudio se comparó la afectación metastásica en las pacientes en las que no se pudo localizar el ganglio centinela, que fue del 9%, frente a la de las pacientes en las que sí se localizó, que fue del 21%. Nuestros resultados no confirman esta teoría, ya que el porcentaje de afectación ganglionar era superior en el grupo de pacientes en las que sí se pudo identificar el ganglio centinela.

El tercer factor asociado a la ausencia de localización del ganglio centinela que identificó el análisis multivariante fue el tipo de drenaje linfático. De las 588 pacientes, 13 presentaron drenaje linfático mixto a axila y mamaria interna; en 3 de estos casos (23%) no fue posible la localización del ganglio centinela, un porcentaje mucho mayor que en el drenaje axilar (1,5%) o en el drenaje único a mamaria interna (0%). No hemos encontrado referencias en la bibliografía ni hipótesis que expliquen esta asociación.

La edad es una de las asociaciones más consistentes referidas en la literatura. En nuestra serie encontramos una asociación significativa al realizar un análisis univariante, pero esta significación desaparece al realizar un análisis multivariante. La hipótesis que plantean los autores que encuentran significación en sus estudios es que la edad y la disminución de estrógenos tras la menopausia se relacionan con un aumento de tejido graso en las mamas de las pacientes, lo cual podría disminuir el flujo a través del sistema linfático, por disminución de la presión hidrostática⁸, y la capacidad de los ganglios linfáticos de retener el isótopo o el colorante⁶.

De forma consistente con otros estudios, el tamaño tumoral no parece estar asociado con la no localización del ganglio; del mismo modo, no se aprecian diferencias significativas con la técnica de localización del ganglio, ya que los resultados son similares en las pacientes en las que se utilizó solamente radioisótopo que en las que se utilizó el radioisótopo y el azul de metileno^{9,17}. Tampoco el tipo de gammacámara utilizada para la localización (Sentinella o Gammprobe) presenta diferencias significativas.

Algunos autores indican que la experiencia del cirujano es un factor asociado. En nuestro estudio no hemos conseguido demostrar tal asociación, si bien estos autores afirman que la curva de aprendizaje oscila entre los 20 y los 50 casos para una tasa de éxito del 90-95%⁷, y los cirujanos de nuestro estudio ya habrían superado la curva de aprendizaje antes de la realización del mismo.

A pesar de las mejoras en la técnica quirúrgica, la linfadenectomía continúa presentando unas tasas de complicaciones y una disminución de la calidad de vida de la paciente que nos obligan a realizarla solo en aquellos casos indicados. En nuestro estudio, solo 2 (9%) de las 22 pacientes a las que se les realizó la linfadenectomía por no localizar el ganglio centinela presentaban afectación ganglionar.

En conclusión, nuestro estudio identificó la ausencia de migración en la linfogammagrafía preoperatoria, el drenaje

linfático extraaxilar y el IMC como variables independientes asociadas a la no identificación del ganglio centinela.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Autoría

1. Participación en la concepción y el diseño, la adquisición, el análisis y la interpretación de los datos del trabajo, que han dado como resultado el artículo en cuestión: Pablo Sánchez, Francisco Vicente, Ana Calvo, M. del Coro Miranda y Jose Miguel Lera.
2. Participación en la redacción del texto y en las posibles revisiones del mismo: Pablo Sánchez y Francisco Vicente.
3. Aprobación de la versión que finalmente va a ser publicada: Pablo Sánchez, Francisco Vicente, Ana Calvo, M. del Coro Miranda y Jose Miguel Lera.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kelsey JL, Hildreth NG, Thompson WD. Epidemiologic aspects of breast cancer. *Radiol Clin North Am.* 1983;21:3-12.
2. Ardanaz I, Pérez de Rada M, Ezponda C, Navaridas N. Incidencia de cáncer en Navarra 1988-92. *Anales Sistema Sanitario de Navarra.* 1998;21:65-75.
3. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J.* 2002;8:124-38.
4. Sociedad Española de Senología. Actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar.* 2010;23:201-8.
5. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, 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.
6. Straalman K, Kristoffersen US, Galatius H, Lanng C. Factors influencing sentinel lymph node identification failure in breast cancer surgery. *Breast.* 2008;17:167-71.
7. Hughes M, Goffman TG, Perry RR, Laronga C. Obesity and lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am J Surg.* 2004;187:52-7.
8. Dordea M, Colvin H, Cox P, Pujol Nicolas A, Kanakala V, Iwuchukwu O. Clinical and histopathological factors affecting failed sentinel node localization in axillary staging for breast cancer. *Surgeon.* 2013;11:63-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.surge.2011.10.006>.
9. Johnson MT, Guidroz JA, Smith BJ, Graham MM, Scott-Conner CE, Sugg SL, et al. A single institutional experience of factors affecting successful identification of sentinel lymph node in breast cancer patients. *Surgery.* 2009;146:671-6, discussion 676-7.
10. Caruso G, Cipolla C, Costa R, Morabito A, Latteri S, Fricano S, et al. Lymphoscintigraphy with peritumoral injection versus lymphoscintigraphy with subdermal periareolar injection of technetium-labeled human albumin to identify sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Acta Radiol.* 2014;55:39-44.
11. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer-Results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;99:203-8.
12. Soran A, Falk J, Bonaventura M, Keenan D, Ahrendt G, Johnson R. Does failure to visualize a sentinel node on preoperative lymphoscintigraphy predict a greater likelihood of axillary lymph node positivity? *J Am Coll Surg.* 2007;205:66-71.
13. Ogasawara Y, Yoshitomo S, Sato S, Doihara H. Clinical significance of preoperative lymphoscintigraphy for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res.* 2008;148:191-6.
14. Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, Ebert MD, Nguyen K, Peltz ES, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J.* 2002;8:88-91.
15. Leikola JP, Leppanen EA, von Smitten KA, Leidenius MH. Adjusting the radioisotope tracer dose according to the body mass index does not enhance the visualization of axillary sentinel lymph nodes. *Acta Radiol.* 2006;47:646-9.
16. Brenot-Rossi I, Houvenaeghel G, Jacquemier J, Bardou V-J, Martino M, Hassan-Sebbag N, et al. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: Is there a pathologic significance in breast cancer? *J Nucl Med.* 2003;44:1232-7.
17. Derossis AM, Fey J, Yeung H, Yeh SD, Heerdt AS, VanZee KJ, et al. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2001;193:473-8.