

# **NUEVAS APLICACIONES DE LA CIRUGÍA RADIOGUIADA EN LOS TUMORES GINECOLÓGICOS**

**Memoria de Tesis Doctoral para aspirar al grado de Doctor por la  
Universidad de Barcelona**

**UNIVERSIDAD DE BARCELONA**

**Facultad de Medicina**

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Radiología y Medicina Física  
Programa de Radiología Diagnóstica, Terapéutica y Nuclear (2006/2007)

**DIRECTORES:** Prof. Francesca Pons Pons  
Dr. Sergi Vidal Sicart

**AUTOR:** Pilar Paredes Barranco

## AGRADECIMIENTOS

- A la **Prof. Francesca Pons** y al **Dr. Sergi Vidal**, directores de esta Tesis, por su constante estímulo para la elaboración de este proyecto. Gracias, Xesca, por crear en mí la inquietud de seguir avanzando. A Sergi, mi maestro, gracias por compartir conmigo toda tu sabiduría desde el respeto y la confianza en mi trabajo.

- A la **Dra. África Muxí**, el **Dr. Xavier Setoain** y el **Dr. Francisco Lomeña**, por despertar en mí la ilusión de ser médico nuclear. Gracias, África, por mantener vivo el lado más humano de nuestra profesión.

- Al **Dr. David Fuster**, por creer en mi potencial y ayudarme a recorrer este camino.

- Al **Dr. Javier Pavia** y a **Núria Roé**, por su inestimable colaboración y por compartir con paciencia sus conocimientos.

- A mis compañeros ginecólogos y a los miembros del **Comité de Patología Mamaria** del Hospital Clínic por abrirme vuestras puertas y permitir aprender de vuestra experiencia, en especial al **Dr. Gabriel Zanón** por potenciar la medicina nuclear en el campo de la Ginecología.

- Al servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Sant Pau y en especial a la **Dra. Valle Camacho**, por su comprensión y su ayuda en el día a día.

- Al personal de enfermería de Medicina Nuclear y de los quirófanos de Ginecología por su paciencia y comprensión en el desarrollo de cada uno de los trabajos de investigación.

A mis padres, Amelia y Gregorio, y a ti, Ivan.

Sin vuestro apoyo constante no hubiera realizado ninguno de mis sueños.

Este trabajo también es fruto de vuestro esfuerzo.

*"En nosotros está decidir  
qué hacer con el tiempo que se nos ha dado"*

J.R.R. Tolkien



## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Cirugía radioguiada	
1.1 El ganglio centinela	1
1.1.1 Concepto de ganglio centinela. Recuerdo histórico.	1
1.1.2 Justificación de la técnica de detección del ganglio centinela	3
1.2 Técnicas de detección del ganglio centinela	5
1.2.1 Trazadores: colorantes vitales y radiotrazadores	5
1.2.2 Vías de administración de los trazadores	9
1.2.3 Linfogammagrafía	12
1.2.4 Experiencia del equipo quirúrgico	13
1.2.5 Sondas detectoras	13
1.2.6 Protección radiológica	15
1.3 Del ganglio centinela a la cirugía radioguiada	16
2. Cáncer de mama y tumores ginecológicos	
2.1 Conceptos generales: epidemiología, clasificación, tratamiento	17
2.1.1 Cáncer de mama	18
2.1.2 Cáncer de vulva	21
2.1.3 Cáncer de cérvix	22
2.2 Drenaje linfático de la mama y los tumores ginecológicos	
2.2.1 Anatomía y fisiología del sistema linfático	29
2.2.2 El drenaje linfático mamario	31
2.2.3 El drenaje linfático de la pelvis	33
3. Aplicación de la cirugía radioguiada en el cáncer de mama y tumores ginecológicos	35

3.1 Estado actual y perspectivas futuras	36
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	40
HIPÓTESIS DE TRABAJO	43
OBJETIVOS	45
INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS	
1. Patrón de drenaje extraaxilar en el cáncer de mama	47
1.1 Resumen	53
2. Cirugía radioguiada de lesiones mamarias no palpables	54
2.1 Resumen	63
3. Validación y aplicación del ganglio centinela en el cáncer de vulva	64
3.1 Resumen	73
4. Utilidad de la detección del ganglio centinela en el cáncer de cérvix	74
4.1 Resumen	81
DISCUSIÓN	83
CONCLUSIONES	93
BIBLIOGRAFÍA	95

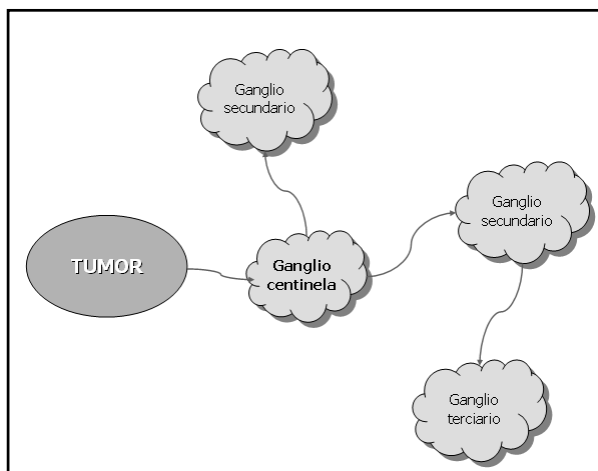


### 1. Cirugía radioguiada

#### 1.1. El ganglio centinela

##### 1.1.1. Concepto de ganglio centinela. Recuerdo histórico

Se define el ganglio centinela como el primer ganglio linfático que recibe el drenaje linfático aferente de una lesión tumoral. Este concepto se basa en la diseminación ordenada y progresiva de las células tumorales a través de los vasos linfáticos. De esta manera, las células procedentes de una lesión maligna llegarán de forma ordenada a un ganglio linfático determinado, que denominaremos ganglio centinela; por lo tanto, la diseminación tumoral linfática afectará, inicialmente, a este ganglio y posteriormente al resto de estructuras linfáticas de esa cadena ganglionar.



*Figura 1. El esquema muestra la diseminación ordenada de las células tumorales hacia el ganglio centinela, en primer lugar, y luego hacia ganglios linfáticos secundarios.*

(Esquema modificado de Nieweg OE, *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 169S-173S).

El término de ganglio centinela fue acuñado en 1977 por Cabañas (1), quien estudió el drenaje linfático del carcinoma de pene a través de linfoangiografías y comprobó que el ganglio linfático al que migraba el contraste radiológico tenía una localización anatómica precisa. Cabañas observó que la supervivencia a los 5 años era del 90% si el ganglio centinela era negativo para metástasis, del 70% cuando éste era positivo, y del 50% si varios ganglios estaban infiltrados. Por lo tanto,

asoció el pronóstico de la patología al estado tumoral del ganglio linfático y propuso un nuevo planteamiento del tratamiento del cáncer de pene, que incluía la detección del ganglio centinela como herramienta para decidir el manejo terapéutico posterior (2). Ya entonces, sugirió la contraindicación de esta técnica en aquellos pacientes con ganglios linfáticos clínicamente palpables o en los que el seguimiento a largo plazo no era posible. Años más tarde, Morton y Cochran (3) introdujeron los colorantes vitales en el acto quirúrgico en los pacientes con melanoma maligno, para poder realizar una localización intraoperatoria del ganglio centinela. Su estudio mostraba la variabilidad inter- e intraindividual del drenaje linfático del tumor, que depende de la localización de la lesión y la vascularización linfática de la misma, y contradecía la teoría de un ganglio centinela fijo. Observaron que tan sólo el 18% de los ganglios centinelas extirpados presentaban metástasis, con una tasa de falsos negativos inferior al 1%. Por todo ello, empezó a plantearse la sustitución de una linfadenectomía reglada por una linfadenectomía electiva, es decir, únicamente en el caso en que el ganglio centinela fuera positivo.

El concepto actual de ganglio centinela difiere del propuesto inicialmente por Cabañas, es decir, el ganglio centinela no se trata de un ganglio fijo, sino de aquel que primero recibe el drenaje del tumor. Este concepto puede variar según el punto de vista del especialista en medicina nuclear (el primero que aparece en la linfogammagrafía) o del cirujano (el ganglio más azul, el ganglio con mayor actividad detectada con sonda detectora); e incluso algunos han interpretado que podría tratarse del más cercano a la lesión... (4). Actualmente lo más aceptado es que el ganglio centinela es el primero que recibe el drenaje tumoral, para lo que es necesario tener una imagen que ilustre cuál es el mapa linfático del tumor.

Siguiendo los hallazgos de Morton, en 1993 Alex y Krag introdujeron la utilización de radiotrazadores con la inyección intradérmica de  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfuro coloidal,

primero en animales (5) y luego en pacientes con melanoma maligno (6), a los que realizaron una linfogammagrafía, para confirmar la presencia del ganglio centinela, y la detección intraoperatoria de éste ayudándose de una sonda de detección externa. En esa misma época empezó a aplicarse en el cáncer de mama (7), en el cáncer de vulva (8) y poco después en el carcinoma de cérvix (9).

#### 1.1.2. Justificación de la técnica de detección del ganglio centinela

La detección del ganglio centinela se desarrolló de forma acelerada en los años siguientes, especialmente en el cáncer de mama, por la revolución terapéutica que implicaba la elección de los pacientes candidatos a una linfadenectomía. Cinco años después de su primera aplicación en el carcinoma de mama se publicó un estudio multicéntrico estadounidense de validación de la técnica (10), en el que se incluyeron 443 pacientes que fueron sometidas a detección de ganglio centinela y posteriormente a una linfadenectomía axilar. Los resultados de este estudio mostraron una localización intraoperatoria del 97%, un elevado valor predictivo negativo de la técnica, del 96%, y una tasa de falsos negativos del 11%. Destacaron la localización de ganglios centinelas fuera del territorio axilar, presente en el 8% de los casos. La importancia de estos ganglios radicaba en que en un 3% de los casos en que el ganglio centinela fue positivo, éste tenía una localización extraaxilar. Sin embargo, en este estudio no se precisó el estadio clínico de la enfermedad, dato clínico de vital importancia en la actualidad. Por el contrario, en un estudio europeo posterior (11), con un número superior de pacientes, incluyeron tan sólo los tumores con un diámetro máximo de hasta 2 centímetros. En este estudio la localización intraoperatoria fue del 98,8% y el valor predictivo negativo del 95,4%, similar al estudio previo, aunque la tasa de falsos negativos se elevó al 8,8%. La principal aportación de este trabajo fue la valoración de los efectos

secundarios de la linfadenectomía axilar, ya que las pacientes se incluyeron en dos grupos diferentes, uno en el que la linfadenectomía se realizó sólo en caso de ganglio centinela positivo y el segundo en el que la linfadenectomía se realizó de forma sistemática tras la detección del ganglio centinela. La comparación entre los dos grupos mostró un porcentaje similar de ganglios centinelas positivos, sin evidencia de recurrencia axilar en las pacientes en las que se obvió la linfadenectomía y, por el contrario, se detectaron menos efectos secundarios derivados de la cirugía axilar. Estos datos han sido confirmados recientemente por Purushotham en un estudio randomizado, en el que concluyó que la biopsia selectiva de ganglio centinela implicaba menor morbilidad física y psíquica, una disminución en el número de seromas, en la pérdida de sensibilidad al tacto fino y profundo y un menor aumento del diámetro del brazo (12).

Por lo tanto, si este procedimiento va a permitir obviar una linfadenectomía, lo más importante es obtener un elevado valor predictivo negativo y una baja tasa de falsos negativos. La última reunión nacional de consenso, realizada en Murcia (13), marcó como parámetros aceptables para el correcto funcionamiento del equipo quirúrgico tener una tasa de identificación superior o igual al 95% y una tasa de falsos negativos del 5% como máximo. No obstante, las guías americanas son menos estrictas y, a igual tasa de falsos negativos, aconsejan una identificación tan sólo superior al 85%. Ambos parámetros parecen estar directamente relacionados con el uso de la linfogammagrafía en la rutina asistencial (14) y con la experiencia del equipo quirúrgico, como veremos más adelante.

## 1.2. Técnicas de detección del ganglio centinela

### 1.2.1. Trazadores: colorantes vitales y radiotrazadores

#### COLORANTES VITALES

Existen diferentes tipos de colorantes vitales: azul de isosulfán (Lymphazurin®), azul vital (patent blue V® o Alphazurine 2G®), azul de metileno, feniloxalato (cyalume®) y fluoresceína. Los más óptimos para la biopsia selectiva de ganglio centinela son los dos primeros, ya que presentan mínima difusión a los tejidos circundantes, con lo que el ganglio linfático se identifica claramente. El *azul de metileno* difunde rápidamente a través de los tejidos adyacentes mostrando escasa retención temporal en el ganglio centinela (15); el *cyalume*® tiñe el ganglio centinela, pero se necesita una habitación oscura para su visualización; y la *fluoresceína* difunde ampliamente por los tejidos circundantes, lo que dificulta la diferenciación entre el ganglio centinela y los ganglios adyacentes. El *azul de isosulfán* o Lymphazurin® fue el primero utilizado para la detección del ganglio centinela. Sin embargo, se han descrito mayor número de efectos secundarios, entre ellos urticaria (16-19), eritema, edema perioral (20,21), desaturación de oxígeno (22) y anafilaxia (20,23,24). Lo mismo ocurre con el *azul vital* (25-29), ya que el 50% de la dosis absorbida por vía linfática se une a las proteínas del suero y puede provocar reacciones de hipersensibilidad (25). Por el contrario, no se han descrito reacciones anafilácticas secundarias al azul de metileno, a excepción de ulceración de la piel en los casos de inyección subdérmica. Por ello, además de tener un menor coste, es la alternativa de elección al azul de isosulfán (30).

En los primeros estudios aplicados al melanoma (3) se alcanzó un porcentaje de identificación intraoperatorio del 82%, pero rápidamente se observó que este porcentaje podía aumentar con la experiencia del cirujano, llegando al 90% para el mismo equipo quirúrgico (31).

El volumen de colorante a inyectar es diferente en función del tipo de tumor, oscilando de 0,5 a 1 ml para el melanoma, de 0,1 a 0,8 ml para los tumores gastrointestinales y de 3 a 5 ml para los mamarios. De igual manera, el tiempo que debe transcurrir desde la inyección del colorante hasta la realización de la incisión también varía en función del tumor. Se ha descrito que es necesario esperar cinco minutos para realizar la incisión en el melanoma y sesenta segundos para los tumores gastrointestinales. En el cáncer de mama se necesitan cinco minutos para los tumores del cuadrante inferoexterno o superointerno, siete para los situados en el cuadrante inferointerno y tres o cuatro para los del cuadrante superoexterno (32). Estos valores de referencia se modifican si se añade masaje cutáneo local tras la inyección del trazador.

### RADIOTRAZADORES

La alternativa a los trazadores basados en colorantes son los coloides marcados con isótopos radiactivos, principalmente el  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato.

#### Tipos de radiotrazadores:

- $^{198}\text{Au}$  coloidal: actualmente no está en uso
- $^{99m}\text{Tc}$ -Sulfuro de antimonio
- $^{99m}\text{Tc}$ -Sulfuro coloidal
- Coloides basados en albúmina: nanocoloide, microagregados de albúmina y macroagregados de albúmina marcados con  $^{99m}\text{Tc}$
- $^{99m}\text{Tc}$ -Seroalbúmina humana (HSA)
- Otros agentes:  $^{99m}\text{Tc}$ -HES (hidroxietil de almidón, en investigación),  $^{99m}\text{Tc}$ -dextrano,  $^{99m}\text{Tc}$ -fitato.

#### Mecanismo de acción:

Las partículas del radiotrazador migran del espacio intersticial al interior de los vasos linfáticos y allí se mueven gracias a las contracciones y relajaciones rítmicas de la musculatura lisa de estos vasos. Una vez transportadas a los ganglios linfáticos son retenidas mediante atrapamiento o fagocitosis por los macrófagos. Los factores que influyen en la migración del trazador son: a) la actividad muscular y respiratoria, que aumenta la presión linfática y por lo tanto el flujo linfático; b) la anestesia, que en función del anestésico empleado puede disminuir el flujo linfático; c) el tamaño de partícula, como se verá más adelante; d) el número de partículas inyectadas.

#### Tamaño de las partículas:

Las partículas con un diámetro del orden de los nanómetros pueden atravesar la membrana capilar, lo que provocaría la ausencia de migración por vía linfática. Las partículas de tamaño superior, del orden de decenas de nanómetros, atraviesan los capilares linfáticos y las de tamaño mayor de 500 nm quedan retenidas en el espacio intersticial del punto de inyección y muestran escasa o nula migración (33,34). Se ha estimado que el tamaño óptimo para la detección del ganglio centinela es de 5 nm cuando se realiza inyección subdérmica (35). La tabla 1 muestra las características de las partículas y dónde se utilizan más frecuentemente.

El uso combinado de ambos trazadores, colorantes y coloides marcados, ha demostrado un aumento en la detección del ganglio centinela, no sólo en el cáncer de mama (36,37) o en el melanoma (38), sino también en la aplicación en tumores ginecológicos, en los que es especialmente útil (39-41).

**Tabla 1.** Tipos de radiotrazadores utilizados en la detección de ganglio centinela.

<b>Radiotrazador</b>	<b>Tamaño de partícula (nm)</b>	<b>% de partículas</b>	<b>Lugar de utilización</b>
<b>Trisulfito de antimonio</b>	3-30	100%	Australia
<b>Nanocoloide de albúmina</b>	<80	95	Europa
	80-100	4	
	>100	1	
<b>Seroalbúmina humana (HSA)</b>	2-3	100%	
<b>Microcoloide de albúmina (Microlite®)</b>	200-1.000	90	EEUU
	1.000-2.000	10	
<b>Macroagregados de albúmina</b>	10.000-90.000	100%	Europa (CRG)
<b>Sulfuro coloidal</b>	<100	15-20	Norteamérica
	100-600	70-80	
	700-5.000	2-4	
	>5.000	0.5-5	
<b>Sulfuro coloidal reducido con calor</b>	<30	47	
	30-50	0	
	50-80	1	
	80-200	5	
	200-400	21	
	800-5.000	5	
	2000-5.000	1	
	5.000-10.000	0	
	>10.000	5	
<b>Oro coloidal (<sup>198</sup>Au)</b>	3-50	100%	No se usa en la actualidad

Modificado de Eshima D et al. *Semin Nucl Med* 2000; 30: 25-32.



Las ventajas que aportan los radiotrazadores respecto a los colorantes vitales son las siguientes (32):

1. Aportan una imagen del mapa linfático del tumor a través de la linfogammagrafía.
2. Indican cuáles son las estaciones de drenaje y el número y localización del ganglio centinela en esa estación: importante en el melanoma, ya que la localización del tumor primario no marca el patrón de drenaje, y en la mama, porque permite explorar otras cadenas de drenaje como la cadena mamaria interna o la supraclavicular, sobre todo en casos de drenaje múltiple.
3. Al precisar la localización del ganglio centinela permiten realizar una incisión más pequeña, sólo para acceder a éste.
4. La señal acústica ofrece una guía auditiva y, cuando se combina con el colorante, se obtiene una guía visual y acústica, que repercute en una mayor rapidez en la localización.
5. Pueden inyectarse el día anterior o unas horas antes.

#### 1.2.2. Vías de administración de los trazadores

No existe consenso en la vía de administración del radiotrazador más adecuada. En los tumores cutáneos, así como en los ginecológicos, la vía de inyección más natural es la peritumoral o bien alrededor de la biopsia escisional, aunque en algunas patologías el procedimiento todavía está por validar. No ocurre lo mismo en la patología mamaria, que pese a haber sido ampliamente estudiada, todavía no existe acuerdo sobre la metodología más óptima, de manera que cada centro aplica la que mejor resultado aporta a su equipo. En la mama la inyección puede ser superficial o profunda, ya sea de tipo peritumoral o intratumoral (Figura 2).

*Inyección superficial:* se realiza una inyección subdérmica, intradérmica, subareolar o periareolar. Se basa en que la mama y su tejido cutáneo comparten los vasos linfáticos debido a que ésta procede embriológicamente del ectodermo (42,43). Es la vía de administración más sencilla y la que garantiza mayor porcentaje de drenaje a la región axilar, por la riqueza de vasos linfáticos de la piel. Su principal desventaja es el pobre drenaje hacia ganglios extra-axilares (44,45).

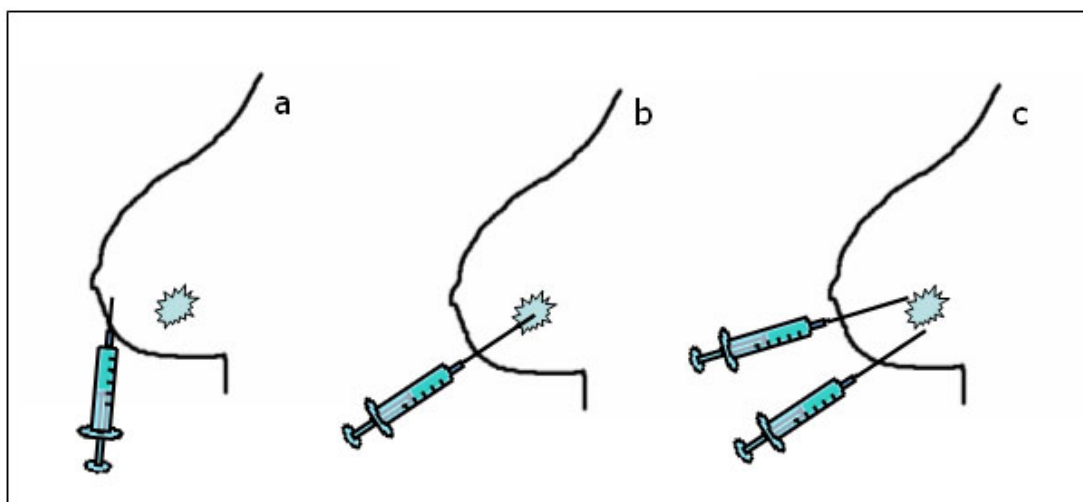
*Inyección profunda:* se realiza una inyección peritumoral (la más utilizada) o intratumoral. Se basa en que la inyección dentro o cercana al tumor será la que mejor recoja la vía linfática de diseminación de éste. Además, esta vía de administración tiene en cuenta la linfangiogénesis originada por los factores de crecimiento del endotelio vascular expresados por el tumor.

- *Inyección peritumoral:* Se inyecta el trazador en cuatro puntos alrededor de la lesión tumoral, preferiblemente con un volumen abundante, de hasta 8 ml (46). Su principal desventaja es la dificultad para visualizar ganglios intramamarios o la detección intraoperatoria de ganglios centinela cercanos al punto de inyección.

- *Inyección intratumoral:* se inyecta en el centro de la lesión, utilizando un menor volumen, de 0,2 a 0,5 ml. Aporta un mapa linfático muy aproximado al drenaje tumoral, con elevada visualización del ganglios extra-axilares (del 12% (47) al 64% (48) de drenaje en la cadena mamaria interna), de los trayectos linfáticos y una excelente reproducibilidad, que alcanza el 100% en algunas series (49). Esta vía de administración ha sido menos utilizada bajo la creencia de que favorece la diseminación metastásica, especialmente si se aplica un masaje sobre el punto de inyección. Sin embargo, esta posible diseminación ha quedado descartada por algunos autores (50). Su ventaja frente al resto de vías de inyección es

la posibilidad de realizar la cirugía radioguiada de la lesión mamaria y la detección del ganglio centinela con una única inyección.

Otros factores que influyen en el drenaje linfático de un radiotrazador son el volumen de inyección y la dosis empleada, que deberán individualizarse en función del tiempo transcurrido desde la inyección hasta la detección intraoperatoria. También influyen la localización y el tipo de tumor, por lo que se emplearán volúmenes abundantes para el carcinoma de endometrio hasta dosis pequeñas para la lesión mamaria intervenida en el mismo día de la cirugía.



*Figura 2. Esquema de las diferentes vías de inyección: a) subdérmica, subareolar, b) intratumoral, c) peritumoral.*

La inyección del trazador puede acompañarse de algunas maniobras, como es la administración de anestésico tópico, necesaria en tumores de pene, vulva o cavidad oral, o el masaje post-inyección, muy utilizado en la mama para aumentar la presión local y favorecer la entrada del trazador a través del endotelio capilar linfático. Se ha descrito un aumento en la visualización del drenaje del 81% al 91% gracias a la aplicación del masaje post-inyección (51).

### 1.2.3. Linfogammagrafía

Un aspecto controvertido de la técnica de detección del ganglio centinela es la realización o no de una linfogammagrafía, que permita obtener un mapa linfático del drenaje del tumor. La adquisición de la linfogammagrafía fue aceptada en primer lugar en los pacientes con melanoma maligno, en los que se observó la gran variabilidad de drenaje no predecible por el cirujano (52), lo que cambió el manejo terapéutico en un tercio de los casos. En otros estudios vieron como el drenaje afectaba a varias estaciones ganglionares, en lugar de la única esperada (53) y como la discordancia entre lo predecible y lo visible oscilaba entre el 34% al 41% de los casos (52,54,55). Además, existen ganglios linfáticos fuera de los grupos ganglionares regionales, llamados ganglios en tránsito, que pueden ser los primeros en recibir el drenaje tumoral y por lo tanto deben ser considerados ganglios centinela y, como tales, ser extirpados.

En el cáncer de mama, Estourgie demostró la variabilidad en el patrón de drenaje linfático en función de la vía de inyección y de la localización del cuadrante mamario en el que se localizara la lesión tumoral (45). Encontró que los tumores localizados en cuadrantes internos presentan drenaje a la cadena mamaria interna con mayor frecuencia que los situados en cuadrantes externos. Por lo tanto, la realización de una linfogammagrafía es imprescindible para realizar una correcta estadificación tumoral. En otros tumores, como el carcinoma de cuello uterino o el vulvar, la linfogammagrafía cobra más importancia, debido a la frecuente migración del trazador hacia territorios linfáticos no esperados (ilíacos, paraórticos...).

Por el contrario, algunos autores se muestran contrarios a la realización de la linfogammagrafía, ya que se ha visto que la detección intraoperatoria del ganglio centinela es superior a la visualización en la gammagrafía y, por ello, consideran que ésta última no aporta información relevante (56), sino que aumenta la

morbilidad (57). Estos grupos consideran que puede evitarse simplemente combinando la detección quirúrgica del radiotrazador con la administración de un colorante (58).

#### 1.2.4. Experiencia del equipo quirúrgico

Otro aspecto destacable, que caracteriza la técnica de detección del ganglio centinela, es la importancia de la experiencia del equipo quirúrgico, no sólo por parte del especialista en medicina nuclear, sino también de los cirujanos. El trabajo de Derossis (37) analizó 2000 casos consecutivos de biopsia selectiva de ganglio centinela, en los que comparó los resultados obtenidos entre los primeros y los últimos 500 casos. Observaron que la experiencia del equipo quirúrgico permite aumentar el porcentaje de detección del ganglio centinela con radiotrazadores del 86% al 94%. En los ganglios centinela positivos pasó del 88% al 98%, mientras que no aumentó la detección con colorantes vitales. Globalmente refieren una tasa de detección del 97%, aunque siguen recomendando la técnica combinada, es decir, el uso de colorante vital intraoperatorio más los trazadores. Basándose en estos datos, se recomienda una validación previa en cada centro, no sólo de la técnica, sino también del equipo quirúrgico. La Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (13) aconseja realizar una fase de validación o bien optar por ser supervisado por un equipo entrenado, con más de 300 procedimientos en fase de aplicación para el cáncer de mama.

#### 1.2.5. Sondas detectoras

Las sondas detectoras intraoperatorias están diseñadas para localizar la fuente de radiación, por lo tanto, las características más importantes a tener en cuenta son la sensibilidad global (eficiencia), la resolución de energía y la resolución

espacial. Esta última, especialmente importante en la detección del ganglio centinela, se consigue con el uso de blindajes y colimación de los detectores, aunque sea a expensas de una menor sensibilidad. Sin embargo, para la cirugía radioguiada de un tumor es preferible tener una mayor sensibilidad, ya que el territorio a explorar puede ser muy amplio (59).

Existen dos tipos de sondas detectoras en función del detector utilizado: los detectores de centelleo y los detectores de ionización.

Detectores de centelleo (de estado sólido): los fotones estimulan los átomos de un cristal, que se transforma en un impulso eléctrico. Entre ellos se encuentran:

- Yoduro de Sodio activado con Talio: NaI (Tl), el más utilizado.
- Yoduro de Cesio activado con Talio: CsI (Tl).
- Ortosilicato de Lutecio activado con Samario: LSO (Sm).

Estos cristales son higroscópicos y deben permanecer sellados herméticamente. Los dos primeros presentan amplia variabilidad en la detección del fotopico prefijado en relación con los cambios de temperatura. Sin embargo, son los ideales si se utiliza un cable de fibra óptica que transmita la imagen desde el cristal hasta el fotomultiplicador.

Detectores de ionización (Semiconductores): los electrones libres emitidos ionizan la región de deplección y son recogidos como un pulso eléctrico. Los semiconductores utilizados como detector de ionización son:

- Telurato de Cadmio: CdTe.
- Telurato de Cadmio Zinc: CdZnTe.
- Yoduro de Mercurio: HgI.

El yoduro de mercurio se ha usado preferentemente para la detección de  $^{131}\text{I}$ , mientras que los dos primeros se utilizan en la detección de trazadores tecnecios.

Otras características a valorar en las sondas detectoras son las ergonómicas, ya que durante la cirugía es importante disponer de aparatos ligeros, de fácil transporte, con señal audible y con visor analógico de la actividad detectada (59,60). Tiourina comparó cuatro tipos diferentes de sondas y observó que presenta una mayor sensibilidad la de CdZnTe, seguida por la de NaI (60).

