

Medicina nuclear para la detección del ganglio centinela en el cáncer de mama

SERGI VIDAL-SICART

Servicio de Medicina Nuclear. Centre de Diagnòstic per la Imatge (CDI). Hospital Clínic. Barcelona

RESUMEN

El cáncer de mama es, en todo el mundo, no solo la neoplasia maligna más diagnosticada en las mujeres, sino también la principal causa de muerte por cáncer femenino en muchos países. El procedimiento del ganglio centinela es uno de los enfoques más importantes en la estadificación y en la toma de decisiones en el cáncer de mama y el papel de la medicina nuclear se ha convertido en esencial.

Se exponen aspectos como el uso de la linfogammagrafía, la SPECT/TC y la detección con sonda gamma, así como la variabilidad metodológica en la administración de radiocoloides. Posteriormente, se discuten otras técnicas de cirugía radioguiada, como la localización radioguiada de lesiones ocultas (ROLL), la localización radioguiada de semillas (RSL) y la biopsia dirigida de ganglios linfáticos, útiles para guiar la escisión de tumores primarios y ganglios linfáticos metastásicos. Además de la cirugía radioguiada, la PET/TC con 18F-FDG ha surgido como una modalidad importante para la estadificación y la estratificación en el cáncer de mama localmente avanzado al detectar tanto la enfermedad ganglionar regional como las metástasis a distancia. Por último, recientemente se han diseñado nuevas estrategias que combinan técnicas de medicina nuclear intervencionista para el manejo de la axila con ganglios positivos

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Medicina nuclear intervencionista. Cirugía radioguiada. Ganglio centinela. Mapeo linfático. Localización radioguiada de lesiones mamarias. Biopsia dirigida de ganglios linfáticos.

ABSTRACT

Breast cancer is not only the most commonly diagnosed malignancy in women, but also the leading cause of female cancer death in many countries. The sentinel lymph node procedure is one of the most important approaches in staging and decision making in breast cancer and the role of nuclear medicine has become essential.

Aspects such as the use of lymphoscintigraphy, SPECT/CT and gamma probe detection as well as the methodological variability in radiocolloid administration, are important. Subsequently, other techniques of radioguided surgery like radioguided occult lesion localization (ROLL), radioguided seed localization (RSL) and targeted lymph node biopsy, useful to guide excision of primary tumours and metastatic lymph nodes, are discussed. Besides radioguided surgery, 18F-FDG PET/CT has emerged as an important modality for staging and stratification in locally advanced breast cancer by detecting both regional nodal disease and distant metastases. Finally, new strategies combining interventional nuclear medicine techniques have recently been designed for the management of the node-positive axilla

KEYWORDS: Breast cancer. Interventional nuclear medicine. Radioguided surgery. Sentinel node. Lymphatic mapping. Radioguided breast lesion localization. Targeted lymph node biopsy.

INTRODUCCIÓN

Según las estimaciones de incidencia y de mortalidad por cáncer elaboradas por la Agencia Internacional de Investigación y Cáncer para 2020, el cáncer de mama femenino ha superado al de pulmón, con una estimación de 2,3 millones de nuevos casos (el 11,7 % de todos los casos de cáncer). Con 685 000 muertes, el cáncer de mama es, a nivel mundial, la quinta causa de mortalidad por cáncer. Las tasas de incidencia son un 88 % más altas en los países desarrollados que en los países en desarrollo (55,9 y 29,7 por cada 100 000 mujeres, respectivamente). Sin embargo, las mujeres que viven en los países en vías de desarrollo presentan tasas de mortalidad un 17 % superiores (1).

El cáncer de mama es la principal neoplasia femenina en Europa, con un total de 523 000 nuevos casos estimados en 2018. Presenta las mayores incidencias en todos los países europeos (60-155 por cada 100 000 mujeres), con las tasas más elevadas en Europa occidental y las incidencias más altas para los países del Benelux (Bélgica, Luxemburgo y Países Bajos) y en el norte de Europa, especialmente en el Reino Unido, Suecia y Finlandia. Por el contrario, las tasas de incidencia son considerablemente más bajas en los países de Europa del Este.

El cáncer de mama es la principal causa de muerte en las mujeres: constituye un 16,2 % del total en Europa, con 138 000 fallecimientos. Las tasas de mortalidad más altas se observan en los países de la península balcánica (Montenegro y Serbia y Croacia) y en parte de Europa del Este, incluyendo Moldavia y Hungría. Las tasas de mortalidad más bajas se observan en el sur de Europa (por ejemplo, en España y Portugal) y en Noruega y Finlandia (2).

En Estados Unidos (EE.UU.) se estima que en 2019 se diagnosticarán 268 600 nuevos casos de cáncer de mama invasivo, con un número de fallecimientos de aproximadamente 41 760 (3,4).

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

La octava edición del sistema TNM para la estadificación del cáncer de la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) y el Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) se adoptó globalmente el 1 de enero de 2018 (5,6).

Con respecto a la estadificación del tumor primario, la enfermedad T1 se subcategoriza como T1mi (tamaño del tumor ≤ 1 mm), T1a (> 1 mm, pero ≤ 5 mm), T1b (> 5 mm, pero ≤ 10 mm) y T1c (> 10 mm, pero ≤ 20 mm). T2 se refiere al tamaño del tumor de más de 20 mm, pero ≤ 50 mm. T3 se refiere a los tumores de más de 50 mm. La enfermedad T4 se subcategoriza como T4a (invasión de la pared torácica), T4b (cambios macroscópicos en la piel que incluyen ulceración o nódulos cutáneos satélites o edema) y T4d (carcinoma inflamatorio).

Para la estadificación clínica regional son importantes los ganglios linfáticos axilares y no axilares (mamarios internos y supraclaviculares). Los ganglios linfáticos axilares se dividen en relación con el músculo pectoral menor: el nivel I se refiere a los ganglios linfáticos situados en la parte lateral de su borde externo; el nivel II, a los situados entre los bordes lateral y medial, incluidos los ganglios linfáticos interpectores, y el nivel III, a los situados en la parte medial del borde del músculo pectoral menor e inferior a la clavícula.

La estadificación cN0 se refiere a la ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales. La categoría cN1 (metástasis en los ganglios axilares ipsilaterales de nivel I o de nivel II) incluye cN1mi (micrometástasis). La categoría de enfermedad cN2 incluye cN2a (metástasis a los ganglios axilares ipsilaterales de nivel I o de nivel II fijos) y cN2b (metástasis a los ganglios mamaros internos ipsilaterales sin metástasis axilares). La enfermedad de categoría cN3 se subdivide en cN3a (metástasis a los ganglios axilares ipsilaterales de nivel III con o sin metástasis axilares de nivel I o nivel II), cN3b (metástasis a los ganglios mamaros internos ipsilaterales con metástasis axilares de nivel I o nivel II) y cN3c (metástasis a los ganglios supraclaviculares ipsilaterales). Las metástasis a los ganglios supraclaviculares ipsilaterales ya no se consideran enfermedad de estadio IV en la octava edición. En cambio, las metástasis a otros grupos de ganglios linfáticos, como los ganglios linfáticos cervicales, los ganglios linfáticos mamaros internos contralaterales o los ganglios linfáticos axilares contralaterales, se consideran metástasis a distancia.

