



ORIGINAL

Utilidad del SPECT-CT en la biopsia del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama y axila positiva

Montserrat Solà Suárez^{a,*}, Antonio Mariscal Martínez^b,
Paula Rodríguez Martínez^c, Alessandro Catanese^b, Jordi Deportós Moreno^a,
Miguel Ángel Luna Tomás^d, Juan Francisco Julián Ibáñez^e y Gloria Moragas Freixa^a

^a Medicina Nuclear, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^b Radiología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^c Anatomía Patológica, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^d Ginecología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^e Cirugía General, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 23 de diciembre de 2020; aceptado el 19 de febrero de 2021

Disponible en Internet el 18 de marzo de 2021

PALABRAS CLAVE

Cirugía
post-neoadyuvancia;
Cáncer de mama;
Ganglio centinela;
Linfogammagrafía
SPECT-CT

Resumen

Objetivo: Valorar la utilidad de los estudios híbridos SPECT-CT en la biopsia del ganglio centinela (BGC) post quimioterapia neoadyuvante (QNA) en pacientes cN+.

Método: Estudio transversal de los resultados obtenidos en un grupo de 25 pacientes tratadas en la Unidad Funcional de Mama del HUGTIP desde marzo de 1918 a septiembre de 2020. La metodología específica para este estudio incluye: 1) ecografía axilar y colocación de marcador ecovisible en el ganglio afecto antes de iniciar la QNA; 2) tras QNA, colocación de marcador ferromagnético (Magseed[®]) en ganglio marcado previamente (GM); 3) valoración del estado axilar tras la QNA, que incluye estudio linfogammagráfico axilar con SPECT-CT; BGC y exéresis del ganglio marcado (GM) si es distinto al ganglio centinela (GC), y vaciado ganglionar axilar (VGA).

Resultados: La valoración de los SPECT-CT permitió verificar la coincidencia entre el GM y el GC en 14 casos (56%). En 3 casos no se encontró GC y en 8 casos el marcador magnético no estaba en un GC. La biopsia selectiva de los ganglios (GC y/o GM) fue negativa en 12 pacientes (2 con VGA positivo) y positiva en 13 (4 con VGA positivo).

Conclusión: El estudio SPECT-CT aportó información adicional sobre la localización y la concordancia del ganglio marcado y el ganglio centinela previa a la cirugía, mejorando la planificación de la misma.

© 2021 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: montserrat.sola.idi@gencat.cat (M. Solà Suárez).

KEYWORDS

Surgery after neoadjuvant chemotherapy; Breast cancer; Sentinel lymph node; SPECT-CT lymphoscintigraphy

The usefulness of SPECT-CT in sentinel lymph nodes identification after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer and axillary involvement

Abstract

Objective: To evaluate the usefulness of SPECT-CT hybrid studies in the biopsy of sentinel lymph node (SLNB) after neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with axillary metastatic disease (N+).

Methods: Cross-sectional study of 25 patients treated in the HUGTIP Breast Functional Unit from March 2018 to September 2020. All patients included in the study were submitted to: (1) axillary ultrasound (US) and US visible marker placement in the affected node before starting the NAC; (2) placement of a ferromagnetic marker in the previously marked lymph node (MLN) after NAC; (3) assessment of axillary status after NAC: it includes SPECT-CT lymphoscintigraphy; SLNB and excision of the MLN whether different from the sentinel lymph node (SLN); and axillary lymph node dissection (ALND).

Results: In 14 patients (56%) the MLN corresponded with the SLN. In 3 cases it was not possible identify the SLN and in 8 cases the MLN was not a SLN. The biopsy of MLN and SLN was negative for metastasis in 12 patients (2 of them had a positive ALND) and was positive for metastasis in 13 patients (4 of them had a positive ALND).

Conclusion: The SPECT-CT study provided additional information about the identification and the concordance of the MLN and the SLN improving the surgical planning.