#### Gammacámaras portátiles

La evolución de las gammacámaras convencionales hacia equipos portátiles ha supuesto un paso adelante en la instrumentación. Se trata de gammacámaras de dimensiones reducidas, dotadas de colimadores paralelos (61) o pinhole (62), con una elevada sensibilidad. La utilización intraoperatoria se encuentra todavía en una fase experimental, con diversos campos de aplicación, como son la cirugía de paratiroides (61,62) y la detección del ganglio centinela en patología mamaria (63,64) o de tracto digestivo (65).

#### 1.2.6. Protección radiológica

En la actualidad la técnica de detección del ganglio centinela utiliza fundamentalmente radiotrazadores, lo que ha suscitado el estudio del riesgo laboral para el equipo quirúrgico y el patólogo. El estudio de Waddington (66) mostró que la dosis efectiva de este procedimiento es similar a la de una mamografía e inferior a la de otros procedimientos radiológicos como una gammagrafía ósea o una tomografía computerizada torácica, o como vivir medio año en la ciudad de Denver. No obstante, las dosis utilizadas para este estudio son inferiores a las empleadas habitualmente en nuestro país. Por ello, Castel y Moreno (67) analizaron la exposición del personal quirúrgico utilizando dosis más altas y concluyeron que deberían realizarse 50 intervenciones semanales de 2 horas de duración para superar la dosis efectiva permitida. Teniendo en cuenta que para los trabajadores

no profesionalmente expuestos (cirujano, patólogo e instrumentista) el límite de dosis efectiva anual es de 1 mSv, podrían realizarse hasta 3000 procedimientos anuales con dosis bajas (66), siendo las manos la zona con mayor dosis absorbida (68).

Para el patólogo la exposición viene principalmente determinada por el momento en el que se realiza el estudio histológico de la tumoración primaria, ya que acumula el 95% de la actividad inyectada. Es decir, que la dosis efectiva es 20 veces superior en los casos en los que la resección es a las 4 horas p.i. respecto a los que se realiza a las 24 horas. No ocurre lo mismo con el ganglio centinela, que en cualquier situación supone una exposición muy por debajo de la permitida.

### 1.3. Del ganglio centinela a la cirugía radioguiada

El cáncer de mama y el melanoma son la mayor indicación actual de la biopsia selectiva de ganglio centinela, si bien el melanoma maligno y la patología mamaria fueron sólo el inicio del desarrollo de esta técnica. Lo que inicialmente se diseñó como un tratamiento que supusiera menor morbilidad se convirtió con el tiempo en una herramienta de estadificación. Como ya apuntaba Krag (10) y más adelante Estourgie (45), la detección de ganglios fuera de la cadena linfática axilar tiene un valor pronóstico, por la posibilidad de realizar una mejor estadificación. Con este principio se aplicó en el cáncer de cérvix y en el cáncer de vulva (69).

Hace tan sólo una década, siguiendo la premisa de minimizar la morbilidad, se planteó utilizar la sonda detectora no sólo en la localización del ganglio centinela sino también como guía en la resección de la lesión mamaria. La cirugía radioguiada se ha utilizado inicialmente en el adenoma de paratiroides (70) y luego se ha aplicado, con menor experiencia, en los tumores neuroendocrinos (71-73) y en el tumor de células de Merkel (74). En el cáncer de mama, ha cobrado más



importancia ya que la técnica de detección del ganglio centinela ofrece la posibilidad de realizar en un único procedimiento la resección de ambos, tumor y ganglio centinela, evitando así la colocación de un arpón y sus posibles complicaciones (75). Además la cirugía radioguiada de tumoraciones primarias permite el desarrollo de nuevos procedimientos quirúrgicos que incorporan la imagen gammagráfica en el acto operatorio (62).

## **2. Cáncer de mama y tumores ginecológicos**

### 2.1. Conceptos generales: epidemiología, clasificación, tratamiento

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres y representa el 28% de todas las neoplasias. Respecto a las neoplasias ginecológicas la más frecuente es el cáncer de endometrio, seguido por el cáncer de ovario, cérvix, vulva y vagina. En todas ellas el factor pronóstico más importante es el estado tumoral de las cadenas linfáticas que reciben el drenaje directo de la lesión, por lo que la aplicación de la detección del ganglio centinela puede ser de utilidad en estas enfermedades.

El *cáncer de endometrio* es la cuarta neoplasia en frecuencia en las mujeres, por detrás del cáncer de mama, el de tracto digestivo y el de pulmón. Aparece más frecuentemente en mujeres postmenopáusicas, asociado al hiperestrogenismo. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma (60%). Se disemina principalmente por contigüidad, pero también por vía linfática y a distancia, con preferencia por el hígado y el pulmón. El pronóstico depende del grado histológico, la invasión miometrial y la infiltración linfática. El tratamiento en estadios no avanzados (I-II) es quirúrgico, practicando histerectomía más doble anexectomía y colpectomía proximal. Se añade la braquiterapia como tratamiento adyuvante y la radioterapia externa en caso de no realizar linfadenectomía o de que ésta sea positiva (76).

El *cáncer de ovario* es causa de más de la mitad de las muertes por neoplasias ginecológicas (77). Tiene una incidencia de 30-50 casos/100.000 mujeres, y la mayoría de los casos se diagnostica en estadios avanzados. El tratamiento es quirúrgico y quimioterápico. El factor pronóstico más importante es el estadio clínico y el grado de diferenciación celular. La supervivencia a los 5 años

es baja, en torno al 35% de supervivencia global y del 17% para los estadios avanzados (78).

A continuación se describen con más detalle las principales características de algunos de los tumores ginecológicos, por su mayor interés en el campo de la cirugía radioguiada y, por lo tanto, para este trabajo de investigación.

### 2.1.1. Cáncer de mama

El cáncer de mama es una neoplasia conocida desde la antigüedad. En el papiro de Edwin Smith, que data del 3000-2500 a.C. se mencionan ocho casos de tumores o úlceras mamarias que fueron tratados con cauterización mediante un instrumento llamado "horquilla de fuego", aunque lo describen como una enfermedad sin tratamiento. El papiro de Ebers, aproximadamente 1600 a.C., describe un caso de cáncer de mama con metástasis axilares. Su tratamiento ha sido exclusivamente quirúrgico hasta hace menos de 50 años. El primer médico que estableció una cirugía reglada, tumorectomía con tejido sano y cauterización posterior, fue Leónidas en el siglo I d.C. La técnica no evolucionó significativamente hasta el Renacimiento, ya que con el conocimiento del sistema circulatorio se propone la idea de resecaar junto con el tumor las adenopatías axilares (Aquapendente, siglo XVII), y posteriormente se añade la resección del pectoral mayor (Carbol). En el siglo XVIII, aparece la teoría de diseminación tumoral por vía linfática hacia la axila y, por vía sanguínea, hacia los pulmones, el cerebro y los huesos. Se utiliza por primera vez el término metástasis (Francoise Le Dran). En el siglo XX, Müller desarrolla la teoría de migración de las células tumorales por vía sanguínea hacia otros órganos (ganglios linfáticos regionales y órganos a distancia) donde crecen de forma independiente de la tumoración primaria. William S. Halsted propuso una diseminación ordenada del tumor consistente en tres fases (teoría

mecanicista de Halsted): en una primera fase se producía un crecimiento local del tumor, la segunda fase implicaba una diseminación linfática del mismo y la tercera consistía en la diseminación a distancia por vía hematológica. Teniendo en cuenta este patrón de crecimiento tumoral, modificó el concepto de tratamiento local del cáncer de mama y concibió la mastectomía radical en base a la necesidad de ampliar el tratamiento a las cadenas linfáticas de drenaje. En 1890, describió esta técnica quirúrgica consistente en la resección completa de la glándula mamaria, la musculatura pectoral (pectoral mayor y menor) y la cadena linfática axilar en monobloque, utilizada hasta finales de los años 70 (79). Posteriormente, se añadió la disección de la cadena mamaria interna a la linfadenectomía axilar (80,81) y de los ganglios supraclaviculares y mediastínicos. Pero el conocimiento más preciso del desarrollo y crecimiento tumoral llevó a la modificación del tratamiento quirúrgico hacia técnicas menos mutilantes. Uno de los avances fue conocer el valor pronóstico de la afectación ganglionar regional en la supervivencia de las pacientes, en base al cual Madden (82) propuso la mastectomía radical modificada, en la que se preserva la musculatura pectoral, lo que permite conservar la movilidad completa de las extremidades superiores y tórax. En los años 60 y 70, con la incorporación de la oncología y la radioterapia, el tratamiento del cáncer de mama dejó de ser exclusivamente quirúrgico para ser multidisciplinar. Se inician las primeras tumorectomías con linfadenectomía y radioterapia posterior. Aparece el tratamiento hormonal (83) y posteriormente la biopsia selectiva de ganglio centinela (7).

En la actualidad conocemos que el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres, representando el 28,5% de todos los tumores en Cataluña. Anualmente se diagnostican en España alrededor de 16.000 casos, siendo responsable de la muerte en aproximadamente 6.000 mujeres. La tasa de incidencia se ha incrementado considerablemente en los últimos años debido a los programas

de detección precoz mediante mamografía. En los últimos 5 años se estima una prevalencia de 67.600 casos (84). Sin embargo, los programas de cribado y la introducción de nuevas técnicas diagnósticas han aumentado el diagnóstico de lesiones no palpables de la mama y han conseguido reducir la tasa de mortalidad anual en un 2%. Entre los factores de riesgo de padecer un cáncer de mama se ha estudiado el consumo de alcohol, el tabaquismo y la obesidad. Sin embargo, los factores claramente relacionados son el hiperestrogenismo, los antecedentes familiares de cáncer de mama (que aumenta en dos o tres veces el riesgo de padecer la enfermedad) y el antecedente de neoplasia en la mama contralateral. Algunos de los genes implicados son el BRCA1 (17q12) y el BRCA2 (13q12-13), ambos con herencia autosómica dominante de alta penetrancia. El cáncer de mama tiene crecimiento por contigüidad hacia la piel y el músculo pectoral (más afectado en hombres), por vía linfática, como se ha descrito, y por vía sanguínea con preferencia por el hígado, los pulmones y el hueso. El 50% se localizan en el cuadrante supero-externo, por ser el que tiene mayor cantidad de tejido mamario. El estado ganglionar axilar es el factor pronóstico más importante (85). Para conocer el estado de infiltración ganglionar se optó en primer lugar por la linfadenectomía axilar, pero las complicaciones derivadas de este procedimiento, principalmente el linfedema de la extremidad afecta, han hecho que la biopsia selectiva de ganglio centinela se incluya en la mayoría de centros para los tumores en estadios precoces. Las indicaciones de esta técnica en el cáncer de mama son sometidas a revisión de forma periódica ya que existen múltiples estudios de valoración del procedimiento en las diferentes situaciones clínicas. El tratamiento del cáncer de mama en estadios precoces (T1-T2) es quirúrgico, ya sea con tumorectomía o cuadrantectomía. Se añade la biopsia selectiva de ganglio centinela para el estudio del estado de infiltración ganglionar. En el caso de las lesiones no

palpables se precisa de una localización radiológica previa, que habitualmente consiste en la colocación de un arpón en el centro de la lesión a extirpar. Este procedimiento aporta excelentes resultados en la resección de la lesión, no obstante, no está exento de complicaciones. Algunas de ellas son la migración a otros órganos (86), el desplazamiento dentro del tejido mamario, que podría condicionar la resección de tejido sano, o la rotura dentro de la mama (87) con la consiguiente reacción de cuerpo extraño (88).

### 2.1.2. Cáncer de vulva

El cáncer de vulva representa el 1% de todos los cánceres de las mujeres y menos del 5% de los cánceres ginecológicos (89), siendo la quinta neoplasia ginecológica en frecuencia. La edad media de aparición son los 70 años. Se pueden diferenciar en dos subgrupos según estén o no relacionados con la presencia de condilomas, tabaquismo, promiscuidad y la infección por papilomavirus tipo 16 y 18, similares a los factores de riesgo del carcinoma de cuello uterino (90,91), afectando en este caso a mujeres más jóvenes. La localización más frecuente es en el labio mayor (70%), de predominio en el izquierdo, seguido por el clítoris (11-24%) (89). El 50% de los casos presenta ulceración. Diseminan por contigüidad a los tejidos adyacentes y por vía linfática, la diseminación sanguínea es poco frecuente, pero si existe tiene preferencia por el pulmón, hígado y hueso. En el momento del diagnóstico hasta un 30% de los casos tiene ganglios positivos y en un 10-20% de los casos se trata de ganglios pelvianos. Si el tumor se limita a un lado, más del 80% de las metástasis ganglionares son ipsilaterales, el 15-30% son bilaterales y en el 5-15% son sólo contralaterales. Su tratamiento ha sido desde el inicio la cirugía radical, primero con la resección en bloque de la vulva y los ganglios linfáticos (Basset, 1912) y más adelante evolucionó hacia la vulvectomía radical más linfadenectomía inguinal y pelviana, consiguiendo una tasa de supervivencia del 85-

90% (92). La morbilidad de esta técnica quirúrgica es elevada, ya que la infección y dehiscencia de la herida quirúrgica está presente en el 50-85% casos. Además, otras complicaciones son frecuentes: infección urinaria, hemorragia, tromboembolismo, parestesias del nervio femoral y linfedema en extremidades inferiores (8-70%). El factor pronóstico más importante es el estado ganglionar (93), ya que la supervivencia a 5 años desciende del 94,7% si los ganglios son negativos al 62% cuando son positivos (93) y a menos del 25% cuando hay infiltración en ganglios pelvianos (94).

### 2.1.3. Cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix es la tercera neoplasia ginecológica en frecuencia, por detrás del cáncer endometrial y el de ovario, y la segunda en mujeres entre 15 y 35 años. La incidencia es de 9,84/100.000 mujeres en Europa y de 7,20/100.000 en España (95), con una mortalidad del 2,65/100.000 habitantes, que la convierte en la causa más frecuente de muerte en mujeres en edad fértil (96). Se estima una incidencia de 1655 mujeres en nuestro medio y una supervivencia a los 5 años del 69%. Su aparición se ha relacionado directamente con la infección por el virus del papiloma humano, especialmente los tipos 16, 18, 31 y 33, que se considera factor causal y necesario, aunque no suficiente para el desarrollo de esta neoplasia. Recientemente se ha creado una vacuna (97) que podría disminuir radicalmente la incidencia. Sin embargo, su reciente creación hace que exista una numerosa población de riesgo de esta neoplasia, por lo que el cribado mediante citología cervicovaginal todavía tiene un importante papel en la detección. Otros factores de riesgo a los que se asocia son el tabaquismo, la promiscuidad, un inicio temprano de las relaciones sexuales, la multiparidad y el uso prolongado de anticonceptivos orales, aunque se desconoce si por sí solos son causa directa de cáncer de cérvix. El

85-90% del cáncer de cérvix es de tipo carcinoma escamoso y el 10-15% de tipo adenocarcinoma. La diseminación de esta neoplasia es por contigüidad hacia los órganos pelvianos, por vía linfática y, aunque raramente y de aparición muy tardía, por vía sanguínea hacia el pulmón, el hígado, el hueso y ocasionalmente, el cerebro.

El factor pronóstico más importante es la infiltración ganglionar locorregional, que incluye los ganglios pelvianos y los paraórticos (98). Por ello, el tratamiento del cáncer de cérvix en estadios precoces (IA2-IB1) es la histerectomía radical más linfadenectomía pelviana. La morbilidad de la exéresis de las cadenas ganglionares pelvianas es elevada, tanto en el post-operatorio inmediato (hemorragia, linfocelos, íleo paralítico) como a medio-largo plazo (linfedema crónico, alteraciones inmunológicas, vejiga neurógena (99). Si se tiene en cuenta que más del 90% de los ganglios linfáticos extirpados no presentan afectación metastásica (39), el número de pacientes que no se benefician de la linfadenectomía resulta muy elevado.

La estadificación del cáncer de mama (100), cérvix (101) y vulva (102) se detalla a continuación:

## **CÁNCER DE MAMA**

### Tumor primario (T)

Tx: no puede ser valorado.

T0: no hay evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma *in situ*

Tis (CDIS): Carcinoma ductal *in situ*

Tis (CLIS): Carcinoma lobulillar *in situ*

Tis (Paget): Enfermedad de Paget del pezón sin tumor

T1: tumor  $\leq$  2 cm de diámetro máximo

T1mic: microinvasión  $\leq$  0,1 cm

T1a: tumor  $>$  0,1 cm pero  $\leq$  0,5 cm

T1b: tumor  $>$  0,5 cm pero  $\leq$  1 cm

T1c: tumor  $>$  1 cm pero  $\leq$  2 cm



T2: tumor > 2 cm pero ≤ 5 cm

T3: tumor > 5 cm

T4: tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a piel

T4a: tumor con extensión a la pared torácica, sin afectación del músculo pectoral

T4b: Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama o nódulos cutáneos satélites limitados a la misma mama.

T4c: T4a y T4b.

T4d: Carcinoma inflamatorio.

### Ganglios linfáticos (N)

Nx: no pueden ser valorados

N0: no hay metástasis ganglionar

N1: metástasis a ganglios linfáticos axilares móviles

N2: metástasis a ganglios linfáticos axilares homolaterales en ausencia de metástasis ganglionares axilares clínicamente evidentes

N2a: metástasis en ganglios axilares homolaterales fijados entre sí o a otras estructuras

N2b: metástasis clínicamente aparentes en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna homolateral y en ausencia de metástasis clínicamente evidentes en la axila

N3: metástasis en ganglios infraclaviculares homolateral con o sin infiltración de ganglios linfáticos axilares, o metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna homolateral en presencia de metástasis axilares o metástasis en la fosa supraclavicular homolateral con o sin infiltración de la cadena mamaria interna o de la axila

N3a: metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares homolaterales

N3b: metástasis en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna y en ganglios linfáticos axilares

N3c: metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales

### Clasificación patológica (pN)

pNx: no pueden ser valorados

pN0: no hay metástasis ganglionar

pN0(i-): no hay metástasis ganglionar por histología. IHC negativa.

pN0(i+): no hay metástasis ganglionar por histología. IHC positiva, sin un clúster de células tumorales aisladas (CTA) > 0,2 mm.

pN0(mol-): no hay metástasis ganglionar por histología. Hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).

pN0(mol+): no hay metástasis ganglionar por histología. Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR).

pN1 mi: micrometástasis de ganglios linfáticos (> 0,2 mm pero < 2 mm)

pN1: metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, y/o ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por la biopsia del ganglio centinela, pero no clínicamente aparentes.

pN1a: metástasis 1-3 ganglios axilares

pN1b: metástasis en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por la biopsia del ganglio centinela, pero no aparentes clínicamente

pN1c: metástasis de 1-3 ganglios linfáticos axilares y en los ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por la biopsia del ganglio centinela, pero no aparentes clínicamente

pN2: metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares, o en ganglios mamaros internos clínicamente aparentes en ausencia de metástasis en los ganglios axilares

pN2a: metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares (al menos una de > 2 mm)

pN2b: metástasis en ganglios mamaros internos clínicamente aparentes en ausencia de metástasis en los ganglios axilares.

PN3: metástasis en  $\geq 10$  ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en los ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente aparentes y en presencia de  $\geq 1$  metástasis en los ganglios linfáticos axilares; o  $> 3$  ganglios axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativas en los ganglios de la mamaria interna; o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

pN3a: metástasis en  $\geq 10$  ganglios linfáticos axilares (al menos una  $> 2$  mm), o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares

pN3b: metástasis en los ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente aparentes y en presencia de  $\geq 1$  metástasis en los ganglios linfáticos axilares; o en  $> 3$  ganglios axilares y en ganglios de la mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por la biopsia del ganglio centinela pero no clínicamente aparentes

pN3c: metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

### Metástasis a distancia (M)

Mx: no pueden ser valoradas.

M0: no hay metástasis a distancia.

M1: metástasis a distancia.

## ESTADIOS CLÍNICOS

Estadios	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0-T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0-T3	N2	M0
	T3	N1	M0
Estadio IIIB	T4	N0-N3	M0
	T0-T3	N3	M0
Estadio IV	T0-T4	N0-N3	M1

### CÁNCER DE CÉRVIX

#### **TNM (FIGO)**

##### Tumor primario (T)

Tx: no puede ser valorado.

T0: no hay evidencia de tumor primario

Tis: carcinoma *in situ*

T1/I: carcinoma cervical confinado al útero.

T1a/IA: Carcinoma invasivo que sólo puede diagnosticarse mediante histología.

T1a1/IA1. Invasión estromal < 3 mm con extensión superficial ≤ 7 mm.

T1a2/IA2. Invasión estromal ≥ 3 mm e < 5 mm con extensión superficial ≤ 7 mm

T1b/IB: Lesiones clínicamente visibles limitadas al cérvix o carcinoma preclínico superior al estadio T1a/IA2

T1b1/IB1. Lesiones visibles clínicamente < 4 cm

T1b2/IB2. Lesiones visibles clínicamente > 4 cm

T2/II: Invasión uterina sin invasión de la pared pelviana ni del tercio inferior de la vagina.

T2a/IIA. Tumor sin invasión parametrial

T2b/IIB. Invasión parametrial

T3/III: Carcinoma extendido a la pared pelviana y/o al tercio inferior de la vagina y/o causante de hidronefrosis o anulación funcional del riñón

T3a/IIIA. Invasión del tercio inferior de la vagina, sin extensión a pared pelviana

T3b/IIIB. Extensión a la pared pelviana y/o hidronefrosis o riñón no funcionante

T4/IVA: Carcinoma extendido a órganos pelvianos: mucosa vesical, mucosa rectal.

### Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx: la infiltración de los ganglios linfáticos no puede ser valorada.

N0: no hay metástasis linfáticas regionales.

N1: metástasis de ganglios linfáticos regionales.

### Metástasis a distancia (M)

Mx: no pueden ser valoradas.

M0: no hay metástasis a distancia.

M1/IVB: metástasis a distancia.

### **ESTADIOS CLÍNICOS SEGÚN LA AJCC**

<b>Estadios AJCC</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IA	T1a	N0	M0
Estadio IA1	T1a1	N0	M0
Estadio IA2	T1a2	N0	M0
Estadio IB	T1b	N0	M0
Estadio IB1	T1b1	N0	M0
Estadio IB2	T1b2	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio IIA	T2a	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T3a	N0	M0
Estadio IIIB	T1-T3a	N1	M0
	T3b	N0-N3	M0
Estadio IVA	T4	N0-N3	M0
Estadio IVB	T1-T4	N0-N3	M1

### **CÁNCER DE VULVA**

#### **TNM (FIGO)**

##### Tumor primario (T)

Tx: no puede ser valorado.

T0: no hay evidencia de tumor primario

Tis: carcinoma *in situ* (preinvasivo)

T1/I: tumor confinado a la vulva o vulva y periné, inferior o igual a 2 cm de diámetro máximo

T1a/IA: tumor con invasión del estroma no superior a 1 mm.

T1b/IB: tumor con invasión del estroma superior a 1 mm.

T2/II: tumor confinado a la vulva o vulva y periné, superior a 2 cm

T3/III: tumor de cualquier tamaño con diseminación por contigüidad a la uretra inferior y/o vagina o ano

T4/IVA: el tumor invade cualquiera de las siguientes estructuras: uretra superior, mucosa vesical o rectal, o el pubis.

#### Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx: la infiltración de los ganglios linfáticos no puede ser valorados

N0: no hay metástasis linfáticas regionales

N1/III: metástasis de ganglios linfáticos regionales unilaterales

N2/IVA: metástasis de ganglios linfáticos regionales bilaterales

#### Metástasis a distancia (M)

Mx: no valorable

M0: no hay metástasis a distancia.

M1/IVB: metástasis a distancia

### **ESTADIOS CLÍNICOS SEGÚN LA AJCC**

Estadios AJCC	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IA	T1a	N0	M0
Estadio IB	T1b	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T1-T3	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IVA	T1-T3	N2	M0
	T4	N0-N3	M0
Estadio IVB	T1-T4	N0-N3	M1

## 2.2. Drenaje linfático de la mama y los tumores ginecológicos

### 2.2.1. Anatomía y fisiología del sistema linfático

El sistema linfático fue descrito por primera vez en el siglo XVII por Anton Nuck, quien estudió los vasos linfáticos uterinos. Su estudio se desarrolló en el siglo siguiente gracias a los avances de la anatomía desarrollados sobre estudios de cadáveres. En la actualidad conocemos que el sistema linfático está constituido por los vasos linfáticos, los ganglios y la linfa circulante. Los vasos linfáticos, a su vez, se disponen en cuatro niveles desde su origen:

a) *plexo capilar linfático*: se encuentra dentro de la sustancia fundamental del tejido conectivo. Los capilares únicamente poseen una capa de células endoteliales, con espacios entre ellas que permiten el paso de moléculas.

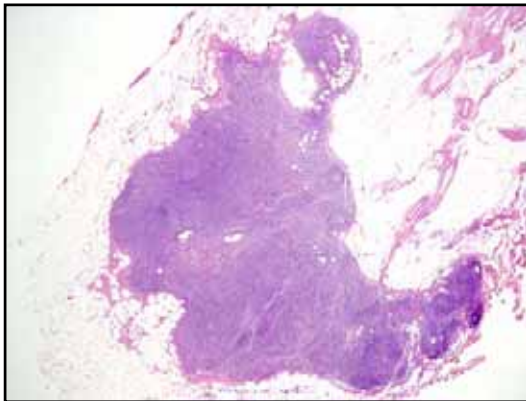
b) *conductos precolectores*: constituidos por la unión de varios capilares linfáticos.

c) *conductos colectores*: se disponen entre los ganglios, por lo que pueden ser preganglionares (aferentes) o postganglionares (eferentes). Poseen una capa de células musculares lisas con disposición espiral.

d) *troncos linfáticos*: en ellos desembocan los conductores colectores. Transportan la linfa al sistema venoso y disponen de válvulas para facilitar la progresión de la misma. Destacan el *conducto torácico*, que recoge el drenaje de la mitad inferior del cuerpo y de la mitad izquierda del tórax, y el *conducto linfático derecho*.

Anatomía de los ganglios linfáticos: los ganglios linfáticos son estructuras formadas por tejido linforreticular rodeado de una cápsula de tejido conectivo, que pueden medir desde milímetros hasta 2 ó 3 centímetros. Presentan una morfología redondeada u ovalada, en los que se distingue una parte convexa y otra cóncava donde está el hilio. En su interior se diferencian dos regiones, una cortical y una medular, que comprende el centro del ganglio y el hilio, a través del cual salen los

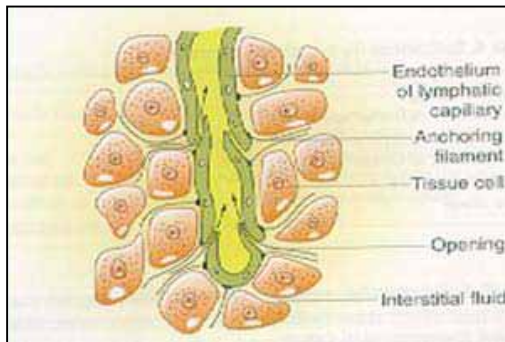
vasos linfáticos eferentes (Figura 3). Por su región convexa llegan los vasos linfáticos aferentes atravesando la cápsula hasta entrar en el parénquima ganglionar. A su vez, la cápsula se adentra en el parénquima ganglionar y tabica su interior formando lobulaciones que no están completamente cerradas. Esta distribución anatómica permite que el ganglio linfático actúe como filtro para algunas partículas.



*Figura 3. Preparación histológica de un ganglio linfático normal con tinción de hematoxilina-eosina.*

Fisiología: Los ganglios linfáticos actúan como filtros de la linfa antes de que ésta llegue a la circulación sistémica venosa. La linfa se origina a partir del plasma procedente de los capilares y se acumula entre las células formando el líquido intersticial. El plasma entra y sale de los capilares debido a la interacción entre la presión hidrostática (que favorece la entrada en los capilares) y la presión oncótica (que favorece la salida de los mismos). Más del 90% del plasma volverá a entrar en la circulación sistémica, el resto es recogido por el sistema linfático por difusión (Figura 4). La linfa es transportada por los vasos linfáticos aferentes a la parte convexa del ganglio linfático, allí se distribuye por los sinusoides de la corteza y luego de la médula y sale del ganglio por los linfáticos eferentes. Una de las funciones del sistema linfático es drenar el exceso de líquidos tisulares. Cuando se acumula líquido en el espacio intersticial se abren los espacios intercelulares ya existentes entre las células endoteliales de los vasos linfáticos, lo que permite el

paso a la corriente linfática de macromoléculas, bacterias o células neoplásicas (103).