Con respecto a la cantidad de metástasis en los ganglios linfáticos, la presencia de cualquier metástasis macroscópica indica enfermedad en estadio II, como mínimo. La enfermedad N1 se refiere a 1-3 metástasis ganglionares en el nivel I o el nivel II de la axila, mientras que la enfermedad N2a implica 4-9 ganglios en los mismos niveles. La enfermedad N3 implica 10 o más ganglios e indica un mínimo de enfermedad en estadio IIIC.

Respecto a las metástasis a distancia, la clasificación TNM reconoce la categoría M0, que se asocia con la ausencia de pruebas clínicas o de imagen de metástasis a distancia, y la enfermedad M1 basada en metástasis a distancia evidenciadas por hallazgos clínicos o de imagen. En esta última categoría se incluyen las metástasis en los mencionados ganglios linfáticos mamaros internos y axilares, así como en los ganglios linfáticos cervicales. Las cuatro localizaciones más comunes de las metástasis a distancia son los hueso, el pulmón, el cerebro y el hígado. Una subcategoría de M0 se refiere al cM0(i+), en el que se han detectado células o depósitos tumorales $\leq 0,2$ mm en la sangre circulante, la médula ósea u otro tejido ganglionar no regional, pero sin evidencia clínica o de imagen de metástasis a distancia (7-9).

DRENAJE LINFÁTICO DE LA MAMA

El drenaje linfático mamario es multidireccional (Fig. 1). El drenaje hacia la axila es la principal vía linfática. Sin embargo, también puede observarse el drenaje hacia otros grupos linfáticos, como el mamario interno, el interpectoral, el periclavicular y el paramamario.

Existen tres niveles de ganglios linfáticos axilares (también conocidos como niveles de Berg) que se definen por su relación anatómica con el músculo pectoral menor. El nivel I se refiere a los grupos ganglionares mamario externo, axilar lateral, subescapular y axilar.

Los ganglios linfáticos del nivel II reciben el drenaje directamente de la mama, pero también de los vasos aferentes de los ganglios del nivel I. La mayoría de los grupos ganglionares mediales de la axila corresponden al nivel III y drenan de los otros grupos axilares, pero también se fusionan con los vasos linfáticos del grupo subclavicular y del tronco subclavio. Algunos vasos linfáticos retromamarios pueden penetrar en el músculo pectoral mayor y viajar a lo largo del vaso torácico acromial, drenando directamente al nivel III. Este nivel

también puede recibir el drenaje de las partes superior y medial de la mama. Los ganglios linfáticos interpectoriales situados entre los músculos pectorales también se conocen como ganglios de Rotter.

Con respecto a la cadena mamaria interna, estos ganglios linfáticos, en particular los situados en los espacios intercostales primero y quinto, drenan las partes posterocentral y posteromedial de la mama. La mayoría de los ganglios linfáticos mamarios internos se localizan en el tercer espacio intercostal, luego en el segundo y en el cuarto (10,11).

GANGLIO CENTINELA

Dada su escasa morbilidad y su gran precisión para identificar las metástasis en los ganglios axilares, el procedimiento de la biopsia selectiva del GC (BSGC) ha ido sustituyendo gradualmente a la linfadenectomía axilar en la estadificación de la axila en pacientes con cáncer de mama precoz (12).

En el cáncer de mama, las primeras aplicaciones del procedimiento se basaron en el uso de colorantes,

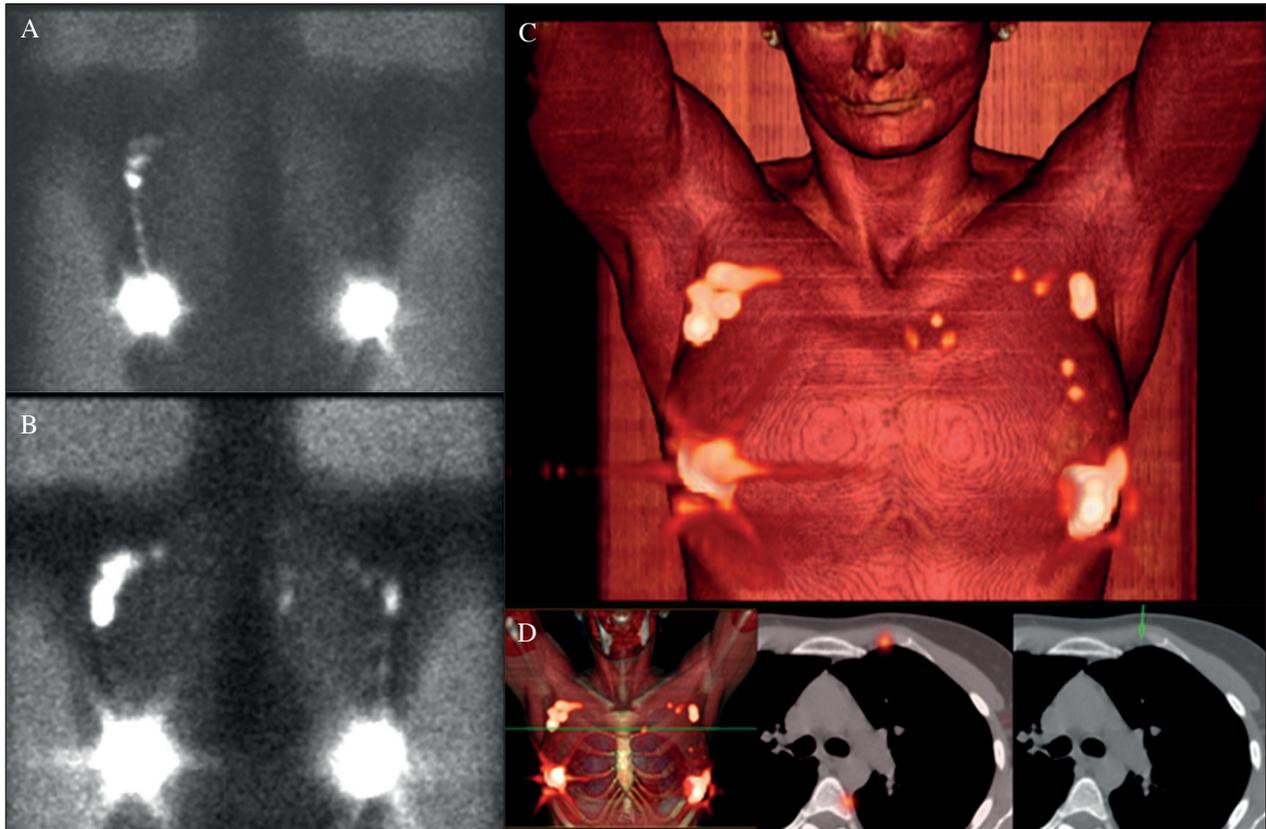


Fig. 1. Ejemplo de drenaje multidireccional del cáncer de mama. Paciente con neoplasia bilateral. A. La imagen planar precoz muestra canal linfático hacia región axilar en mama derecha. B. La imagen planar tardía presenta drenaje bilateral y aparición de captación parasternal izquierda. C. Representación volumétrica del drenaje. D. Reconstrucción SPECT/CT con imágenes fusionadas mostrando la captación en cadena mamaria interna izquierda.

pero ya en 1993 se incorporaron los coloides marcados con isótopos radioactivos para la detección intraoperatoria radioguiada mediante una sonda gamma. Posteriormente, la linfogammagrafía se añadió al procedimiento de la BSGC por su potencial para mostrar los patrones de drenaje de los cánceres de mama individuales y para generar hojas de ruta útiles para guiar al cirujano en la BSGC. La indicación para la BSGC se estableció para los tumores T1 o T2 sin evidencia clínica de metástasis en los ganglios linfáticos axilares y durante más de veinte años estas pacientes han constituido la fuente principal de evaluación clínica y seguimiento a largo plazo en la mayoría de estudios clínicos.