© 2021 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Con la quimioterapia neoadyuvante (QNA), en pacientes con metástasis ganglionares axilares de inicio (cN+) por cáncer de mama se consiguen tasas de remisión completa de la enfermedad axilar cercanas al 40%¹. No obstante, el vaciado ganglionar axilar (VGA) sigue siendo el tratamiento estándar. Por otro lado, existen resultados inaceptables en la aplicación de la biopsia del ganglio centinela (BGC) en estos pacientes^{2,3}, recomendándose el empleo de marcadores para la adenopatía positiva⁴. En este contexto los estudios tomogammagráficos pueden mostrar su utilidad al localizar el ganglio centinela (GC) y el ganglio marcado (GM), y así planificar el mejor abordaje quirúrgico de la axila.

Objetivo

El objetivo de este trabajo ha sido valorar la utilidad de los estudios híbridos SPECT-CT en la detección del GC en el tratamiento quirúrgico post-neoadyuvancia de pacientes con cáncer de mama que presentan metástasis ganglionares de inicio (cN+).

Método

Se ha realizado un estudio observacional de 25 pacientes tratadas en la Unidad Funcional de Mama del HUGTP entre marzo de 2018 y septiembre de 2020. Este grupo de pacientes está incluido en el estudio multicéntrico *Sentinel Node After Neoadjuvancy (SANA)*⁵. Todas las pacientes ofrecieron su consentimiento a participar y el estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro hospital (código BGC-N1/PI-17-128).

Se incluyeron pacientes de cáncer de mama con afectación ganglionar axilar de inicio (cT1-3 N1-2) tratadas con QNA y posterior localización preoperatoria del ganglio metastásico axilar mediante técnica combinada de radiotrazador y marcaje con marcador magnético.

Previo a la QNA se marcó el ganglio axilar patológico mediante la introducción de un clip en su interior y, tras finalizarla, unos días previos a la cirugía, se volvió a marcar mediante un marcador magnético (Magseed®)⁶.

Para la valoración del drenaje linfático axilar se realizó un estudio linfogammagráfico axilar 2 h tras la administración de 4 mCi/0,4 ml de nanocoloide-Tc99m (Nanocoll®) mediante inyección intratumoral (10 casos) o subdérmica/periareolar (15 casos). En caso de no migración, a las 2 h se adicionó reinyección subdérmica de 2 mCi/0,2 ml del mismo trazador. Se adquirieron imágenes planares (anterior y oblicua-anterior) de tórax y estudio híbrido SPECT-CT en una tomogammacámara (Symbia T2 System®). El análisis de las imágenes híbridas obtenidas permitió determinar la coincidencia entre el GC y el GM con Magseed®, así como la localización anatómica de ambos en la axila.

Durante la intervención quirúrgica de la axila se realizó la localización y la BGC usando una sonda de detección gamma portátil (Navigator® GPS). Con posterioridad, si no había coincidencia, se llevó a cabo la localización y extirpación selectiva del GM utilizando una sonda de detección magnética (Sentimag®). Finalmente, se procedió al vaciamiento ganglionar axilar (VGA).

Se realizó el estudio patológico diferido del GC y del GM marcado para determinar la coincidencia entre ambos. Así mismo, se relacionaron estos resultados con los del VGA, con el objetivo de determinar la respuesta a la QNA.

Tabla 1 Hallazgos clínico-patológicos

	n
<i>N.º de pacientes</i>	25
<i>Edad media (rango)</i>	57 (41-79)
<i>Tipo histológico</i>	
Ductal	25 (100%)
<i>Subtipo tumoral (IHC)</i>	
Luminal B HER-2 neg-like	14 (56%)
Luminal B HER-2 pos-like	4 (16%)
HER-2	5 (20%)
Triple negativo	2 (8%)
<i>T clínico (preQNA)</i>	
T1b	1 (4%)
T1c	5 (20%)
T2	16 (64%)
T3	3 (12%)
<i>Multifocalidad</i>	
Unifocal	15 (60%)
Multifocal	5 (20%)
Multicéntrico	5 (20%)
<i>N.º de ganglios patológicos por ecografía</i>	
1	14 (56%)
2-3	5 (20%)
≥ 4	6 (24%)
<i>Tipo de tratamiento quirúrgico</i>	
Tumorectomía	17 (68%)
Mastectomía	8 (32%)
<i>RCp mama</i>	
Completa	7 (28%)
Parcial	13 (52%)
No respuesta	5 (20%)
<i>RCp axila</i>	
Completa	10 (40%)
Parcial	8 (32%)
No respuesta	7 (28%)
RCp mama y axila	6 (24%)