*Figura 4. Esquema de la entrada del líquido intersticial a través del endotelio vascular linfático.*

### 2.2.2. El drenaje linfático mamario

En 1830 Sappey (104) inyectó mercurio en los vasos linfáticos y describió el drenaje linfático de la mama como un drenaje de forma centrípeta, desde los tejidos mamarios más profundos hacia la superficie a través de conductos linfáticos de la piel. Éstos drenan entonces hacia el plexo subareolar y éste hacia la axila. Más adelante, se descubrieron otras rutas de drenaje (105), que constituyen hasta el 25% del total (106). En la axila se distinguen tres niveles denominados niveles de Berg: el *nivel I* comprende los ganglios linfáticos laterales al borde externo de músculo pectoral mayor y se extienden distalmente en el interior de la cola de la mama. Los ganglios del *nivel II* se encuentran por debajo del músculo pectoral menor, mientras que en el *nivel III* son superomediales a éste músculo, por encima de la clavícula. Se distinguen seis grupos de ganglios linfáticos axilares (107):

a) *Grupo apical*: desde el borde superior del músculo pectoral menor hasta el vértice de la axila, se considera el nivel III de Berg. Recogen la linfa de la porción superolateral de la mama y del resto de ganglios linfáticos axilares. Los del lado izquierdo drenan al conducto torácico y a la vena subclavia. Los del lado derecho drenan a la vena subclavia o a la confluencia con el tronco yugular.



b) *Grupo braquial*: son los ganglios que se distribuyen a lo largo de la arteria axilar. Recogen la linfa del brazo.

c) *Grupo subescapular*: ganglios distribuidos a lo largo de la arteria subescapular. Recogen la linfa de la espalda, nuca y cara posterior del hombro.

d) *Grupo central*: ganglios situados en la grasa axilar. Recogen la linfa de los ganglios del grupo braquial, subescapular y pectoral.

e) *Grupo pectoral*: ganglios en el borde inferior del músculo pectoral menor, son los de nivel I. Recogen la linfa de la pared anterolateral del tronco hasta el ombligo y de la porción central y lateral de la mama.

f) *Grupo interpectoral*: ganglios situados entre el músculo pectoral mayor y menor, considerados el nivel II. Recogen la linfa de la mama y drenan en los ganglios del nivel III.

Existe un pequeño porcentaje de drenaje hacia el abdomen superior y medialmente hacia la cadena linfática mamaria interna. El drenaje a la cadena mamaria interna, descubierto por Camper (108), llega desde los vasos linfáticos más profundos a través de la musculatura pectoral e intercostal, lo que contradice parcialmente el modelo descrito por Sappey, y parte del quinto espacio intercostal hacia ganglios más profundos.

Aunque son poco frecuentes, pueden encontrarse ganglios linfáticos intramamarios (109), visibles hasta en el 5% de las mamografías normales, más frecuentemente en la mitad lateral de la mama, y más concretamente en el cuadrante superoexterno; ganglios interpectoriales (110) o supraclaviculares (111). Más extraño es el drenaje hacia la cadena mamaria interna o a la cadena linfática axilar contralaterales, éste último descrito en algunos casos de linfadenectomía o radioterapia axilar.

Algunos autores defienden el drenaje directo del tumor hacia la cadena linfática axilar sin pasar por el plexo subareolar (112). Los numerosos patrones de drenaje han condicionado una gran diversidad en la vía de inyección y controversia en la realización o no de una imagen gammagráfica como guía para la detección del ganglio centinela.

### 2.2.3. El drenaje linfático de la pelvis

Drenaje linfático de la vulva: los *labios mayores* presentan drenaje linfático a los ganglios inguinales superficiales, especialmente al grupo superointerno, mientras que los *labios menores*, que también drenan a la cadena inguinal superficial pueden tener un drenaje bilateral. Los vasos linfáticos procedentes de la línea media, *clítoris*, se dividen en superficiales, que se dirigen hacia los ganglios inguinales superficiales (grupo superointerno) y vasos linfáticos profundos. Éstos forman un plexo linfático presinfisario que se dirige hacia los troncos crurales y el tronco inguinal. El ganglio inguinal más profundo, localizado por debajo del ligamento inguinal, es el ganglio de Cloquet o de Rosenmüller, que lleva el drenaje hacia la cadena ilíaca externa. Los *troncos crurales* alcanzan el canal crural hasta llegar a los ganglios inguinales profundos, el ganglio de Cloquet y el ganglio retrocrural interno. El *tronco inguinal* se introduce en el abdomen a través del conducto inguinal y termina en el ganglio retrocrural externo e inguinales profundos o ilíacos externos. El *vestíbulo vulvar* drena a los ganglios inguinales superficiales, el *himen* a los ganglios inguinales superficiales y profundos y a los hipogástricos, el *orificio uretral* termina en los ganglios inguinales superficiales o bien drenan a los ganglios vesicales laterales, hipogástricos e ilíacos externos. Aunque el clítoris puede drenar directamente hacia ganglios pelvianos, no existe infiltración ganglionar pelviana sin metástasis inguinales (89).

Como resumen: el drenaje de la vulva llega en primer lugar a los ganglios inguinales superficiales, de allí a los profundos y, finalmente, a los pelvianos. La confluencia de las redes linfáticas bilaterales explica las metástasis ganglionares contralaterales.

Drenaje linfático del cérvix: los vasos linfáticos del cuello uterino proceden del segmento inferior de éste, desde la región posterior se dividen en tres grupos: a) por delante de la uretra terminan en la cadena ilíaca externa (ganglios medios y superiores), b) siguiendo los vasos uterinos, llegan a la cadena hipogástrica, en la bifurcación de la arteria ilíaca primitiva, c) desde la cara posterior del cérvix, terminan en los ganglios presacros y en la bifurcación aórtica.

Como resumen: el drenaje cervicouterino se dirige en primer lugar hacia la fosa obturadora (ganglios interilíacos), cadena ilíaca externa, hipogástrica y ganglios presacros. Los ganglios de la cadena ilíaca primitiva, paraórtica e inguinales constituyen el grupo ganglionar secundario. En la región parametrial y paracervical pueden encontrarse algunos ganglios linfáticos que se infiltran por contigüidad.

Drenaje linfático del cuerpo uterino: el útero tiene un drenaje dividido y bilateral. El segmento inferior drena a los ganglios linfáticos de la pelvis vía el ligamento ancho, mientras que el segmento superior drena a los ganglios paraaórticos a través de los linfáticos ováricos. Se distinguen cuatro grupos ganglionares en la pelvis: los ilíacos externos, los de la fosa obturatriz, los paraórticos inframesentéricos y los infrarrenales. Estos grupos ganglionares pelvianos están conectados entre sí y drenan hacia los grupos aórticos de forma bilateral, confluyendo todos ellos en los ganglios supramesentéricos infrarrenales, excepto una pequeña vía que pasa por debajo de la vena renal, por el lado derecho de la cava. En caso de afectación de los anejos puede haber drenaje directo al área paraaórtica (113).

### **3. Aplicación de la cirugía radioguiada en tumores ginecológicos**

Tal y como se ha descrito, la agresividad de la cirugía propuesta por Halsted y posteriormente modificada por Madden se ha ido modificando hasta utilizar técnicas quirúrgicas menos agresivas. La cirugía radioguiada en el cáncer de mama se introdujo bajo el concepto del ganglio centinela en la cadena linfática axilar. Los excelentes resultados obtenidos en esta patología han impulsado su perfeccionamiento y la exploración de nuevas situaciones clínicas para su aplicación. El estudio del drenaje extraaxilar, como método de estadificación, es una de ellas. Estourgie y cols. encontraron un 21% de drenaje hacia ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna, de los cuales el 13% mostró infiltración metastásica. También encontraron drenaje extraaxilar fuera de la cadena mamaria interna que presentó infiltración en el 16% de los casos.

En 1996 se introduce la cirugía radioguiada en la resección de lesiones mamarias: nace la técnica ROLL o Radioguided Occult Lesion Localisation (114). Los primeros estudios evaluaron los resultados de este procedimiento de forma aislada (115). Pronto aparecieron otros estudios destinados a comparar el nuevo procedimiento con el método empleado hasta ese momento, la localización con arpón (116-123). Los resultados obtenidos hasta la fecha muestran que utilizando la técnica ROLL se consiguen resecar las lesiones tumorales con un volumen menor (118-120) y con márgenes libres de enfermedad (75), empleando menor tiempo en la cirugía (118). Además, la posibilidad de localizar la actividad inyectada en el tumor desde diferentes posiciones permite al cirujano elegir la mejor vía de abordaje quirúrgico, lo que aporta mejores resultados estéticos (118,122).

La radicalidad de la cirugía en el cáncer de vulva despertó el interés por los tratamientos quirúrgicos conservadores. En 1979, DiSaia (124) consideró los ganglios inguinales superficiales como la primera estación de drenaje de las lesiones

vulvares, e intentó limitar la linfadenectomía a esta cadena linfática. Sin embargo, se observó una elevada recurrencia locorregional. Años después, Hacker (125) observó que las pacientes con ganglios inguinales negativos no presentaban infiltración metastásica de los ganglios pelvianos. No fue hasta 1994 cuando se aplicó la técnica de detección del ganglio centinela al cáncer de vulva, primero con el uso de colorantes (8), y más adelante con la técnica combinada, colorante y radiotrazador (126). En 1983 Iversen observó la bilateralidad del drenaje en el cáncer de vulva en el 67% de los casos utilizando un radiotrazador y, si además el tumor se localizaba en el clítoris, las metástasis bilaterales ascendían al 40% de los casos (127).

En el cáncer de cérvix, el tratamiento de los estadios IA2 y IB1 es la histerectomía radical más linfadenectomía pelviana. Sin embargo, si el ganglio centinela es positivo el tratamiento pasa a ser quimiorradioterápico. Por lo tanto, la biopsia selectiva de ganglio centinela no sólo disminuye la morbilidad de la linfadenectomía, sino que también evitaría una cirugía innecesaria. Como en otros tumores, la primera aplicación de la detección del ganglio centinela en cérvix fue con el uso de colorantes (128,129) y a continuación se añadieron los radiotrazadores (40,130-132), que finalmente se utilizan de forma aislada sin necesidad de combinar con los primeros (133,134).

### 3.1. *Estado actual y perspectivas futuras*

En la actualidad algunas de las indicaciones de la biopsia selectiva de ganglio centinela para el cáncer de mama están relativamente bien consensuadas (13,14) aunque, como se ha comentado anteriormente, es una técnica en constante desarrollo, por lo que cada centro hospitalario determina cuáles son las situaciones clínicas que hacen a la paciente candidata a detección de ganglio centinela. Como referencia, periódicamente se revisan las guías clínicas del cáncer de mama en el

ámbito local, a través de la Reunión de Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, e internacional, a través de las Guías de la American Society of Clinical Oncology. Las indicaciones actuales quedan reflejadas en la tabla 2. Hasta el momento, la introducción de la biopsia selectiva de ganglio centinela ha supuesto cambios en la estadificación del cáncer de mama, por ejemplo una paciente con pN0 por linfadenectomía ha pasado a ser un pN1mi tras la detección de micrometástasis en el ganglio centinela o un pN0(i+) ante la presencia de células tumorales aisladas. Globalmente se ha reclasificado a un 5-7% de las pacientes en estadios superiores.

En los tumores ginecológicos las indicaciones de la biopsia selectiva de ganglio centinela están todavía por determinar. En el *cáncer de vulva*, parece apropiado aplicarla en lesiones en estadio II de la AJCC, de diámetro no superior a 4 cm, con ganglios inguinales clínicamente negativos. En el *cáncer de cérvix* la técnica queda limitada a tumoraciones en estadio IA2 y IB1. En el *cáncer de endometrio* se encuentra todavía en fase de investigación. No obstante, esta técnica no se aplica de forma rutinaria en todas las instituciones. La baja incidencia de algunas de estas patologías hace difícil la realización de estudios prospectivos de validación con un elevado número de casos, por lo que se considera un procedimiento en desarrollo en los tumores ginecológicos.

La cirugía radioguiada de las lesiones mamarias no tiene definidas las situaciones clínicas en las que puede aplicarse. Teniendo en cuenta el concepto de la misma, se podría utilizar la técnica ROLL en todas aquellas lesiones no palpables en las que el cirujano precisa de una guía para su extirpación. Pueden existir algunas dificultades en la identificación de la lesión en el momento de inyectar el radiotrazador. Por ello, la técnica ROLL no se ha estudiado ampliamente en

acientes con lesiones no nodulares, es decir lesiones con microcalcificaciones, en las que será necesario utilizar una guía estereotáxica.

La introducción de una imagen intraoperatoria puede modificar en un futuro la técnica quirúrgica empleada en la detección de la lesión a extirpar. Hasta el momento su uso como única herramienta localizadora sólo se ha utilizado en la cirugía de paratiroides, mientras que en la resección de lesiones mamarias todavía se acompaña de la sonda gammadetectora.

**Tabla 2.** Guías de indicación de la detección del ganglio centinela en el cáncer de mama.

Situación clínica	Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, 2006	Nivel de evidencia	Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), 2005	Nivel de evidencia
T1-T2	Recomendado si $\emptyset \leq 3$ cm	Bueno	Aceptable	Bueno
T3-T4	No recomendado	Insuf.	No recomendado	Insuf.
Tumores multifocales	Aceptable		Aceptable	
Tumores multicéntricos	Aceptable	Limitada	Aceptable	Limitada
Carcinoma inflamatorio	No recomendado		No recomendado	
CDIS con mastectomía	Aceptable		Aceptable	
CDIS sin mastectomía	Aceptable si: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alto grado</li> <li>▪ comedonecrosis</li> <li>▪ <math>\emptyset &gt; 4</math> cm</li> </ul>	Insuf.	Aceptable si: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sospecha de microinvasión</li> <li>▪ <math>\emptyset &gt; 5</math> cm</li> </ul>	Insuf.
Biopsia escisional previa	Aceptable si hace menos de 1 mes		Aceptable	Limitada
Hombre	Aceptable		Aceptable	Limitada
Previa a QT	Aceptable	Bueno	Aceptable	Limitada
Post QT	No recomendado	Ensayo	No recomendado	Insuf.
Embarazo	No recomendado	Insuf.	Aceptable	Limitada
Cirugía mamaria de aumento o reducción de volumen	No recomendado	Insuf.	No recomendado	Insuf.
Detección previa de ganglio centinela	No recomendado	Insuf.		
Cirugía axilar previa	Contraindicado		No recomendado	Limitada
Radioterapia axilar previa	Contraindicado			
Diagnóstico citológico de infiltración ganglionar	Contraindicado			
Obesidad	Aceptable		Aceptable	Limitada
Edad avanzada	Aceptable		Aceptable	Limitada

Ensayo: Sólo como ensayo clínico; Insuf: Insuficiente.





## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En los últimos años el tratamiento oncológico ha ido evolucionando hacia técnicas quirúrgicas menos agresivas y a la menor radicalidad de las resecciones. En esta evolución tiene un papel importante la introducción de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el esquema diagnóstico-terapéutico de algunas neoplasias, como el cáncer de mama o el melanoma maligno. Hasta su introducción, el tratamiento de estos tumores incluía la resección tumoral con márgenes libres de enfermedad y la linfadenectomía radical de las estaciones de drenaje de dicho tumor con doble intención, realizar la estadificación tumoral (que indicara cuál es la mejor opción terapéutica a seguir) y ayudar al control locorregional del tumor primario. Sin embargo, más del 70-80% de las linfadenectomías practicadas en el cáncer de mama no presentan infiltración metastásica en los ganglios linfáticos extirpados. Es decir, que en este porcentaje de pacientes podría obviarse la morbilidad derivada de la linfadenectomía, que incluye complicaciones a corto plazo, como los linfoceles y la hemorragia, y a medio-largo plazo, como el linfedema o la celulitis de toda la extremidad.

La biopsia selectiva del ganglio centinela aporta la información necesaria para la estadificación ganglionar de la tumoración, por lo que convierte la linfadenectomía profiláctica en linfadenectomía electiva. De esta manera, se reserva la resección ganglionar radical para los pacientes con infiltración metastásica, que son los que van a necesitar una cirugía más amplia para conseguir un buen control locorregional de la enfermedad. Además, la visualización de drenaje linfático fuera de los territorios ganglionares habituales mejora la estadificación y plantea nuevas opciones terapéuticas para obtener un mejor control de la enfermedad y evitar recidivas.

En la última década la detección de ganglio centinela ha evolucionado hacia el concepto de cirugía radioguiada, en la que la disminución de la morbilidad quirúrgica

se pretende no sólo para las estaciones ganglionares, sino también para la cirugía de la tumoración primaria. Así, la cirugía radioguiada de las lesiones mamarias, comúnmente llamada ROLL, propone evitar las complicaciones derivadas de la colocación de un arpón localizador, entre ellas la rotura y el desplazamiento del mismo dentro del tejido mamario o la migración a otros órganos.

Aunque la cirugía radioguiada se viene aplicando desde hace más de dos décadas, sigue siendo una técnica en constante desarrollo. En la actualidad los principales avances proceden del campo de la instrumentación, con la introducción de las gammacámaras portátiles en el quirófano. Las indicaciones de la cirugía radioguiada en el cáncer de mama parecen bien establecidas, sin embargo, aún queda por determinar su papel pronóstico en los territorios ganglionares inesperados, como la cadena mamaria interna, y aplicar la técnica en la resección de la tumoración primaria, de manera que con un solo procedimiento sea posible la exéresis tumoral y ganglionar. Además, los buenos resultados obtenidos han impulsado su aplicación en otros tumores, especialmente los ginecológicos, en los que se han iniciado algunos estudios que, al inicio de esta tesis, se encontraban en fase de validación.

Este trabajo pretende ampliar las indicaciones de la cirugía radioguiada dentro del cáncer de mama y en los tumores ginecológicos, a fin de identificar las pacientes que podrían beneficiarse de esta técnica quirúrgica.

## HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las hipótesis de este trabajo de investigación son:

1. La aplicación de la cirugía radioguiada en los tumores de mama, cérvix y vulva en estadio inicial tiene implicaciones clínicas, quirúrgicas y terapéuticas en el manejo de estas pacientes.
2. La cirugía radioguiada de las lesiones mamarias puede localizar la lesión tumoral a extirpar sin necesidad de otras técnicas localizadoras y, además, permite detectar simultáneamente el ganglio centinela en una sola técnica, con la ayuda de una gammacámara intraoperatoria.



## OBJETIVOS

1. Estudiar el patrón de drenaje extraaxilar en el cáncer de mama en estadio precoz en función de su localización dentro de la mama y del tipo de inyección.
2. Valorar la necesidad o no de reseca los ganglios centinela extraaxilares en el cáncer de mama y analizar sus implicaciones en la estadificación de las pacientes.
3. Valorar la utilidad de una gammacámara portátil intraoperatoria como guía para la resección de lesiones mamarias no palpables.
4. Determinar la utilidad de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de vulva en estadio precoz y su papel en la estadificación locorregional y posterior cirugía.
5. Determinar la utilidad de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de cérvix en estadio precoz y su papel en la estadificación locorregional y posterior cirugía.



### **1. Patrón de drenaje extraaxilar en el cáncer de mama**

Trabajo: "Relevancia clínica del ganglio centinela en la cadena mamaria interna en pacientes con cáncer de mama" (Clinical relevance of sentinel lymph nodes in the internal mammary chain in breast cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32: 1283–1287).

## Clinical relevance of sentinel lymph nodes in the internal mammary chain in breast cancer patients

Pilar Paredes<sup>1</sup>, Sergi Vidal-Sicart<sup>1,2</sup>, Gabriel Zanón<sup>3</sup>, Jaume Pahisa<sup>3</sup>, Pedro Luís Fernández<sup>2,4</sup>, Martín Velasco<sup>2,5</sup>, Gorane Santamaría<sup>2,5</sup>, Jaime Ortín<sup>1</sup>, Joan Duch<sup>1</sup>, Francesca Pons<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Nuclear Medicine (CDI), Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

<sup>3</sup> Department of Gynaecology (ICGON), Hospital Clínic, Barcelona, Spain

<sup>4</sup> Department of Pathology (CDB), Hospital Clínic, Barcelona, Spain

<sup>5</sup> Department of Radiology (CDI), Hospital Clínic, Barcelona, Spain

Received: 4 March 2005 / Accepted: 12 May 2005 / Published online: 9 July 2005

© Springer-Verlag 2005

**Abstract.** *Purpose:* Despite the widespread use of sentinel lymph node (SLN) biopsy in breast cancer patients, some controversy exists about the correct management of extra-axillary nodes, especially those located in the internal mammary chain. The aim of this study was to evaluate the incidence of SLNs in this region, calculate the lymphoscintigraphic and surgical detection rates and evaluate the clinical impact on staging and therapeutic decisions.

*Methods:* The study involved 383 consecutive women diagnosed with early breast cancer with T1 or T2 tumours. Eight patients had a bilateral tumour, which brought the total to 391 lesions. Lymphoscintigraphy was performed on the day before surgery by injection of <sup>99m</sup>Tc-labelled nanocolloid. The injection site was subdermal (68 patients), peritumoural (107 patients) or intratumoural (216 patients). During surgery a gamma probe was used to guide the surgeon and the SLNs were removed. SLNs were analysed by a conventional pathological study and processed for H&E examination and immunohistochemistry.

*Results:* Lymphoscintigraphy detected at least one SLN in 369 out of the 391 procedures (94.4%). SLNs were found in the axillary chain in 367 cases and in the internal mammary chain in 55. In two of these 55 cases (3.6%), the SLN was the only one detected. There was no drainage to the internal mammary chain in any case of subdermal injection but such drainage was found in 15.9% of cases with peritumoural injection and 17.6% of those with intratumoural injection. Compared with tumours located in the outer quadrants, a higher percentage of tumours located in the inner quadrants showed drainage to the internal mammary chain ( $p < 0.001$ ). A total of 42 SLNs in the internal mammary chain could be removed in 32 patients without

appreciable morbidity. In 20 cases both axillary and internal mammary SLNs were negative, in four both were positive, and in five axillary SLNs were positive and internal mammary SLNs were negative. More interestingly, in the remaining patient with both axillary and internal mammary SLNs, the axillary SLN was negative while malignant cells were found in the internal mammary region. In the evaluation of the clinical impact of internal mammary SLN biopsy, we found that staging was modified from pN1a to pN1c in four patients and, more importantly, from pN0 to pN0(i+) in one patient. The change in stage led to a modification of the postoperative treatment plan with respect to radiotherapy and systemic therapy.

*Conclusion:* Evaluation of the SLNs in the internal mammary chain provides more accurate staging of breast cancer patients. If internal mammary sampling is not performed, patients can be understaged. This technique can offer a better indication of those patients who will benefit from selective treatment options like radiotherapy to this region or systemic therapy.

**Keywords:** Breast cancer – Sentinel node – Lymphoscintigraphy – Internal mammary chain – Gamma probe

**Eur J Nucl Med Mol Imaging (2005) 32:1283–1287**  
DOI 10.1007/s00259-005-1867-z

### Introduction

The management of patients with breast cancer is becoming more non-invasive and less surgically radical. In recent years, scintigraphic sentinel lymph node (SLN) detection has helped to stage patients more accurately and also contributed to less extensive surgical interventions.

The SLN is the first node to receive lymphatic drainage from a tumour and it is considered to be the first affected

Pilar Paredes (✉)  
Department of Nuclear Medicine (CDI), Hospital Clínic,  
University of Barcelona,  
Barcelona, Spain  
e-mail: 35701mpb@comb.es  
Tel.: +34-93-2275516, Fax: +34-93-4518137



by metastasis [1]. Knowing whether or not axillary nodes are involved, by performing an SLN biopsy, allows accurate breast cancer staging and is associated with a decrease in early and late postoperative morbidity. This procedure allows, with a high negative predictive value, the evaluation of the axillary status by resection of a single or a few lymph nodes. It is progressively replacing standard lymphadenectomy in the surgical treatment of breast cancer [2].

Although SLN biopsy is widely used in breast cancer patients, some controversy exists about the correct management of extra-axillary nodes, especially those located in the internal mammary chain. Obviously these nodes carry important prognostic information, since involvement of both axillary and internal mammary lymph nodes is associated with a worse prognosis [3]. SLN biopsy can also have a therapeutic impact, as the removal of the internal mammary nodes provides a greater degree of staging accuracy. Based on this fact, some groups add radiotherapy to their protocols when these SLNs are positive [4, 5]. Furthermore, in a small but not negligible percentage of patients without axillary metastases, malignant lymphatic involvement is confined to the internal mammary lymph nodes [6].

Despite these considerations, the issue of selective internal mammary node dissection based on lymphatic mapping remains controversial. Until now, internal mammary chain SLNs have been evaluated only in a limited number of studies and the findings have not always agreed [3–5, 7–11]. We hypothesised that careful evaluation of internal mammary lymph nodes by SLN detection could have a clinical impact in patients with breast cancer.

Our aim was to study a large group of patients with early stage breast cancer in order to evaluate the incidence of SLNs in the internal mammary chain, to calculate the lymphoscintigraphic and surgical detection rate and to assess the clinical impact on staging and therapeutic decisions. It was hoped that the findings would help to clarify the practical implications of assessing internal mammary SLNs.

## Materials and methods

### Patients

The study included 383 consecutive women (mean age 58 years, range 31–84) with breast cancer, referred to the Nuclear Medicine Department for SLN detection. Patients were enrolled prospectively between June 1998 and July 2004. They had all been recently diagnosed with early breast cancer, with T1 or T2 tumours less than 3 cm in the greatest diameter according to the TNM classification. Eight patients had a bilateral tumour, making a total of 391 lesions. Of these, 162 were non-palpable. Preoperative diagnosis had been made by fine-needle aspiration or needle core biopsy and the primary tumour was still present in all cases. All patients had clinically negative axillary nodes. Location of the primary tumours, according to quadrant, is shown in Table 1. All patients underwent lymphoscintigraphy, tumourectomy and SLN detection. Informed consent to the performance of SLN biopsy was obtained in all cases.

**Table 1.** Number of lesions draining to the internal mammary chain depending on the injection site and the quadrant of the primary tumour

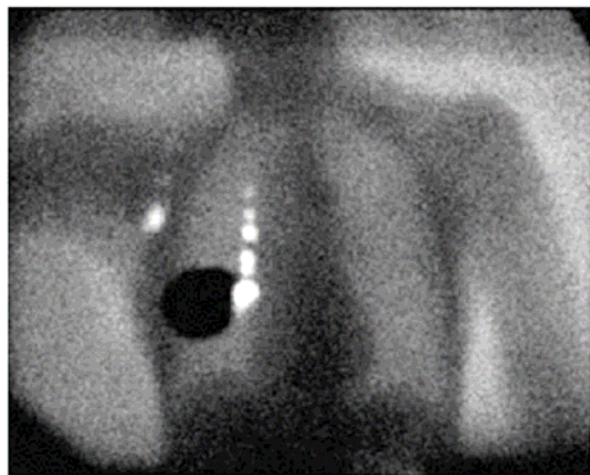
	Peritumoural	Intratumoural	Total
Upper outer quadrant	5	12	17/205 (8.3%)
Lower outer quadrant	3	7	10/53 (18.9%)
Upper inner quadrant	4	10	14/76 (18.4%)
Lower inner quadrant	5	8	13/41 (31.7%)
Central	0	1	1/16 (6.25%)
Total	17	38	55/391 (14.1%)

### Lymphoscintigraphy

Lymphoscintigraphy was performed 1 day prior to surgery by injection of 111 MBq of  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled nanocolloid (Nanocoll, Amersham, UK). At the beginning of the study the injection site was subdermal (68 patients from June 1998 to February 1999). Later the injection site was changed to peritumoural (107 patients from March 1999 to November 2000) and then intratumoural (216 patients from December 2000 until now) in the search for internal mammary SLNs. In the case of non-palpable lesions, the peritumoural and intratumoural injections were guided by ultrasonography. Static planar images (256×256 matrix size, with each image acquisition lasting at least 180 s) were acquired at 30 min and 120 min. Anterior, lateral and anterior oblique views were obtained. In those cases without evidence of drainage, later images were performed. A single-head gamma camera (SP4-HR Elscint-GE, Haifa, Israel) fitted with a low-energy, high-resolution collimator was used. A methacrylate phantom filled with 37–55 MBq of  $^{99m}\text{Tc}$  was also used to draw the anatomical outline. The location of the SLN was marked on the overlying skin with a water-resistant dye and the guidance of a  $^{57}\text{Co}$  marker pen. A hot spot on lymphoscintigraphy was considered to be an SLN if (a) it was the first lymph node that lit up on lymphoscintigraphy, (b) it was the first node that depended on a lymphatic channel, (c) it was a node that appeared simultaneously in the same or different lymphatic basins or (d) the hot spot was the only one depicted. If there was any difference between the first images, taken at 30 min post injection, and the later acquisitions, the first hot spot was considered as the SLN.

### Surgery

Shortly before surgery, and after the induction of anaesthesia, blue dye was injected (methylene blue, Dr. Carreras Chemistry, Barcelona) and then a gamma probe (Navigator, USSC, Norwalk, USA) was used to guide the surgeon. Firstly, the axillary region was explored to remove the SLN seen on lymphoscintigraphy. During surgery, a lymph node was considered an SLN when it coincided with the SLN depicted on lymphoscintigraphy (usually the one with maximum activity). Moreover, a lymph node was also considered an SLN when the total counts of the node were greater than 10% of the maximum activity of the SLN with the highest counts. Subsequent exploration of the internal mammary chain was carried out only if lymphoscintigraphy indicated drainage to this field. A thinner, straight probe (10-mm diameter) was used in this area in order to fit better into the reduced field of the intercostal spaces. When SLNs from the axillary chain were positive under pathological examination, axillary lymphadenectomy was performed.



**Fig. 1.** Lymphoscintigraphy showing drainage to both fields: two nodes with different uptake are present in the axillary region and several nodes are visualised along the internal mammary chain

### Pathology

SLNs from the axillary and internal mammary chain were subjected to intraoperative pathological examination. The intraoperative examination consisted of cytological imprints and subsequent frozen sections. All nodal structures were serially cross-sectioned at 2-mm intervals perpendicular to the longitudinal axis and stained with haematoxylin-eosin (H&E). Moreover, all SLNs were later analysed by a conventional study and processed for H&E examination and immunohistochemistry with anti-Cam 5.2 (monoclonal, 1/100, Becton-Dickinson, San José, California).

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS 9.0 for Windows statistical program package. The chi square test was performed to assess the significance of the difference between groups in order to evaluate: (a) differences in drainage according to the location of the primary tumour and (b) differences in drainage according to the injection site. A *p* value of 0.05 or less was considered significant.