El rendimiento clínico de la BSGC, utilizando radiotrazadores para estas indicaciones, se valoró en un metaanálisis de 88 estudios, que mostró una tasa de identificación del GC del 94 % (aumentando desde el 88 % en el periodo 1992-2000 hasta el 97 % en el periodo 2007-2012), mientras que la tasa de falsos negativos fue del 2,2 % en todo el periodo. Esta experiencia de casi 30 años ha consolidado el papel de los radiocoloides para guiar la BSGC como técnica de elección y procedimiento estándar (13) (Fig. 2).

Con el tiempo se han incluido otras indicaciones a la BSGC. Así, puede realizarse en pacientes con cáncer de mama operable en las siguientes circunstancias: tumores multicéntricos (fuerza de la recomendación: moderada), carcinoma ductal *in situ* (CDIS) cuando va a realizarse una mastectomía (fuerza de la recomendación: débil), cirugía previa de mama o axilar (fuerza de la recomendación: fuerte) y terapia sistémica neoadyuvante preoperatoria (fuerza de la recomendación: moderada).

La BSGC sigue siendo controvertida para el cáncer de mama invasivo de gran tamaño o localmente avanzado (tumores cT3 o cT4), el cáncer de mama inflamatorio y el CDIS cuando se planifica una cirugía para conservar la mama. Según datos más recientes, puede omitirse en esta última categoría.

La evaluación de estudios recientes de pacientes con cáncer de mama primario invasivo T1 o T2 y GC positivo ha mostrado un control axilar con la radioterapia locorregional comparable a la linfadenectomía axilar. Otros ensayos prospectivos han revelado que la supervivencia global a los 10 años de las pacientes tratadas solo con biopsia de GC no es inferior a las tratadas con linfadenectomía completa (14).

En los últimos años, la introducción del tratamiento sistémico neoadyuvante (TSNA) en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial se ha convertido en un estándar de atención que facilita la aplicación de la cirugía de desescalada tanto en pacientes sin infiltración de los ganglios linfáticos axilares como en pacientes con enfermedad ganglionar positiva de baja carga. En la enfermedad axilar clínicamente negativa, la BSGC pos-TSNA es cada vez más precisa. En los ganglios linfáticos axilares clínicamente positivos, el procedimiento

de GC es menos preciso, lo que justifica su combinación con el marcado de los ganglios linfáticos axilares infiltrados de inicio para volver a determinar con precisión la axila después de la TSNA.

Además, el tratamiento de la axila ha evolucionado hacia un manejo axilar más adaptado, basado en la carga tumoral axilar. La no inferioridad en la supervivencia encontrada para las pacientes con GC negativos o con micrometástasis ha llevado al consenso de realizar la biopsia del GC solo como el tratamiento estándar en estas pacientes. En cambio, en las pacientes con macrometástasis limitadas (uno o dos GC positivos) todavía no hay consenso, aunque, debido a las dudas que surgieron sobre la necesidad de la linfadenectomía axilar para estas pacientes, hay una tendencia a preservar la axila (15).

En estudios recientes se ha observado que los pacientes con GC en cadena mamaria metastásicos tienen una peor supervivencia debido a las metástasis a distancia, con una mayor incidencia asociada a los tumores de más de 1,5 cm. Por lo tanto, puede considerarse la extirpación quirúrgica de los GC mamarios internos, si es técnicamente posible, en pacientes menores de 70 años con tumores de más de 1,5 cm. Este enfoque, que puede afectar al manejo clínico en lo que respecta no solo al tratamiento locorregional, sino también a la terapia sistémica, revaloriza la linfogammagrafía mediante inyecciones de radiotrazador relacionadas con el tumor, que es la única modalidad capaz de mostrar el drenaje parasternal (16).

ADMINISTRACIÓN DEL RADIOTRAZADOR PARA BSGC

A pesar de que la BSGC en cáncer de mama se utiliza desde hace casi 30 años, no existe un consenso sobre la técnica de inyección óptima. Los primeros estudios de validación se referían a las inyecciones profundas relacionadas con el tumor (intratumorales o peritumorales).

La administración peritumoral para la linfogammagrafía mamaria se introdujo en el periodo inicial de BSGC mediante cuatro inyecciones de pequeño volumen alrededor del tumor y se convirtió en una de las técnicas más utilizadas para combinar el mapa linfático preoperatorio y la detección intraoperatoria del GC. La administración intratumoral se basa en una única inyección de pequeño volumen y es probablemente la técnica con mayor reproducibilidad.

Las inyecciones profundas pueden realizarse guiadas por la palpación o la ecografía cuando los tumores no son palpables. Para esta última categoría, la administración intratumoral única guiada por ecografía o estereotaxia puede facilitar la combinación de la BSGC con la localización de la lesión oculta (SNOLL) en la misma sesión (cuando se utiliza un radiocoloide adecuado tanto para la retención en el tumor como para la migración a los ganglios linfáticos).

