

Localización radioguiada de lesiones no palpables y ganglio centinela en estadios iniciales de Cáncer de Mama (SNOLL). Primera experiencia en el Hospital Italiano de Buenos Aires

*María Noel Hernández,**

*Claudio Lorusso,** Carola*

*Allemand,*** Roberto Orti,****

*Francisco Corrao,*** María*

*Florencia Calvo,*** Ana Clara*

*Valerio,**** Belén Orruma,******

*Mariana Castro Barba,******

*Alejandra Wernicke,******

*Irene Arma******

RESUMEN

Introducción

Actualmente, entre un 25 y un 35% de los cánceres de mama se diagnostican como lesiones no palpables. La detección de lesiones cada vez más pequeñas exige el desarrollo de nuevas técnicas prequirúrgicas de marcación y localización.

Presentamos la experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires con la técnica de localización radioguiada de lesiones no palpables y ganglio centinela (SNOLL).

Objetivos

El objetivo de este trabajo es describir las características clínico-patológicas de las pacientes sometidas a dicha técnica y las ventajas, desventajas, complicaciones y resultados en términos de márgenes libres, tasa de retumorectomías, volumen tumoral resecado y tiempo quirúrgico.

*Fellow Patología Mamaria, **Jefe Sección Patología Mamaria, ***Médico de Planta, Mastólogo, ****Jefa de Residentes, ***** Coordinadora de Imágenes e Intervencionismo Mamario, ***** Médico de planta especialista en Diagnóstico por imágenes, ***** Médica Especialista en Anatomía Patológica, ***** Médica de Planta Medicina Nuclear

Correo electrónico de contacto:
mnoel.hernandez@hiba.org.ar

Material y método

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo. Se incluyeron todas las pacientes con carcinomas no palpables en quienes se llevó a cabo la técnica de SNOLL entre el 1 de agosto de 2016 y el 4 de mayo de 2017.

Resultados

Se incluyó un total de 25 pacientes, todas con diagnóstico previo de carcinoma de mama invasor a través de una punción histológica.

Utilizando la técnica SNOLL, se logró identificar la lesión de mama en el 96% de las pacientes.

En el 100% de las pacientes, los márgenes quirúrgicos estaban libres de lesión, por lo que no se realizaron retumorectomías.

Se identificó el 100% de los ganglios centinelas, 76% mediante la técnica SNOLL y 24% mediante la inyección previa del colorante Azul Patente.

Conclusiones

La técnica SNOLL demostró ser una técnica sencilla, que mejora el confort de la paciente y que presenta resultados comparables con las técnicas tradicionales.

Si bien se trata de una primera experiencia, son alentadores los resultados en términos de márgenes libres, tiempo quirúrgico y volumen resecados.

Palabras clave

Lesiones no palpables. Ganglio centinela. Marcación prequirúrgica. Radioisótopos. SNOLL. ROLL.

SUMMARY

Introduction

Currently, about 25 to 35% of all breast tumors are diagnosed at a non-palpable stage. The increasing ability to detect small lesions consequently demands the development of novel technology for preoperative lesion identification and intraoperative localization.

In this study, we present our initial experience using Sentinel Node Occult Lesion Localization (SNOLL) at the Hospital Italiano de Buenos Aires.

Objectives

The objective of this study is to describe clinical and pathological characteristics of patients who were submitted to SNOLL technique and the advantages and disadvantages, complications and results in terms of tumor-free margins, subsequent surgery rate, total specimen volume and surgical time.

Materials and method

This is a retrospective, observational study. We included all patients with non-palpable breast cancer who were submitted to surgery and SNOLL technique between August 1st, 2016 and March 14th, 2017.

Results

A total of 25 patients were included in this study. All patients had previous diagnosis of invasive breast cancer by core needle biopsy.

The breast lesion was correctly identified in 96% of patients through SNOLL.

Surgical margins were tumor-free in all patients. No patients required subsequent surgery.

All sentinel nodes were correctly identified. In 76% of cases, SNOLL was sufficient and in 24% additional injection of patent blue was required.

Conclusions

In our experience, SNOLL has proven to be a simple technique that improves patient comfort and shows comparable results when compared to traditional identification methods.

Although these are our initial results, we believe our findings to be promising in terms of adequacy of margins, surgical time and total specimen volume.

Key words

Non-palpable lesion. Sentinel Node. SNOLL. ROLL. Radioisotope.

INTRODUCCIÓN

Debido a los programas de *screening* mamográfico y a la mejora en la imagenología mamaria, actualmente entre un 25 y un 35% de los cánceres de mama se diagnostican como lesiones no palpables. Esto se tradujo en un incremento en la tasa de cirugías conservadoras y de biopsias de ganglio centinelas.¹ Sin embargo, la detección de lesiones cada vez más pequeñas exige la innovación y el desarrollo de técnicas prequirúrgicas de marcación y localización.