## Results

### Lymphoscintigraphy

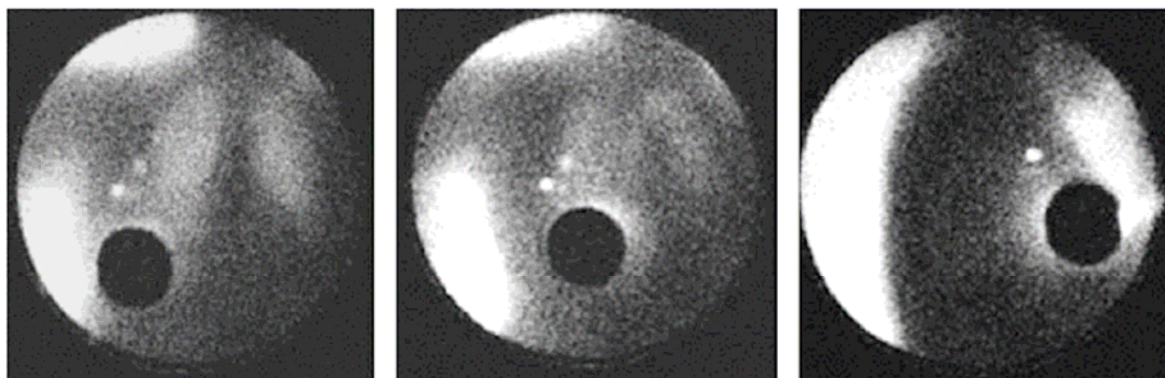
Lymphoscintigraphy detected at least one SLN in 369 out of the 391 procedures (94.4%) (Fig. 1). SLNs were found in the axillary chain in 367 cases (Fig. 2) and in the internal mammary chain in 55 cases. In two of these 55 cases (3.6%), this SLN was the only one detected (Fig. 3). In addition, there were eight intramammary, three supraclavicular, two infraclavicular, one laterocervical and one subscapular SLNs.

Taking into account the injection site, there was no drainage to the internal mammary chain in any case of subdermal injection (0/68). Among the 107 cases in which peritumoural injection was used, SLNs were found in the internal mammary chain in 17 (15.9%). When intratumoural injection was used, SLNs were found in the internal mammary chain in 38 of 216 cases (17.6%). The difference between peritumoural and intratumoural injection was not statistically significant.

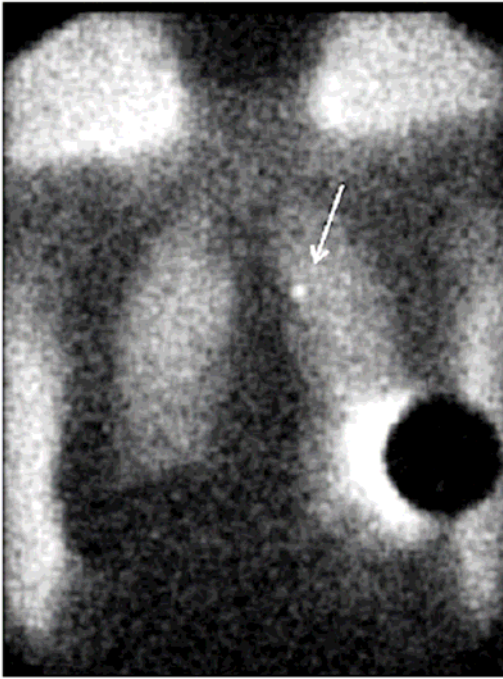
Table 1 details the drainage to the internal mammary chain according to the injection site and the quadrant where the primary tumour was located. Tumours located in the inner quadrants more commonly showed drainage to the internal mammary chain than did those located in the outer quadrants. Of the 258 tumours located in the outer quadrants, 10.5% (*n*=27) drained to the internal mammary chain, whereas of the 117 tumours in the inner quadrants, 23.1% (*n*=27) drained to this region (*p*<0.001).

### Surgery

In the first 11 cases with SLNs in the internal mammary chain, these nodes were not removed as we were still in the learning curve of the SLN technique. In the remaining 44 patients, the SLNs could be removed in 32 cases (72.7%), obtaining a total of 42 SLNs. In 85% of cases, the SLN was located in the second or the third intercostal space. Blue dye was injected in 29 of these 32 patients and 35 SLNs



**Fig. 2.** Anterior, right anterior oblique and right lateral views showing uptake in two nodes in the right axillary chain



**Fig. 3.** One SLN in the internal mammary chain was the only site of uptake detected in a 75-year-old woman with a tumour in the upper inner quadrant of the left breast (*arrow*)

were removed, although only five were blue stained (17.2%). In one patient a minor pleural lesion was detected but no complications were observed after surgical repair. No other complications were seen in other patients.

#### Pathology

Among the 32 patients in whom SLNs in the internal mammary chain were removed, in 20 cases (62.5%) both axillary and internal mammary SLNs were negative, in four (12.5%) both were positive, and in five (15.6%) axillary SLNs were positive while internal mammary SLNs were negative. More interestingly, in the one remaining patient (3.1%) with both axillary and internal mammary SLNs, the axillary SLN was negative while the fat around the internal mammary SLN showed isolated malignant cells. In the two patients (6.25%) with only internal mammary SLNs, the SLNs were negative; the surgical team performed an axillary lymphadenectomy and all the nodes (seven in one patient and 14 in the other) were negative. There were no changes between the preoperative and conventional pathological tests.

Of the eight patients with bilateral breast cancer, two showed internal mammary drainage and in one of these cases, the internal mammary chain was bilaterally affected.

#### Discussion

The resection of axillary lymph nodes in breast cancer has been considered essential for primary surgical treatment in

order to adequately stage the tumour and permit individualised planning of adjuvant therapy strategies. However, owing to the limited experience, there has to date been no clear recommendation regarding routine removal of internal mammary SLNs.

In our group of patients, 55 out of 391 tumours (14.1%) showed drainage to the internal mammary chain. This percentage is lower than the results obtained in other studies [7, 9, 10, 12], probably owing to a lower rate of deep injection in our study. When we first began performing SLN detection, we used subdermal injection but this was subsequently abandoned in favour of peritumoural and intratumoural injection as no instances of drainage to the internal mammary chain were observed following subdermal injection. If the cases with subdermal injection are excluded, the rate of internal mammary chain visualisation using deep injection (peritumoural and intratumoural) is 17% (55/323). In agreement with other authors, we also recommend deep injection when extra-axillary regions have to be evaluated [13–15]. Currently we perform a deep injection, usually intratumoural, in order to ascertain internal mammary chain drainage when it occurs. This injection technique is used because it offers the highest rate of visualisation of the internal mammary chain.

Drainage to the internal mammary chain is not exclusive to medial tumours [16], although most studies have reported that tumours located in the inner quadrants have a higher rate of such drainage than other tumours [9, 11]. In our group of patients, the highest percentage of tumours were located in the upper outer quadrant, but the location with the highest rate of drainage to the internal mammary chain (31.7%) was the lower inner quadrant; this is in agreement with the results of Estourgie et al. [9].

Removal of internal mammary nodes is not an easy task initially, and some experience is needed. Our surgeons have been able to harvest at least one SLN in 72.7% of patients, and nowadays this procedure is routinely performed in our centre. This percentage is quite similar to that reported by other groups [9, 17]. These nodes are now quite easily removed, with no increase in postoperative hospitalisation. We did not have any morbidity except in one patient (3.1%) who had a minor pleural tear that was sutured and resolved spontaneously. Blue dye can offer some help during surgery [18, 19] and we have used it in some cases without any adverse reactions. It will always be additional to lymphoscintigraphy as the percentage of SLNs stained is very low (17.2% in our patient group).

It has been demonstrated that the frequency of metastases in the internal mammary nodes is associated with patient age, the size of the primary tumour and the presence of axillary node metastases [6, 20]. We found metastases in 5 out of the 32 patients in whom SLNs in the internal mammary region were retrieved, and four of them also presented with axillary metastases.

The study of drainage to the internal mammary chain has prognostic value, because in some patients it changes the disease stage [10]. Veronesi et al. demonstrated with 30-year results that patients with isolated disease in the internal mammary field have a prognosis equivalent to that

of patients with isolated axillary metastases [3]. In cases of tumour-positive internal mammary nodes, radiotherapy can be added [21] as SLN biopsy allows the selection of those patients who are most likely to benefit from additional regional therapy to these nodes with the goal of improving regional tumour control [4, 5].

In evaluating the clinical impact of internal mammary SLN biopsy in our group of patients, we would like to highlight certain findings. We tried to retrieve SLNs in the internal mammary field in 44 patients, and this was achieved in 32 cases (72.7%) without appreciable morbidity. In five of these cases (15.6%), SLNs were tumour-positive. According to the International Union Against Cancer staging classification (latest version, 6th edition), in four patients staging was altered from pN1a (metastasis in one to three axillary lymph nodes) to pN1c (metastasis in one to three axillary lymph nodes and in internal mammary nodes, with microscopic disease detected by SLN dissection). More importantly, one patient changed from pN0 (no regional lymph node metastasis histologically) to pN0(i+) (isolated tumoural cells). In this patient, radiotherapy to the internal mammary region was added to conventional treatment. Therefore, the change in stage led to a modification of the postoperative treatment plan.

The currently available evidence is insufficient to allow internal mammary SLN biopsy to become established as a standard procedure, and at present the correct management of patients with positive internal mammary nodes is controversial. We support the use of such information to guide the administration of systemic therapy or direct radiation therapy to the internal mammary chain. However, in order to establish the future importance of the technique for therapeutic purposes in patients with breast cancer, clinical trials will be needed to determine whether it improves survival rates.

### Conclusion

In conclusion, evaluation of the SLNs in the internal mammary chain provides more accurate staging of breast cancer patients, because if internal mammary sampling is not performed, patients can be understaged. The technique can offer better identification of which patients may benefit from selective treatment options like systemic therapy or radiotherapy to this region.

*Acknowledgements.* This work was supported in part by Instituto de Salud Carlos III, Red Temática del Cáncer no. C03/10.

### References

1. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;6:759–67
2. Aarsvold JN, Alazraki NP. Update on detection of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Semin Nucl Med* 2005;35:116–28
3. Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Greco M, Galluzzo D, et al. Risk of internal mammary lymph nodes metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 1983;198:681–4
4. Freedman GM, Fowble BL, Nicolaou N, Sigurdson ER, Torosian MH, Boraas MC, et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:805–14
5. Farrús B, Vidal-Sicart S, Velasco M, Zanón G, Fernández PL, Muñoz M, et al. Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:715–21
6. Allweis TM, Badriyyah M, Bar Ad V, Cohen T, Freund HR. Current controversies in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast* 2003;12:163–71
7. Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K. Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000;73:75–80
8. Johnson N, Soot L, Nelson J, Franzini D, Vea H, Gruner S, et al. Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer. *Am J Surg* 2000;179:386–8
9. Estourgie S, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BBR. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004;239:232–7
10. Galimberti V, Veronesi P, Arnone P, De Cicco C, Renne G, Intra M, et al. Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2002;9:924–8
11. Paganelli G, Galimberti V, Trifiro G, Travaini L, De Cicco C, Mazzarol G, et al. Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 2002;46:138–44
12. Uren RF, Howman-Giles R, Chung D, Thompson JF. Nuclear medicine aspects of melanoma and breast lymphatic mapping. *Semin Oncol* 2004;31:338–48
13. Nieweg O, Estourgie S, van Rijk M, Kroon B. Rationale for superficial injection techniques in lymphatic mapping in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2004;87:153–6
14. Ortega M, Vidal-Sicart S, Zanón G, Pahisa J, Santamaria G, Velasco M, et al. Comparative study of the different radiotracer administration route to locate the sentinel node in breast cancer. *Rev Esp Med Nucl* 2004;23:153–61
15. Tanis P, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Kroon BBR. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg* 2001;192:399–409
16. Jakub JW, Cox CE, Pipas AW, Gardner M, Pendas S, Reintgen DS. Controversial topics in breast lymphatic mapping. *Semin Oncol* 2004;31:324–32
17. van der Ent FW, Kengen RA, van de Pol HA, Povel JA, Stroeken HJ, Hoofwijk AG. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2001;234:79–84
18. Montgomery LL, Thome AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerd AS, Gemignani M, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002;95:385–8
19. Simmons R, Thevarajah S, Brennan MB, Christos P, Osborne M. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Ann Surg Oncol* 2003;10:242–7
20. Csemi G, Szekeres JP. Internal mammary lymph nodes and sentinel node biopsy in breast cancer. *Surg Oncol* 2001;10:25–33
21. Benamor M, Nos C, Fréneaux P, Clough KB. Impact of internal mammary sentinel node imaging in breast cancer. *Clin Nucl Med* 2002;28:375–8

**Resumen:**

- El porcentaje de visualización del drenaje linfático fue del 94,4%, con migración hacia territorios extraaxilares en un 17,6% de los casos.
- Los territorios extraaxilares fueron la cadena mamaria interna, la región supraclavicular, la infraclavicular, la cadena laterocervical y la región subescapular homolaterales.
- Los tumores mamarios localizados en el cuadrante inferior interno fueron los que presentaron mayor porcentaje de drenaje a la cadena mamaria interna.
- No se observaron diferencias en el drenaje linfático entre la inyección intratumoral y la peritumoral.
- La biopsia de ganglio centinela localizado en la cadena mamaria interna fue posible en el 72,7% casos, de éstos el 15,6% de los casos fue positivo para metástasis, lo que cambió la estadificación del tumor en cuatro pacientes de pN1<sub>a</sub> a pN1<sub>c</sub>, y en otra paciente cambió de pN0 a pN0(i+).

## **2. Cirugía radioguiada de lesiones mamarias no palpables**

Trabajo: "Localización radioguiada de lesiones ocultas en el cáncer de mama mediante una gammacámara portátil intraoperatoria. Resultados preliminares" (Radioguided Occult Lesion Localisation in breast cancer using an intraoperative gammacamera. First results. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; in press).

## Radioguided occult lesion localisation in breast cancer using an intraoperative portable gammacamera. First results

Pilar Paredes · Sergi Vidal-Sicart · Gabriel Zanón  
Núria Roé · Sebastià Rubí · Sergio Lafuente  
Javier Pavía · Francesca Pons

### Abstract

**Purpose** The role of the radioguided occult lesion localisation (ROLL) technique in breast cancer has been increasing in recent years. One of the important drawbacks of such a technique is radiotracer spillage within the mammary gland that difficults the precise lesion resection and this requires the use of a hook-wire collocation to reach the lesion. The possibility of obtaining an intraoperative image of the specimen could help to confirm if the lesion is correctly removed. The aim of the study was to value the usefulness of an intraoperative gammacamera to assess the resection of non-palpable breast lesions.

of the surgical bed and the specimen were acquired by means of a portable gammacamera.

**Results** All lesions were removed. In the images acquired by the portable gammacamera the lesion was centred inside the surgical specimen in 23/42 cases, not-centred in 15 and in contact in 4 cases. A congruence of 60% was found between the intraoperative images and the histopathological results. The whole acquisition time was 5 minutes at most.

**Conclusion** The use of portable gammacameras in theatre is in an early phase. The intraoperative acquisitions of such images could predict the involvement of surgical margins, avoiding future surgical procedures, but more studies are required before pathological examination can be omitted.

---

P. Paredes (Corresponding author)  
Nuclear Medicine Department,  
Hospital Sant Pau,  
St Antoni M Claret 167,  
08025 Barcelona, Spain  
e-mail: [pparedes@santpau.es](mailto:pparedes@santpau.es)

S. Vidal-Sicart · N. Roé · S. Rubí · F. Pons  
Nuclear Medicine Department,  
University of Barcelona, Hospital Clínic,  
Barcelona, Spain

G. Zanón  
Obstetrics and Gynaecology Department  
Hospital Clínic, Barcelona, Spain

S. Lafuente  
Nuclear Medicine Department,  
Hospital Joan XXIII, Tarragona, Spain

**Methods** The study involved 42 women diagnosed with non-palpable early breast cancer. Lymphoscintigraphy was performed on the day before surgery by injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled nanocolloid. During surgery a gamma probe was used to guide the surgeon and afterwards an image

**Keywords** Breast cancer · Portable gammacamera · Gamma probe · ROLL technique · Minimally invasive intraoperative procedures

### Introduction

Breast cancer is the most frequent malignant tumour in women and its treatment is constantly evolving toward less invasive techniques in order to maintain as much as possible of the non-affected breast. For the last ten years the radioguided occult lesion localisation (ROLL) technique has been applied either by means of a radiotracer injection [1-4] or by intratumoural deposits of radioactive seeds [5] and its role has been increasing in recent years. One of the important drawbacks of such a technique is the radiotracer spillage within the mammary gland that difficults the precise lesion resection and this requires the use of a hook-wire collocation to reach the lesion. For this reason

orthogonal planar views (anterior and lateral), or tomographic images (with or without CT) of the breast could help to confirm the absence of spillage of tracer beyond the tumour.

Currently, tumoural harvesting is aided by using a hand-held gamma probe. This device locates the highest activity point and the point where activity fades, thus indicating the surgical resection margins. Once the tumour has been removed, hand-held scanning of the surgical area will confirm that activity is only located within the tumoural specimen and that there is no residual activity requiring further excision. Recently, some types of portable gammacameras have been designed for human use [6-9] but they are only being used experimentally. Intraoperative use has been confined to surgery of parathyroid adenomas [10,11] and sentinel lymph node location [12-14]. Such a portable gammacamera can also be used for the ROLL technique. The portable gammacamera has a much higher spatial resolution than conventional gamma probes and its sensitivity is at least as good, if not better than the probe. Therefore we should expect this new equipment to give similar or better performance than the currently used probes.

The aim of the study was to value the usefulness of an intraoperative gammacamera to assess the resection of non-palpable breast lesions.

## Methods

### Patients

The study included 42 women (mean age  $59 \pm 7.8$  years, range 43-78), referred to our Nuclear Medicine Department for radioguided surgery and sentinel lymph node detection. They had all been recently diagnosed with non-palpable early breast cancer, with T1 or T2 tumours less than 3 cm in the greatest diameter according to the TNM classification. Those patients with microcalcifications or those who were pregnant or breast-feeding were excluded from the study. Informed consent to the performance of lymphoscintigraphy and radioguided resection was obtained in all cases.

### Equipment

A single head gammacamera (E-Cam, Siemens, Germany) fitted with a low-energy, high-resolution collimator was used to perform lymphoscintigraphy.

An 11-mm diameter detector hand-held gamma probe (Navigator, Tyco, Norwalk, USA) was used in the operating theatre.

A portable gammacamera (Sentinella S102, GEM Imaging, Valencia, España) was also used for imaging during the surgical procedure. A detailed technical description of this equipment has been previously published [9]. This camera is provided with a 40 x 40 mm useful field of view CsI(Na) continuous scintillating crystal and a position sensitive photomultiplier tube (Hamamatsu H8500). It was fitted with a pinhole collimator with a 2.5 mm aperture. Using this pinhole allows scanning the whole surgical field in a single view by placing the camera at about 15 cm from the patient and taking more precise localisation images if any remaining activity is detected, by positioning the camera at a shorter distance.

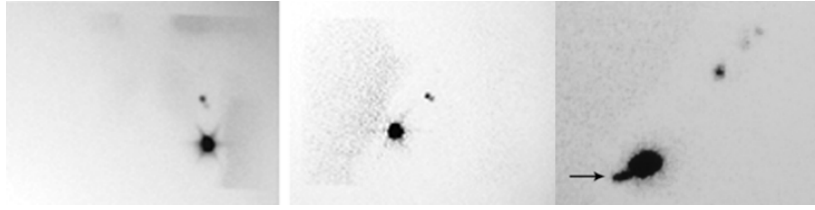
### Lymphoscintigraphy

One day prior to surgery, all patients underwent a lymphoscintigraphy following an intratumoural administration, guided by ultrasonography, of 111-148 MBq, with an overall volume of 0.2 ml, of colloidal albumin labelled with  $^{99m}\text{Tc}$  (Nanocoll®, Nycomed Amersham-Sorin, Saluggia, Italy). A 22 gauge spinal needle was used to perform the injection procedure. The echogenicity increase confirmed correct radiotracer placement inside the lesion. At 30 minutes and 2 hours after injection, planar lymphoscintigraphy images (256x256 matrix size, with each image acquisition lasting at least 180 s) were performed to check the lymphatic drainage and spread of radiotracer in the breast. A methacrylate phantom filled with 37 MBq of  $^{99m}\text{Tc}$ - was also used, as a transmission image, to draw the anatomical outline (Figure 1).

### Surgery

Tumour excision was performed with the aid of a hand-held gamma probe. Once the lesion was harvested the nuclear medicine physician performed a surgical bed scanning with the gamma probe to check for residual activity and the need for margin excision.





**Fig.1** Lymphoscintigraphic control at 30' after radiotracer injection. In the anterior view (left hand side) and left lateral view (middle) the images show two axillary sentinel nodes and concentrated tracer accumulation into the breast (intratumoural injection). However, the right hand side image (lateral view) shows contamination in the needle path (arrow).

A static planar image was intraoperatively performed on the tumoural specimen by means of the portable gammacamera and following this, a surgical bed image was acquired to confirm the presence or absence of activity (Figure 2). Activity near a margin in the surgical specimen, detected either by hand-held gamma probe or gammacamera implied the need for a wider excision of the contact margin in the surgical area. An anterior projection of the excised tumoural specimen was intraoperatively acquired with the portable gammacamera. The mean pinhole – object distance was approximately 5 cm. To keep information about the specimen's orientation, the surgeon placed one stitch at the superior specimen margin; on a coronal plane this would mark a 12 o'clock reference. The 3 o'clock reference on the same plane was marked with two stitches. This allowed us to know the specimen's orientation in the acquired image. A home-made pointer with a  $^{99m}\text{Tc}$  activity of 11 MBq was used to check the tumour position within the tumoural specimen. The pointer was moved around the specimen margins, in the same coronal plane where the stitches were placed, while the camera acquired an anterior projection (Figure 3). This  $^{99m}\text{Tc}$  pointer consists of a small recipient attached to a thin plastic bar. It can be safely filled with any activity, with the only limitation being its volume. It was found that commonly used  $^{57}\text{Co}$  pointer images are too faint to properly visualise the specimen outline. However, the 11 MBq  $^{99m}\text{Tc}$  pointer allowed us to draw an appropriate outline image, giving a slightly lower intensity than that of the tumour. Taking into account the time to properly position the camera and center the object, the whole acquisition time for the tumoural specimen with its margins was 5 minutes at most.

### Pathology

An intraoperative pathological exam was performed to verify the lesion inclusion with safe

margins. Lesion to margin distance higher than 5 mm was considered as a non-involved margin within the surgical specimen.



**Fig. 2** A portable gammacamera device (left) and the gammacamera during an intraoperative procedure (right).

### Results

#### Lymphoscintigraphy

Radiotracer was enlarged in 5 cases, spilled in 6 and concentrated in one point in 30 cases and in two points in the remaining case. Nevertheless, no radiological guidance was necessary in the cases with dispersed tracer, because the direction of spread was known at the moment of surgery. Contamination in the needle path was observed in only one case (Figure 1).



**Fig. 3** Scintigraphic acquisition of surgical specimen with portable gammacamera. The technetium pointer draws the specimen contour.

## Surgery

All lesions were harvested. In the portable gammacamera images the lesion was centred inside the surgical specimen in 23 out of 42 cases, non-centred in 15 and in close contact to one margin in 4 cases (Figure 4). Results are shown in table 1. A surgical field examination after lesion resection depicted significant activity in 15 cases. In the remaining 27 cases there was no significant activity requiring a surgical excision of margins. When the maximum activity was not centred, the posterior margin was the most frequently involved. Contamination along the needle incision did not cause difficulties in the lesion resection.

**Table 1.** Results obtained with the portable gammacamera and from the histopathological exam.

Activity		Margins	
<b>Centred</b>	14 free	9 involved	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5 Posterior</li> <li>▪ 4 Anterior</li> </ul>
		<hr/>	
<b>Not centred</b>	8 free	7 involved	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 Posterior</li> <li>▪ 1 Anterior</li> <li>▪ 1 Outer</li> <li>▪ 1 Inner</li> </ul>

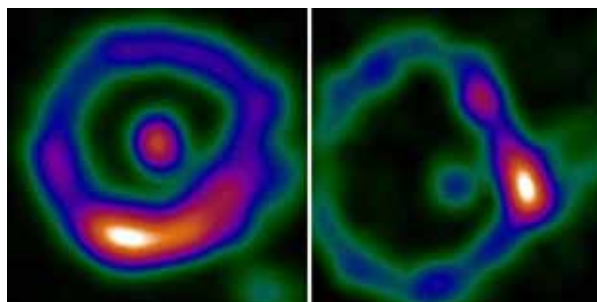
The most frequent involved margin is the posterior (8 cases) followed by the anterior margin (5 cases).

## Pathology

Pathological study identified 29 infiltrative ductal carcinoma cases, 3 infiltrative lobular carcinomas, 1 infiltrative mucinous carcinoma, 1 infiltrative tubular carcinoma, 4 in situ ductal carcinomas, 1 in situ lobular carcinoma and 2 benign lesions. A mixed in-situ ductal and lobulillar case was also diagnosed.

This pathological examination demonstrated healthy margins in 14 out of 23 cases when the lesion was centred in the surgical specimen (61%) and involved margins in 11 out of 19 non-centred cases. These results show a concordance of 60% (25/42). When we analysed the concordance depending on the size of the tumour, it was higher for lesions up to 10 mm, 64% vs. 55%. Results are detailed in table 2.

When we analysed patients with the radioactivity concentrated in one point on lymphoscintigraphy, 16 out of 30 cases had free margins at surgery, just over 50% of cases.



**Fig. 4** Images obtained with the portable gammacamera. On the left hand side the image shows the tumour centred inside the specimen. However, on the right hand side the image clearly demonstrates the close proximity of the tumour to the 3 o'clock margin.

## Discussion

Breast surgery has evolved from Halsted's radical mastectomy towards conservative surgery and, more recently, to the radioguided surgery or ROLL, in response to the surgical trend to perform less aggressive procedures. Radioguided excision of occult lesions is a surgical technique which is on the increase, and with more than a decade of application in breast cancer [15], is under continuous development. In recent years efforts have been directed to the validation of this technique in breast [3,16,17] and parathyroid pathology [18,19] and to its application in other tumours such as Merkel cell carcinoma [20]. In breast cancer resection, small complications, such as tracer contamination along the line of the needle, can occur. To solve this problem some authors add a small volume of saline [4,21] in order to clean the needle. We consider the injection of saline solution after tracer unnecessary in our protocol, because we found contamination in only one case, which did not impede the resection. Moreover we have found that the small gauge of the spinal needle used reduces the risk.

However, the developments of greatest importance in this research field come from instrumentation. Image capture during a surgical procedure was first tried by using intraoperative mammary ultrasonography [22,23], as a surgical guide. However, this promising technique has not been widely implemented. Intraoperative scintigraphic images allow the surgeon to assess the correct or incorrect excision of tumour in real-time. Its application is mainly directed to sentinel lymph node localisation in breast cancer [12,13] but without replacing the classical use of hand-held gamma probes. This is, probably due to the amount of time employed during surgical procedure with

**Table 2.** Congruence between gammacamara and pathological examination depending on the size of the tumour.

Lesion ≤ 10 mm (n=22)				Lesion > 10 mm (n=20)			
Activity	Margins Free	Involved margins	Congruence	Activity	Margins Free	Involved margins	Congruence
Centred	8	5	8/13 (61.5%)	Centred	6	4	6/10 (60%)
Not centred	3	6	6/9 (66.7%)	Not centred	5	5	5/10 (50%)
<b>Total</b>			<b>14/22 (64%)</b>	<b>Total</b>			<b>11/20 (55%)</b>

these kinds of devices. Notwithstanding, the great difference in activity between the tumour and the sentinel node makes tumour localisation easier and faster, with a real-time image forming in only 20-30 s. To date, to our knowledge, there are no reports about breast tumour excisions with the aid and guidance of an intraoperative portable gammacamara, although there are a few reports of its use in parathyroid adenomas [10,11] and sentinel nodes [12-14]. In our series the major tool to guide the surgeon has been the hand-held gamma probe because we are performing a validation phase of this new device (portable gammacamara). After this initial experience the authors firmly believe that it is possible to achieve tumour harvesting without the aid of a hand-held gamma probe, by only using the portable gammacamara. The real-time image of a surgical tumoural specimen gives important support information when assessing the excision margins. This new tool can be useful in those centres without intraoperative pathological assessment because it can indicate the need to perform a wide excision margin, thus avoiding further surgical interventions. In this preliminary study the authors have found a moderate correlation between pathological results and the previous portable gammacamara study. For instance, 16 of the 30 patients with radioactivity concentrated in one point on lymphoscintigraphy had free margins at surgery, ie. just over 50% of cases. This is probably due to the trend of the surgical team to excise wider specimens when they know the spread of tracer and then if focal tracer is achieved, the lesion is closer to the margins. Distribution of the dose inside the lesion could help in the resection with free margins at the expense of bigger specimens. Similar results have been described where the application phase of this technique is evaluated [24,25]. Lesion resection with free margins varies between 62 and 100% of cases, so our series would be in the lower limit of this range. However, this issue can be corrected with a second image

acquisition of the surgical specimen in a lateral view, that permits a better evaluation of anterior and posterior margins, because these are the most frequently involved margins. The portable gammacamara procedure lasts, in total, about 10 minutes (5 to acquire the tumoural images and another 5 for the image of the surgical bed). This time is considerably less than the pathological time and if the results achieve a higher degree of reliability then this new tool could be implemented in everyday practice. Currently, we are performing another study using only the portable gammacamara to guide the surgeon when excising the tumour (ROLL technique) and assessing the surgical specimen in two views (anterior and lateral). The preliminary results in 5 patients are promising.