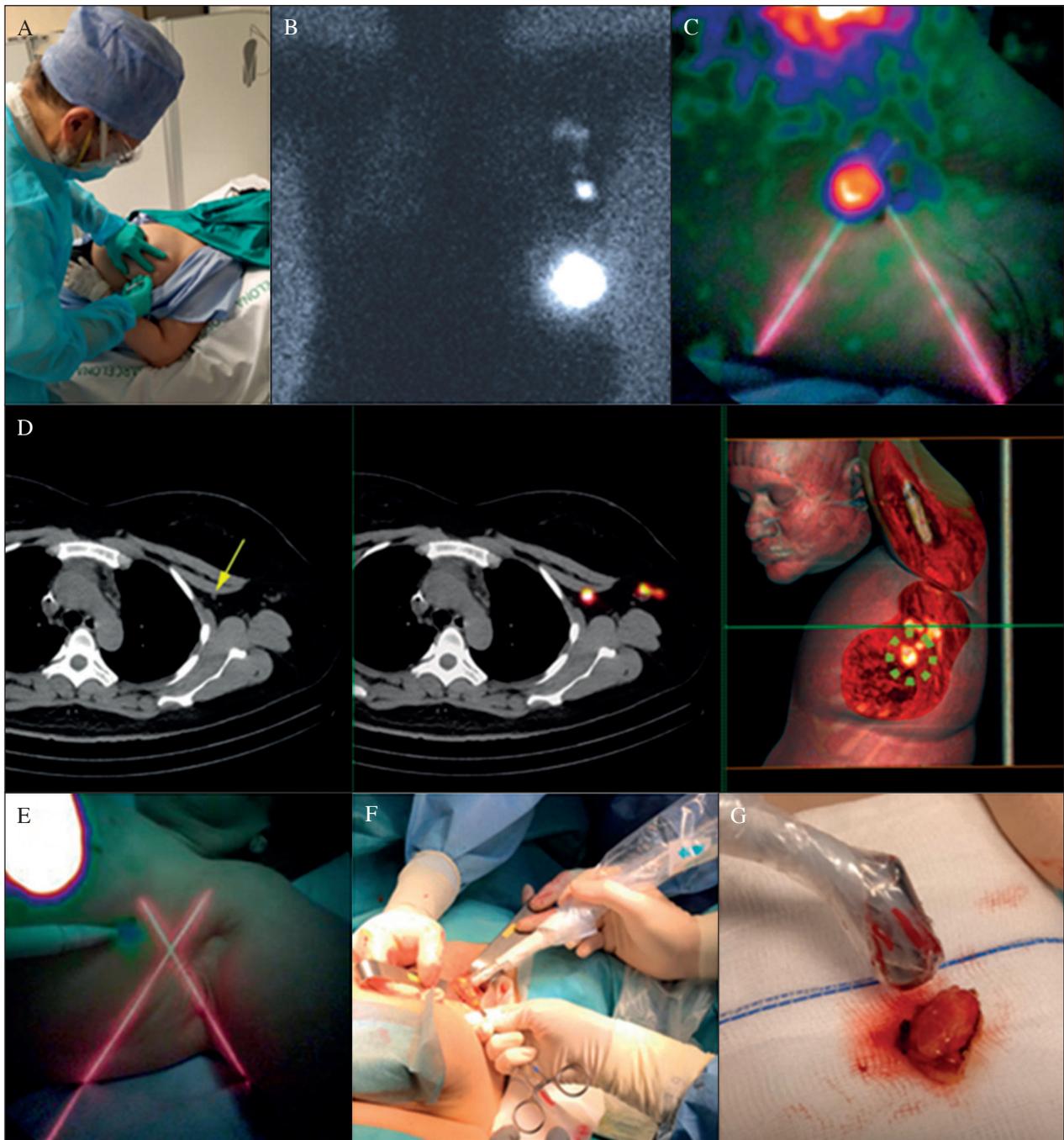


Fig. 2. Proceso de la biopsia selectiva del ganglio centinela. A. Administración del radiotrazador. B y C. Imágenes linfogamagrafías prequirúrgicas con gammacámara y gammacámara portátil, respectivamente. D. Imágenes fusionadas SPECT/CT y reconstrucción volumétrica. E. Marcaje cutáneo de la localización del ganglio Centinela. F. Detección intraoperatoria con sonda gamma. G. Comprobación ex vivo.

Por otra parte, la administración superficial del radiocoloide incluye técnicas de inyección intradérmica, subcutánea, subareolar y periareolar. Estas técnicas son independientes de la naturaleza palpable o no palpable del tumor y han ganado en popularidad en los últimos años debido principalmente a su alta practicabilidad con un mínimo de entrenamiento y a la alta detección

de GC en la axila (mayor riqueza de linfáticos en la piel) (17) (Fig. 3).

Diversos metaanálisis no han encontrado diferencias significativas entre las inyecciones profundas y superficiales de radiotrazadores para la identificación del GC axilar. Por el contrario, la tasa de identificación del GC extraaxilar (mamaria interna, intramamario, supraclavicular, etc.)

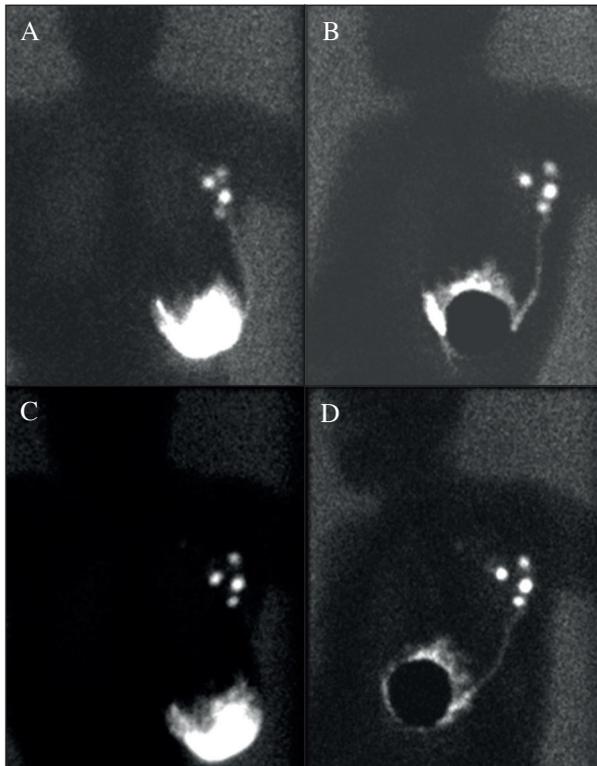


Fig. 3. Administración de radiotrazador por vía superficial (subareolar e intradérmica) con imágenes precoces (30 min p.i.) y tardías (2 h p. i.), anterior (A y C) y oblicua anterior izquierda (B y D), respectivamente. En las oblicuas se observa nítidamente un canal linfático desde la zona de la inyección (tumor) hasta el área de drenaje axilar, con aparición de hasta 4 ganglios linfáticos. La vía superficial presenta un mayor drenaje a la axila y también mayor número de ganglios visualizados.

es significativamente mayor cuando se utiliza la inyección profunda en lugar de la superficial.

Los conocimientos recientes respaldan el planteamiento de que la elección de un enfoque de inyección óptimo dependerá de las indicaciones clínicas específicas. Las inyecciones superficiales pueden ser adecuadas para pacientes con bajo riesgo de metástasis en el GC, como los tumores pequeños o localizados superficialmente en el cuadrante lateral superior de la mama, en los que el objetivo es evitar una linfadenectomía axilar innecesaria. En las pacientes de alto riesgo con tumores grandes o multifocales, o con tumores localizados en profundidad o mediocaudalmente en la mama, en los que se desea una estadificación precisa que incluya GC extraaxilares, una técnica de inyección profunda parece ser más apropiada. Se observa entre un 15 y un 30 % de drenaje a la cadena mamaria interna tras la administración del trazador relacionado con el tumor. En cambio, cuando se realiza una inyección subareolar u otra administración superficial del trazador, el drenaje no axilar es insignificante (18).

En los últimos años se recomienda cada vez más un enfoque de administración de trazadores que combine inyecciones profundas y superficiales para facilitar tanto la detección de GC como la disminución de los resultados falsos negativos. Una inyección de radiotrazador en tres sitios se asocia con una tasa de visualización del GC del 98 % (19).

LINFOGAMMAGRAFÍA PREOPERATORIA Y SPECT/TC

El protocolo habitual para el estudio linfogammagráfico preoperatorio consiste, básicamente, en la realización de imágenes planares en una gammacámara de campo de visión amplio (LFOV) adquiridas 20-30 minutos (imagen precoz) después de la administración del radiotrazador con el fin de representar el patrón de todas las áreas linfáticas de drenaje en una sola imagen. Se recomienda adquirir imágenes diferidas entre 2 y 4 horas después de la inyección del radiocoloide. En cada momento de adquisición deben realizarse como mínimo dos, y preferiblemente tres, imágenes de cinco minutos: anterior, lateral y oblicua anterior de 45°. Las imágenes anteriores se adquieren con el paciente en bipedestación o decúbito supino, con el brazo extendido perpendicular al cuerpo. Las imágenes laterales se adquieren en la misma posición, con el brazo del lado afectado en extensión. Alternativamente, para las vistas laterales puede girarse al paciente 90° tumbado sobre el lado contralateral para facilitar la colocación de la cámara en el lado afectado. También es posible la rotación a una posición de decúbito prono (posición de “pecho colgante”), con la cámara gamma colocada verticalmente del lado afectado para aumentar la distancia entre la inyección y los GC. Para las imágenes oblicuas anteriores de 45° es preferible que el paciente rote de decúbito supino 45° con el brazo colocado por encima de la cabeza. Las imágenes de transmisión adquiridas simultáneamente utilizando una fuente de ^{57}Co o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ colocada detrás o bajo el tronco de la paciente, frente al detector de la cámara, ayudan a delinear el contorno de la mama y las zonas axilares.