En la década del 60 se propuso el uso de *guías metálicas* para la localización de lesiones no palpables, utilizándose agujas hipodérmicas rectas, agujas flexibles o la combinación de ambas, hasta que la llegada del arpón la convirtió en la técnica tradicional, con tasas de detección publicadas del 88 al 100%. Sin embargo, esta técnica no está exenta de complicaciones tales como: migración de la aguja, ruptura de la misma durante la manipulación quirúrgica, complicaciones por el propio procedimiento de colocación (desde hematomas, infecciones o neumotórax) y la necesidad de tener que realizar el abordaje sobre la región señalada con el arpón que no necesariamente es la incisión cutánea ideal para el cirujano.²

La localización mediante *tinción con carbón* fue propuesta en 1983 por Svane, argumentando una menor curva de aprendizaje y las ventajas de esta sustancia inerte que no difunde al tejido mamario periférico y que permanece estable días a semanas luego de su colocación. Entre los principales argumentos de los detractores de esta técnica, se encuentra la aparición de granulomas por carbón, la dificultad que en ocasiones genera su presencia para el análisis histológico y los defectos cosméticos por la tinción cutánea.³

En 1997 se introdujo la técnica de *localización radioguiada de lesiones ocul-tas (ROLL)*. Mediante la misma, en un primer tiempo se realiza la localización de la lesión ya sea por ecografía o mamografía, con inyección de un radioisótopo y la obtención de imágenes gammagráficas. En un segundo tiempo, el radioisótopo será detectado intraoperatoriamente mediante una sonda isotópica portátil o sonda gamma.⁴

Posteriormente se describió la técnica *Sentinel Node Occult Lesion Localization*, conocida como SNOLL, para combinar la radiomarcación de la lesión mamaria con la del ganglio centinela y realizarlas en forma simultánea, disminuyendo la agresión prequirúrgica y permitiendo la inculación del radiotrazador en una única inyección.⁵

En el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), utilizamos como técnica estándar para marcación prequirúrgica de lesiones no palpables la marcación con carbón, por su propiedad de no difundir en el tejido mamario, su menor curva de aprendizaje y mayor aceptabilidad por las pacientes.

Avalados por los promisorios resultados publicados en la literatura internacional, recientemente (agosto de 2016), decidimos realizar una cohorte en nuestra institución utilizando la técnica de SNOLL. Se desconocen los resultados de nuestra experiencia utilizando esta nueva técnica.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es describir las características clínico-patológicas de las pacientes sometidas a dicha técnica y las ventajas, desventajas, complicaciones y resultados en términos de márgenes libres, tasa de retumorectomías, volumen tumoral resecado y tiempo quirúrgico.

MATERIAL Y MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo. Se incluyeron todas las pacientes con carcinomas no palpables sometidas a la técnica de marcación prequirúrgica de SNOLL en nuestra institución (Hospital Italiano de Buenos Aires) entre el 1 de agosto de 2016 y el 4 de mayo de 2017.

Diseño

Para estandarizar el método, a todas las pacientes se las citó el mismo día de la cirugía a las 7,30 horas para realizar la marcación prequirúrgica. Se identificó la lesión bajo ecografía o mamografía según correspondiera.

Se inyectó como único radiotrazador el nanocoloide de albúmina tecnecio 99 en una dosis estándar de 1 ml (NANO-TEC: concentración de albúmina humana como nanocoloide 0,5 mg y cloruro de estano 0,2 mg) en forma intratumoral, peritumoral o ambas. Se invitó a la paciente a realizar masaje vigoroso del sitio de inyección por 30 minutos previos a posterior imagen gammagráfica.

Las cirugías se llevaron a cabo como mínimo a las 3 horas de la marcación. Previo a la cirugía, se constató la migración del tecnecio hacia el ganglio centinela mediante sonda gammaprobe. En las pacientes en las que no se demostraba migración del radiotrazador, se inyectó azul patente al 1% en forma periareolar en una dosis estándar de 5 ml.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyó a pacientes femeninas, con lesiones no palpables de mama, con diagnóstico histológico de carcinoma mamario en estadio inicial, que presentaban indicación de cirugía conservadora y biopsia de ganglio centinela.

Gráfico 1. Estadio del carcinoma

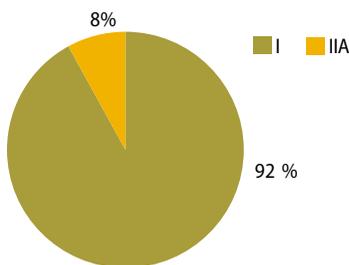
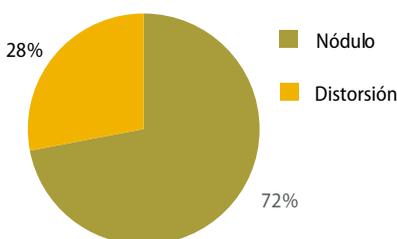


Gráfico 2. Tipo de lesión imagenológica



Se excluyó a las pacientes con lesiones palpables, a las pacientes que presentaban microcalcificaciones como única lesión en los estudios por imágenes y a las pacientes que no presentaban indicación de ganglio centinela.

RESULTADOS

Se incluyó a un total de 25 pacientes de sexo femenino. La media de edad fue de 62 años (DS 12,4), con un rango etario de 40 a 82 años.

El 96% (24) tenía diagnóstico previo de carcinoma de mama invasor a través de una punción histológica. Una única paciente (4%) decidió no punzarse previamente a la cirugía.

