



## ORIGINAL

# Resultados falsos negativos transoperatorios en los ganglios centinelas de cáncer de mama, asociación con las características histológicas del tumor en el Departamento de Patología del Hospital México.

Vanessa Rivera Delgado\*, Ángel Lazo Valladares\*\*.

### Resumen:

El carcinoma de mama representó el tumor en mujeres más frecuente en Costa Rica para el año 2013. La disección axilar en el cáncer de mama es una de las causas de mayor comorbilidad en las pacientes. La realización de un ganglio centinela para determinar si es necesario la disección axilar, ha resultado de gran ayuda, reduciendo las comorbilidades en las pacientes con cáncer de mama. La experiencia del cirujano en la realización de procedimiento y del patólogo, han reducido los falsos negativos en los ganglios centinelas por congelación hasta en un 4.5%. En este estudio se analizaron los ganglios centinelas por congelación que contaban con biopsia definitiva y se determinó que los falsos negativos para nuestro hospital eran del 1.2%, además en estos casos, se determinó la media de tipo histológico, el grado histológico y el tamaño del cáncer de mama. En conclusión, se determinó que una de las causas principales asociadas a los falsos negativos es la presencia de tejido adiposo en el ganglio centinela.

### Palabras clave:

ganglio centinela, falsos negativos, tumores de la mama.

### Abstract

Breast carcinoma represented de most frequent tumor in Costa Rica during 2013. The axillary dissection in patients with breast cancer is one of the causes of the most frequent comorbidity. Studying sentinel ganglion to decide if it is necessary to make an axillary dissection has become very useful in reducing comorbidity in patients with breast cancer. The surgeon's and de pathologist's work experience with this procedure has reduced false positive results in the sentinel ganglion's biopsies by freezing method in 4,5%. During the current report the sentinel ganglions by

\*Residente de Patología, Hospital México, Costa Rica. Correo electrónico: vanessa8rd@hotmail.com

\*\* Asistente de Patología, Hospital México, Costa Rica.



freezing method that had a definite biopsy were studied and we arrived to the conclusion that for our hospital false positives were less than 1,2%. As well in this cases it was determined the histologic type, the histologic grade and the size of the breast cancer. In conclusion it was determined that one of the most frequent causes associated with false positives is the presence of adipose tissue in the sentinel ganglion.

### Key words:

Sentinel node, false negatives, tumors of the breast.

### Introducción

El carcinoma de mama representó el tumor maligno más frecuente en mujeres para el 2013 con un 13.42% y es el tipo de cáncer que provoca más muertes en mujeres en ese mismo año. (Ministerio de Salud de Costa Rica 2013).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2012, clasifica los carcinomas de mama como *in situ* cuando las células tumorales no sobrepasan la membrana basal, *microinvasor* cuando uno o más focos de células tumorales invaden el estroma de la mama en 1mm o menos e *invasor* cuando las células tumorales invaden el estroma más de 1mm. Y los carcinomas invasores pueden ser clasificados como carcinoma invasor de tipo no específico (NST en sus siglas en inglés) y en subtipos especiales. Las neoplasias de la mama además pueden ser clasificadas molecularmente, para la determinación de la terapia blanco más adecuada para el paciente. (Am J Surg Pathol 2015;39:939–947).

En las características que deben de ser incluidas en los reportes de estos tumores se incluye el grado histológico de Nottingham, que es un método histológico que se asocia con la sobrevivencia del paciente. Otra característica es el estadiaje (TNM, tamaño, nódulos linfáticos y metástasis); el tamaño del tumor es para determinar la extensión, las metástasis a ganglios y las metástasis a otros órganos son factores pronósticos. Las intervenciones quirúrgicas pueden ir desde tumorectomías, cuadrantectomías, mastectomías simples, mastectomías radicales modificadas y mastectomías radicales, que casi no se realizan en la actualidad. La determinación de la necesidad de disección axilar se puede realizar transoperatoriamente con la congelación de un ganglio centinela. (OMS, 2012)

El ganglio centinela es el primer nódulo linfático en el cual se sospeche la presencia de metástasis. La disección del ganglio centinela es la resección de un nódulo linfático o pequeños grupos de hasta 2 o 3 nódulos, con cáncer de mama (Treat Options Oncol. 2006 Mar;7(2):141-51).