Basándose en los hallazgos de la linfogammagrafía, la posición exacta del GC se marca con tinta indeleble en la piel con la ayuda de una fuente puntual radiactiva y de imágenes de la cámara gamma en tiempo real. El proceso de marcado debe realizarse con el brazo en abducción de unos 90°, aproximadamente la misma posición del paciente durante la cirugía. El marcado de la piel también puede ser asistido por la sonda gamma (20).

La no visualización del GC en la linfogammagrafía o durante su localización quirúrgica se ha asociado a factores como la edad (≥ 70 años), el índice de masa corporal ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) y los tumores no palpables. En pacientes sin visualización del GC, la reinyección de radiocoloides aumenta la visualización. También la combinación de inyecciones profundas y superficiales simultáneamente puede evitar la no visualización (21).

Los criterios principales para la identificación del GC están determinados por la visualización de los conductos linfáticos, el tiempo de aparición, la zona de drenaje del ganglio linfático y la intensidad de su captación. En la linfogramagrafía mamaria, ya sea por inyección superficial o profunda del trazador, el drenaje axilar es el patrón más frecuente (17).

Cuando se produce el drenaje a la cadena mamaria interna, el 87 % de los GC se encuentran en el segundo, el tercero y el cuarto espacio intercostal. Además del drenaje a la zona praesternal, también pueden encontrarse GC en localizaciones intramamarias, interpectorales, periclaviculares y paramamarias (11,14,16).

Cuando la mama ha sido tratada (cirugía, tratamiento sistémico adyuvante, radioterapia) hay menos drenaje

axilar ipsilateral (70 %) y una mayor incidencia de drenaje linfático aberrante, con un total de 51 % de drenaje fuera de la axila ipsilateral. Esto incluye la cadena mamaria interna (31 %), interpectoral (7 %), intramamaria (6 %), periclavicular (3,5 %) y la axila contralateral (3,5 %) (17,22).

Por otra parte, la integración de un componente rápido de TC de alta gama en las modernas gammacámaras de doble cabezal, la SPECT/TC, puede adquirirse en la misma sesión que la linfogramagrafía planar. La SPECT/TC representa los GC en un entorno anatómico con la posibilidad de indicar con precisión su ubicación en relación con los músculos pectorales, los vasos sanguíneos, los grupos de ganglios linfáticos, los niveles axilares quirúrgicos y los espacios intercostales (Fig. 4).

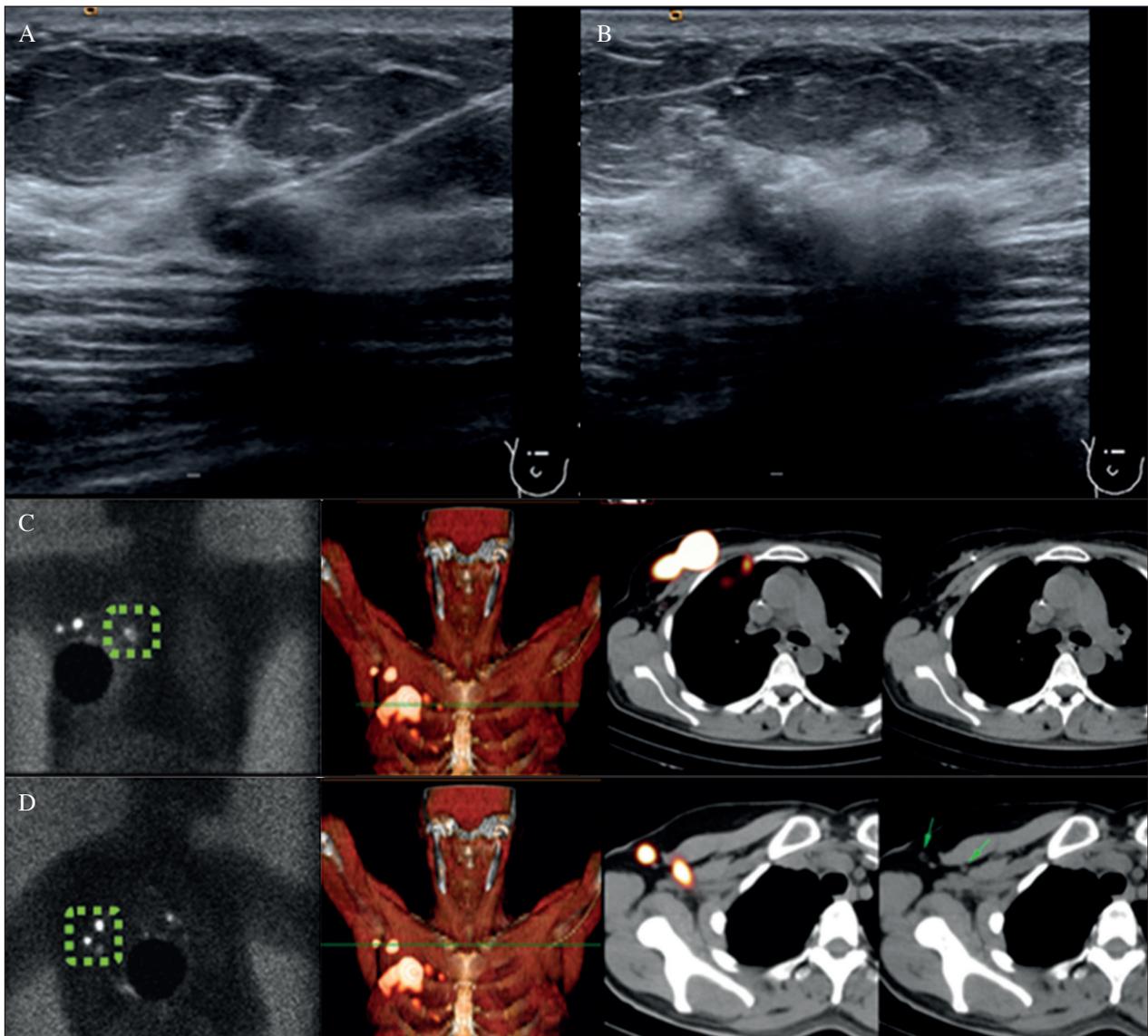


Fig. 4. Inyección intratumoral y ganglio centinela (SNOLL) y utilidad de la SPECT/CT. A y B. Inyección de radiotrazador en lesión no palpable de mama derecha mediante guía ecográfica. C y D. Visualización de drenaje en cadena mamaria interna y axila (círculos punteados verdes) y visualización con imágenes SPECT/CT y volumétricas de dicho drenaje a partir de SEPCT/CT.

Las imágenes de fusión SPECT/TC pueden visualizarse en relación con el componente de TC tras la reconstrucción múltiple y el uso de líneas de referencia cruzadas permite la navegación entre las vistas axial, coronal y sagital. En las imágenes fusionadas, la información anatómica de la TC se muestra como fondo utilizando una escala de grises, mientras que la SPECT sirve como imagen de primer plano mostrando la captación del GC con una escala de colores.