En los Gráficos 1 y 2 se describen los estadios al momento del diagnóstico y el tipo de lesión en los estudios por imágenes, respectivamente.

Durante la marcación prequirúrgica, se realizó la inyección del radioisótopo en forma intratumoral en el 44% (11) de los casos, en forma peritumoral en el 48% (12) y en ambos sitios en el 8% (2), de acuerdo con el tamaño tumoral. La tasa de migración hacia el centinela según el sitio de inyección fue del 73% (8), el 75% (9) y el 0% (2), respectivamente. Se pudo realizar la imagen de gammagrafía en un 44% (1) de las pacientes.

Para la marcación, se utilizó la guía ecográfica en el 68% (17) de las pacientes y la guía mamográfica en el 32% (8).

Se logró identificar la lesión de mama en el 96% (24) de las pacientes utilizando la técnica SNOLL. En un 4% (1) se identificó adyacente al radiotrazador por palpación una vez iniciada la cirugía, comprobándose en el 100% (25) de los lechos quirúrgicos la ausencia de radioactividad residual.

Con respecto al ganglio centinela, se identificó el 100%: en el 76% (19) mediante la técnica SNOLL y en el 24% (6) mediante la inyección previa del colorante Azul Patente.

Se realizó la cirugía en forma ambulatoria en el 60% (15) de las pacientes. La mediana del tiempo quirúrgico fue de 60 minutos (intervalo intercuartil 65-45) incluyendo a las pacientes que requirieron vaciamiento axilar. Si excluimos a esas pacientes, la mediana fue de 50 minutos (intervalo intercuartil 60-45).

El 100% presentó un carcinoma invasor en el análisis de la pieza operatoria. En los Gráficos 3 y 4 se describen los subtipos y grados histológicos, respectivamente. La mediana del tamaño tumoral fue de 9 mm (11-9).

En el Gráfico 5 se visualiza la inmunohistoquímica de las lesiones. El 100% de las lesiones se extrajo con margen quirúrgico libre.

Gráfico 3. Subtipo histológico de carcinoma

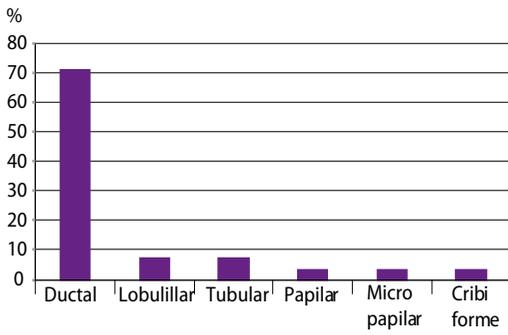


Gráfico 4. Grado histológico

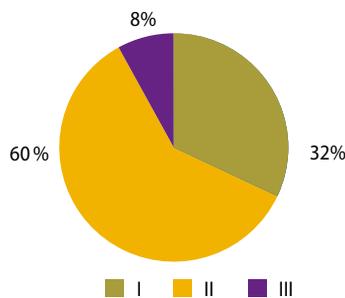


Gráfico 5. Inmunohistoquímica

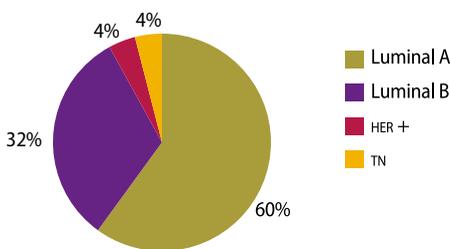


Tabla I. Tratamiento adyuvante

Tratamiento adyuvante	Porcentaje (%)	Valor absoluto
Radioterapia	sí	92
	no	8
Quimioterapia	sí	12
	no	88
Hormonoterapia	sí	96
	Tamoxifeno	66,6
Anastrozol	33,3	

La mediana del volumen tumoral resecado fue de 60 cm³ (70-45).

Con respecto a los ganglios centinelas, el 88% (22) fue negativo y el 12% (3) fue positivo en la congelación. De los centinelas positivos, se confirmó el 100% mediante técnica de Hematoxilina-Eosina. Se produjo el hallazgo de un 12% (3) de micrometástasis diagnosticadas en forma diferida. De las pacientes con centinela positivo, el 50% (3) tuvo un vaciamiento axilar y el otro 50% (3) presentó micrometástasis, por lo que no se realizó la linfadenectomía axilar.

En un 8% (2) se utilizó una Plataforma genética (OncotypeDx) para valorar el riesgo de recurrencia y definir el beneficio de la quimioterapia. Ambas presentaron score de recurrencia bajos.

En la Tabla I se resumen los tratamientos adyuvantes. A la fecha, todas las pacientes mantienen curación clínica.

DISCUSIÓN

Gracias a los programas de *screening* y a la mejora de la imagenología mamaria, se diagnostican con más frecuencia tumores intraductales y carcinomas infiltrantes en estadios iniciales. La mayoría de estas lesiones se presentan como lesiones no palpables. Un paso esencial en el abordaje quirúrgico de las mismas es su localización prequirúrgica. Las técnicas clásicas de localización no están exentas de complicaciones, como la migración o ruptura del arpón, la presencia de granulomas por carbón o alteraciones en los preparados histológicos por dicha sustancia. La posibilidad de contar con un método que permite la verificación constante de la ubicación de la lesión mediante sonda gammaprobe hace que su extracción sea más rápida y efectiva.