In conclusion, the use of portable gammacameras in the operating theatre is, presently, in an early phase. The short period of time required during the surgical procedure allows the in-depth training of a surgical team until the total implementation of this technique can be used as a substitute for hand-held gammaprobes in some circumstances. Whilst the intraoperative acquisition of such images could predict the involvement or indemnity of surgical excision margins, avoiding future surgical procedures, more studies (using only the portable gammacamara) are required before pathological examination can be omitted.

## References

1. De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifirò G, Luini A, Ferrari M, Prisco G, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 2002;46:145-151.
2. Zgajnar J, Hocevar M, Frkovic-Grazio S, Hertl K, Scheweiger E, Besic N. Radioguided occult lesion localization (ROLL) of the nonpalpable breast lesions. *Neoplasma* 2004;51:385-389.
3. Thind CR, Desmond S, Harris O, Nadeem R, Chagla LS, Audisio RA. Radio-guided localization

- of clinical occult breast lesions (ROLL): a DGH experience. *Clin Radiol* 2005;60:681-686.
4. Cortés Romera M, Pardo García R, Soriano Castrejón A, García Vicente A, Ruiz Díaz M, Poblete García VM, et al. Localización radioguiada de lesiones ocultas de mama (ROLL]. *Rev Esp Med Nucl* 2005;24:374-379.
  5. Gray RJ, Salud C, Nguyen K, Dauway E, Friedland J, Berman C, et al. Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy of lumpectomy of nonpalpable breast lesions: radioactive seed versus wire localization. *Ann Surg Oncol* 2001;8:711-715.
  6. Abe A, Takahashi N, Lee J, Oka T, Shizukuishi K, Kikuchi T, et al. Performance evaluation of a hand-held, semiconductor (CdZnTe)-based gamma camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:805-811.
  7. Tsuchimochi M, Sakahara H, Hayama K, Funaki M, Ohno R, Shirahata T, et al. A prototype small CdTe gamma camera for radioguided surgery and other imaging applications. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1605-1614.
  8. Pitre S, Menard L, Ricard M, Solal M, Garbay JR, Charon Y. A hand-held imaging probe for radioguided surgery: physical performance and preliminary clinical experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:339-343.
  9. Fernandez MM, Benlloch JM, Cerdá J, Escat B, Giménez EN, Giménez M, et al. A flat-panel-based mini gamma camera for lymph nodes studies. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2004;527:92-96.
  10. Ortega J, Ferrer-Rebolledo J, Cassinello N, Lledo S. Potential role of a new hand-held miniature gamma camera in performing minimally invasive parathyroidectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:165-169.
  11. Kitagawa W, Shimizu K, Akasu H. Radioguided parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism using the solid-state, multi-crystal gamma camera. *Med Sci Monit* 2003;9:CS53-CS56.
  12. Mathelin C, Salvador S, Huss D, Guyonnet JL. Precise localization of sentinel lymph nodes and estimation of their depth using a prototype intraoperative mini gamma-camera in patients with breast cancer. *J Nucl Med* 2007;48:623-629.
  13. Schillaci O, D'Errico G, Scafe R, Soluri A, Burgio N, Santagata A, et al. Sentinel node detection with imaging probe. *Tumori* 2002;88:S32-S35.
  14. Fujii H, Kitagawa Y, Kitajima M, Kubo A. Sentinel nodes of malignancies originating in the alimentary tract. *Ann Nucl Med* 2004;18:1-12.
  15. Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Paganelli G. Radioguided surgery of occult breast lesions. *Eur J Cancer* 1998;34:204-205.
  16. van Rijk MC, Tanis PJ, Nieweg OE, Loo CE, Valdés-Olmos RA, Olenburg HSA, et al. Sentinel node biopsy and concomitant probe-guided tumor excision of nonpalpable breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;14:627-632.
  17. Intra M, De Cicco C, Gentilini O, Luini A, Paganelli G. Radioguided localisation (ROLL) of nonpalpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node biopsy (SNOLL): the experience of the European Institute of Oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007.
  18. Rubello D, Fig LM, Casara D, Piotta A, Boni G, Pelizzo MR, et al. Radioguided surgery of parathyroid adenomas and recurrent thyroid cancer using the "low sestamibi dose" protocol. *Cancer Biother Radiopharm* 2006;21:194-205.
  19. Goldstein RE, Billheimer D, Martin WH, Richards K. Sestamibi scanning and minimally invasive radioguided parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone measurement. *Ann Surg* 2003;237:722-730.
  20. Rosa C, Cossard D, Biandrate F, Campagnoni AP, Pandolfi R, Piccolini M, et al. Merkel cell carcinoma: a report of two cases. *Chir Ital* 2006;58:785-791.
  21. Snider HG, Morrison DG. Intraoperative ultrasound localization of nonpalpable breast lesions. *Ann Surg Oncol* 1999;6:308-314.
  22. Bennett IC, Greenslade J, Chiam H. Intraoperative ultrasound-guided excision of nonpalpable breast lesions. *World J Surg* 2005;23:369-374.
  23. Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, Pinder SE, Evans AJ, Macmillan RD. Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. *Br J Surg* 2004;91:1575-1577.
  24. Patel A, Pain SJ, Britton P, Sinnatambt R, Warren R, Bobrow L, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and sentinel node biopsy for impalpable invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:918-923.

Dear Dr. Paredes:

I am pleased to inform you that your revised manuscript

RADIOGUIDED OCCULT LESION LOCALISATION IN BREAST CANCER  
USING AN INTRAOPERATIVE PORTABLE GAMMACAMERA. First results

has been accepted for publication in the European Journal of Nuclear Medicine and  
Molecular Imaging.

Sincerely,

Ignasi Carrió M.D.

EJNMMI Editor-in-Chief

**Resumen:**

- Se resecaron el 100% de las lesiones mamarias.
- Las imágenes adquiridas con la gammacámara portátil mostraron que la lesión estaba centrada dentro de la pieza quirúrgica en 23 de los 42 casos, no centrada en 15 casos y en contacto con el margen en 4 casos.
  - Los márgenes de resección evaluados mediante gammacámara portátil fueron congruentes con los resultados de anatomía patológica en el 60% de los casos. Se demostró que estaban libres de enfermedad tumoral en 14 de los 23 casos con la lesión centrada y afectados en 11 de los 19 casos con la lesión no centrada.
- Se observó mayor congruencia en las lesiones más pequeñas ( $\leq 1$  cm) que en las de tamaño superior a 1 cm (64% vs. 55%).
- La contaminación por el trazador a lo largo del trayecto de la inyección no supuso ninguna dificultad para la correcta resección de la lesión.

### **3. Utilidad del ganglio centinela en el cáncer de vulva**

Trabajo: "Validación y aplicación del concepto de ganglio centinela en tumores malignos de vulva" (Validation and application of the sentinel lymph node concept in malignant vulvar tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34: 284-291).

## Validation and application of the sentinel lymph node concept in malignant vulvar tumours

Sergi Vidal-Sicart<sup>1,3,8</sup>, Lluís María Puig-Tintoré<sup>2</sup>, José Antonio Lejárcegui<sup>2</sup>, Pilar Paredes<sup>1</sup>, María Luisa Ortega<sup>3</sup>, Antonio Muñoz<sup>4</sup>, Jaume Ordi<sup>5</sup>, Pere Fusté<sup>6</sup>, Jaime Ortín<sup>1</sup>, Joan Duch<sup>1</sup>, Francisco Martín<sup>7</sup>, Francesca Pons<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup> Department of Nuclear Medicine, Hospital Clinic, University of Barcelona, C/ Villarroel 170, Barcelona 08036, Spain

<sup>2</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>3</sup> Department of Nuclear Medicine, CRC-MAR, Barcelona, Spain

<sup>4</sup> Department of Nuclear Medicine, Cetir Unitat Sagrat Cor, Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>5</sup> Department of Pathology, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>6</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital del Mar, Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>7</sup> Department of Nuclear Medicine, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, Spain

<sup>8</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

Received: 3 March 2006 / Accepted: 25 June 2006

© Springer-Verlag 2006

**Abstract.** *Purpose:* Inguinal lymphadenectomy, unilateral or bilateral, is widely used in cases of vulvar squamous cell carcinoma and melanoma but has a high morbidity. Sentinel lymph node (SLN) biopsy may be used in the management of these patients. The aims of this study were firstly to determine the reliability of SLN biopsy in predicting regional lymph node status and secondly to apply this technique in the routine clinical setting.

*Methods:* We prospectively studied 70 women with vulvar malignancies. The first 50 cases were of squamous vulvar cancer and were used to validate the SLN technique in this clinical setting (validation group). Once a satisfactory success rate had been achieved in the validation group, the SLN technique was applied to a further 20 patients with vulvar malignancies, i.e. squamous cell carcinoma ( $n=12$ ) and melanomas ( $n=8$ ) (application group). Dynamic and static images were acquired after the injection of 74–148 MBq of a colloidal albumin, and continued until SLN identification. Fifteen minutes before surgery, blue dye injection was administered in a similar manner to the radiocolloid. After incision, a hand-held gamma probe was used to find the SLN. In the validation group, dissection of the SLN was always followed by lymphadenectomy. In the application group, this procedure was only performed if the SLN was positive for metastases. For pathological staging, samples were evaluated using haematoxylin and eosin and immunohistochemistry.

*Results:* In the validation group, lymphoscintigraphy allowed SLN detection in 49/50 patients (98%). Blue

dye detected the SLN in 40/50 patients (80%). In 16 patients (33%), the SLN showed metastases in the pathology study. All 33 patients with negative SLN had regional lymph nodes negative for metastases (negative predictive value 100%). In the application group, lymphoscintigraphy showed drainage to an SLN in 19 out of 20 patients (95%) and blue dye demonstrated a stained SLN in 17/20 patients (85%). Seven of the 19 SLN-identified nodes (37%) were positive for metastases. *Conclusion:* SLN identification permits the accurate pathological study of regional nodes and could reduce the high morbidity of current surgical treatment in vulvar tumour patients if the technique were to be adopted on a routine clinical basis.

*Keywords:* Vulvar cancer – Lymphoscintigraphy – Blue dye – Gamma probe – Sentinel node – Malignant melanoma

*Eur J Nucl Med Mol Imaging*  
DOI 10.1007/s00259-006-0237-9

### Introduction

Vulvar cancer is responsible for 3–4% of female malignancies, and is particularly prevalent in older women, with a mean presentation age of about 70 years. Although only accounting for 0.3% of all female cancer deaths, the general increase in life expectancy has raised awareness of carcinoma of the vulva among gynaecological malignancies [1]. About 90% of vulvar cancers are squamous, with melanoma, Paget's disease, adenocarcinoma, basal cell carcinoma and sarcoma being less frequent. The most common localisation of vulvar carcinoma is in the labia

Sergi Vidal-Sicart (✉)  
Department of Nuclear Medicine, Hospital Clinic,  
University of Barcelona,  
C/ Villarroel 170,  
Barcelona 08036, Spain  
e-mail: svidal@clinic.ub.es  
Tel.: +34-93-2275400, Fax: +34-93-4518137



majora, but the labia minora, clitoris or perineum may also be primary sites [2].

The status of the regional lymph nodes is one of the most important prognostic indicators in vulvar cancer patients. The risk of lymphatic metastases in squamous vulvar cancer ranges from 20% to 90% depending on the tumour stage (5–30% in tumours of FIGO stage Ib) [3]. Classically, unilateral or bilateral inguinofemoral lymphadenectomy is performed together with radical vulvectomy. However, while such surgery permits accurate prognostic evaluation, it is accompanied by high morbidity in both the short and the long term (leg oedema, wound breakdown or lymph cysts are possible) [4]. Moreover, this treatment has been shown to be excessive and unnecessary in at least 70% of stage Ib patients. It is currently accepted that these patients need a more conservative treatment. In this context it is important to develop new techniques which can accurately determine the nodal status, thus reducing morbidity [5].

First introduced by Morton et al. in 1992, the concept of the SLN, the node in a lymphatic area that reflects the tumour status of the lymphatic basin, has been validated in patients with melanoma and breast cancer [6–8]. Two techniques have been suggested for identifying the SLN in the vulva, namely vital dye (isosulfan blue) [9, 10] and lymphoscintigraphy followed by gamma probe-guided surgery [11, 12].

Nowadays, SLN biopsy has an established role in malignant melanoma and breast cancer patients and important modifications in staging classifications have been made since its introduction. However, the literature contains a relatively low number of reports and cases on the use of this technique in vulvar malignancies. The hypothesis of this study was that SLN biopsy accurately predicts the tumoural status of the lymphatic drainage basin in vulvar malignancies, so allowing its inclusion on a routine clinical basis. Therefore, the aim of the study was to clarify the feasibility of lymphoscintigraphy, combined with hand-held gamma probe and vital dye, in detecting the SLN in vulvar cancer patients and to evaluate its reliability in predicting the regional lymph node status.

## Materials and methods

### Patients

From June 1998 to July 2005 we prospectively studied 70 women (mean age 71 years, range 41–95) with vulvar tumours, previously diagnosed by gynaecological exploration and biopsy. Sixty-two of these patients presented squamous carcinoma and the remaining eight had a malignant melanoma.

### Validation group

The first 50 patients with squamous carcinoma (mean age 75 years, range 41–95) formed the validation group. This meant that the SLN technique was used to assess the reliability of the technique in this

particular malignancy. The inclusion criterion was the need to perform a lymphadenectomy in patients who had been proposed for a curative surgical procedure.

The number of patients was selected so as to form a robust group for this particular malignancy. Our primary end-points were to have both a visualisation rate in lymphoscintigraphy and a surgical identification rate higher than 90%, with a false negative rate of less than 5%.

### Application group

After evaluating the validation group results, the next 20 patients (mean age 68 years, range 40–88), comprising 12 with squamous carcinoma and eight with malignant melanoma, were scheduled initially to undergo only the SLN technique. Then, depending on their SLN pathological result, a lymphadenectomy was or was not performed.

This study was approved by the institutional ethics committee and all patients gave their written consent.

### Preoperative lymphoscintigraphy

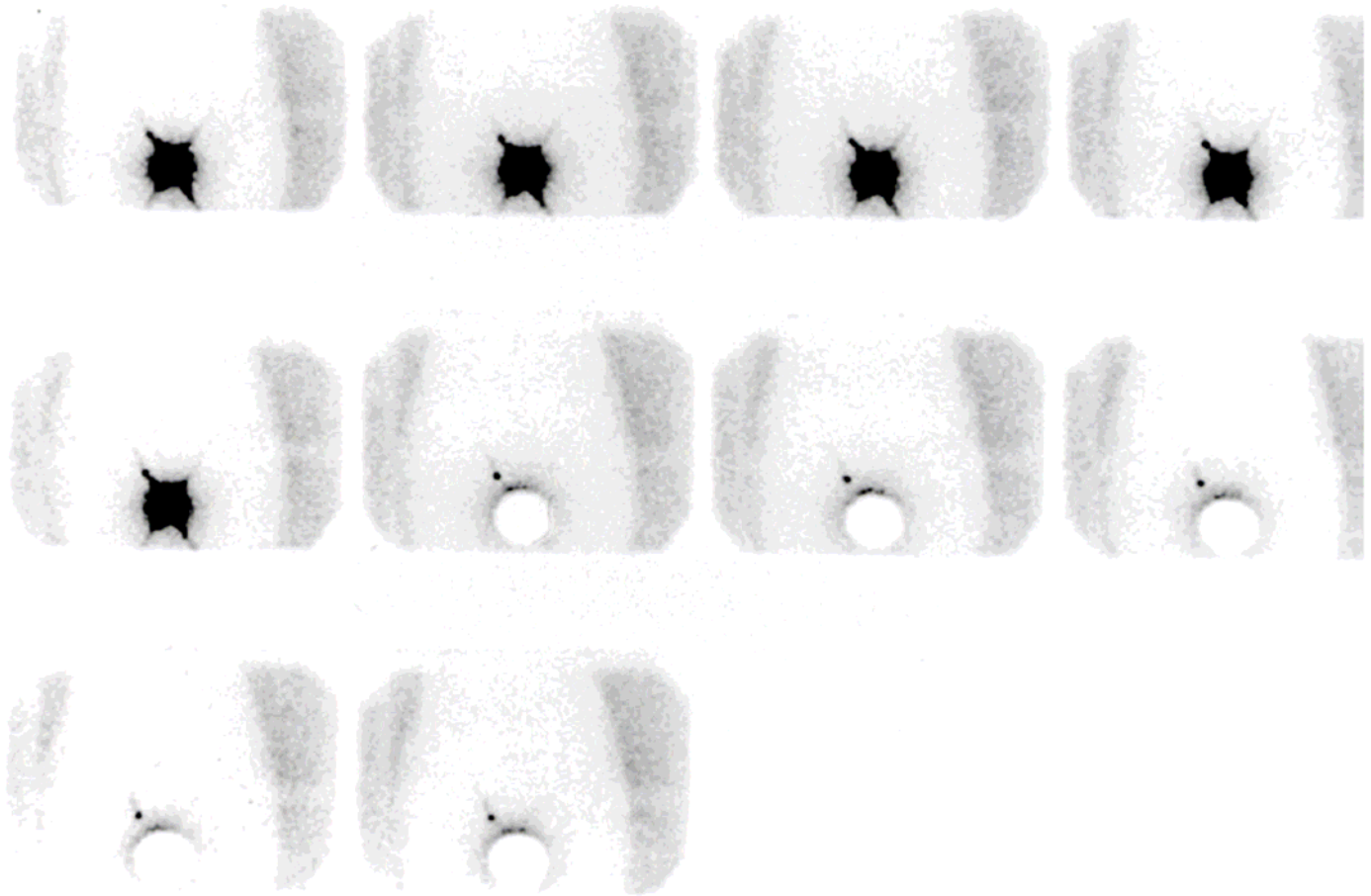
One day prior to surgery, all patients underwent lymphoscintigraphy following the perilesional and intradermal administration of between two and four doses, each of 37 MBq (with an overall volume of 0.1 ml), of colloidal albumin labelled with  $^{99m}\text{Tc}$  (Lymphoscint/Nanocol, Nycomed Amersham-Sorin, Saluggia, Italy). No anaesthetic agent was placed in the syringes; however, all patients received a topical anaesthetic in the vulvar area in order to avoid a painful injection. All injection procedures were performed by the nuclear medicine physician. Scintigraphic images were obtained in a large field of view gamma camera fitted with a low-energy, high-resolution collimator. Dynamic images of 30 s each, with a matrix size of 128×128, were acquired for a total of 10 min (Fig. 1). Following this, planar images (anterior and lateral) of 5 min, with a matrix size of 256×256, were acquired at 30 min and 2 h after injection. Delayed images were obtained where necessary. A thin rectangular phantom with 37 MBq of  $^{99m}\text{Tc}$  was used as a flood source to visualise the body contour. A lead shield was also used to hide the area of injection, so that the lymphatic drainage was clearer (Fig. 2).

SLNs were defined as each node with a direct lymphatic channel from the tumour site. In cases where the channel was not visualised, the first lymph node that appeared on scintigraphy was assumed to be the SLN. In this context, lateral views may be helpful to differentiate between superficial and deep nodes, especially if multiple nodes are visualised (Fig. 3). Once localised, the location of the SLN was marked on the skin with indelible ink.

### Surgery

Fifteen minutes before surgical incision, 1 ml of blue dye was intradermally administered, by the nuclear medicine physician, in the same way as the radiocolloid injection. Isosulfan blue (Lymphazurin, Ben Venue Labs, Bedford, OH, USA) and methylene blue (Lab. Dr. Carreras, Barcelona, Spain) were used. In our institutions the nuclear medicine physician goes to the surgical room and handles the gamma probe, aiding the surgeons in localising the SLN.

A 2- to 3-cm incision was made at the previously marked location in order to reach the SLN. A hand-held gamma probe (Navigator, USSC, Norwalk, CT, USA) guided the surgeon to the SLN. A 10:1 ratio between the SLN and the background tissue activity was

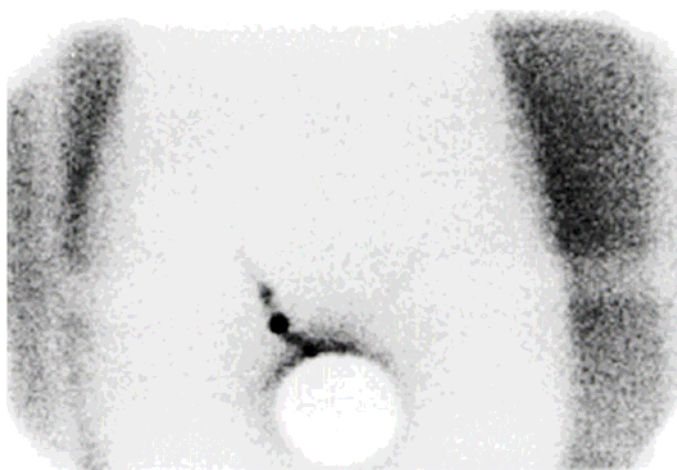


**Fig. 1.** Dynamic images (1 image/30 s) in the anterior view, showing the regional lymphatic drainage to the right groin. The SLN was localised in the right groin. The body contour was delimited by a rectangular thin phantom

considered significant, as was blue colouration of the SLN or the lymph channel leading to the SLN. After SLN identification, a probe search in the surgical field was done to confirm that there was no other significant activity. The node or nodes harvested were isolated and labelled as SLNs for pathological analysis. Following the SLN procedure a complete inguofemoral lymphadenectomy was

performed in the first 50 patients with squamous cancer, representing our learning curve in this malignancy.

In the application group, the same surgery was performed but lymphadenectomy was only done if the SLN was positive on pathological assessment.



**Fig. 2.** Static image in the anterior view showing an SLN localised in the right groin. A secondary lymph node is also visible above the SLN. A circular lead shield was used to minimise the lesion activity

#### *Pathological study*

During the validation phase, the pathological study of SLN and lymphadenectomy nodes was performed in delayed fashion. Once collected, each SLN was fixed in 10% neutral buffered formalin. Two-millimetre-thick sections following the shortest diameter of the SLN were performed, and the complete SLN was submitted for histological analysis. The tissue was embedded in paraffin wax using standard techniques. Sections with a thickness of 4  $\mu\text{m}$  were stained with haematoxylin and eosin (H&E) and examined under a light microscope. If these first sections were negative, two new sections were performed at an interval of 400  $\mu\text{m}$ . These sections were stained, one with H&E and the other using immunohistochemistry techniques for wide-spectrum cytokeratin (Cytokeratin AE, Dako Co, Carpinteria, CA, USA) for squamous cancer and HMB-45 antibody (Biogenex-Menarini, San Ramon, CA, USA) and S-100 protein (Dako Co, Denmark) for melanoma. The inguinal lymphadenectomy specimens were macroscopically dissected to isolate all the lymph nodes, which were cut and routinely processed and stained with H&E.



**Fig. 3.** Static image in the right lateral view showing superficial and deep nodes

In the application group, intraoperative evaluation of SLNs was performed in order to achieve an earlier result and thus avoid the need for delayed lymphadenectomy if this assessment showed metastases. This evaluation was performed by imprint cytology and H&E staining.

## Results

### Validation group

In this group, 43 out of 50 patients presented lesions that were clinically limited to the vulva (23 stage Ib and 20 stage II) (Table 1). They underwent an inguinal lymphadenectomy with separate incisions followed by radical wide excision or radical modified vulvectomy, depending on the characteristics of the lesion. One patient with Ib stage vulvar cancer also presented a synchronous stage Ib carcinoma in the uterine cervix. In the remaining seven patients the cancer extended beyond the anatomical limits of the vulva (stage III). One patient at stage III, owing to extension to the urethral meatus, had undergone a previous local excision of the tumour.

The SLN was visualised by lymphoscintigraphy in 49/50 patients (98%). In 40 out of 49 cases (82%), dynamic images showed a lymph channel leading to the SLN (Fig. 1). Lymphatic drainage was unilateral in 30 of the 49 patients (61%) and bilateral in the remaining 19 patients

who had successful lymphoscintigraphy (39%) (Fig. 4). The SLN was not localised by lymphoscintigraphy in a patient with stage III squamous cancer who had previously undergone a complete local excision and had been injected with radiotracer around the scar.

During surgery the SLN was identified with blue dye in 40 out of 50 patients (80%) and with radiotracer in 49 out of 50 patients (98%). The overall results are listed in Table 1. In all cases the SLN was identified below Camper's fascia and in most cases superior to the inguinal fold. Ninety-four SLNs were harvested in these patients (mean of 1.9 SLNs per patient). In 19 patients (39%) only one SLN was harvested, in 18 patients (37%) two SLNs, in ten patients (20%) three SLNs, in one patient (2%) four SLNs and in one patient (2%) five SLNs (Fig. 4).

Five hundred and twenty-eight non-SLNs were removed in 49 out of the 50 patients in this group (mean 10.7 nodes per patient; range 0–30). Metastases were found in 17 SLNs from 16 patients (33%). Five out of 17 metastatic SLNs presented micrometastases. These patients presented stage III ( $n=4$ ), stage II ( $n=8$ ) or stage Ib ( $n=4$ ) lesions. Ten metastatic nodes were observed among non-SLNs from lymphadenectomy specimens. All of these came from patients with at least one positive SLN. One of these positive non-SLNs, confirmed by histological study, was observed in a patient who presented with macroscopically suspicious lymphadenopathy in the right groin, while the remaining seven nodes extracted from this groin were negative. Although lymphoscintigraphy showed bilateral drainage, the right SLN was not sought, owing to the palpable adenopathy. In the left groin of this patient, a positive SLN and four other negative nodes were found. Importantly, in all patients with a negative SLN, the remaining lymph nodes were also negative (negative predictive value 100%).

Patients were followed up over a mean period of 24 months. Only one patient, with synchronous vulvar and cervical cancer, presented a pelvic recurrence of cervical cancer in the 13th month and died in the 20th month. Four patients developed a local recurrence in the scar area (successfully resolved by performing a local resection) and are alive without recurrence.

### Application group

In this group, 12 out of 20 patients presented lesions clinically limited to the vulva (seven stage Ib and five stage II). The eight remaining patients all presented malignant melanoma, with a Breslow thickness ranging from 1.2 to 7 mm. None of these patients had any palpable lymph nodes under clinical exploration. In the patients who had melanoma of the vulva, SLN localisation was part of their attendance protocol as the SLN procedure had been validated in our institutions for melanoma and breast cancer.

The SLN was visualised by lymphoscintigraphy in 19 out of 20 patients (95%). In 16 of these 19 cases, dynamic images showed a lymph channel towards the SLN (84%).