En 1993 se inició una serie de estudios piloto para la realización de ganglios centinelas en pacientes con cáncer (Modern Pathology (2010) 23, S26–S32;). Por varios años se utilizaron diferentes técnicas para la identificación de los ganglios centinelas. Actualmente se utiliza el azul vital o radiomarcadores para la detección los ganglios centinelas para su resección. La evaluación de los ganglios centinelas es de gran utilidad para el estadiaje y determinación de la necesidad de disección axilar y de esta manera reducir las comorbilidades que conlleva este procedimiento (Am J Clin Pathol 2008;130:21-27). La variabilidad del protocolo quirúrgico para la disección del ganglio centinela puede aumentar los falsos negativos al momento de la de la disección axilar. Este porcentaje era muy alto cuando se inició a



realizar el procedimiento, pero mejoró gracias a la experiencia del cirujano hasta obtener un 5-10% de falsos negativos en las disecciones axilares y de un 0 a 4.5% de falsos negativos en los estudios de congelación. Gracias a estas mejoras es menor el potencial de recurrencia (Surg Oncol Clin N Am. 2007;16(1):55 y Ann Surg. 2010;251(4):595).

Debido al uso de la terapia conservadora en el cáncer de mama, se han reducido las morbilidades de la mastectomía, principalmente por la disminución en el número de disecciones axilares que producían complicaciones en las pacientes de forma aguda y crónica. Las principales complicaciones que se presentan son el linfedema, dolor, parálisis y la limitación de los movimientos del hombro. Se ha logrado demostrar que las pacientes con un cáncer de mama temprano con ganglios centinelas negativos no se favorecen con la disección de ganglios axilares (Journal of the National Cancer Institute, Vol. 98, No. 9, May 3, 2006).

Actualmente se acepta el estudio multicentrico realizado por *The American College of Surgeons Oncology Group Z0011* (protocolo Z0011); en el cual se analizaron 1900 casos de pacientes de 155 sitios diferentes desde 1999 hasta el 2004. Estas pacientes tuvieron cáncer de mama T1 o T2, sin adenopatías palpables y se determinó que puede no ser necesaria la disección axilar a pesar de que ganglio centinela sea positivo, siempre y cuando se cumplan algunos parámetros. Por lo cual no es necesario el análisis transoperatorio en estos casos. (*Ann Surg* 2010;252: 426-433 y *JAMA*. 2011;305(6):569-575).

## Justificación

Como antecedente histórico en el departamento de patología del Hospital México, se inició el programa de análisis de ganglios centinelas transoperatorios para el cáncer de mama en el año 2011; con un grupo de prueba de treinta casos a los cuales se les realizó la congelación del ganglio centinela y biopsia definitiva, se completaba la disección axilar independientemente del resultado del ganglio centinela. Posterior a la validación del proceso, se siguió realizando el análisis en este centro de salud en forma rutinaria. Actualmente el análisis de ganglio centinela se sigue brindado y de esta forma permite dar un diagnóstico preliminar rápido y asertivo, facilitando al cirujano la determinación de si es necesaria la disección axilar. Al no tener que realizar disección axilar se reducen las complicaciones de la cirugía y permite mejorar la calidad de vida de las pacientes.

Con este estudio se pretende evaluar los resultados de los análisis transoperatorios de los ganglios centinelas realizados por cáncer de mama en este Hospital para determinar cuál es el porcentaje de falsos negativos y analizar la asociación de los resultados de los ganglios centinelas con su tipo histológico, grado histológico, tamaño e inmunofenotipo.

## Metodología

En el estudio se revisaron los resultados de los ganglios centinelas por congelación, que cuenten con su correspondiente resultado de biopsia definitiva, del período de marzo del 2011 hasta octubre del 2014, estos son criterios de inclusión para el estudio.