En 1998 el grupo de Luini y colaboradores describe por primera vez el método desarrollado en el Instituto Europeo de Oncología de Milán para marcaciones prequirúrgicas de lesiones no palpables mediante el uso de radioisótopos, generando un nuevo paradigma para el manejo de estas lesiones. Este trabajo demostró que esta técnica permitía una excisión rápida y simple de lesiones no palpables y que, comparada con el arpón, presentaba menores volúmenes resecados y mayor centricidad de la lesiones tumorales.

Publicaciones posteriores debatieron acerca del sitio óptimo de inyección, el tipo de radioisótopo y el intervalo de tiempo ideal

para realizarlo previo a la cirugía, destacando que cada variable depende en forma secundaria de factores inherentes a cada centro.^{6, 7, 8, 9}

El único trabajo clínico aleatorizado y randomizado sobre esta técnica fue publicado en 2004; fue elaborado por el grupo de Rampaul,¹⁰ que la comparó con el uso de arpón. Se incluyeron 95 pacientes; 48 se randomizaron a marcación con ROLL y 47 a marcación con arpón. Los autores describieron una tasa de detección de lesiones en la mama del 96% (46) para la técnica ROLL y del 94% (44) para el arpón, pero con la ventaja de una mejor compliance para los radiólogos y cirujanos y menos dolor en la paciente. Dichas tasas de detección son similares a las halladas en nuestra experiencia en el Hospital Italiano de Buenos Aires.

Tabla II. Estudios Técnica SNOLL

Autor	n	Hora de inyección	Lesión	Trazador	Actividad (MBq)	Volumen (ml)	Identificación GC	Márgenes Insuficientes
Feggi L	73	16-24 hs	Lesión BCG	⁹⁹ Tc nanocoll Única inyección (50% IT + 50% PT)	110-150	0.3-0.4	97,3%	5,5% (< 3 mm)
Barros A	112	24 hs	Lesión BCG	⁹⁹ Tc dextrano IT	15	0,2	97,3%	10% (<1 cm)
Tanis PJ	64	24 hs	Lesión BCG	⁹⁹ Tc nanocoll (IT) + azul patente (IT)	100-159 -	0,2 1,4	93%	13%
Gray RJ	43	5 días 2-18 hs	Lesión BCG	Semilla marcada con ¹²⁵ I (IT) ⁹⁹ Tc sulfuro coloidal (PT) + azul de isosulfán (PT)	11 17 -	- - 5	98%	23% (< 1 mm)
De Cicco C	62 86 79	12-16 hs	Lesión BCG Lesión BCG Lesión BCG	⁹⁹ Tc MAA (IT) ⁹⁹ Tc nanocoll (PT) ⁹⁹ Tc MAA (IT) ⁹⁹ Tc nanocoll (SD) ⁹⁹ Tc nanocoll (IT)	7-10 7-10 7-10 7-10 7-10	0,2 0,2 0,2 0,2 0,2	80,6% 98,8%	5,3% (< 1mm)
Patel A	20	2-4 hs	Lesión BCG	⁹⁹ Tc nanocoll (IT) + azul patente (PA)	90 -	0,2 2	100%	10%
Gonzalez PJ	100	24 hs	Lesión BCG	⁹⁹ Tc nanocoll (PT) (+/- reinyección SD)	30-74	0,3-1	94%	14,9%
Cortés M	31 (post QT)	24 hs	Lesión BCG	⁹⁹ Tc MAA (IT) ⁹⁹ Tc nanocoll (SD) en el cuadrante de la lesión	37 18-20	0,1-0,2 0,2	90,3%	6,5%
Frailé M	65	3-22 hs	Lesión BCG	⁹⁹ Tc albúmina microcoloidal (PT) (+/- reinyección SD)	120	0,4	95,4%	18,5%
Hospital Italiano Buenos Aires	25	3 hs antes	Lesión BCG	⁹⁹ Tc nanocoll Única inyección (IT-PT)	18,5-110	1	76%	0%

Posteriormente se publicaron varios trabajos utilizando la combinación de la técnica de ROLL con la detección del ganglio centinela (SNOLL).^{11, 12, 14, 20, 21, 22, 23, 24} (Tabla II)

La mayoría de los trabajos utilizaron como radiotrazador un nanocoloide de tecnecio 99. De los trabajos más relevantes, el publicado por Monti y colaboradores¹⁹ incluyó una serie de 959 pacientes y utilizó un radiotrazador con menor difusión con la finalidad de marcar la lesión mamaria en forma intratumoral (macroagregados de albúmina sérica humana marcada con Tc99m) y otro más móvil en forma subcutánea para que se distribuyera a los ganglios linfáticos (macroagregados de albúmina sérica de tamaño inferior). Se detectó el 99,6% de las lesiones, con márgenes libres en el 91,9% de los casos. Se pudo detectar el centinela en todos los casos excepto uno.