**Table 1.** Clinical, scintigraphic, surgical and pathological data of the patients included in the validation group

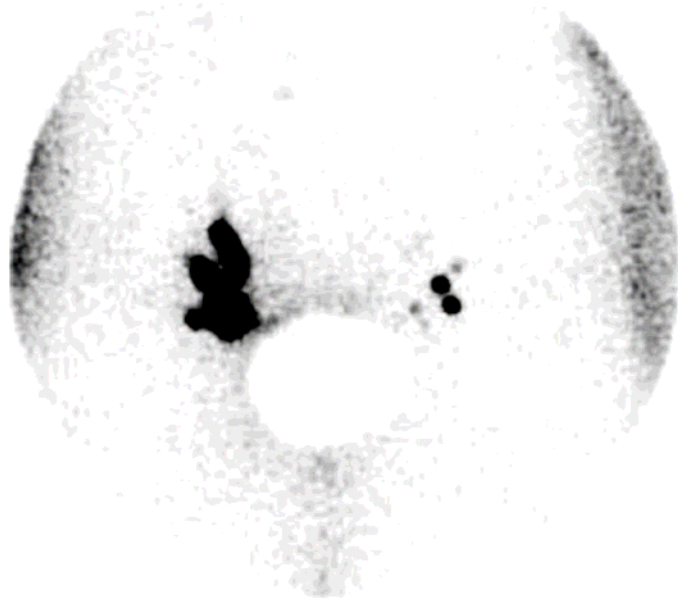
Case	Age (yrs)	Lesion location	Stage	Lymphatic drainage	Blue dye staining	Radiotracer uptake	SLN pathological study
1	72	Right labium majus	Ib	Right groin	Yes	Yes	1 (-) R
2	77	Clitoris	II	Bilateral	Yes	Yes	1 (-) L
3	91	Right labium majus	II	Right groin	Yes	Yes	1 (+) R
4	58	Right labium minus	Ib	Right groin	Yes	Yes	1 (-) R
5	80	Left labium majus	III	Left groin	Yes	Yes	1 (+) L
6	41	Left labium majus	Ib	Left groin	Yes	Yes	3 (-) L
7	70	Left labium majus	Ib	Bilateral	Yes	Yes	1 (-) R and 2 (-) L
8	89	Right labium majus	Ib	Right groin	No	Yes	1 (-) R
9	67	Periurethral	III	Not found	No	No	Not found
10	71	Right labium majus	Ib	Right groin	No	Yes	2 (-) R
11	82	Left labium majus	II	Bilateral	No	Yes	1 (-) R and 2 (-) L
12	86	Left labium majus	III	Left groin	Yes	Yes	1 (-) L
13	81	Right labium majus	II	Right groin	Yes	Yes	1 (-) R
14	86	Left labium majus	III	Left groin	Yes	Yes	2 (-) L
15	74	Left labium and perineum	Ib	Left groin	Yes	Yes	2 (-) R and 1 (-) L
16	77	Right labium minus	II	Bilateral	Yes (right)	Yes	2 (-) R and 1 (-) L
17	70	Left labium majus	Ib	Left groin	Yes	Yes	1 (-) L
18	49	Clitoris	II	Bilateral	Yes	Yes	1 (-) R and 1 (+) L
19	74	Left labium minus	Ib	Left groin	Yes	Yes	1 (-) L
20	69	Right labium majus/clitoris	III	Bilateral	Yes	Yes	1 (+) R and 1 (-) L
21	95	Right labium majus	II	Right groin	Yes	Yes	2 (-) R
22	65	Left labium majus	Ib	Left groin	Yes	Yes	2 (-) L
23	86	Right labium majus	II	Right groin	Yes	Yes	2 (-) R
24	69	Right labium majus	Ib	Right groin	No	Yes	1 (-) R
25	75	Clitoris/periclititoris	III	Bilateral	No	Yes	2 (-) R and 1 (+) L
26	74	Left labium majus	III	Left groin	Yes	Yes	2 (+) L
27	79	Both labia minora	II	Bilateral	Yes	Yes	1 (+) R and 2 (-) L
28	80	Clitoris/periclititoris	II	Bilateral	Yes (right)	Yes	1 (-) R and 1 (-) L
29	50	Vulva and anus	Ib	Left groin	No	Yes	1 (-) L
30	92	Clitoris	II	Left groin	No	Yes	1 (+) and 1 (-) L
31	69	Left labium minus/clitoris	Ib	Left groin	No	Yes	1 (+) L
32	87	Clitoris/periclititoris	Ib	Bilateral	Yes	Yes	2 (-) R and 3 (-) L
33	76	Both right labia	Ib	Bilateral	Yes	Yes	3 (-) R and 1 (-) L
34	81	Right labium majus	II	Right groin	Yes	Yes	1 (+) and 1 (-) R
35	75	Right labium minus	II	Bilateral	Yes	Yes	1 (+) L
36	88	Left labium minus/clitoris	II	Bilateral	Yes	Yes	1 (-) R and 1 (-) L
37	75	Right labium majus	II	Right groin	Yes	Yes	1 (+) and 1 (-) R
38	77	Left labium minus	Ib	Left groin	Yes	Yes	1 (+) and 1 (-) L
39	76	Right labium minus	II	Bilateral	Yes	Yes	1 (+) R
40	70	Right labium majus	Ib	Right groin	Yes	Yes	1 (-) R
41	82	Right labium majus	II	Right groin	Yes	Yes	1 (+) R
42	83	Right labium minus	Ib	Bilateral	Yes	Yes	1 (-) R and 1 (-) L
43	75	Right labium minus	Ib	Bilateral	No	Yes	2 (-) R and 1 (-) L
44	69	Left labium minus	II	Bilateral	Yes	Yes	1 (-) R and 2 (-) L
45	76	Left labium minus	Ib	Left groin	Yes	Yes	1 (+) L
46	71	Left labium minus	Ib	Left groin	Yes	Yes	2 (-) L
47	82	Right labium minus	Ib	Right groin	Yes	Yes	3 (-) R
48	76	Right labium majus	II	Right groin	Yes	Yes	2 (-) R
49	66	Right labium minus	Ib	Bilateral	Yes	Yes	1 (-) R
50	79	Clitoris	II	Bilateral	Yes	Yes	1(-) R and 1 (-) L

R right groin, L left groin, (-) negative for metastasis, (+) positive for metastasis

Lymphatic drainage was unilateral in 11 out of 19 patients (58%) and bilateral in the remaining eight patients with successful lymphoscintigraphy (42%). The SLN was not localised by lymphoscintigraphy in one patient with

superficial spreading malignant melanoma with a Breslow thickness of 3.9 mm.

During surgery the SLN was identified with blue dye in 17 out of 20 patients (85%) and with radiotracer in 19 out



**Fig. 4.** Anterior view static image showing very high uptake in the right groin and two SLNs in the left groin. Although there may have been SLN overestimation in the right groin, during surgery three SLNs were excised (corresponding to the areas of highest uptake). Overall, five SLNs were excised in this patient

of 20 patients (95%). The overall results are listed in Table 2.

As in the validation group, in all cases the SLN was identified below Camper's fascia and superior to the inguinal fold. Thirty-eight SLNs were harvested in these patients (mean of 2 SLNs per patient). In six patients (32%) only one SLN was harvested, in nine patients (47%) two SLNs, in three patients (16%) three SLNs and in one patient (5%) five SLNs. The patient with negative visualisation of SLN on lymphoscintigraphy did not show radiotracer or blue dye uptake during surgery and bilateral lymphadenectomy was performed. Three metastatic nodes were found (one in the right groin and two in the left) among the ten nodes harvested.

Seven patients presented metastases in their SLNs (four of the squamous cancer patients and three of the malignant melanoma patients), i.e. 37% of the group. It is worth noting that five of these patients had micrometastases, one had macrometastases and one presented isolated tumour cells. Lymphadenectomy was performed in all but one of these patients because the Gynaecological Oncology Committee decided to use radiation therapy to treat the patient with isolated tumour cells. In the six patients who had a lymphadenectomy, 84 non-SLNs were harvested, only one of which showed metastatic involvement.

One of the malignant melanoma patients (Breslow thickness of 5 mm) who presented with metastatic involvement of the SLN showed metastatic dissemination in the 12th month following diagnosis and died in the 14th month. None of the SLN-negative patients showed recurrence during the follow-up period.

## Discussion

Lymphatic mapping of vulvar cancer by using radiotracers and blue dye opens up a new approach in the management of these patients. The SLN concept, validated in melanoma and breast cancer, affords the possibility of avoiding unnecessary lymphadenectomies. In vulvar cancer, pelvic or deep groin node involvement is rare if superficial groin nodes are normal. Iversen and Aas found that when the inguinal nodes are free of metastases, the pelvic nodes are never involved and thus, pelvic lymphadenectomy is unnecessary [13].

The SLN technique provides an opportunity to clearly identify the nodes most likely to harbour metastases. In our series we always found the SLN above the inguinal fold and in some cases level with the inguinal ligament or at the entrance to the inguinal duct. The first publication relating to SLN identification in vulvar cancer related to research carried out by Levenback et al. in 1994 [9]. These investigators identified SLNs intraoperatively in a series of nine patients using blue dye. Later, this group published its experience with blue dye (21 and 52 patients) [14, 15], reporting SLN identification success rates of 86% and 88%. The introduction of radiotracers allowed improved localisation of the SLN (as well as better reliability), and the localisation rate rose to 98% in our study. The use of radiotracers enhances the localisation of the SLN and gives better results than when the blue dye technique alone is used. Therefore, a combination of the two methods is the best approach.

As in malignant melanoma, the SLN was identified soon after injection of the radiotracer. The report of De Cicco et al. [16] showed that in 90% of their patients the SLN was visualised within less than 15 min. In our series this was true in 83% of the cases. In our study the radioactive technique proved superior to the blue dye technique, with a higher rate of SLN identification (98% vs 80%). This higher identification rate has been confirmed by other authors such as De Hullu et al. [2, 17].

Metastatic involvement of SLN varies from 17% to 32% in different series. In the present study, metastases (either macro- or micrometastases) were found in 23 out of 68 (34%) patients with successful SLN identification (considering the overall group of patients). This high rate could be due to the inclusion of seven stage III patients in the validation group, as five of them presented at least one metastatic SLN. However, in the remaining patients no false negative SLNs were observed.

The literature available on squamous cell vulvar cancer is limited. The total number of cases reported until now is less than 500. Using lymphatic mapping with blue dye and/or the radiotracer technique seems to confirm that the SLN hypothesis is just as valid in vulvar cancer as in other types of tumour, with an equally high negative predictive value [18, 19]. The great majority of these studies were performed with consecutive lymphadenectomy; our study differs in that, after a suitable validation phase, the SLN biopsy allowed avoidance of lymphadenectomy providing the SLN was negative for metastasis. To our knowledge,

**Table 2.** Clinical, scintigraphic, surgical and pathological data of the patients included in the application group

Case	Age (yrs)	Lesion location/type	Stage	Lymphatic drainage	Blue dye staining	Radiotracer uptake	SLN pathological study	Lymphadenectomy
1	46	Left labium majus/SSM	1.5mm	Left groin	Yes	Yes	2 (-) L	Not performed
2	74	Periclititoris/SSM	5 mm	Bilateral	Yes	Yes	1 (-) R/1 (+) L	Bilateral/ 8 (-) R and 5 (-) L
3	49	Right labium minus/SSM	1.2mm	Right groin	Yes	Yes	1 (+) R	Right groin/29 (-)
4	63	Left labium majus/SSM	4.5mm	Left groin	Yes	Yes	1 (-)/1 (+) L	Left groin/12 (-)
5	54	Left labium minus/SSM	1.2mm	Left groin	Yes	Yes	3 (-) L	Not performed
6	49	Left labium minus/SSM	1.3mm	Bilateral	Yes	Yes	1 (-) R/ 2 (-) L	Not performed
7	79	Left labium minus/SSM	3.9mm	Not found	No	No	SLN not found	Bilateral/1 (+) and 3 (-) R and 2 (+) and 2 (-) L
8	46	Left labium majus/NMM	7 mm	Bilateral	Yes (right)	Yes	1 (+)/2 (-) R and 2 (-) L	Right groin/7 (-)
9	70	Right labium majus	Ib	Right groin	Yes	Yes	1 (-) R	Not performed
10	88	Left labium minus	II	Bilateral	Yes	Yes	1 (-) R and 1 (-) L	Not performed
11	77	Left labium minus	Ib	Bilateral	Yes	Yes	2 (-) L	Not performed
12	76	Right labium minus	Ib	Right groin	Yes	Yes	1 (-) R	Not performed
13	82	Right labium majus	Ib	Right groin	Yes	Yes	2 (-) R	Not performed
14	86	Right labium majus	II	Right groin	Yes	Yes	1 (-) R	Not performed
15	73	Left labium minus	Ib	Left groin	Yes	Yes	1 (+) and 1 (-) L	Not performed <sup>a</sup>
16	80	Right labium minus	II	Bilateral	No	Yes	2 (-) R and 1 (-) L	Not performed
17	78	Left labium majus	Ib	Left groin	No	Yes	1 (-) L	Not performed
18	61	Clitoris	II	Bilateral	Yes	Yes	1 (-) R and 1 (+) L	Bilateral/6 (-) R and 8 (-) L
19	75	Right labium majus	Ib	Right groin	Yes	Yes	1 (-) R	Not performed
20	58	Right labium majus/clitoris	II	Bilateral	Yes	Yes	1 (+) R and 1 (-) L	Right groin/1 (+) and 8 (-)

R right groin, L left groin, (-) negative for metastasis, (+) positive for metastasis, SSM superficial spreading melanoma, NMM nodular malignant melanoma

<sup>a</sup> Only radiation therapy was added

the present series of cases is also the largest number considered in a single study. In most protocols a false negative rate of less than 5% is considered acceptable. In order to get to 5% one has to evaluate 20 SLN-positive patients with a maximum of one false negative biopsy. So, the main limitation of this study is the low number of cases included in the validation group to reach these figures. Nevertheless, we consider that the scarcity of this malignancy and our knowledge of SLN biopsy based on its application in melanoma and breast cancer imply that smaller numbers should be acceptable. In the absence of SLN metastases, the possibility of finding involvement in the remaining nodes is low, given the negative predictive value achieved in our series.

Malignant melanoma of the vulva is less frequent than squamous carcinoma and, until recently, very few investigators have reported successful localisation of the SLN in such patients [20, 21]. We do not totally agree with De Hullu and co-workers that application of the SLN technique should be restricted to patients with intermediate thickness melanoma (1–4 mm) [22]. Although there is a high probability of more metastatic spread to the nodes in these patients, we think that early recognition of metastatic

cells can avoid the growth of bulky nodal masses. However, further studies will be needed to assess this issue.

Finally, this study of the use of the SLN technique in patients with vulvar malignancies is the first to include a patient group without consecutive lymphadenectomy. This is probably still a controversial issue, but the previous validation by our team and the results of many others are encouraging. These patients can be spared the current high rate of morbidity by reducing the radicality of surgery, as suggested in some very recent publications. The contribution of the new results should be assessed in the light of the existing data [23, 24].

In summary, SLN identification permits the accurate pathological study of regional nodes, and its application on a routine clinical basis will reduce the high morbidity of current surgical treatment in patients with vulvar tumours. We believe that this technique is best applied in patients with squamous cancer of FIGO stages Ib and II with lesions of less than 3 cm in diameter and in patients with vulvar melanoma with a Breslow thickness exceeding 1 mm. The technique should not be offered, however, to patients with clinically palpable nodes.

*Acknowledgement.* This work was supported in part by Instituto de Salud Carlos III, Red Temática del Cáncer no. C03/10.

## References

1. Hacker NF. Vulvar cancer. In: Berek JS, Hacker NF, editors. Practical gynecologic oncology. 2nd edn. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1994; p. 403–39.
2. De Hullu JA, Piers DA, Koops HS, Aalders JG, van der Zee AGJ. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in carcinoma of the vulva. In: Nieweg OE, Essner R, Reintgen DS, Thompson JF, editors. Lymphatic mapping and probe applications in oncology. New York: Marcel Dekker; 2000; p. 185–201.
3. Beller U, Sideri M, Maisonneuve P, Benedet JL, Heintz APM, Ngan HYS, et al. Carcinoma of the vulva. *J Epidemiol Biostat* 2001;6:153–74.
4. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the gynecologic oncology group. *Obstet Gynecol* 1992;79:490–7.
5. Hacker NF, Van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer* 1993;71 (suppl):1673–7.
6. Morton D, Wen D, Wong J, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;139:2–9.
7. Alazraki N, Eshima D, Herda SC, Murray DR, Vansant JP, Taylor AT. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer and other potential cancers. *Semin Nucl Med* 1997;27:55–67.
8. Vidal-Sicart S, Piulachs J, Pons F, Castel T, Palou J, Herranz R, et al. Detection of sentinel lymph nodes by lymphatic scintigraphy and intraoperative gamma-ray probe in patients with malignant melanoma. Initial results. *Rev Esp Med Nucl* 1998;17:15–20.
9. Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994;84:163–7.
10. Bostick PJ, Giuliano DE. Vital dyes in sentinel node localization. *Semin Nucl Med* 2000;30:18–24.
11. DeCesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, Reintgen D, Arango H, Hoffman MS, et al. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1997;66:425–8.
12. Terada KY, Coel MN, Ko P, Wong JH. Combined use of intraoperative lymphatic mapping and lymphoscintigraphy in the management of squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 1998;70:65–9.
13. Iversen T, Aas M. The lymph drainage of the vulva. *Gynecol Oncol* 1983;16:179–89.
14. Levenback C, Burke TW, Morris M, Malpica A, Lucas KR, Gershenson DM. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1995;59:216–20.
15. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Beyers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83:276–81.
16. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, Grana C, Cremonesi M, Fiorenza M et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* 2000;82:295–9.
17. De Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RH, van Diest PJ, Mourits MJ, et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000;18:2811–6.
18. Rodier JF, Routiot T, David A, et al. Sentinel node biopsy in vulvar malignancies: a preliminary feasibility study. *Oncol Rep* 1999;6:1249–52.
19. Torné A, Puig-Tintoré LM. The use of sentinel lymph nodes in gynaecological malignancies. *Current Opin Obst Gynecol* 2004;16:57–64.
20. Abramova L, Parekh J, Irvin WP Jr, Rice LW, Taylor PT, Anderson WA, et al. Sentinel node biopsy in vulvar and vaginal melanoma: presentation of six cases and a literature review. *Ann Surg Oncol* 2002;9:840–6.
21. Wechter ME, Gruber SB, Haefner HK, Lowe L, Schwartz JL, Reynolds KR, et al. Vulvar melanoma: a report of 20 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:554–62.
22. De Hullu JA, Hollema H, Hoekstra HJ, Piers DA, Mourits MJE, Aalders JG, et al. Vulvar melanoma. Is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 2002;94:486–91.
23. Selman TJ, Luesley DM, Acheson N, Khan KS, Mann CH. A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:206–14.
24. Terada KY, Shimizu DM, Jiang CS, Wong JH. Outcomes for patients with T1 squamous cell cancer of the vulva undergoing sentinel node biopsy. *Gynecol Oncol* 2006;100:219–20.

**Resumen:**

- El porcentaje de pacientes en las que se observó drenaje ganglionar en la linfogammagrafía fue del 97,1% y se presentó de forma bilateral en el 39,7% de los casos.
- La tasa de detección intraoperatoria con colorante vital fue del 81,4%, mientras que con la sonda detectora como única herramienta fue del 97,1%.
- Los ganglios centinela que presentaron infiltración metastásica representaron el 33,8% del total de pacientes en las que se localizó al menos un ganglio centinela, de éstos el 43% se trataba de micrometástasis y en un caso se hallaron células tumorales aisladas.
- En el grupo de validación se encontraron ganglios no centinela positivos para metástasis en 16 pacientes, todas ellas con ganglios centinela positivos. Además, en ningún caso con ganglio centinela negativo la linfadenectomía fue positiva, lo que supone un valor predictivo negativo del 100%.
- Tras 24 meses de seguimiento, cuatro pacientes, dos de ellas con ganglio centinela positivo, presentaron recurrencia local subcutánea o en la cicatriz que se resolvió con resección local, tras la que no se ha observado recurrencia; y una paciente con melanoma vulvar y ganglio centinela positivo presentó diseminación metastásica a distancia.



#### **4. Utilidad del ganglio centinela en el cáncer de cérvix**

Trabajo: "Utilidad de la detección del ganglio centinela en el tratamiento y la estadificación del carcinoma de cérvix uterino inicial" Rev Esp Med Nucl 2004; 23: 253-258.

## Utilidad de la detección del ganglio centinela en el tratamiento y la estadificación del carcinoma de cérvix uterino inicial

P. PAREDES<sup>a</sup>, S. VIDAL-SICART<sup>a</sup>, S. GARCÍA<sup>b</sup>, J. PAHISA<sup>b</sup>, A. TORNE<sup>b</sup>, J. ORDÍ<sup>c</sup>, S. FUERTES<sup>a</sup>, M. ORTEGA<sup>a</sup>, F. PONS<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Nuclear. CDIC. <sup>b</sup>Servicio de Ginecología. ICGON. <sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica. CDB. Hospital Clínic de Barcelona.

**Resumen.**—*Objetivo:* El objetivo del estudio fue valorar la utilidad de la detección intraoperatoria del ganglio centinela (GC) en las pacientes con carcinoma de cérvix en estadio inicial.

*Materiales y métodos:* Se realizó linfogammagrafía y detección intraoperatoria de GC a 17 pacientes con carcinoma de cérvix en estadio inicial que iban a ser sometidas a histerectomía vaginal radical más linfadenectomía pelviana mediante laparoscopia. En 4/17 se había realizado conización. El día previo a la cirugía se inyectaron 111 MBq de <sup>99m</sup>Tc-Nanocoloide de albúmina en la región periorificial y se realizó linfogammagrafía. Intraoperatoriamente se inyectó azul de metileno en la misma localización. Se procedió a la detección del GC mediante sonda laparoscópica.

*Resultados:* En 16 de 17 pacientes (tasa de detección 94 %) se identificó el GC al combinar la inyección de radiotrazador y colorante. La tasa de detección del ganglio centinela únicamente con colorante desciende al 71 % (12/17) y es del 82 % (14/17) si prescindimos de la inyección de azul de metileno. En 3 casos no hubo migración en la linfogammagrafía y en 1/3 no se localizó el GC. Se aislaron un total de 33 GCs (1,9 ganglios/paciente). La localización más frecuente fue la cadena iliaca externa izquierda (13 ganglios: 39 %). Se identificaron ganglios en territorios no incluidos en la linfadenectomía reglada: parametrio derecho (2 ganglios centinela, uno de ellos retrouterino), e interiliaco (2 GCs). En las cuatro pacientes con conización previa se identificó el GC.

*Conclusiones:* La combinación de la linfogammagrafía y sonda detectora permite obtener una tasa de detección del GC del 82 %. La utilización del colorante permite aumentar esta tasa hasta el 94 % en casos de no visualización en la linfogammagrafía o en aquellos en los que el GC se localiza cercano al punto de inyección. La conización previa no ha supuesto una dificultad para la detección del GC hasta el momento en nuestra serie. La detección del GC orienta hacia territorios no incluidos en la linfadenectomía reglada.

**PALABRAS CLAVE:** Linfogammagrafía. Ganglio centinela. Cáncer de cérvix. Laparoscopia.

Recibido: 13-01-04.

Aceptado: 2-04-04.

*Correspondencia:*

P. PAREDES BARRANCO  
Servicio de Medicina Nuclear  
Hospital Clínic  
C/ Villarroel, 170  
08036 Barcelona

### USEFULNESS OF THE SENTINEL NODE IN THE TREATMENT AND STAGING OF INITIAL CERVIX CANCER

**Summary.**—*Objective:* The aim of this study was to evaluate the usefulness of intraoperative sentinel node (SN) detection in patients with initial cervix cancer.

*Patients and methods:* Lymphoscintigraphy and intraoperative SN detection was performed in 17 patients with initial cervix cancer who were going to have a radical laparoscopic hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. Conization was performed in 4/17. The day before surgery, an injection of 111 MBq <sup>99m</sup>technetium nanocolloid around the primary tumour and a subsequent lymphoscintigraphy were carried out. Blue dye was injected at the same location intraoperatively. A laparoscopic gamma probe was used to identify SNs.

*Results:* SNs were successfully localized using a combination of radiocolloid and blue dye in 16/17 patients (detection rate 94 %). The detection rate only using blue dye technique decreases to 71 % (12/17) and it reaches an 82 % (14/17) if we avoid the blue dye injection. In 3 cases, there was no migration in lymphoscintigraphy and in one of the three SN could not be detected. Thirty-three SNs were identified (1.9 nodes/patient). The most frequent location was left external iliac nodal group (13 nodes: 39 %). SNs were identified in regions that are not included in usual lymphadenectomy: right parametrium (2 sentinel nodes, one of them in the retrouterine region), and interiliac (2 SNs). In all four patients with previous conization SNs were identified (detection rate 100 %).

*Conclusions:* The rate of SN detection combining lymphoscintigraphy with gamma probe and blue dye is 82 %. The use of blue dye allows increasing this rate to 94 % in those cases which migration was not seen or when the SN is placed near the injection site. The SN technique offers the possibility to find SNs in regions not included in usual lymphadenectomy.

**KEY WORDS:** Lymphoscintigraphy. Sentinel lymph node. Cervical cancer. Laparoscopy.

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es la tercera neoplasia ginecológica en frecuencia en nuestro medio y la segunda neoplasia en mujeres entre 15 y 35 años. La afectación de los ganglios linfáticos regionales es uno de los factores más importantes para predecir su pronóstico. En la actualidad el tratamiento de los estadios iniciales del

**Tabla 1**  
ESTADIOS DEL CÁNCER DE CÉRVIX

Estadio 0	Carcinoma <i>in situ</i> , neoplasia cervical intraepitelial Grado III
Estadio I	Carcinoma limitado al cérvix
Ia	Carcinoma invasivo que sólo puede ser diagnosticado por histología
Ia1	Invasión del estroma < 3 mm, y extensión superficial < 7 mm
Ia2	Invasión del estroma > 3 mm y < 5 mm con extensión superficial > 7 mm
Ib	Lesiones clínicamente visibles limitadas al cérvix o carcinoma preclínico superior al estadio Ia
Ib1	Lesiones visibles clínicamente < 4 cm o carcinoma preclínico superior al estadio Ia
Ib2	Lesiones visibles clínicamente > 4 cm
Estadio II	Invasión uterina, pero no de la pared pelviana, y/o invasión vaginal, sin llegar al tercio inferior
IIa	No hay invasión parametrial evidente
IIb	Invasión parametrial evidente
Estadio III	Carcinoma extendido a la pared pélvica y/o al tercio inferior de la vagina y/o causante de hidronefrosis o anulación funcional del riñón
IIIa	Invasión del tercio inferior de la vagina sin extensión a pared pelviana
IIIb	Extensión a la pared pelviana y/o hidronefrosis o riñón no funcionante
Estadio IV	Carcinoma extendido a órganos pélvicos o metastásico
IVa	Afectación de órganos pélvicos (mucosa rectal o vesical)
IVb	Afectación a distancia

Figo, Montreal, 1994.

cáncer de cérvix es la histerectomía radical más linfadenectomía pelviana. La exéresis de las cadenas ganglionares pelvianas ocasiona una morbilidad para la paciente en el post-operatorio inmediato (pérdida de sangre, íleo paralítico, linfocelos) y a medio-largo plazo (linfedema crónico, alteración inmunológica). Además, en el 90 % de los casos los ganglios extirpados no presentan afectación metastásica<sup>1</sup>. Estos resultados sugieren la posibilidad de realizar una cirugía menos radical<sup>2,3</sup>, mediante la identificación del ganglio centinela.

La detección del ganglio centinela es una técnica bien establecida en algunos tumores como el melanoma o el cáncer de mama, y está desarrollándose en otros como el cáncer de vulva<sup>4</sup>. La técnica de detección intraoperatoria del ganglio centinela se basa en el patrón ordenado de la diseminación metastásica ganglionar, por lo que la ausencia de metástasis en el ganglio centinela presupone la negatividad de infiltración del resto de ganglios<sup>5</sup>.

El objetivo de este estudio fue valorar la utilidad de la detección intraoperatoria del ganglio centinela en las pacientes con cáncer de cérvix en estadio inicial.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Se han estudiado 17 pacientes con cáncer de cérvix en estadio inicial, 16 en estadio Ib y un caso en estadio IIa, según la clasificación de la FIGO<sup>7</sup> (tabla 1), intervenidas por vía laparoscópica entre octubre del 2001 y noviembre del 2003. La edad media de las pacientes fue de 44 años (rango 29-74). En cuatro pacientes se había realizado una conización previamente a la cirugía.

### Métodos

#### Linfogammagrafía

El día previo a la intervención quirúrgica se realizó linfogammagrafía mediante la administración de 111 MBq de <sup>99m</sup>Tc-Nanocoloide (Nanocoll, Amersham, UK). En los 10 primeros casos se inyectó un volumen de 1 ml de coloide y en los 7 casos restantes se administraron 2 ml. La inyección se realizó en los cuatro cuadrantes de la región periorificial, con aguja espinal de 25G.

A continuación se adquirieron imágenes estáticas de la pelvis, de 240 segundos por imagen, a los 15 minutos y las 2 horas post-inyección, con las proyecciones necesarias para la mejor localización del ganglio centinela. Se utilizó una gammacámara de un cabezal (HR-SP4 Elscint-GE, Haifa, Israel) con colimador de baja energía y alta resolución.

#### Cirugía

En quirófano, tras la inducción anestésica, se administraron 3 ml de colorante (azul de metileno) siguiendo las mismas pautas que para la inyección de <sup>99m</sup>Tc-coloide.

Posteriormente a la colocación de los trócares de laparoscopia se procedió a la detección del ganglio centinela mediante una sonda endoscópica (Navigator, USSC, Norwalk, USA). Se procede a rastrear con sonda gamma detectora en la región anatómica coincidente con la localización de las imágenes hipercaptantes. En caso de no localizar un punto máximo de hipercaptación, y por lo tanto el probable GC, se continúa el rastreo por los territorios habituales de drenaje linfático del tumor: cadenas ilíacas externas, primitivas y obturadoras; así como por los territorios linfáticos de drenaje secundario (cadenas paraaórticas) y en la región parametrial.

En estos casos la utilización del colorante cobra importancia, ya que ante la visualización de un ganglio teñido, en una zona con dificultad para la determinación de la actividad del ganglio debido a la proximidad de la zona de inyección se procederá a la resección, exéresis y determinación "ex vivo" de la actividad del ganglio teñido fuera del campo quirúrgico. El ganglio centinela es el primer ganglio que recibe el drenaje del tumor<sup>6</sup>. Durante la cirugía se consideró como ganglio centinela al ganglio interpretado como tal en la linfogramagrafía, que habitualmente coincide con el de mayor actividad, y que en nuestra serie coincidió en todos los casos. También se consideraron como ganglios centinela, aquellos ganglios cuyo número de cuentas fue superior al 10 % del total de cuentas del ganglio con mayor actividad.

Una vez se resecó el/los ganglio/s centinela y tras haber realizado un rastreo exhaustivo por el lecho quirúrgico a ambos lados del útero, se procedió a realizar la linfadenectomía pelviana reglada y eventualmente paraaórtica, así como la histerectomía radical tipo Celio-Schauta, en los casos con ganglio centinela negativo.

En los casos en que el ganglio centinela fue positivo, se procedió a la linfadenectomía pelviana y paraaórtica y se obvió la histerectomía radical, añadiendo, en cambio, la quimiorradioterapia como tratamiento primario.

### Anatomía patológica

Los ganglios resecados se analizaron de forma peroperatoria mediante sección seriada cada 2 milímetros, impronta citológica, tinción de hematoxilina-eosina y, posteriormente en diferido, estudio de inmunohistoquímica mediante la determinación de una citoqueratina de amplio espectro.

Los ganglios extirpados en la linfadenectomía se estudiaron de forma convencional mediante bisección y tinción con hematoxilina-eosina.