Por su mayor resolución espacial, la SPECT/TC detecta más GC que las imágenes planares y también cambia la información relativa al territorio de drenaje en casi el 20 % de las pacientes.

Las indicaciones de la SPECT/TC para el GC en el cáncer de mama pueden resumirse en aquellos casos en lo que es necesario:

- Visualizar GC en caso de no visualización en imágenes planares.
- Identificar GC en casos con imágenes planares no concluyentes; por ejemplo, GC localizado cerca del sitio de inyección, sospecha de contaminación de la piel y localización de GC en sitios axilares y no axilares poco comunes.
- Para localizar GC en pacientes con recaída de cáncer ipsilateral después del tratamiento con cirugía de mama o radioterapia en el pasado. Para este grupo, la SPECT/TC es obligatoria debido a la mayor visualización del GC y a la falta de coincidencia de territorio del 60 % entre las imágenes planares y la SPECT/TC (23,24).

DETECCIÓN INTRAOPERATORIA DEL GC

El dispositivo más utilizado es la sonda detectora de rayos gamma, que permite contar la radiactividad en el campo quirúrgico proporcionando una lectura numérica y señales audibles proporcionales a la tasa de recuento. Las sondas gamma disponibles en el mercado pueden dividirse en sondas de centelleo y sondas de semiconductor. Independientemente del tipo, la ventana de energía para la detección/conteo se establece en el pico de 140 keV del ^{99m}Tc. Las sondas deben combinar una sensibilidad adecuada para detectar los GC escasamente activos (por ejemplo, debido a una baja captación nodal o por la atenuación de los tejidos blandos) con una capacidad para discriminar la actividad dentro de un GC, lo que requiere una sonda bien colimada.

Las sondas gamma son cilíndricas, con un diámetro que varía de 9 a 18 mm. Algunos modelos están ligeramente acodados para facilitar la manipulación en el campo quirúrgico. En el quirófano, la marca en la piel indicada por el médico nuclear durante la obtención de imágenes con la gammacámara la utiliza el cirujano para orientarse en la incisión, que se realiza, habitualmente, en el lugar con mayor tasa de conteo con la ayuda

de una sonda gamma. Posteriormente, la sonda gamma se introduce a través de la incisión de la piel para localizar el GC, el cual, generalmente, se identifica fácilmente por las señales acústicas emitidas. La localización puede combinarse con el uso de un colorante azul o de un trazador con fluorescencia inyectado 10-20 minutos antes del inicio de la cirugía o incluso con trazadores híbridos (25). Después de la extirpación del GC se controla el campo operatorio para detectar la actividad residual con la sonda gamma.

En caso de GC extraaxilares, el uso adicional de una gammacámara portátil puede mejorar la fiabilidad del procedimiento de GC al proporcionar imágenes de alta resolución. Estos dispositivos también son útiles en los casos con drenaje axilar en las proximidades del lugar de la inyección.

Existen dispositivos más sofisticados basados en la detección gamma que han incorporado la tecnología *freehand* SPECT para la obtención de imágenes tridimensionales de la distribución del radiotrazador en los GC axilares y la posibilidad, incluso, de navegación intraoperatoria (14,26).

ROLL: LOCALIZACIÓN RADIOGUIADA DE LESIONES OCULTAS

La administración intralesional de un trazador que permita localizar lesiones mamarias primarias no palpables y extirparlas es una aplicación conocida como ROLL (*Radioguided Occult Lesion Localization*).

La primera validación clínica de ROLL se basó en una inyección intralesional directa de macroagregados de albúmina (MAA) marcados con ^{99m}Tc en lesiones mamarias no palpables guiadas por ecografía o mamografía estereotáxica. Los ^{99m}Tc-MAA con un tamaño de partícula de 10-150 μ m se retienen en el tumor sin migración desde el lugar de la inyección.

ROLL puede realizarse el mismo día o al día siguiente de la administración del trazador. Para conseguir una distribución concentrada del trazador en el tumor, el radiotrazador debe inyectarse lo más centrado posible en la lesión. En el quirófano, la incisión de la piel es guiada por una sonda gamma después de buscar el lugar con la mayor actividad. Durante la escisión, la sonda gamma se introduce a través de una pequeña incisión. El recuento en tiempo real intraoperatorio de la sonda gamma permite al cirujano localizar fácilmente el depósito focal de ^{99m}Tc-MAA, lo que facilita la exéresis de la lesión.

Tras la extirpación de la lesión, debe comprobarse su actividad y la residual en el campo quirúrgico para evitar la posibilidad de omitir algún tejido tumoral remanente.

La técnica ROLL, en comparación con otras técnicas de localización, como el arpón, permite centrar mejor la lesión dentro de la muestra y reducir la cantidad de tejido sano que hay que extirpar (27,28).

Desde hace unos años la técnica ROLL está utilizándose en la cirugía conservadora de la mama combinando la tumorectomía y la BSGC mediante una inyección única de trazador intralesional. Este enfoque se conoce como SNOLL y se basa en el uso de radiocoloides con capacidad de migrar a los ganglios linfáticos regionales para la identificación del GC, pero con suficiente retención en el lugar de la inyección para facilitar la resección del tumor primario (14,29).

RSL: LOCALIZACIÓN RADIOGUIADA CON SEMILLAS RADIOACTIVAS

La localización radioguiada de semillas (RSL) se introdujo hace unos años para guiar la escisión de lesiones mamarias. La RSL utiliza semillas de ^{125}I . Parece ser comparable a la ROLL en cuanto a los resultados y se basa en el uso de dispositivos de sonda gamma similares en el quirófano. Las semillas de ^{125}I ($< 8\text{M}$ bq) son esencialmente las mismas que se utilizan para la braquiterapia del cáncer de próstata, es decir, una cápsula de titanio de 4,5-0,8 mm que contiene un cilindro de cerámica enriquecido con ^{125}I -yodo que tiene un largo tiempo de decaimiento (una vida media de 59,4 días) y emite fotones de baja energía (27 keV).

La semilla radiactiva se coloca, bajo guía mamográfica o ultrasonográfica, en el centro de la lesión mamaria utilizando una aguja de 18 G. Tras la colocación satisfactoria, la localización exacta se confirma mediante mamografía.

No se han notificado diferencias significativas en cuanto al peso de la muestra, las tasas de reintervención y la supervivencia sin recidiva local a cinco años en el cáncer de mama impalpable entre la RSL y el ROLL (30).

Con respecto al cáncer de mama localmente avanzado que recibe quimioterapia neoadyuvante, la RSL también es comparable con la ROLL, pero con más ventajas prácticas. Debido a la larga vida media del ^{125}I , la implantación de semillas para guiar la escisión del tumor residual puede realizarse antes de la quimioterapia sin necesidad de inyectar un trazador adicional, como es necesario para el ROLL, después de completar el tratamiento neoadyuvante.

Durante la intervención quirúrgica, la escisión de la lesión se realiza con una sonda gamma manual. Tras las mediciones transcutáneas con esta sonda gamma, se determina el lugar de máxima actividad y se marca su ubicación en la piel para guiar la incisión por parte del cirujano. A continuación, se procede a la escisión del tumor que contiene la semilla radiactiva. La escisión correcta se confirma mediante mediciones que indican la ausencia de señales de ^{125}I en los bordes quirúrgicos y el campo operatorio, acompañadas de un recuento positivo en la muestra extirpada (14,31).