El grupo de Patel y colaboradores^{13, 17} incluyó 20 pacientes y utilizó la inyección intratumoral de un único trazador, el nanocoloide, el mismo día de la cirugía, con una tasa de resección de lesión del 90% y del 100% para identificación del centinela.

Por su parte, el grupo de Feggi¹⁵ incluyó 73 pacientes, en la cuales se realizó la inyección del nanocoloide en un 50% en forma intratumoral y un 50% en forma peritumoral pero superficial el día previo a la cirugía, con tasa de resección del 95% y de detección de centinela del 97%.

En el trabajo publicado por De Cicco¹⁶ se incluyeron 227 pacientes. El día previo a la cirugía (12 a 16 horas previas) se utilizó un macroagregado de tecnecio 99 asociado a albúmina para la marcación en mama en forma intratumoral y el nanocoloide de tecnecio para el ganglio centinela, que se aplicó de modo randomizado en forma peritumoral (grupo 1), subdérmica (grupo 2) y como una única inyección intratumoral de nanocoloide (grupo 3). La tasa de detección de las lesiones mamarias fue del 95% y del 90% para ganglio centinela.

El trabajo publicado por Barros y colaboradores¹⁸ incluyó 112 pacientes. En el día previo a la cirugía utilizaron una solución de dextrano marcado tecnecio 99 en forma intralesional. La tasa de localización de la lesión fue del 90%; en todos los casos, se realizó una imagen para confirmar la extracción de la lesión. La tasa de detección del ganglio centinela fue del 98%.

En nuestra experiencia, utilizamos en todas las pacientes el nanocoloide de tecnecio 99 inyectado el mismo día de la cirugía, con una tasa de detección de la lesión en la mama del 96%. Se identificó el 100% de los ganglios centinelas, 76% mediante la técnica SNOLL y 24% mediante la inyección previa del colorante azul patente.

Para valorar el tiempo quirúrgico y el volumen resecado con la técnica SNOLL, se llevó a cabo un análisis descriptivo de 25 pacientes de nuestra institución en las que se realizó –en el mismo período de tiempo– la técnica de Biopsia Radioquirúrgica con marcación con carbón (BRQ) y marcación con tecnecio de ganglio centinela. Se constató una mediana de tiempo de 50 minutos (60-45) para la técnica SNOLL y de 75 minutos (85-60) para la técnica BRQ con carbón. La mediana de los volúmenes resecados fue de 60 cm³ (70-45) para la técnica SNOLL y de 75 cm³ (90-54) para la técnica de BRQ con carbón.

Conclusiones

La técnica radioguiada para localización de lesiones no palpables y ganglio centinela demostró ser una técnica sencilla, que mejora el confort de la paciente y que presenta resultados comparables a los de las técnicas tradicionales. Aunque se trata de una primera experiencia –con las limitaciones inherentes al número de pacientes–, son alentadores los resultados en términos de márgenes libres, tiempo quirúrgico y volumen resecados.

Es fundamental entender que se trata de un procedimiento multidisciplinario y que requiere la coordinación de múltiples servicios. Si bien existen diferentes técnicas descritas en la literatura, requiere de la experiencia en el centro tratante para valorar detalles técnicos y logísticos inherentes al mismo.

Debido a los resultados promisorios con esta experiencia inicial, se está llevando a cabo una cohorte prospectiva que cuenta con la aprobación del Comité de Ética de Protocolos de Investigación (CEPI) del Hospital Italiano de Buenos Aires.

REFERENCIAS

1. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer. Invasion, size and nodal involvement dramatically decreasing as a result o mammographic screening. *Arch Surg* 1996.
2. Frank HA, Hall FM, Steer ML. Preoperative localization of nonpalpable breast lesions demonstrated by mammography. *N Engl J Med* 1976.
3. Svane G. A stereotaxic technique for preoperative marking of non-palpable breast lesions. *Acta Radiol Diagn* 1983.
4. Luini A, Zurrida S, Galimberti V et al. Radioguided surgery of occult breast lesions. *Eur J Cancer* 1998; 34 (1): 205-6.
5. van der Ploeg IMC, Hobbelink M, van den Bosch MAAJ et al. Radio-guided occult lesions localization (ROLL) for non-palpable breast lesions: a review of the relevant literature. *EJSO* 2008; 34: 1-5.
6. Paganelli G, Veronesi U. Innovation in early breast cancer surgery: radio-guided occult lesion localization and sentinel node biopsy. *Nucl Med Comm* 2002; 23: 625-7.
7. Gray RJ, Salud C, Nguyen K, et al. Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of non-palpable breast lesions: radioactive seed versus wire localization. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (9): 711-5.