Para la manipulación de la muestra de ganglio centinela transoperatorio, se realiza en el tejido en fresco, no fijado,



se asignan dos números de patología uno para reportar la congelación y otro para reportar la biopsia definitiva. Posterior a esto se realiza el dictado del espécimen, se toman las medidas, se retira el tejido adiposo periférico, se hemisecciona y se coloca en medio para realizar los cortes de congelación. Al realizar los cortes del ganglio en el criostato, la temperatura es  $-18^{\circ}\text{C}$ , se obtienen 5 cortes a intervalos de 200 micras para análisis transoperatorio y el tejido remanente se incluye en parafina y se analiza a intervalos de 200 micras hasta agotar el tejido. Al finalizar el análisis transoperatorio se emite un reporte positivo o negativo; cuando se analizan los cortes definitivos se hace otro reporte en cual se indica si es negativo o positivo, en los casos positivos se indica si son células tumorales aisladas, micrometastasis o el tamaño de la metástasis y si está atraviesa la cápsula del ganglio.

No se clasificaron los datos por género, ni edad, cabe destacar que en este Hospital no se atienden pacientes menores de 13 años, por lo cual el rango de edad de 0 a 13 años no está contemplado en el estudio.

Un criterio que puede ser variable fue sí la biopsia era escisional o percutánea por aguja gruesa. A partir del análisis de cualquiera de estas dos, se anotó el tipo histológico del tumor, el grado combinado de Nottingham, el tamaño del tumor (cuando son biopsias escisionales) y el inmunofenotipo.

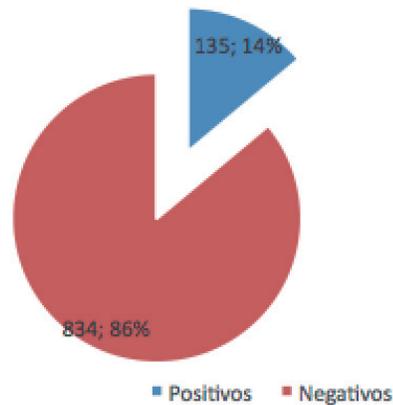
Las variables a ser evaluadas para la obtención de los resultados se reportan mediante porcentajes y totales, de ganglios centinelas con resultados falsos negativos, resultados positivos y negativos en la congelación y la biopsia definitiva. En los casos con resultados falsos negativos (se define como los casos en los cuales el resultado de la congelación fue negativo y el resultado de la biopsia definitiva es positivo) se especifica el tipo histológico, el grado de Nottingham y el tamaño (según la clasificación de TNM). El inmunoperfil se reporta según los tipos moleculares (Luminal, basal, sobre expresión de HER-2).

## Resultados

En el período establecido y cumpliendo los criterios de inclusión, se analizaron 969 resultados de ganglios centinelas, a los cuales se les realizó congelación y biopsia definitiva, estos estudios correspondieron a 400 pacientes estudiados.

De estos los 969 reportes de congelación, 834 (86%) eran negativos y 135 (14%) eran positivos (ver figura 1).

**Figura 1. Resultados de congelación**



Al realizar la comparación de los resultados por congelación con los de las biopsias definitivas, 12 (1.2%) del total de los casos fueron falsos negativos (los 12 casos correspondieron a pacientes diferentes), de los cuales todos fueron carcinoma ductal invasor. En relación al grado histológico de Nottingham 5 (41.6%) casos eran grado 1, 5 (41.6%) casos eran grado 3 y 2 (16.6%) casos eran grado 2, según el tamaño del tumor y tomando como referencia la clasificación de TNM, 5 (41.6%) casos eran PT1c, 4 (33.3%) casos eran PT2, 2 (16.6%) casos eran PT1b y 1 (8.3%) caso correspondía a PTmi (ver tabla 1)

Al realizar la caracterización de los 969 casos, según el tipo histológico 764 casos correspondían a carcinoma ductal invasor no especificado (NOS por sus siglas en inglés), 66 casos de carcinoma in situ sin especificar (ductal o lobulillar), 50 casos de carcinoma lobulillar invasor, 30 casos de carcinomas mucinosos, 22 casos de carcinomas tubulares, 6 casos de carcinoma metaplásico (sin especificación del subtipo), 5 casos eran carcinomas papilares intraductales, 5 casos de carcinoma microinvasor, 2 casos de carcinoma medular.