Resultados

Los hallazgos clínico-patológicos y del tratamiento se describen en la [tabla 1](#). La edad media de las pacientes fue de 57 años (rango, 41-79 años). El cáncer de mama correspondió en todos los casos al tipo histológico ductal infiltrante. La clasificación en subtipos según criterios inmunohistoquímicos correspondió al subtipo tumoral Luminal B HER-2 negativo-like en 14 casos (56%), HER-2 en 5 casos (20%), Luminal B HER-2 positivo en 4 casos (16%) y Triple Negativo en 2 casos (8%). El tamaño clínico tumoral previo al inicio del tratamiento correspondió en 6 casos a T1, en 16 casos a T2 y en 3 casos a T3.

La ecografía axilar inicial, previa a la QNA, mostró la presencia de un ganglio de características ecográficas patológicas en 14 casos (56%), 2 o 3 ganglios patológicos en 5 casos (20%), y más de 3 ganglios patológicos en 6 casos (24%).

En la [tabla 2](#) se describen los resultados de la técnica combinada radiotrazador-marcador.

Tabla 2 Hallazgos y localización quirúrgica del ganglio centinela y del ganglio marcado

	n = 25
Número de GC biopsiados, media (rango)	1,6 (0-4)
0	3 (12%)
1	11 (44%)
2	10 (40%)
4	1 (4%)
Éxito de la BGC	22 (88%)
Éxito de la BGM	25 (100%)
Concordancia GM y GC	14 (56%)
VGA	25 (100%)
Ganglios en el VGA, media (rango)	14,6 (4-25)
VGA con ganglios positivos	6 (24%)
Ganglios positivos en el VGA, media (rango)	3,3 (1-7)

BGC: biopsia del ganglio centinela; BGM: biopsia del ganglio marcado; GC: ganglio centinela; GM: ganglio marcado; VGA: vaciado ganglionar axilar.

La BGC resultó en una media de 1,6 ganglios biopsiados (entre 1 y 4). No se halló GC en 3 pacientes. Respecto al GM, este fue localizado para su biopsia en todas las pacientes.

Considerando GM y GC conjuntamente, en la cirugía axilar selectiva se obtuvo una media de 1,8 ganglios por paciente (entre 1 y 4). La concordancia del GM con el GC fue del 56% (14 casos). En 3 casos no se identificó GC ([fig. 1](#), caso 1), en 8 casos el GC no coincidió con el GM ([fig. 1](#), caso 2), y en 14 casos el clip se situó en alguno de los GC. De estos 14, en 10 casos correspondió al primer GC del drenaje axilar, considerando su actividad y localización anatómica ([fig. 1](#), caso 3). En los otros 4 casos el drenaje del radiofármaco identificó otros GC con mayor actividad y localizados en escalones superiores dentro de la axila ([fig. 1](#), caso 4).

La biopsia selectiva de los ganglios (GC y/o GM) fue negativa para metástasis en 12 pacientes (2 con VGA positivo) y positiva en 13 (4 con VGA positivo), hallándose un total de 6 pacientes con ganglios positivos adicionales (entre 1 y 7).

De los 3 pacientes en los que no se identificó GC, un caso resultó con GM y VGA positivo; en el segundo caso se halló solo positividad en el GM, y en el tercer caso todos los ganglios fueron negativos.

El total de 15 pacientes con axilas positivas correspondieron a 3 casos con células tumorales aisladas, 3 casos de micrometástasis y 9 casos de macrometástasis.

Respecto a la cirugía de la mama tras la QNA, se realizó un tratamiento conservador de la mama en 17 casos (68%), y en 8 casos se realizó mastectomía.

Se consiguió una respuesta completa patológica de la mama y axila en 6 casos (24%), mientras que la respuesta completa patológica de la axila fue del 40%.