## RESULTADOS

### Linfogramagrafía

La linfogramagrafía permitió la localización del ganglio centinela en 14 de los 17 casos (82,3 %). Se observó drenaje bilateral en 3 pacientes, en otros tres

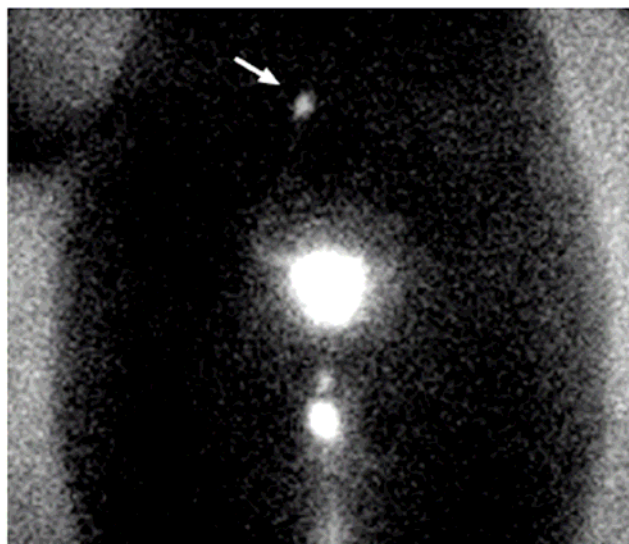


FIG. 1.—Drenaje unilateral a la cadena ilíaca primitiva derecha.

casos no hubo drenaje y en el resto la migración del coloide fue unilateral (fig. 1).

De las cuatro pacientes con conización previa, dos presentaron drenaje unilateral en la linfogramagrafía (uno de ellos en situación retrouterina), drenaje bilateral en un caso y en el restante no hubo migración el día de la linfogramagrafía, aunque pudo localizarse en quirófano gracias a la tinción de colorante.

### Cirugía

Combinando la técnica de detección mediante sonda intraoperatoria y la inyección de azul de metileno, se identificaron un total de 33 ganglios centinela, lo que significa un promedio de 1,9 ganglios por paciente, siendo la localización más frecuente la cadena ilíaca externa izquierda. La relación de ganglios resecados y su localización se detalla en la tabla 2. Sólo 23 de los 33 presentaron tinción por el colorante (69,7 %).

De los tres casos en los que no hubo drenaje en la linfogramagrafía, se localizó el ganglio centinela en dos de ellos mediante la tinción con el colorante. En estas pacientes, una vez extraído el ganglio teñido se procedió a su medición obteniendo un contaje superior al fondo ambiental. En el caso en que no se localizó el ganglio centinela se había inyectado un volumen de 1 ml, mientras que en los otros dos el volumen fue de 2 ml.

En dieciséis de las 17 pacientes se localizaron los ganglios centinela, lo que supone una tasa de detec-

**Tabla 2**  
RELACIÓN DE GANGLIOS DETECTADOS CON SONDA  
INTRAOPERATORIA MÁS AZUL DE METILENO Y SU  
LOCALIZACIÓN

Localización	Número de ganglios detectados con sonda	Número de ganglios teñidos de azul
Fosa obturatriz derecha	4	3
Fosa obturatriz izquierda	1	1
Cadena ilíaca externa derecha	8	6
Cadena ilíaca externa izquierda	13	8
Cadena ilíaca primitiva derecha	2	2
Cadena ilíaca primitiva izquierda	1	0
Parametrio derecho	2	1
Interilíaca	2	2

ción del 94 % utilizando la técnica combinada (sonda detectora y tinción con colorante). La tasa de detección del ganglio centinela al utilizar únicamente la tinción por el colorante disminuye a un 71 % (12/17 pacientes), mientras que utilizando la linfogramagrafía y la sonda detectora se localizan en el 82 % de los casos (14/17).

#### Anatomía patológica

En dos casos el estudio anatomopatológico diferido evidenció micrometástasis. En uno de ellos el análisis peroperatorio fue negativo, siendo identificadas células en anillo de sello con posterioridad en los dos ganglios resecaos en esta paciente. En estas dos pacientes los ganglios resecaos en la linfadenectomía reglada fueron todos negativos. En el resto de pacien-

tes, todos los ganglios extirpados fueron negativos, lo que traduce un valor predictivo negativo del 100 %, similar a la obtenida en otros cánceres como el melanoma o el cáncer de mama<sup>8</sup>.

#### DISCUSIÓN

En los últimos años, la cirugía del cáncer de cérvix en estadio inicial ha presentado un cambio metodológico dirigido a realizar una menor morbilidad a las pacientes.

La validación de la técnica de detección del ganglio centinela en otros cánceres impulsó a algunos grupos a la aplicación en este tipo de neoplasia. Los primeros estudios incluyeron únicamente la inyección de colorante<sup>9,10</sup>, introduciéndose más adelante la técnica combinada<sup>11-14</sup> o utilizando radiotrazadores únicamente<sup>15</sup>. La tabla 3 muestra los principales estudios publicados en la literatura. Como muestra la tabla, el reducido número de pacientes en las series publicadas hace necesario ampliar la experiencia en la aplicación de la detección del ganglio centinela en este tipo de neoplasia.

La estadificación del carcinoma de cérvix es clínico. La afectación ganglionar constituye una de las vías más frecuentes de diseminación y un importante factor pronóstico. El estudio de la afectación ganglionar mediante técnicas de imagen no consigue cifras de sensibilidad tan altas como el estudio histológico de los ganglios. En la serie de Subak et al, la sensibilidad de la tomografía computerizada combinada con la resonancia magnética fueron del 62 %<sup>22</sup>. Los estu-

**Tabla 3**  
ESTUDIOS DE DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CARCINOMA CERVICAL

Referencia	N.º ptes	Estadio	Técnica	Procedimiento	% detección GC	AP-IHQ	% FN
Echt et al, 1999 <sup>9</sup>	13	Ib	Azul	Laparotomía	15	No	0
Medl et al, 2000 <sup>16</sup>	3	NS	Azul	Laparotomía	100	NS	0
O'Boyle et al, 2000 <sup>10</sup>	20	Ib,IIa	Azul	Laparotomía	60	No	0
Dargent et al., 2000 <sup>17</sup>	35	Ia2,Ib	Azul	Laparoscopia	100	No	0
Verheijen et al, 2000 <sup>11</sup>	10	Ib	Azul + radiotrazador	Laparotomía	80	Sí	0
Kamprath et al, 2000 <sup>15</sup>	18	I,II	Radiotrazador	Laparoscopia	89	NS	0
Lantzsch et al., 2001 <sup>18</sup>	14	Ib1	Radiotrazador	Laparotomía	93	Sí	0
Malur et al, 2001 <sup>12</sup>	50	I,II,IV	Azul + radiotrazador	Laparoscopia	78	No	17
Levenback et al, 2002 <sup>13</sup>	39	Ia,Ib,IIa	Azul + radiotrazador	Laparotomía	100	Sí	11
Barranger et al, 2003 <sup>14</sup>	13	Ia,Ib,IIa	Azul + radiotrazador	Laparoscopia	92	Sí	0
Buist et al, 2003 <sup>1</sup>	25	Ib,IIa	Azul + radiotrazador	Laparoscopia	100	Sí	11
Lambaudie et al, 2003 <sup>19</sup>	12	Ib1/Ia2	Azul + radiotrazador	Laparoscopia	91	Sí	10
Chung et al, 2003 <sup>20</sup>	26	I/IIa	Azul + radiotrazador	Laparotomía	100	No	5
van Damm et al, 2003 <sup>21</sup>	25	Ia2/IIa	Radiotrazador	Laparoscopia + laparotomía	84	Sí	0

dios con  $^{18}\text{F}$ FDG PET han demostrado aumentar la sensibilidad (75-85 %), especialmente en cadenas paraaórticas. Sin embargo, estas cifras disminuyen en el caso de metástasis pelvianas menores de un centímetro y más aún para la detección de enfermedad ganglionar microscópica<sup>23,24</sup>. De esta forma, la exéresis y el estudio histológico de los ganglios es esencial para estadificar correctamente la enfermedad.

La cirugía convencional realiza sistemáticamente el vaciamiento ganglionar de las cadenas ilíacas primitivas, externas y obturadoras. La linfogammagrafía no sólo ayuda en la localización del ganglio centinela, disminuyendo así de forma potencial el tiempo de intervención, sino que también favorece la resección de ganglios en territorios no contemplados en la linfadenectomía reglada. En nuestra serie se localizaron ganglios en situación infraumbilical, retrouterina (fig. 2) y en parametrios. En un caso no hubo migración del trazador visible en la linfogammagrafía ni detección intraoperatoria de ganglios centinela. Ante este hecho y según sugiere Dargent<sup>17</sup>, se procedió a inyectar en todos los pacientes un volumen superior (2 ml). Sin embargo, la negatividad de la linfogammagrafía no se evitó con esta medida, aunque sí facilitó la detección intraoperatoria del ganglio centinela al presentar un mayor contaje aquellos ganglios teñidos por el colorante, caso que no sucedió cuando se aplicó 1 ml.

La positividad del ganglio centinela evita la histerectomía, siendo el tratamiento de elección la quimiorradioterapia. Por lo tanto, la identificación del ganglio centinela no sólo disminuiría la morbilidad de la linfadenectomía sino que también evita una cirugía innecesaria.

La combinación de colorante y radiotrazador aumenta la tasa de detección del ganglio centinela (94 % en nuestra serie). Las últimas publicaciones tienden a utilizar ambas técnicas, ya que la tasa de falsos negativos aumenta al aplicarlas de forma independiente.

La conización no ha supuesto una dificultad para la migración del coloide o la detección intraoperatoria de los ganglios. Por ello, las pacientes que han precisado de conización para el diagnóstico de carcinoma de cérvix pueden beneficiarse de esta técnica. Otros estudios tampoco han observado cambios en la detección o en la migración del trazador en este grupo de pacientes<sup>1,21</sup>.

En base a los resultados obtenidos, proponemos la introducción, en la práctica diaria, de la técnica de

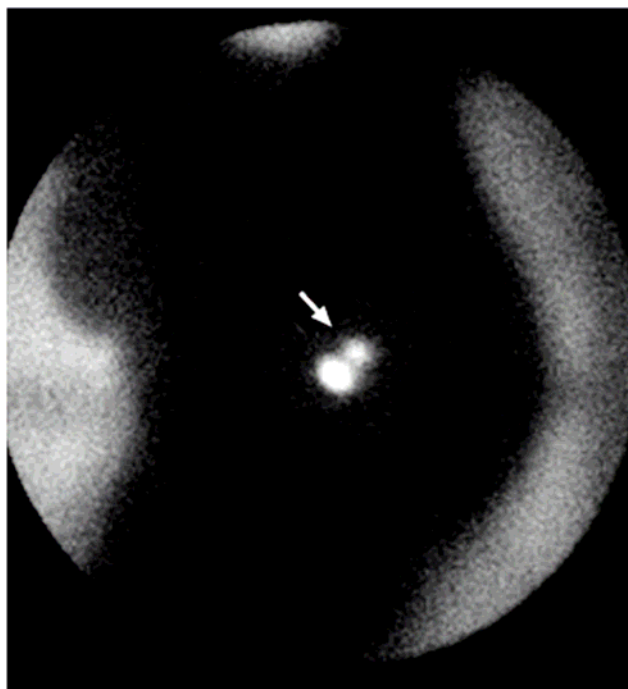


Fig. 2.—Drenaje retrouterino en una paciente con conización previa. La linfogammagrafía ayudó en el rastreo intraoperatorio al mostrar captación en un territorio no explorado en la práctica habitual.

detección del ganglio centinela en el protocolo diagnóstico-terapéutico del carcinoma de cérvix en estadios iniciales, una vez superada la curva de aprendizaje inherente a la técnica y si los resultados comparativos con la linfadenectomía aseveran su utilidad clínica.

En conclusión, la combinación de linfogammagrafía, detección con sonda gamma intraoperatoria y la inyección de azul de metileno consigue una alta tasa de detección del ganglio centinela en estadios iniciales de cáncer de cérvix. El abordaje por vía laparoscópica y la técnica combinada disminuyen al máximo la morbilidad en estas pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Buist M, Pijpers R, van Lingen A, van Diest P, Dijkstra J, Kenemans P, et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes followed by lymph node dissection in patients with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:290-6.
2. Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Identification of a low-risk subset of patients with stage Ib invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol* 1995;57:3-6.
3. Shingleton HM. Surgery for cervical cancer: a time for reassessment. *Gynecol Oncol* 1998;69:8-13.

4. Sliutz G, Reinthaller A, Lantzsch T, Mende T, Sinzinger H, Kainz C, et al. Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002;84:449-52.
5. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;6:759-67.
6. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-400.
7. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Crasman WT, Heintz APM, et al. Carcinoma of the cervix uteri. *J Epidemiol Bios* 2001;1:5-44.
8. Fernández A, Vidal-Sicart S. El ganglio centinela. Concepto y aplicaciones clínicas en neoplasias de mama y melanoma. *Rev Esp Med Nuclear* 2000;19:371-87.
9. Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Fiorica JV. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine and vulvar malignancies. *South Med J* 1999; 92:204-8.
10. O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG, Lifshitz S, Muller CY, Miller DS. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2000;79:238-43.
11. Verheijen RH, Pijpers R, van Diest PJ, Burger CW, Buist MR, Kenemans P. Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2000;96:135-8.
12. Malur S, Krause N, Kohler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80:254-7.
13. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2002; 20:688-93.
14. Barranger E, Grahek D, Cortez A, Talbot JN, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma. *Cancer* 2003;97:3003-9.
15. Kamprath S, Possover M, Schneider A. Laparoscopic sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1648.
16. Medl M, Peters-Engl C, Schtutz P, Vesely M, Sevelde P. First report of lymphatic mapping with isosulfan blue dye and sentinel node biopsy in cervical cancer. *Anticancer Res* 2000;20: 1133-4.
17. Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000;79:411-5.
18. Lantzsch T, Wolters M, Grimm J, Mende T, Buchmann J, Sliutz G, et al. Sentinel node procedure in IB cervical cancer: a preliminary series. *Br J Cancer* 2001;85:791-4.
19. Lambaudie E, Collinet P, Narducci F, Sonoda Y, Papageorgiou T, Carpentier P, et al. Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radio-colloid injection. *Gynecol Oncol* 2003;89:84-7.
20. Chung YA, Kim SH, Sohn HS, Chung SK, Rhim CC, Namkoong SE. Usefulness of lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe detection in the identification of sentinel nodes in cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1014-7.
21. van Damm PA, Hauspy J, Vanderheyden T, Sonnemans H, Spaepen A, Eggenstein G, et al. Intraoperative sentinel node identification with Technetium-99m-labeled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:182-6.
22. Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol* 1995;86:43-50.
23. Belhocine T, Kridelka F, Thille A, De Barys C, Foidart-Willems J, Hustinx R, et al. Staging of primary cervical cancers: the role of nuclear medicine. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46:275-84.
24. Rose PG, Adler LP, Rodríguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicalpathologic study. *J Clin Oncol* 1999;17:41-5.

### **Resumen:**

- El porcentaje de pacientes en las que se observó drenaje ganglionar en la linfogammagrafía fue del 82,3%, mientras que el porcentaje de tinción con el colorante fue del 69,7%.
- La tasa de detección intraoperatoria con la inyección combinada, sonda detectora y tinción con colorante, fue del 94%, siendo del 82% para la sonda detectora como única herramienta y del 71% para la tinción con colorante. En pacientes con conización previa la detección del ganglio centinela fue posible en un 75%.
- El estudio anatomopatológico diferido detectó micrometástasis en dos pacientes, siendo en ambos casos este ganglio centinela el único que presentó infiltración metastásica.
- Todos los ganglios linfáticos extirpados en la linfadenectomía reglada fueron negativos para metástasis, lo que traduce un valor predictivo negativo del 100%.



## DISCUSIÓN

En el cáncer de mama y en los tumores ginecológicos es preciso conocer el estado de infiltración tumoral de los ganglios linfáticos regionales para estadificar correctamente la enfermedad. El estudio de la infiltración ganglionar mediante técnicas de imagen no consigue cifras de sensibilidad tan altas como el estudio histológico de los ganglios. En el cáncer de cérvix, el estudio de Suback y cols. muestra una sensibilidad de la tomografía computerizada en combinación con la resonancia magnética del 62% (135). Aunque la resonancia magnética es la técnica de elección para la valoración del tumor primario y de los parametrios, no valora con precisión la extensión ganglionar.

Los estudios con PET-FDG (Tomografía por Emisión de Positrones con <sup>18</sup>F-FluorDesoxiGlucosa) han demostrado una sensibilidad de un 79% en los ganglios de la pelvis y un 84% en las cadenas paraórticas, con cifras de especificidad también altas, del 95% y 99% (136,137). Además, la PET puede diagnosticar enfermedad metastásica en ganglios y órganos a distancia, como describe el estudio de Tran y cols. en el que se detectó enfermedad metastásica en ganglios supraclaviculares en el 8% de las pacientes (138). Sin embargo, la sensibilidad de la PET disminuye en la detección de metástasis pelvianas inferiores a un centímetro y sobre todo en la enfermedad ganglionar microscópica (139,140). La introducción de nuevos trazadores, como la <sup>11</sup>C-colina, <sup>11</sup>C-metionina o el <sup>11</sup>C-acetato, han incrementado la sensibilidad a expensas de aumentar los falsos positivos derivados de la hipercaptación en patología benigna cervical. En la vulva, los estudios PET-FDG presentan resultados menos óptimos que en el cáncer de cérvix (sensibilidad del 80%, valor predictivo negativo del 90%), por lo que su valor está en el estudio de la enfermedad extranodal (141). En el cáncer de mama, Schirrmeister y cols. evaluaron la exactitud de la PET-FDG en comparación con las técnicas de imagen utilizadas para el estudio de extensión (142). Observaron una sensibilidad del 93% en la detección de la tumoración primaria, pero sólo del 79% en el estudio axilar, con una tasa

de falsos negativos del 20%. En un estudio multicéntrico, que presenta la serie más larga hasta el momento, la sensibilidad de la PET en la detección de infiltración axilar es de tan sólo el 61% (143).

Ante estos datos, parece evidente que la mejor manera de realizar una estadificación es el estudio histológico de los ganglios regionales, aunque éste puede implicar una morbilidad no despreciable. En los últimos años, la cirugía del cáncer ginecológico ha presentado un cambio metodológico dirigido a ocasionar una menor morbilidad a las pacientes. La validación de la técnica de detección del ganglio centinela en el melanoma maligno y en el cáncer de mama ha impulsado su aplicación en los tumores ginecológicos. En esta Tesis Doctoral se ha aplicado la técnica del ganglio centinela en el cáncer de vulva y de cérvix al tener estos tumores una mayor accesibilidad, y se ha ampliado la investigación en el cáncer de mama hacia territorios menos explorados en los que todavía existe controversia sobre la indicación de este procedimiento.

#### Detección del ganglio centinela: linfogammagrafía y detección intraoperatoria

Actualmente las guías oncológicas del cáncer de mama recomiendan que cada equipo quirúrgico alcance un porcentaje de detección intraoperatoria del ganglio centinela entre el 85% (14) y el 95% (13). Esta cifra puede hacerse extensiva al resto de tumores: melanoma, cérvix, etc... En los trabajos incluidos en este estudio, la detección intraoperatoria del ganglio centinela fue del 94% en el cáncer de mama y de cérvix (en éste último la técnica falló sólo en un caso) y del 97% en el cáncer de vulva. Estos resultados son similares a los observados en la literatura, cómo también lo fue la localización de la tumoración primaria mamaria (en el cuadrante supero-externo de la mama) y del cáncer de vulva (en el labio mayor).

El uso combinado de colorante para la detección intraoperatoria ha demostrado su utilidad en el cáncer de cérvix, ya que la detección con colorante de forma aislada fue del 71%, con el radiotrazador fue del 82% y al combinar ambas técnicas aumentó al 94%. En el cáncer de vulva no ha incrementado la detección, ya que se encontraron teñidos el 80% y 85% de los ganglios durante la fase de validación y aplicación respectivamente, pero la detección con radiotrazadores fue del 98% y del 95% en cada caso, sin que se encontrara ningún ganglio teñido que no presentara actividad detectable con sonda gammadetectora. Menos importante ha sido el papel del colorante en la detección de los ganglios extraaxilares en el cáncer de mama, ya que únicamente mostraron tinción el 17,2% de los ganglios extirpados. Este hecho puede explicarse por el largo tiempo transcurrido entre la inyección del colorante y el abordaje quirúrgico de la cadena mamaria interna, ya que la cirugía suele iniciarse con la resección de la tumoración primaria y del ganglio centinela axilar, para poder realizar un estudio anatomopatológico peroperatorio. Por lo tanto, en el momento de la incisión sobre la cadena mamaria interna el colorante puede haber migrado a través de la cadena linfática. Además, a diferencia de la exploración axilar, la incisión para extirpar el ganglio centinela de la cadena mamaria interna ha de realizarse sobre el espacio intercostal adecuado, por lo que la guía suele ser la actividad detectada por la sonda y la imagen de la linfogammagrafía. Si existiese un ganglio linfático teñido en otra localización no sería visualizado. No obstante, es recomendable utilizar el colorante como ayuda a la cirugía, especialmente en aquellas pacientes en las que no se observa drenaje en la linfogammagrafía. Aunque están descritas, no hemos encontrado reacciones adversas al colorante en ninguno de los estudios.

El valor de la linfogammagrafía ha sido ampliamente discutido, ya que alarga la realización de la técnica y puede retrasar el inicio de la cirugía. Sin embargo, en los trabajos presentados queda patente su utilidad. En el cáncer de mama, ha permitido

localizar ganglios fuera del territorio axilar, en un 14% de las pacientes aproximadamente. Este porcentaje es similar al obtenido por otros autores que también han utilizado la inyección profunda para la detección del ganglio centinela (45,144). Llama la atención el trabajo de Ting (145), en el que se describe una migración del radiotrazador hacia la cadena mamaria interna en el 18% casos tras realizar una inyección periareolar. Estos hallazgos se oponen a los resultados obtenidos en pacientes a las que se les practicó una inyección superficial (146), en los que la detección del ganglio centinela extraaxilar es muy baja. Un ejemplo es el aumento en la detección gammagráfica de los ganglios extraaxilares en nuestro grupo de pacientes cuando se sustituyó la inyección superficial por la inyección profunda, intratumoral, especialmente cuando se compara con los resultados obtenidos en estudios previos (147). Entre ellos la única diferencia existente es metodológica, de modo que el número de pacientes a las que se les realiza inyección intratumoral es superior en los estudios más recientes.

Tener una imagen gammagráfica del drenaje del tumor cobra mayor importancia cuando se trata de neoplasias pelvianas. En el grupo de pacientes con cáncer de cérvix observamos drenaje unilateral en el 64,7% de los casos, lo que implica una disminución en el tiempo quirúrgico, ya que únicamente deben explorarse los territorios ganglionares de ese lado. Además, la linfogammagrafía aporta información sobre el drenaje del tumor hacia cadenas linfáticas no habituales. En nuestra serie del cáncer de cérvix se observó migración del radiotrazador hacia ganglios en situación infraumbilical, retrouterina y en parametrios. En el cáncer de mama se vio drenaje en la cadena mamaria interna, en situación intramamaria y en las regiones supraclavicular, infraclavicular, laterocervical y subescapular.

La localización más frecuente del ganglio centinela de la cadena mamaria interna fue en el II y III espacio intercostal, tal como describe Estourgie (45). En todos los casos el ganglio centinela extirpado en el cáncer de vulva se encontró bajo la fascia de Camper,

por encima del pliegue inguinal. En el cáncer de cérvix la localización más frecuente del ganglio centinela fue la cadena ilíaca externa izquierda. Existe alguna variación en la localización más habitual del ganglio centinela en esta patología, aunque las más frecuentes son la región interilíaca (148,149) y la fosa obturatriz (150,151).

Por lo tanto, la linfogammagrafía no sólo ayuda en la detección intraoperatoria del ganglio centinela, disminuyendo de forma potencial el tiempo de intervención, sino que también favorece la resección de ganglios en territorios no contemplados en la linfadenectomía reglada, que podrían ser causa de futuras recurrencias.

#### Disminución de la morbilidad

La disminución de la morbilidad con la aplicación de la cirugía radioguiada ha sido especialmente importante en el cáncer de cérvix, ya que si el ganglio centinela es negativo se podría obviar la linfadenectomía de las cadenas ilíacas primitivas, externas y obturatrices, gracias al elevado valor predictivo negativo (del 100% en nuestra serie). No menos importante es la situación clínica contraria, ya que si el ganglio centinela es positivo, es decir, si existe infiltración ganglionar, el tratamiento deja de ser quirúrgico para ser un tratamiento combinado de quimiorradioterapia. Además, la detección intraoperatoria del ganglio centinela puede realizarse por vía laparoscópica, lo que va disminuir más la morbilidad del acto quirúrgico.

En el cáncer de vulva la cirugía radioguiada permite disminuir la morbilidad por dos motivos. El primero es común al resto de patologías, porque va a evitar la linfadenectomía inguinal y pelvianas si el ganglio centinela es negativo. El segundo motivo es que la realización de la linfogammagrafía va a permitir obviar la disección ganglionar de algunas cadenas linfáticas si sólo se visualiza drenaje unilateral, es decir, que no es necesario acceder a las dos cadenas inguinales si sólo existe drenaje unilateral.

Para poder obviar la linfadenectomía regional en cualquiera de las neoplasias estudiadas es necesario que la técnica utilizada en su lugar posea un elevado valor predictivo negativo. En el cáncer de mama no se realizó la linfadenectomía axilar puesto que la técnica y el equipo quirúrgico estaban validados previamente. En el cáncer de vulva y en el de cérvix el valor predictivo negativo fue del 100%. Este excelente resultado nos impulsó a iniciar una fase de aplicación en las pacientes con cáncer de vulva, en las que se no se realizó la linfadenectomía si el ganglio centinela era negativo. En las neoplasias poco frecuentes es difícil obtener una larga serie de casos para poder validar la técnica. El equipo quirúrgico, ya validado en la detección del ganglio centinela para otros tumores, puede apoyarse en los resultados obtenidos por otros grupos en aras de proporcionar un mejor tratamiento a sus pacientes. Actualmente, ésta es la serie más larga de cáncer de vulva descrita en un solo estudio. Todos los estudios publicados confirman que la hipótesis del ganglio centinela también es válida para el cáncer de vulva por su elevado valor predictivo negativo (152-154).

En el cáncer de mama la disminución de la morbilidad es evidente tras conocer que más del 70% de las pacientes con tumoraciones T1 y T2 tienen ganglios axilares negativos para metástasis (155). Más controvertido puede ser valorar la disminución de la morbilidad cuando se pretende aplicar la biopsia del ganglio centinela hacia territorios extraaxilares en el cáncer de mama. La biopsia de los ganglios de la cadena mamaria interna requiere la experiencia del cirujano en este territorio, sin embargo, en la nuestra primera serie se consiguió la biopsia del 72,7% de los ganglios centinela visualizados en la linfogammagrafía, cifra similar a la de otros grupos (45,156). La cirugía sobre la cadena mamaria interna ha presentado un aumento de la morbilidad en una paciente, con la aparición de un neumotórax (3,1%). Éste no es un hecho aislado. Se han descrito otros casos en los que la cirugía ha provocado un neumotórax (47,146) y en los que, al igual que en nuestra serie, el desgarro pleural se resolvió intraoperatoriamente y no precisó de

un tratamiento adicional. Cuando se valora la resección de los ganglios de la cadena mamaria interna, la cirugía radioguiada no debe considerarse como una técnica dirigida a disminuir la morbilidad, sino a mejorar la estadificación. Por lo tanto, pese a haber aumentado el riesgo quirúrgico de estas pacientes, el beneficio aportado tras el análisis histológico de estos ganglios es superior y debe seguir aconsejándose la resección de los mismos.

#### Cirugía radioguiada simultánea de las lesiones mamarias y del ganglio centinela

La cirugía radioguiada aplicada en la resección de las lesiones mamarias no palpables (ROLL) ha permitido, en nuestra serie, la exéresis de estas lesiones en 42 pacientes sin la necesidad de utilizar otras técnicas localizadoras. Se han evitado así las posibles complicaciones derivadas de la colocación de un arpón, como son el desplazamiento dentro de la mama o la rotura y migración hacia otros órganos (86-88). Además, ha permitido la resección de las lesiones mamarias en el 100% de los casos. En nuestra serie, el número de tumorectomías con márgenes libres de enfermedad tan sólo ha alcanzado el 52%, porcentaje inferior a los descritos en la literatura (75,157). Esto se debe probablemente a la fase de aprendizaje del equipo quirúrgico, ya que otros autores han presentado resultados similares al describir series más cortas, es decir, al inicio del desarrollo de la técnica en cada centro hospitalario (119,121). El porcentaje de re-excisiones puede disminuirse mejorando la inyección del trazador, para que se concentre en un único punto dentro de la lesión mamaria. Para ello parece esencial utilizar un volumen reducido de trazador, que evite la dispersión concéntrica del radiotrazador dentro del tejido mamario. La mayoría de los trabajos de la literatura utilizan un volumen de 0,2 ml (75,158-161) y una aguja espinal. Se ha descrito la utilización de suero fisiológico (162,163) para minimizar la contaminación a través del trayecto de la aguja. En

nuestro trabajo, sólo se encontró este tipo de contaminación en una paciente, en la que no supuso una dificultad para realizar una correcta cirugía.

El desarrollo de la cirugía radioguiada en los últimos años está asociado a los avances en la instrumentación. La posibilidad de obtener una imagen durante el acto quirúrgico surgió mediante el uso de la ecografía intraoperatoria (164,165). No obstante, esta técnica no ha sido ampliamente implementada. Las imágenes gammagráficas intraoperatorias permiten que el equipo quirúrgico evalúe la correcta resección de las lesiones en tiempo real. Esta característica va a permitir corregir los márgenes de resección durante la cirugía a fin de conseguir la indemnidad de los mismos. Sin embargo, esta nueva técnica se encuentra en fase de validación. En nuestra serie los resultados muestran una pobre congruencia con los de la anatomía patológica, aunque pequeños cambios en la metodología pueden incrementar la congruencia y, por lo tanto, aumentar la aplicabilidad de la gammacámara, especialmente en los centros que no disponen de estudio anatomopatológico peroperatorio.