MARI Y TAD. LA BIOPSIA DIRIGIDA DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

El procedimiento llamado MARI (marcado de ganglios linfáticos axilares con semillas de ^{125}I) se basa en la implantación de semillas de ^{125}I en los ganglios linfáticos metastásicos axilares antes de la quimioterapia neoadyuvante. Antes de la inserción de las semillas es necesario realizar una biopsia por aspiración con aguja fina para determinar el ganglio linfático previsto. Por lo general, se selecciona un solo ganglio linfático (normalmente el más grande) para la biopsia y la inserción de la semilla, aunque en los casos de enfermedad ganglionar múltiple pueden seleccionarse más ganglios linfáticos. El procedimiento suele combinarse con el marcaje del tumor primario (RSL) (32) (Fig. 5).

Tras la finalización de la quimioterapia neoadyuvante, la extirpación del ganglio linfático marcado se lleva a cabo, en la mayoría de los casos, en la misma sesión en la que se realiza la RSL de la lesión primaria. Con la sonda gamma se determina el punto de mayor actividad sobre la superficie de la axila y posteriormente se marca en la piel con tinta. La escisión del ganglio marcado se realiza con ayuda de la sonda gamma y, tras su extracción, se comprueba la ausencia de radiación en la axila.

La técnica MARI es capaz de alcanzar una tasa de identificación de ganglios linfáticos del 97 % con una tasa de falsos negativos aceptable (7 %) en la predicción de respuesta completa en la axila afectada. No se observa ninguna pérdida relevante de señal de ^{125}I durante 17-18 semanas. La alta tasa de éxito de MARI se basa en la detección de las señales radiactivas con la sonda gamma. Esta es una ventaja técnica importante en comparación con el uso de clips perdidos, que solo pueden retirarse guiándose por radiografía, ecografía o tomografía computarizada (33).

El procedimiento MARI, junto con la BSGC, se conoce como “disección axilar dirigida” (TAD). Cuando se realiza la TAD la tasa de falsos negativos tiende a ser menor (2-4 %) (34).

Aunque la MARI y la TAD parecen tener resultados satisfactorios, no hay consenso en cuanto al número de ganglios linfáticos que deben marcarse en pacientes con más de un ganglio linfático sospechoso en las imágenes (ecografía, ^{18}F -FDG PET/CT). El marcado de un solo ganglio tiene como ventajas un menor coste, posiblemente menos morbilidad en el brazo (se extirpan menos ganglios) y un procedimiento de marcado más sencillo. El marcaje de todos los ganglios sospechosos se asocia potencialmente a menores tasas de falsos negativos, pero puede conllevar mayores costes, mayor probabilidad de que no se extirpe uno de los ganglios marcados, más morbilidad del brazo y un procedimiento de marcaje complicado.

La aplicación de una estrategia combinada mediante el uso de PET/CT con ^{18}F FDG y la técnica MARI

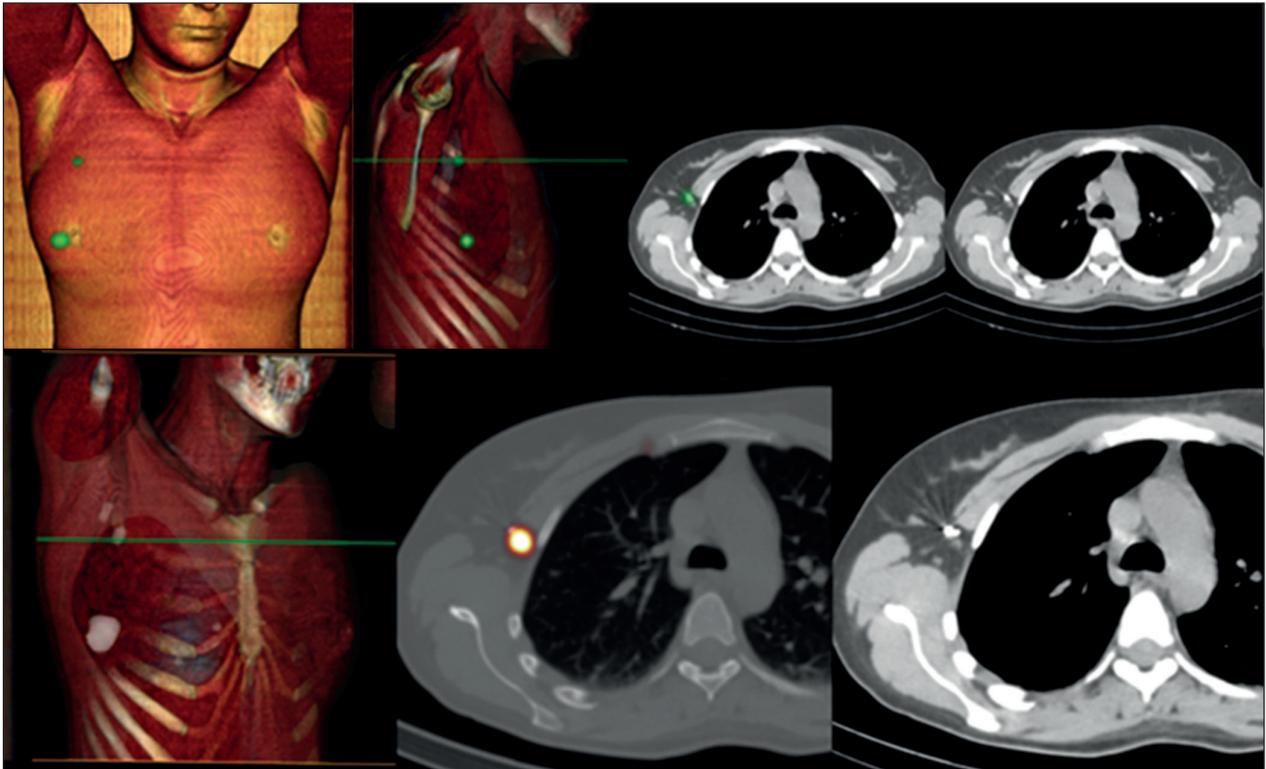


Fig. 5. Utilización de semillas de ^{125}I para el marcaje de lesiones mamarias y del ganglio axilar (N1) (puntos verdes en imágenes superiores). Técnica TAD (con utilización de ganglio centinela), que coincide con el ganglio axilar marcado con semilla. Imágenes inferiores.

permite estratificar el riesgo y adaptar el tratamiento de la axila para conseguir la desescalada terapéutica y evitar linfadenectomías innecesarias.

En las pacientes con 1-3 ganglios linfáticos ávidos de ^{18}F FDG y respuesta completa MARI, no se propone ningún tratamiento posterior, mientras que en las pacientes con enfermedad residual se aplica radioterapia de la axila. Por otro lado, las pacientes con más de 4 ganglios linfáticos captantes de ^{18}F FDG y MARI asociado a respuesta completa son candidatas a radioterapia de la axila, mientras que para las pacientes con enfermedad residual asociada a MARI se propone tanto la disección de los ganglios linfáticos axilares como la radioterapia.

La aplicación de este algoritmo dio lugar a una reducción del 82 % en la disección de los ganglios linfáticos axilares con una baja tasa de recurrencia en el seguimiento (35).