Discusión

En la actualidad las pacientes con afectación ganglionar axilar por cáncer de mama siguen pautas de tratamiento sistémico neoadyuvante. El incremento del uso de la QNA en estas pacientes, junto con el porcentaje elevado de respuesta completa patológica, en especial en algunos subtipos tumorales⁷, hace necesario buscar técnicas mínimamente


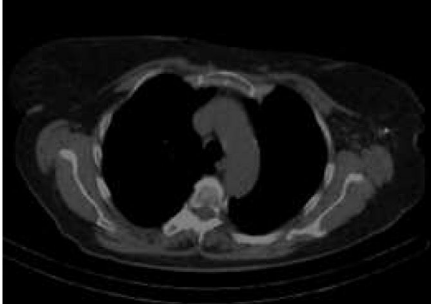

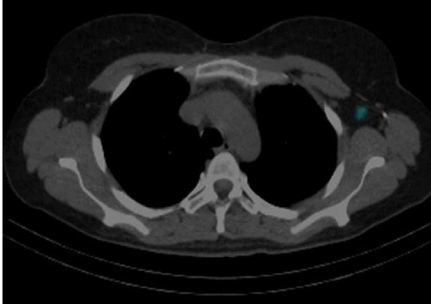
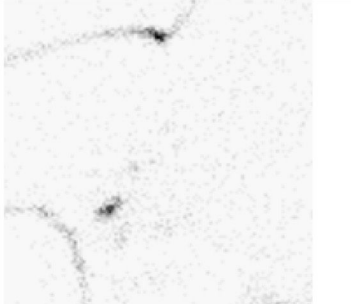


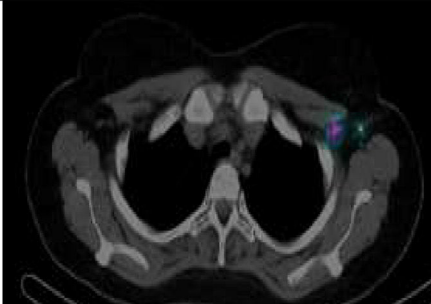
PACIENTE	LINFOGAMMAGRAFÍA	SPECT-CT
<p>CASO 1</p> <p>T2N1M0 - ypT1a No visualización de GC GM neg VGA 0/8</p>		
<p>CASO 2</p> <p>T1N1M0 - ypT1a yN1A GM y GC no coincidentes GM neg GC neg VGA 3/14</p>		
<p>CASO 3</p> <p>T2 N1 M0 - ypT2pN1A GM coincidente con GC más activo GM-GC pos VGA 1/20</p>		
<p>CASO 4</p> <p>T3N1M0 - ypT1 GM coincidente con 2° GC GM-GC neg VGA 0/4</p>		

Figura 1 Drenaje linfático y su relación con el ganglio marcado Magseed en las imágenes linfogammagráficas (proyección oblicua anterior) y SPECT-CT (corte axial). Se describe el TNM pre y post cirugía, la coincidencia entre GM y GC, el resultado del GM y GC, y el resultado del VGA
GC: ganglio centinela; GM: ganglio marcado; VGA: vaciado ganglionar axilar.

invasivas para el estadificación de la axila tras el tratamiento y poder evitar la morbilidad asociada al VGA, que se produce en el 40% de pacientes, como el linfedema y las limitaciones funcionales⁸.

La práctica de la técnica combinada mediante el marcaje de la adenopatía positiva y el estudio del drenaje linfogammagráfico permite disminuir la tasa de falsos negativos de que adolece la BGC en el tratamiento quirúrgico de la axila

post-neoadyuvancia de cáncer de mama^{9,10}, que no permite obtener un perfil de seguridad suficiente para recomendar la técnica a estas pacientes. Ello es así, principalmente, por la fibrosis que aparece en el tejido neoplásico de la mama y la axila, incluyendo los conductos linfáticos y los propios ganglios.

Este escenario, ya conocido tanto por cirujanos como por patólogos, se constata en las imágenes linfogammagráficas

planares donde se describe una menor eficacia técnica, definida como una menor probabilidad de detección, y lo que es más preocupante, una mayor tasa de falsos negativos.

La técnica híbrida SPECT-CT aporta más información que el estudio planar, al poder localizar el marcador magnético en la adenopatía N1 y su identificación como uno de los ganglios centinela, a la vez que su relación con el resto de posibles GC y la localización de todos ellos en la cavidad axilar.

Las imágenes tomogammagráficas obtenidas en los estudios híbridos SPECT-CT permiten objetivar, además, las irregularidades en el drenaje habitual del radiotrazador, que, de manera esperable, debería situarnos el verdadero ganglio centinela coincidente con el ganglio marcado, desde un nivel más externo axilar (nivel I) hacia la región más apical axilar (nivel III), tal como anatómicamente se ordenan los ganglios en la axila.