**Tabla 2. Total de casos clasificados según el tipo histológico.**

Carcinoma ductal invasor NOS	764
Carcinoma in situ	66
Lobulillar invasor	50
Mucinoso	30
Tubular	22
Residual sin tumor	10
Sin tipo histológico	9



Metaplásico	6
Carcinoma papilar intraductal	5
Microinvasor no clasificado	5
Medular	2

En 10 se les había administrado neoadyuvancia y no había presencia de tumor residual en la resección y 9 de los casos no tenían documentado el tipo histológico.

## Discusión

Gracias a la realización del estudio se pudo demostrar que el porcentaje de los ganglios centinelas falsos negativos del 1.2%, está dentro del rango dentro de lo aceptado que es hasta un 4.5%. Debido a que el porcentaje de resultados falsos negativos es menor, se tiene la certeza de que la probabilidad de recurrencia de metástasis es menor. Lo cual valida el procedimiento que se está utilizando para el análisis del ganglio centinela.

Se determinó que el tipo histológico de tumor más frecuente es el carcinoma ductal invasor NOS.

No se observó que hubiera una relación de los falsos negativos con un tumor más agresivo, ni con un mayor grado histológico. Tampoco se asoció a tumores que fueran en su mayoría T2. Por lo tanto, no se consideró que estas características contribuyeran a la presencia de falsos negativos y debido a eso fue que se analizaron otras probabilidades.

Algunas de las posibles causas que pudieron dificultar la identificación de las metástasis en los ganglios por congelación fueron, el tamaño del ganglio, la cantidad de tejido adiposo presente en el ganglio; debido a que usualmente las metástasis se identifican en el hilio o cerca del mismo y que justamente en este sitio hay mayor cantidad de tejido adiposo. Este hecho dificultaría la obtención de un adecuado corte de la muestra por congelación de esa zona del ganglio. Otros motivos de menor impacto pudieron ser experticie del histotecnólogo para la realización de la congelación y problemas mecánicos en el criostato.

## Referencias

1. C. R. Ministerio de Salud. (2013). Estadísticas de cáncer en Costa Rica. San José, C.R.: MS.
2. Lakhani, S., Ellis, I., Schnitt, S., et al. (2012). WHO classification of tumours of the breast. IARC.
3. VandenBussche, C., Cimino-Mathews, A., Park, B. H., et al. (2015). Reflex estrogen receptor/ progesterone receptor/human epidermal growth factor receptor 2 (ER/PR/Her2) analysis of breast cancer in needle core biopsy specimens dramatically increases health care costs. *Am J Surg Pathol*, 39, 939-947.
4. Amersi, F. & Hansen, N. M. (2006, Mar). The benefits and limitations of sentinel lymph node biopsy. *Curr Treat Options Oncol*, 7(2),141-51
5. Weaver, D. (2010). Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale. *Modern Pathology*, 23, S26–S32.



6. Peng, Y., Ashfaq, R., Ewing, G., et al. (2008). False-Positive Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients Caused by Benign Glandular Inclusions Report of Three Cases and Review of the Literature. *Am J Clin Pathol*, 130, 21-27.
7. Mabry, H. & Giuliano, A. E. (2007, Jan). Sentinel node mapping for breast cancer: progress to date and prospects for the future. *Surg Oncol Clin N AM*, 16(1), 55-70.
8. Veronesi, U., Viale, G., Paganelli, G., et al. (2010, Apr.). Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*, 251(4), 595-600.
9. Mansel, R., Fallowfield, L., Kissin, M., et al. (2006). Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer. The ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*, 98, 599.
10. Giuliano, A. E., McCall, L., Beitsch, P., et al. (2010, Sep). Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg*, 252(3), 426-32.
11. Giuliano, A. E., Hunt, K. K., Ballman, K. V, et al. (2011). Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 305(6), 569-575.