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:
Sergi Vidal-Sicart
Servicio de Medicina Nuclear
Centre de Diagnòstic per la Imatge (CDI)
Hospital Clínic
C/ Villarroel, 170
08036 Barcelona
e-mail: svidal@clinic.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;103:356-87.
3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc; 2019.
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33.
5. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (editors.). TNM classification of malignant tumours. Eighth edition. Hoboken (New Jersey, USA): Wiley Blackwell; 2017.
6. Amin MB, Greene FL, Byrd DR, et al. (editors.) AJCC cancer staging manual, 8 edition. New York (USA): Springer International Publishing; 2017.
7. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:1194-220.
8. Chung HL, Le-Petross HT, Leung JWT. Imaging updates to breast cancer lymph node management. *RadioGraphics* 2021;41:1283-99.
9. Kalli S, Semine A, Cohen S, et al. American Joint Committee on cancer's staging system for breast cancer, eighth edition: what the radiologist needs to know. *RadioGraphics* 2018;38:1921-33.
10. Clough KB, Nasr R, Nos C, Vieira C, Inguenault C, Pulet B. New anatomical classification of the axilla with implications for sentinel node biopsy. *Br J Surg* 2010;97:1659-65.
11. Uren RF, Howman-Giles R, Chung DKV, Spillane AJ, Noushi F, Gillet D, et al. SPECT/CT scans allow precise anatomical

- location of sentinel lymph nodes in breast cancer and re-define lymphatic drainage from the breast to the axilla. *Breast* 2012;21:480-6.
12. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guide update. *J Clin Oncol* 2017;35:561-4.
 13. Niebling MG, Pleijhuis RG, Bastiaannet E, Brouwers AH, van Dam GM, Hoekstra HJ. A systematic review and meta-analyses of sentinel lymph node identification in breast cancer and melanoma, a plea for tracer imaging. *Eur J Surg* 2016;42:466-73.
 14. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Páez D, Pellet O, Enrique EL, Mikhail-Lette M, et al. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. *Semin Nucl Med* 2022;52:551-60.
 15. Ruano Pérez R, Rebollo Aguirre AC, García-Talavera San Miguel P, Díaz Expósito R, Vidal-Sicart S, Cordero García JM, et al; Grupo de Trabajo de Cirugía Radioguiada de la SEMNIM. Review of the role of the sentinel node biopsy in neoadjuvant chemotherapy in women with breast cancer and negative or positive axillary node at diagnosis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2018;37:63-70.
 16. Van Loevezijn AA, Bartels SAL, van Duijnhoven FH, Heemsbergen WD, Bosma SJ, Elkhuizen PHM, et al. Internal Mammary Chain Sentinel Nodes in Early-Stage Breast Cancer Patients: Toward Selective Removal. *Ann. Surg. Oncol* 2019;26:945-53.
 17. Pereira Arias-Bouda LM, Vidal-Sicart S, Valdés Olmos RA. Preoperative and intraoperative lymphatic mapping for radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. In: Mariani G, Vidal-Sicart S, Valdés Olmos RA (editors). *Atlas of Lymphoscintigraphy and Sentinel Node Mapping*. Milan: Springer, Italy; 2020. p. 185-217.
 18. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJTh, Kroon BBR. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004;239:232-7.
 19. Freebody J, Fernando S, Rossleigh MA. Triple-site radiotracer application in breast lymphoscintigraphy and sentinel node discordance. *World J Nucl Med* 2019;18:127-31.
 20. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1932-47.
 21. Chahid Y, Qiu X, van de Garde EMW, Verberne HJ, Booij J. Risk factors for nonvisualization of the sentinel lymph node on lymphoscintigraphy in breast cancer patients. *EJNMI Res* 2021;11:54.
 22. Raghoo R, Pereira Arias-Bouda LM, Valdés Olmos RA. Unexpected Lymphatic Drainage of the Treated Breast. *Clin Nucl Med* 2019;44:732-4.
 23. Jiménez-Hefferman A, Ellman A, Sado H, Huic D, Bal C, Parameswaran R, et al. Results of a prospective multicenter International Atomic Energy Agency sentinel node trial on the value of SPECT/CT over planar imaging in various malignancies. *J Nucl Med* 2015;56:1338-44.
 24. Borrelli P, Donswijk ML, Stokkel MP, Teixeira SC, van Tinteren, Rutgers EJTh, et al. Contribution of SPECT/CT for sentinel node localization in patients with ipsilateral breast cancer relapse. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:630-7.
 25. Manca G, Garau LM, Mazzarri S, Mazzuca L, Muccioli S, Ghilli M, et al. Novel Experience in Hybrid Tracers: Clinical Evaluation of Feasibility and Efficacy in Using ICG-99mTc Nanotop for Sentinel Node Procedure in Breast Cancer Patients. *Clin Nucl med* 2021;46:e181-7.
 26. Orsini F, Guidoccio F, Vidal-Sicart S, Valdés Olmos RA, Mariani G. General concepts on radioguided sentinel lymph node biopsy: preoperative imaging, intraoperative gamma probe guidance, intraoperative imaging, multimodality imaging. In: Mariani G, Vidal-Sicart S, Valdés Olmos RA (editors). *Atlas of Lymphoscintigraphy and Sentinel Node Mapping*. Milan: Springer, Italy; 2020. p. 151-69.
 27. Kiruparan N, Kiruparan P, Debnath D. Use of wire-guided and radio-guided occult lesion localization for non-palpable breast lesions: A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. *Asian J Surg* 2022;45:79-88.
 28. Carrera D, Martín L, Flor M, Guspi F, Picas J, Izquierdo V, et al. Use of the ROLL technique for lumpectomy in non-palpable breast lesions. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2017;36:285-91.
 29. De la Riva Pérez PA, Carrera Salazar D, Paredes Barranco P, Goñi Gironés E. Survey of the Radioguided Surgery Working Group (GTCRG-RGSWG) of the Spanish Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SEMNM): Radioguided localization of non-palpable breast lesions with or without indication for selective sentinel node biopsy: ROLL, SNOLL and 125I seeds. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2022;41:223-30.
 30. Niinikoski L, Hukkinen K, Leidenius MHK, Vaara P, Voynov A, Heikkilä P, et al. Resection margins and local recurrences of impalpable breast cancer: comparison between radioguided occult lesion localization (ROLL) and radioactive seed localization (RSL). *Breast* 2019;47:93-101.
 31. Janssen NN, Nijkamp J, Alderliesten T, Loo CE, Rutgers EJ, Sonke JJ, et al. Radioactive seed localization in breast cancer treatment. *Br J Surg* 2016;103:70-80.
 32. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Druker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg* 2015;261:378-82.
 33. Hassing CMS, Tvedskov TF, Kroman N, Klausen TL, Drejøe JB, Tvedskov JF, et al. Radioactive seed localization of non-palpable lymph nodes—a feasibility study. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:725-30.
 34. Banys-Paluchowski M, Gasparri ML, de Boniface J, Gentilini O, Stickeler E, Hartmann S, et al. Surgical management of the axilla in clinically node-positive breast cancer patients converting to clinical node negativity through neoadjuvant chemotherapy: current status, knowledge gaps, and rationale for the EUBREAST-03 AXSANA study. *Cancers* 2021;13:1565
 35. Van der Noordaa MEM, van Duijnhoven FH, Straver ME, Groen EJ, Stokkel M, Loo CE, et al. Major reduction in axillary lymph node dissections after neoadjuvant systemic therapy for node positive breast cancer by combining PET/CT and the MARI procedure. *Ann Surg Oncol* 2018;25:1512-20.