#### Mejora en la estadificación de las pacientes

La cirugía radioguiada va a permitir realizar una estadificación de las neoplasias malignas ginecológicas y mamarias más precisa. En nuestra primera serie de pacientes con cáncer de mama, se evidenció la presencia de metástasis en la cadena mamaria interna en 5 de las 32 pacientes (15,6%) en las que se biopsió el ganglio centinela de la cadena mamaria interna, de las cuales sólo cuatro presentaban metástasis axilares. Por lo tanto, en una paciente no se hubiera detectado infiltración ganglionar, por lo que pasó de tener un estadio pN0 a un pN0(i+) por la presencia de células tumorales aisladas. En las otras cuatro pacientes la detección de infiltración en la cadena mamaria interna implicó un cambio en la estadificación de pN1a a pN1c. La importancia de detectar enfermedad fuera de la cadena ganglionar axilar radica en su valor pronóstico (48) ya que, tal como



Veronesi y cols. demostraron, las pacientes con infiltración tumoral aislada en la cadena mamaria interna van a tener el mismo pronóstico que las pacientes con metástasis axilares aisladas (166).

En los cánceres ginecológicos, hemos visto una mejor estadificación en el cáncer de cérvix ya que se detectaron dos casos con micrometástasis. Uno de ellos se visualizó en el estudio peroperatorio, en cambio el otro caso hubiera pasado desapercibido con el estudio histológico convencional. El cambio en la estadificación puede o no conllevar un cambio del tratamiento postquirúrgico. En el cáncer de mama la presencia de células tumorales aisladas en la cadena mamaria interna llevó al tratamiento con radioterapia de esta región ganglionar, que no estaba contemplada inicialmente. En el cáncer de cérvix, la detección del ganglio centinela en territorios no esperados (ganglios retrouterinos y parametrios) no supuso un cambio en el tratamiento puesto que todos ellos fueron negativos. Sin embargo, la positividad de alguno de ellos hubiera condicionado la adición de radioterapia sobre la pelvis.

El propósito de esta Tesis Doctoral es plantear nuevas situaciones clínicas en las que la cirugía radioguiada demuestre su valor diagnóstico y terapéutico. Tal es el caso de las pacientes con cáncer de cérvix, en las que el antecedente de conización no ha supuesto una dificultad para la detección del ganglio centinela, ya que la detección intraoperatoria fue del 100%. Otros estudios tampoco han observado cambios en la detección o en la migración del trazador las pacientes con cáncer de cérvix (39,134), incluso han observado mayor porcentaje de detección intraoperatoria del ganglio centinela en las tratadas previamente con conización (150).

De acuerdo con los principios del ganglio centinela, hemos comprobado que no es aconsejable aplicar este procedimiento en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad. En las pacientes con cáncer de vulva se observó infiltración tumoral de los ganglios centinela en cinco de las siete pacientes que se encontraban en un estadio III

clínico de la enfermedad, lo que supone encontrar metástasis ganglionares en el 71,4% de los casos. Parece claro que la técnica no va a permitir disminuir la morbilidad en un gran número de casos, sino que va a prolongar el acto quirúrgico y va a implicar la realización de un procedimiento diagnóstico-terapéutico extra, por lo que el coste-beneficio es muy bajo. Basándose en todos los resultados, nuestro grupo de trabajo recomienda la biopsia selectiva del ganglio centinela en las siguientes situaciones: en los estadios Ib y II del carcinoma escamoso de vulva, de tamaño inferior a 3 cm de diámetro; en las pacientes con melanoma vulvar con un Breslow superior a 1 mm; en los estadios Ib y IIa del cáncer de cérvix, aunque se haya realizado conización previa a la cirugía y en las tumoraciones mamarias T1 o T2 inferiores a 3 cm, para el estudio de todos los ganglios linfáticos que recojan el drenaje del tumor (axilares y extraaxilares). No debe aplicarse en pacientes con adenopatías clínicamente palpables, como apuntó Cabañas en el inicio de la aplicación de la técnica (2).

## CONCLUSIONES

1. En el cáncer de mama aparece drenaje extraaxilar, principalmente en la cadena mamaria interna, sólo en los casos en que se realiza una inyección profunda del trazador. La localización tumoral que con mayor frecuencia presenta este patrón de drenaje es la de cuadrantes internos de la mama.

2. Es recomendable la resección de los ganglios centinela extraaxilares en el cáncer de mama, ya que ofrece una estadificación más exacta de las pacientes que permite aplicar opciones terapéuticas más adecuadas.

3. La utilización de una gammacámara portátil intraoperatoria como guía en la resección de las lesiones mamarias puede predecir la indemnidad o afectación de los márgenes, aunque esta técnica se encuentra todavía en fase de validación.

4. La linfogammagrafía combinada con la detección intraoperatoria del ganglio centinela en el cáncer de vulva tiene un elevado valor predictivo negativo y reduce de forma considerable la elevada morbilidad del tratamiento quirúrgico actual. Su principal aplicación son las pacientes con cáncer escamoso de vulva en estadio Ib o II de la FIGO, con lesiones menores de 3 cm y las pacientes con melanoma vulvar con Breslow superior a 1 mm, en ausencia de ganglios clínicamente palpables.

5. La aplicación de la técnica combinada de linfogammagrafía, detección intraoperatoria e inyección de colorante constituyen la mejor opción para la detección del ganglio centinela en el cáncer de cérvix. En estadios precoces su aplicación combinada con la cirugía laparoscópica disminuye la morbilidad de la cirugía y, además, aporta información sobre el estado de infiltración ganglionar con un elevado valor predictivo negativo.



## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
- (2) Cabanas RM. Anatomy and biopsy of sentinel lymph nodes. *Urol Clin North Am* 1992;19:267-276.
- (3) Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
- (4) Nieweg OE, Estourgie SH. What is a sentinel node and what is a false-negative sentinel node? *Ann Surg Oncol* 2004;11:169S-173S.
- (5) Alex JC, Krag DN. Gamma probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993;2:137-143.
- (6) Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993;2:303-308.
- (7) Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-339.
- (8) Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994;84:163-167.
- (9) Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Surgical treatment of patients with stages IB and IIA carcinoma of the cervix and palpably positive pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 1995;57:145-149.

- (10) Krag DN, Weaver DL, Ashikaga T, Moffat F, Klimber VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-946.
- (11) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-553.
- (12) Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: Results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23:4312-4321.
- (13) Piñero A, Giménez J, Merck B, Vázquez C, Grupo de expertos. Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Med Nucl* 2007;26:176-180.
- (14) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson III AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-7720.
- (15) Tsopeles C, Sutton R. Why certain dyes are useful for localizing the sentinel lymph node. *J Nucl Med* 2002;43:1377-1382.
- (16) Cox CE, Salud CJ, Harrington MA. The role of selective sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Surg Clin North Am* 2000;80:1759-1777.
- (17) Kuerer HM, Wayne JD, Ross MI. Anaphylaxis during breast cancer lymphatic mapping. *Surgery* 2001;129:119-120.
- (18) Sadiq TS, Burns WW3, Taber DJ, Darritz L, Olilla DW. Blue urticaria: a previously unreported adverse event associated with isosulfan blue. *Arch Surg* 2001;136:1433-1435.

- (19) Montgomery LL, Thorne AC, VanZee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemignani M, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002;95:385-388.
- (20) Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, Pass HA, Moline S, De SK, et al. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy--a common event. *Surgery* 2001;130:439-442.
- (21) Lyew MA, Gamblin TC, Ayoub M. Systemic anaphylaxis associated with intramammary isosulfan blue injection used for sentinel node detection under general anesthesia. *Anesthesiology* 2000;93:1145-1146.
- (22) Momeni R, Ariyan S. Pulse oximetry declines due to intradermal isosulfan blue dye: a controlled prospective study. *Ann Surg Oncol* 2004;11:434-437.
- (23) Longnecker S, Guzzardo M, Van Voris L. Life-threatening anaphylaxis following subcutaneous administration of isosulfan blue 1%. *Clin Pharm* 1985;4:219-221.
- (24) Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:393-398.
- (25) Keller B, Yawalkar N, Pichler C, Braathen LR, Hunger RE. Hypersensitivity reaction against patent blue during sentinel lymph node removal in three melanoma patients. *Am J Surg* 2007;91:886-892.
- (26) Crivellaro M, Senna G, Dama A, Bonadonna P, Passalacqua G. Anaphylaxis due to patent blue dye during lymphography, with negative skin prick test. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:71-72.

- (27) Dewachter P, Mouton-Faivre C, Benhaijoub A, Abel-Decollogne F, Mertes PM. Anaphylactic reaction to patent blue V after sentinel lymph node biopsy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:245-247.
- (28) Galatius H, Holtveg HM, Folsgard SL. Anaphylactic reaction to patent blue in sentinel node biopsy. *Ugeskr Laeger* 2003;165:3242-3243.
- (29) Mullan MH, Deacock SJ, Quiney NF, Kissin MW. Anaphylaxis to patent blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:218-219.
- (30) Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2005;189:236-239.
- (31) Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, Essner R, Cochran A. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993;11:1751-1756.
- (32) Bostick PJ, Giuliano AE. Vital dyes in sentinel node localization. *Semin Nucl Med* 2000;30:18-24.
- (33) Eshima D, Fauconnier T, Eshima LA, Thornback JR. Radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy: including dosimetry and radiation considerations. *Semin Nucl Med* 2000;30:25-32.
- (34) Vazquez A, Piera C. Coloides en linfogammagrafía: aplicación al ganglio centinela. *Rev Esp Med Nucl* 1999;18:457-464.
- (35) Strand SE, Bergqvist L. Radiolabeled colloids and macromolecules in the lymphatic system. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1989;6:211-238.



- (36) Torrenge H, Meijer S, Fabry H, van der Sijp J. Sentinel node biopsy in breast cancer patients: triple technique as a routine procedure. *Ann Surg Oncol* 2004;11:231S-235S.
- (37) Derossis AM, Fey J, Yeung H, Yeh SDJ, Heerdt AS, Petrek J, et al. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001;193:473-478.
- (38) Tiffet O, Perrot JL, Gentil-Perret A, Prevot N, Dubois F, Alamartine E, et al. Sentinel lymph node detection in primary melanoma with preoperative dynamic lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe guidance. *Br J Surg* 2004;91:886-892.
- (39) Buist MR, Pijpers RJ, van Lingen A, Van Diest PJ, Dijkstra J, Kenemans P, et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes followed by lymph node dissection in patients with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:290-296.
- (40) Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002;20:688-693.
- (41) Chung YA, Kim SH, Sohn HS, Chung SK, Rhim CC, Namkoong SE. Usefulness of lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe detection in the identification of sentinel nodes in cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1014-1017.
- (42) Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify the sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1997;349:1668-1669.
- (43) Kopans DW. Anatomía, histología, fisiología y patología. In: Kopans DW, editor. *La mama en imagen*. 2a ed. Madrid: Marban; 1999. p. 3-27.

- (44) Roumen RMH, Geuskens LM, Valkenburg JG. In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:347-351.
- (45) Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés-Olmos RA, Rutgers EJT, Kroon BBR. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004;239:232-237.
- (46) Shen P, Glass EC, Di Fronzo LA, Giuliano AE. Dermal versus intraparenchymal lymphoscintigraphy of the breast. *Ann Surg Oncol* 2001;8:241-248.
- (47) Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K. Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000;73:75-80.
- (48) Galimberti V, Veronesi P, Arnone P, De Cicco C, Renne G, Intra M, et al. Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2002;9:924-928.
- (49) Tanis PJ, Valdés-Olmos RA, Muller SH, Nieweg OE. Lymphatic mapping in patients with breast carcinoma: reproducibility of lymphoscintigraphic results. *Radiology* 2003;228:546-551.
- (50) Does the procedure for "sentinel lymphadenectomy" have a risk for increasing tumor cells in the blood of breast cancer patients? ; November 16-18.; ; 2002.
- (51) Nieweg OE, Estourgie SH, Valdés-Olmos RA. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy. In: Ell PJ, Gambhir SS, editors. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. Tercera ed. China: Churchill Livingstone; 2004.
- (52) Berman CG, Norman J, Cruse CW, Reintgen DS, Clark RA. Lymphoscintigraphy in malignant melanoma. *Ann Plast Surg* 1992;28:29-32.

- (53) Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM, Thompson JF, McCarthy WH. Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med* 1993;34:1435-1440.
- (54) O'Brien CJ, Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles RB, Petersen-Schaefer K, Shaw HM, et al. Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. *Am J Surg* 1995;170:461-466.
- (55) Alazraki NP, Eshima D, Eshima LA, Herda SC, Murray DR, Vansant JP, et al. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers. *Semin Nucl Med* 1997;27:55-67.
- (56) Shoher A, Diwan A, Teh BS, Lu HH, Fisher R, Lucci A. Lymphoscintigraphy does not enhance sentinel node identification or alter management of patients with early breast cancer. *Curr Surg* 2006;63:207-212.
- (57) Kim SC, Kim DW, Moadel RM, Kim CK, Chatterjee S, Shafir MK, et al. Using the intraoperative hand held probe without lymphoscintigraphy or using only dye correlates with higher sensory morbidity following sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a review of the literature. *World J Surg Oncol* 2005;3:64.
- (58) Goyal A, Mansel RE. Does imaging in sentinel node scintigraphic localization add value to the procedure in patients with breast cancer? *Nucl Med Commun* 2005;26:845-847.
- (59) Zanzonico P, Heller S. The intraoperative gamma probe: basic principles and choices available. *Semin Nucl Med* 2000;30:33-48.

(60) Tiourina T, Arends B, Huysmans D, Rutten H, Lemaire B, Muller S. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1224-1231.

(61) Kitagawa W, Shimizu K, Akasu H. Radioguided parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism using the solid-state, multi-crystal gamma camera. *Med Sci Monit* 2003;9:CS53-CS56.

(62) Ortega J, Ferrer-Rebolleda J, Cassinello N, Lledo S. Potential role of a new hand-held miniature gamma camera in performing minimally invasive parathyroidectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:165-169.

(63) Mathelin C, Salvador S, Huss D, Guyonnet JL. Precise localization of sentinel lymph nodes and estimation of their depth using a prototype intraoperative mini gamma-camera in patients with breast cancer. *J Nucl Med* 2007;48:623-629.

(64) Schillaci O, D'Errico G, Scafe R, Soluri A, Burgio N, Santagata A, et al. Sentinel node detection with imaging probe. *Tumori* 2002;88:S32-S35.

(65) Fujii H, Kitagawa Y, Kitajima M, Kubo A. Sentinel nodes of malignancies originating in the alimentary tract. *Ann Nucl Med* 2004;18:1-12.

(66) Waddington WA, Keshtgar MR, Taylor I, Lakhani SR, Short MD, Ell PJ. Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2000;27:377-391.

(67) M. Fraile. Biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales. Barcelona: ; 2001.

(68) Cremonesi M, Ferrari M, Sacco E, Rossi A, De Cicco C, Leonardi L, et al. Radiation protection in radioguided surgery of breast cancer. *Nucl Med Commun* 1999;20:919-924.

- (69) Balega J, Van Trappen PO. The sentinel node in gynaecological malignancies. *Cancer Imaging* 2006;6:7-15.
- (70) Goldstein RE, Billheimer D, Martin WH, Richards K. Sestamibi scanning and minimally invasive radioguided parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone measurement. *Ann Surg* 2003;237:722-730.
- (71) Cirillo F, Bottini A, Lima G, Alquati P. Radioguided surgery in the treatment of gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Minerva Chir* 2000;55:517-521.
- (72) Filippi L, Valentini FB, Gossetti B, Gossetti F, De Vincentis G, Scopinaro F, et al. Intraoperative gamma probe detection of head and neck paragangliomas with <sup>111</sup>In-pentetreotide: a pilot study. *Tumori* 2005;91:173-176.
- (73) Fuertes Manuel J, Mena Gonzalez E, Camacho Martí V, Hernandez Fructuoso MA, Flotats Giralt A, Estorch Cabrera M, et al. <sup>123</sup>I-MIBG SPECT-CT combined with gamma probe for radioguided localization of pheochromocytoma. *Rev Esp Med Nucl* 2005;24:418-421.
- (74) Rosa C, Cossard D, Biandrate F, Campagnoni AP, Pandolfi R, Piccolini M, et al. Merkel cell carcinoma: a report of two cases. *Chir Ital* 2006;58:785-791.
- (75) De Cicco C, Trifirò G, Intra M, Marotta G, Ciprian A, Frasson A, et al. Optimised nuclear medicine method for tumour marking and sentinel node detection in occult primary breast lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:349-354.
- (76) DiSaia PJ. Adenocarcinoma de endometrio. In: DiSaia PJ, Creasman WT, editors. *Oncología Ginecológica Clínica*. 4a ed. Madrid: Mosby/Doyma libros; 1994.
- (77) Nahhas WA. Ovarian cancer: current outlook on this deadly disease. *Postgrad Med* 1997;102:112-120.

(78) Young RC, Fuks Z, Hoskins WJ. Cancer of the ovary. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co.

(79) Gill GFD. Historic milestones in cancer surgery. *Semin Oncol* 1979;6:409-427.

(80) Weiss L, Gibert H, Ballon S, et al. Lymphatic system metastasis. Boston: MA, GK Hall; 1980.

(81) Sabiston D, Lyerly H. Textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 15th ed. Philadelphia: Saunders; 1997.

(82) Madden JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1965;121:1221-1230.

(83) Ward HW. Anti-oestrogen therapy for breast cancer: a trial of tamoxifen at two dose levels. *Br Med J* 1973;1:13-14.

(84) Centro Nacional de Epidemiología-Instituto de Sanidad Carlos III. Informe sobre el cáncer en España (<http://cne.isciii.es>). 2003.

(85) Morrow M. Role of axillary dissection in breast cancer management. *Ann Surg Oncol* 1996;3:233-234.

(86) Bristol JB, Jones PA. Transgression of localisation wire into the pleural cavity prior to mammography. *Br J Radiol* 1981;54:139-140.

(87) Homer MJ. Transaction of the localisation hook wire during breast biopsy. *Am J Roentgenol* 1983;141:929-930.

(88) Bronstein AD, Kilcoyne RF, Moe RE. Complications of needle localization of foreign bodies and nonpalpable breast lesions. *Arch Surg* 1988;123:775-779.

- (89) Ridley CM, Neill SM. The vulva. 2a ed. Oxford: Blackwell Science; 1999.
- (90) Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA, Shah KV, Kurman RJ. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1996;87:59-64.
- (91) Crum CP. Carcinoma of the vulva: epidemiology and pathogenesis. *Obstet Gynecol* 1992;79:448-454.
- (92) Way S. The surgery of vulval carcinoma: an appraisal. *Clin Obstet Gynaecol* 1978;5:623-628.
- (93) Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, Krans M, Pras E, Bouma J. The importance of the groin node status for the survival of T1 ad T2 vulval carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1995;57:327-334.
- (94) Paladini D, Cross P, Lopes A, Monaghan JM. Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 1994;74:2491-2496.
- (95) [www.dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm](http://www.dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm)
- (96) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-130.
- (97) Mandic A, Vujkov T. Human papillomavirus vaccine as a new way of preventing cervical cancer: a dream or the future? *Ann Oncol* 2004;15:197-200.
- (98) Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991;67:2776-2785.
- (99) Magrina JF. Complications of irradiation and radical surgery for gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol Surv* 1993;48:571-575.

(100) Bartella L, Smith CS, Dershaw DD, Liberman L. Imaging Breast Cancer. Radiol Clin N Am 2007;45:45-67.

(101) AJCC. Cervix uteri. American Joint Committee Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. Nueva York: Springer; 2002. p. 259-265.

(102) AJCC. Vulva. American Joint Committee Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. Nueva York: Springer; 2002. p. 243-249.

(103) Junqueira LC. Aparato circulatorio. In: Junqueira LC, Carneiro J, editors. Histología básica. 3a ed. Barcelona: Salvat Editores, S.A.; 1987. p. 229-244.

(104) M. P. C. Sappey. Injection preparation et conservation des vaisseaux lymphatiques. These pour le doctorat en medecine, no 241. Paris: Rignoux Imprimeur de la Faculte de Medecine; 1834.

(105) Haagensen CD. Lymphatics of the breast. Philadelphia: WB Saunders Company; 1972. p. 300-387.

(106) Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. Br J Surg 1959;46:574-582.

(107) Fernandez-Cid A. Anatomía de la mama normal. Mastología. 2a ed. Barcelona: Masson; 2000.

(108) De Moulin D. A short history of breast cancer. Boston: Martines Nijhoff Publishers; 1983.

(109) Gerota D. Zur technik der lymphgefassinjektion. Anat Anz 1896(12):216.

(110) Rotter J. Zur topographie des mammacarcinoms. Arch F Klin Chir 1899;51:346.



- (111) Mornard P. Etude anatomique des lymphatiques de la mammelle, au point de vue de l'extension lymphatique des cancers. Rev Chir 1916;51:462.
- (112) Kapteijn BAE, Nieweg OE, Peterse JL, Rutgers EJT, Hart AA, van Dongen JA, et al. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. Eur J Surg Oncol 1998;24:427-430.
- (113) Pahisa J. Tratamiento del carcinoma de endometrio. XII Curso intensivo de formación continuada Ginecológica oncológica. 1ª ed. Madrid; 2005. p. 145-152.
- (114) Luini A, Zurrída S, Galimberti V, Paganelli G. Radioguided surgery of occult breast lesions. Eur J Cancer 1998;34:204-205.
- (115) De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifirò G, Luini A, Ferrari M, Prisco G, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Q J Nucl Med 2002;46:145-151.
- (116) Strnad P, Rob L, Halaska MF, Chod J, Zuntova A, Moravcova Z. Radioguided occult lesion localisation in combination with detection of the sentinel lymph node in non-palpable breast cancer tumours. Eur J Gynaecol Oncol 2006;27:236-238.
- (117) Fraile M, Mariscal A, Lorenzo C, Solá M, Julián FJ, Gubern JM, et al. Radio-guided occult lesion localization combined with sentinel node biopsy in women with breast cancer. Cir Esp 2005;77:36-39.
- (118) Thind CR, Desmond S, Harris O, Nadeem R, Chagla LS, Audisio RA. Radio-guided localization of clinical occult breast lesions (ROLL): a DGH experience. Clin Radiol 2005;60:681-686.

(119) Zgajnar J, Hocevar M, Frkovic-Grazio S, Hertl K, Scheweiger E, Besic N. Radioguided occult lesion localization (ROLL) of the nonpalpable breast lesions. *Neoplasma* 2004;51:385-389.

(120) Rönkä R, Krogerus L, Leppänen E, von Smitten K, Leidenius M. Radioguided occult lesion localization in patients undergoing breast-conserving surgery and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2004;187:491-496.

(121) Rampaul RS, Dudley NJ, Thompson JZ, Burrell H, Evans AJ, Wilson ARM, et al. Radioisotope for occult lesion localisation (ROLL) of the breast does not require extra radiation protection procedures. *Breast* 2003;12:150-152.

(122) Nadeem R, Chagla LS, Harris O, Desmond S, Thind R, Titterrell C, et al. Occult breast lesions: A comparison between radioguided occult lesion localisation (ROLL) vs. wire-guided lumpectomy (WGL). *Breast* 2005;14:283-289.

(123) Luini A, Zurrida S, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S, et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg* 1999;86:522-525.

(124) DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:825-832.

(125) Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Leuchter RS, Moore JG. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61:408-412.

(126) DeCesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, Reintgen DS, Arango H, Hoffman MS, et al. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1997;66:425-428.

- (127) Iversen T, Aas M. The lymph drainage of the vulva. *Gynecol Oncol* 1983;16:179-189.
- (128) O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG, Lifshitz S, Muller CY, Miller DS. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2000;79:238-243.
- (129) Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Fiorica JV. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine and vulvar malignancies. *South Med J* 1999;92:204-208.
- (130) Verheijen RH, Pijpers RJ, Van Diest PJ, Burger MP, Buist MR, Kenemans P. Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2000;96:135-138.
- (131) Malur S, Krause N, Kohler C, Scheneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:254-257.
- (132) Barranger E, Grahek D, Cortez A, Talbot JN, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma. *Cancer* 2003;97:3003-3009.
- (133) Kamprath S, Possover M, Scheneider A. Laparoscopic sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1648.
- (134) van Dam PA, Hauspy J, Vanderheyden T, Sonnemans H, Spaepen A, Eggenstein G, et al. Intraoperative sentinel node identification with Technetium-99m-labeled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:182-186.

(135) Suback LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol* 1995;86:43-50.

(136) Pandit-Taskar N. Oncologic imaging in gynecologic malignancies. *J Nucl Med* 2005;46:1842-1850.

(137) Loft A, Berthelsen AK, Roed H, Ottosen C, Lundvall L, Knudsen J, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;106:29-34.

(138) Tran BN, Grigsby PW, Dehdashti F, Herzog TJ, Seigel BA. Occult supraclavicular lymph node metastasis identified by FDG-PET in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2003;90:572-576.

(139) Belhocine T, Kridelka F, Thille A, De Barys C, Foidart-Willems J, Hustinx R, et al. Staging of primary cervical cancers: the role of nuclear medicine. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46:275-284.

(140) Rose P, Adler LP, Rodríguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgical pathologic study. *J Clin Oncol* 1999;17:41-45.

(141) Cohn DE, Dehdashti F, Gibb RK, Mutch DG, Rader JS, Siegel BA, et al. Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85:179-184.

- (142) Schirrmeister H, Kühn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Hörster T, Nüssle K, et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001;28:351-358.
- (143) Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG, PET study group. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:277-285.
- (144) Jansen L, Doting MH, Rutgers EJ, de Vries J, Olmos RA, Nieweg OE. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2000;87:920-925.
- (145) Ting AC, Cumarasingam B, Szeto ER. Successful internal mammary visualization with periareolar injections of Tc-99m antimony sulfur colloid in sentinel node breast lymphoscintigraphy. *Clin Nucl Med* 2006;31:593-597.
- (146) Paganelli G, Galimberti V, Trifirò G, Travaini L, De Cicco C, Mazzarol G, et al. Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 2002;46:138-144.
- (147) Ortega M, Vidal-Sicart S, Zanón G, Pahisa J, Santamaría G, Velasco M, et al. Estudio comparativo de las diferentes vías de administración del radiotrazador para la localización del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Esp Med Nucl* 2004;23:153-161.
- (148) Marnitz S, Kohler C, Bongardt S, Braig U, Hertel H, Schneider A, et al. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:35-44.

- (149) Roca I, Caresia AP, Gil-Moreno A, Pifarre P, Aguade-Bruix S, Castell-Conesa J, et al. Usefulness of sentinel lymph node detection in early stages of cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1210-1216.
- (150) Seong SJ, Park H, Yang KM, Kim TJ, Lim KT, Shim JU, et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with early stage cervical cancer. *J Korean Med Sci* 2007;22:105-109.
- (151) Di Stefano AB, Acquaviva G, Garozzo G, Barbic M, Cvjeticanin B, Meglic L, et al. Lymph node mapping and sentinel node detection in patients with cervical carcinoma: a 2-year experience. *Gynecol Oncol* 2005;99:671-679.
- (152) Nyberg RH, Iivonen M, Parkkinen J, Kuoppala T, Maenpaa JU. Sentinel node and vulvar cancer: a series of 47 patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:615-619.
- (153) de Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RH, van Diest PJ, Mourits MJ, et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000;18:2811-2816.
- (154) Rodier JF, Janser JC, Rourtiot T, David E, Ott G, Schneegans O, et al. Sentinel node biopsy in vulvar malignancies: a preliminary feasibility study. *Oncol Rep* 1999;6:1249-1252.
- (155) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864-1867.
- (156) van der Ent FW, Kengen RA, van de Pol HA, Povel JA, Stroeken JJ, Hoofwijk AG. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2001;234:79-84.

- (157) Feggi L, Basaglia E, Corcione S, Querzoli P, Soliani G, Ascanelli S, et al. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1589-1596.
- (158) Patel A, Pain SJ, Britton P, Sinnatambt R, Warren R, Bobrow L, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and sentinel node biopsy for impalpable invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:918-923.
- (159) Barros A, Cardoso MA, Sheng PY, Costa PA, Pelizon C. Radioguided localisation of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node mapping. *Eur J Nucl Med* 2002;29:1561-1565.
- (160) Gallegos Hernández JF, Tanis PJ, Deurloo EE, Nieweg OE, Rutgers EJT, Kroon BBR, et al. Radio-guided surgery improves outcome of therapeutic excision in non-palpable invasive breast cancer. *Nucl Med Commun* 2004;25:227-232.
- (161) Kim JK, Chung D, Spillane A. Combined radioguided occult lesion and sentinel node localization for breast cancer. *ANZ J Surg* 2004;74:550-553.
- (162) Barros AC, Barros MA, Andrade FE, Mori LJ, Csota PA, Sheng PY, et al. Combined radioguided nonpalpable lesion localization and sentinel lymph node biopsy for early breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1472-1477.
- (163) Cortés Romera M, Pardo García R, Soriano Castrejón A, García Vicente A, Ruiz Díaz M, Poblete García VM, et al. Localización radioguiada de lesiones ocultas de mama (ROLL). *Rev Esp Med Nucl* 2005;24:374-379.
- (164) Snider HG, Morrison DG. Intraoperative ultrasound localization of nonpalpable breast lesions. *Ann Surg Oncol* 1999;6:308-314.

(165) Bennett IC, Greenslade J, Chiam H. Intraoperative ultrasound-guided excision of nonpalpable breast lesions. *World J Surg* 2005;23:369-374.

(166) Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Greco M, Galluzzo D, et al. Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 1983;198:681-684.