8. Gray RJ, Giuliano R, Dauway EL *et al.* Radioguidance for non-palpable primary lesions and sentinel lymph node(s). *Am J Surg* 2001; 182: 404-6.
9. Hughes JH, Mason MC, Gray RJ *et al.* A multisite validation trial of radioactive seed localization as an alternative to wire localization. *Breast J* 2008; 14 (2): 153-7.
10. Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H *et al.* Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. *Br J Surg* 2004; 91: 1575-7.
11. Sarlos S, Frey LD, Haueisen H *et al.* Radioguided occult lesion localization (ROLL) for treatment and diagnosis of malignant and pre malignant breast lesions combined with sentinel node biopsy. A prospective clinical trial with 100 patients. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 403-8.
12. Zgajnar J, Hocevar M, Frkovic-Grazio S *et al.* Radioguided occult lesion localization (ROLL) of the non-palpable breast lesions. *Neoplasma* 2004; 51 (5): 385-9.
13. Patel A, Pain SJ, Britton P *et al.* Radioguided occult lesion localization (ROLL) and sentinel node biopsy for impalpable invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 918-923.
14. Thind CR, Desmond S, Harris O *et al.* Radioguided localization of clinically occult breast lesions (ROLL): A DGH experience. *Clin Radiol* 2005; 60: 681-686.
15. Feggi L, Basaglia E, Corcione S, Querzoli P, Soliani G and Ascanelli S. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localization. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1589-1596.
16. De Cicco C, Trifiro G, Intra M, Ciprian A, Frasson A and Priscon G. Optimized nuclear medicine method for tumor marking and sentinel node detection in occult primary breast lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 349-354.
17. Patel A, Pain SJ, Britton P, Sinnatamby R, Warren R and Bobrow L. Radioguided occult lesion localization (ROLL) and sentinel node biopsy for impalpable invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 918-923 (ABSTRACT).
18. Barros AC, Barros MA, Andrade FE *et al.* Combined radioguided nonpalpable lesion localization and sentinel lymph node biopsy for early breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007 Jan 17; undefined.
19. Monti S, Galimbert V, Trifiro G, De Cicco C, Peradze N, Brenelli F *et al.* Occult breast lesions localization plus sentinel node biopsy (SNOLL): experience with 959 patients at the European Institute of Oncology. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2928-31.
20. Barros A, Cardoso MA, Sheng PY, Costa PA, Pelizon. Radioguided non-palpable lesion localization and sentinel lymph node mapping. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 1561-5.
21. Fraile M, Mariscal A, Lorenzo C, Solá M, Julian FJ, Gubern JM *et al.* Radioguided occult lesions localization combined with sentinel node biopsy in women with breast cancer. *Cir Esp* 2005; 77: 36-9.
22. Tannis PJ, Deurloo EE, ValdesOlmos RA, Rutgers EJ, Nieweg OE, Bernard AP. Single intralesional tracer dose for radioguided excision of clinically occult breast cancer and sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (10): 850-5.
23. Armas F, Intra M, Vega V, Isla C, Hernandez MJ. Cirugía radioguiada de lesiones no palpables de mama. *Rev Esp Med Nucl* 2007; 26 (2): 107-22.
24. Gennari R, Galimberti V, De Cicco C *et al.* Use of technetium-99m-labeled albumin for preoperative and intraoperative localization of nonpalpable lesions. *J Am Coll Surg* 2000; 190 (6): 692-8.

DEBATE

Dr. Coló: Queda a consideración el trabajo de la doctora Hernández. ¿Alguna pregunta, algún comentario?

Doctor Borghi: Yo tendría un montón de preguntas que hacerle a la doctora y no sé si acá en la sala hay quien tiene experiencia con el SNOLL. Porque yo hace más de quince años operé un grupo de pacientes con el SNOLL, entusiasmado por el doctor Paganelli, que es el Jefe de Medicina Nuclear del Instituto Europeo de Oncología y que ganó el Premio Europa por la exacta determinación del tamaño de la partícula para poder identificar el ganglio. El doctor Paganelli, del cual aprendí a hacer esto, daba como condiciones: primero, hacerlo en los tumores sólidos, no en las microcalcificaciones, porque como el tumor no tiene linfático, cuando se inyecta el radio trazador no migra; segundo, en las microcalcificaciones hay que tener cuidado con quién es el que hace la medicina nuclear porque, según la dosis que le pone, puede ser que el lecho quirúrgico se transforme en una orquesta y no en una cosa puntiforme. Personalmente opero con una sonda muy compleja, que me trajo el doctor Luini en el año '99 y enviada por el doctor Veronesi, que es la que él utiliza. Esta tiene GPS, sonido que aumenta cuando se acerca al tumor, tiene ganancia, permite estrechar el pico de disgregación del radiotrazador que se está usando y posee un gran poder de colimación. Son todas características y condiciones fundamentales para cuando se hace esto sin haberlo marcado. Porque yo también consideré todas esas cosas que ha dicho ella correctamente: cuáles eran los problemas del arpón, cuáles eran los problemas de la mama que queda negra, etcétera, pero cuando el tumor no tiene inyectado dentro de la lesión el trazador, y la albúmina que se inyecta debe ser de mayor volumen. A los italianos acá nunca les disgustó el Linfast –que es con lo que solemos hacer–, aunque en Europa