En nuestra serie de pacientes hemos observado esas situaciones (fig. 1). En 3 de 25 estudios no se identificó un GC. En otros 8 casos, el GM (es decir, la adenopatía positiva identificada antes de la neoadyuvancia) no correspondió a un GC. En 4 casos, el GC de mayor actividad se situaba en un 2.º a 4.º escalón de drenaje. Solo en 10 casos el ganglio centinela fue coincidente con el ganglio marcado y se situaba en un primer escalón de drenaje.

Otro resultado de interés del presente estudio es el bajo número de ganglios extirpados de manera selectiva, que incluso con la técnica combinada radiotrazador-marcador magnético fue de media 1,8. Cabe recordar que, con el fin de disminuir la tasa de falsos negativos, se requiere la exéresis de 3 o más ganglios centinela¹¹.

El 40% de las pacientes de nuestra serie consiguieron una respuesta patológica axilar completa. El 60% restante corresponden a 13 pacientes con GM y/o GC positivo (4 de ellos con VGA positivo), y a 2 pacientes con VGA positivo pero con exéresis selectiva de GC y/o GC negativa (12 pacientes). Estos últimos corresponderían a los falsos negativos de nuestra serie.

Conclusión

Los estudios linfogammagráficos observan una pobre concordancia entre la adenopatía positiva y el GC en los estudios post-neoadyuvancia. La práctica del estudio SPECT-CT aporta información adicional sobre la localización y la concordancia del ganglio marcado y el ganglio centinela previa a la cirugía, mejorando la planificación de la misma.

La técnica combinada de marcaje de la adenopatía positiva y el estudio del drenaje linfogammagráfico permite disminuir la tasa de falsos negativos de que adolece la BGC en el tratamiento quirúrgico de la axila post-neoadyuvancia de cáncer de mama. Esta práctica se está convirtiendo actualmente en parte del enfoque estándar del manejo de la axila en el contexto del tratamiento neoadyuvante, tal y como se reflejó en el reciente informe de las guías del *National Comprehensive Cancer Network*.

Consideraciones éticas

Todas las pacientes ofrecieron su consentimiento a participar y el estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro hospital (código BGC-N1/PI-17-128).

Financiación

Este estudio no ha sido financiado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.* 1997;15:2483–93.
2. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wike LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z1071 clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1455–61.
3. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14:609–18.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology, breast cancer, versión 6. 2020.
5. Torras I, Mariscal A, Vernet MM, Rodríguez-Arana A, Valdés M, Mensión E, et al. Estudio multicéntrico SANA (Sentinel node After NeoAdjuvancy) en pacientes con metástasis axilar (cN+) de inicio. Congreso Español de la Mama. Octubre 2019 [consultado 21 Dic 2020]. Disponible en: <http://www.congresodelamama.org/comunicaciones/posters-e/abstracts>.
6. Mariscal A, Vives I, Salazar A, Catanese A, Pérez M, Solà M, et al. Advantages of preoperative localization and surgical resection of metastatic axillary lymph nodes using magnetic seeds after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Surg Oncol.* 2021;36:28–33.
7. Boughey JC, MxCall LM, Ballman KV, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) prospective multicenter clinical trial. *Ann Surg.* 2014;260:608–14.
8. Vougt G, Nieuwenhuijzen GA, Maaskant-Braat AJ, Schipper RJ, Smidt ML. Axillary response monitoring after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Can we avoid the morbidity of axillary treatment? *Ann Surg.* 2016;263:e28–9.
9. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34:1072–8.
10. Van Nijnatten TJA, Simons JM, Smidt ML, van der Pol CC, van Diest PJ, Jager A, et al. A novel less-invasive approach for axillary staging after neoadjuvant chemotherapy in patients with axillary node-positive breast cancer by combining Radioactive Iodine Seed localization in the Axilla with the Sentinel node procedure (RISAS): A Dutch prospective multicenter validation study. *Clin Breast Cancer.* 2017;17:399–402.
11. Tee SR, Devane LA, Evoy D, Rothwell J, Geraghty J, Prichard RS, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg.* 2018;105:1541–52.