por ser de colágeno está medio prohibido porque puede generar alergias. Entonces, todo se tiene que hacer con una combinación de partículas de albúmina de distintos tamaños, unas que permiten que el linfático las tome y otras para que queden permanentes y remanentes en el tumor. Por eso preguntaba si alguien tiene experiencia, porque yo haciendo el SNOLL me he perdido y he tenido que terminar haciendo biopsias más grandes de las que hubiera tenido que hacer, según la dosis que le puso el que le hizo la medicina nuclear... A mí me la hacía el doctor Fernando Peña, que para esto es un campeón, aunque lamentablemente no la hace más. Pero si el técnico que la realiza le pone dosis más importantes de tecnecio, puede ser que la sonda, si no es excepcionalmente buena, marque de todos los colores y uno tenga que seguir sacando y además no esté seguro si, en el caso de una microcalcificación, sacó lo que tiene que sacar, y hay que empezar a hacer los controles radiológicos, etc, etc. Por eso yo digo que mi experiencia de hacer el SNOLL fue negativa, porque me perdía, hacía cosas más grandes. Si el que marcaba la medicina nuclear no tenía en conjunto mamografía, no podía saber adónde estaba la lesión si era no palpable. Finalmente yo seguí siempre los consejos de Veronesi de no mezclar el lecho quirúrgico oncológico junto con el del centinela. Tanto es así que, en su libro sobre la cirugía del seno, él describe cómo, después de hacer la biopsia radioquirúrgica, en el lecho oncológico poner Pervinox para buscar una acción citolítica; y en el momento de la disección ir por otra vía para el ganglio centinela. Y dice: “en la medida en que usted se acerque al marrón aléjese de ahí.” Por eso digo, me parece interesante si alguien más hizo el SNOLL porque, a lo mejor, mi experiencia no ha sido buena por algún factor mío. Pero quiero decir que se necesita una buena medicina nuclear, una partícula

especial, tener en cuenta que cada seis horas y media la radiación cae al cincuenta por ciento, para saber a qué hora lo marco; es mejor hacerlo el mismo día porque, si lo hago el día anterior, puede marcarme más ganglios todavía de los que son. No sé si alguien quiere aportarle algo a esto.

Dra. Hernández: Algunas consideraciones. Se excluyó a cualquier paciente que tuviera como única lesión la microcalcificación justamente por lo que usted decía. Eso por un lado. Por otro lado, un detalle que no contamos: el hecho de hacer el SNOLL y de involucrar tanto al Servicio de Imágenes como al Servicio de Medicina Nuclear hizo que nosotros también nos involucráramos más, y la marcación, en realidad, la hacíamos los médicos que operábamos a la paciente. De modo que tenemos la certeza de que el volumen de coloide fue el mismo, porque siempre fue estandarizado; entonces, eso no generó diferencia.

Doctor Borghi: ¿El tamaño de la partícula y la carga del trazador?

Dra. Hernández: La partícula tenía entre diez y ochenta nanogramos, que es lo estándar del Nanotec, que es el único tipo de coloide que usamos. La radioactividad no estaba puesta acá en las filminas; es de ciento diez miliequivalentes.

Auditorio: Yo solo quería acotar una cosa. Soy parte de las que hizo este tipo de cirugías, y hasta ahora la identificación del tumor fue lo más fácil. Solo tuvimos menos tasas de identificación del centinela en las mujeres con SNOLL comparando con las mujeres que no hacen SNOLL y hacemos centinela. Pero la realidad es que, al nivel del tumor, en la detección utilizando la sonda es que uno tiene un Hot Spot, que es el mayor número de captación; eso hay que buscarlo bien en toda la mama, y cuando identificás ese punto, después la diferencia que hay alrededor del punto del tumor varía de a miles. Si en el mayor

punto llega a tres mil y pico, al costado ya hay quinientos, y eso ya no es positivo.

Dr. Terrier: Nosotros empezamos en el año 2000 a hacerlo así directamente, seguro que estimulados por las rotaciones por Milán; lo copiamos de ahí, porque no teníamos experiencia –salvo la adquirida allá–; y desde 2000 no cambiamos, salvo algunas cuestiones técnicas, pero marcamos tanto para el centinela como para la lesión, con el tecnecio, siempre con Linfofast. En su momento, cuando empezamos a pensarlo, nos costó mucho, y tuvimos un especialista en medicina nuclear que trabajó un montón y que estandarizó muchas cosas. Hay pacientes que se hacen, por cuestiones de horario, el protocolo que llamamos de un día o el protocolo en el día; no cambian los volúmenes pero sí cambian las dosis. Hemos cambiado la sonda. Se empezó con una más sofisticada, la vieja C-trak que usaba Veronesi; era bárbara pero salía el doble. Después, cuando se rompió esa, ya pasamos por dos nacionales. Son más sencillas pero se obtienen las mismas prestaciones; no hace falta mucha sofisticación en cuanto a la sonda. La nacional nos parece excelente y sale la mitad. Lo otro que quiero comentar es que con las calcificaciones tampoco hay ningún problema. Se marcan con la técnica. Si generalmente son *in situ*, que no llevan centinela, bueno, no es un verdadero SNOLL; pero si hay lesiones invasoras en las funciones previas que van a centinela, porque es un caso *in situ* que tiene indicación de centinela, tampoco hemos tenido ningún problema con las calcificaciones por solo el hecho de que el tipo de lesión no sea nodular. En general, la mayoría de las veces tratamos no de inyectar intratumoral sino peritumoral bien vecino. Esa sería una pequeña diferencia, pero nada más.

Dr. Coló: Bien, ¿algún otro comentario?

Dra. Oliva: Es muy interesante tu trabajo, te felicito. El tema de la logística es importante. Aparte de que la puede manejar el experto en medicina

nuclear, las marcaciones de lesiones no palpables se hacen en el consultorio o en el sector de diagnóstico por imágenes, tanto sea con control ecográfico o mamográfico o estereotáxico. Por lo tanto, tenés que tener el radiólogo que interviene, el especialista en medicina nuclear; y ahora vos me decís que el cirujano es el que hizo la marcación. Me confunde un poco, entonces, el tiempo de reducción del acto quirúrgico; creo que, por lo que referís, lleva un tiempo logístico enorme del prequirúrgico. También, cómo esto se ha reglamentado. Otra observación más: además de hacer la marcación con el coloide radioactivo, para asegurarse ¿hacían una marcación con carbón o algo más? También otra cosa que me llamó la atención es cómo no hacían radiografía de la pieza quirúrgica de una lesión no palpable, que es fundamental corroborar, calculo que no solamente con el radioisótopo; porque siempre puede haber un margen de error y tenés que corroborar con imágenes la extracción de la lesión que es no palpable justamente. Porque, de otra manera, también –si lo podemos homologar–, cuando marcamos con carbón, vemos el carbón y no hacemos radiografía ni ecografía de la pieza quirúrgica. Por lo tanto, logísticamente me parece mucho más complejo de lo que apareció representado. Entonces, quiero saber un poco eso.

Dra. Hernández: Respecto de las consideraciones en el primer punto, tiene que ver con las voluntades. Por suerte, no encontramos ningún impedimento en el equipo de imágenes ni en medicina nuclear, y la voluntad de ir media hora antes del horario de trabajo y marcar a la paciente no fue un inconveniente. La paciente queda agradecida porque fue una sola vez y no dos días. Eso compensó mucho y logísticamente no fue un problema. La segunda consideración: en el 70% de las pacientes usamos una marcación guiada por ecografía, y habitualmente, aun si es una biopsia radioquirúrgica, nosotros no hacemos una ecografía o una placa de la pieza. Entonces,

en ese 70% de las pacientes, no veo por qué también hacerla en la técnica SNOLL. Eso respondería a la segunda cuestión.

Dra. Allemand: Quiero agregar una cosa a lo que estaba explicando recién la Dra. Hernández. En este caso incluimos solo pacientes que tenían lesiones nodulares, asociadas a microcalcificaciones o no. Lesiones no palpables, pero que, en el momento de la congelación, se podía hacer una congelación para evaluar márgenes. Entonces, no se hacen imágenes en ese caso sino que el patólogo lo mira en el momento de la cirugía. No se hace congelación de micros, lo que sí eran siempre en este caso...

Dr. Coló: Con tumor.

Dra. Allemand: Se hace la congelación del tumor.

Dr. Coló: ¿Pero ya tenían punción previa?

Dra. Hernández: Todas.

Dr. Terrier: Perdón, pero en las micro hacemos la placa de la pieza operatoria igual que si estuviera marcado con un arpón o con carbón.

Dra. Hernández: Que en este caso están excluidas, o sea era un criterio de exclusión.

Dr. Terrier: No, pero preguntaban como si no se hiciera.

Dra. Hernández: Están excluidas del trabajo por eso.

Dr. Coló: Creo que son importantes dos o tres cosas que se mencionaron. Una es el tamaño de la molécula. A mí me llama la atención el tamaño que ustedes utilizan, que es muy pequeño. En general, cuando se inyecta la sustancia y se quiere que permanezca en la mama, tiene que tener por lo menos quinientos nanos para que no migre. Nosotros habitualmente usamos el Linfast, que tiene doscientos a cuatrocientos nanos, que es lo ideal. Se inyecta en la mama y es el que migra al ganglio y queda en el ganglio. Cuando la molécula es muy pequeña, lo que sucede es que va a varios ganglios centinela; en-

tonces uno encuentra tres, cuatro, cinco o más ganglios centinela lo cual nos complica a nosotros. En los trabajos iniciales de SNOLL el tamaño de la molécula que inyectaban en la mama era mucho mayor que el que inyectaban para localizar el ganglio. Lo dividían en dos y tenían esa característica. El otro comentario es que ustedes tienen el 73% de identificación, cuando en todos los otros trabajos anteriores presentados tienen por arriba del 90%. Cualquier persona que busque identificar un ganglio centinela solamente con azul está por arriba del 85-90%. Creo que el problema es la inyección intratumoral que se mencionó recién; no es el lugar ideal para inyectarlo. Cuando se empezó a hacer ganglio centinela, inyectamos intratumoral, peritumo-

ral, subareolar y descartamos la intratumoral, que es la que menos migración tiene. Una pregunta: ¿Cómo medían el volumen de lo extraído, con qué cálculo matemático lo hacían?

Dra. Hernández: En realidad, se calculó por las tres medidas: la longitud, la altura y el espesor de la pieza.

Dr. Coló: ¿Con el tamaño de la molécula no tenían dificultad en el número de ganglios identificados?

Dra. Hernández: No, en ningún caso fue mayor a tres el número de ganglios identificados.

Dr. Coló: Muchas gracias, doctora.