

ESTUDIO DE LA BSGC

Pasado, presente y...
¿futuro?

Jesús Acosta Ortega.
Servicio de Anatomía Patológica.

Clásicamente, el tratamiento de los cánceres de origen epitelial consistía en la extirpación del **tumor**, incluyendo **márgenes de tejido sano**, y de los **ganglios linfáticos regionales** correspondientes (linfadenectomía).

Debido al desarrollo de programas de detección precoz, cada vez es más frecuente que no exista afectación ganglionar y en estos casos la linfadenectomía no aportaría ningún beneficio.

Complicaciones de la linfadenectomía axilar

- Linfedema
- Pérdida de movilidad del hombro.
- Parestesias.
- Dolor.
- Pérdida de capacidad funcional.
- Retracción de la herida y problemas de la cicatriz.

DEFINICIÓN

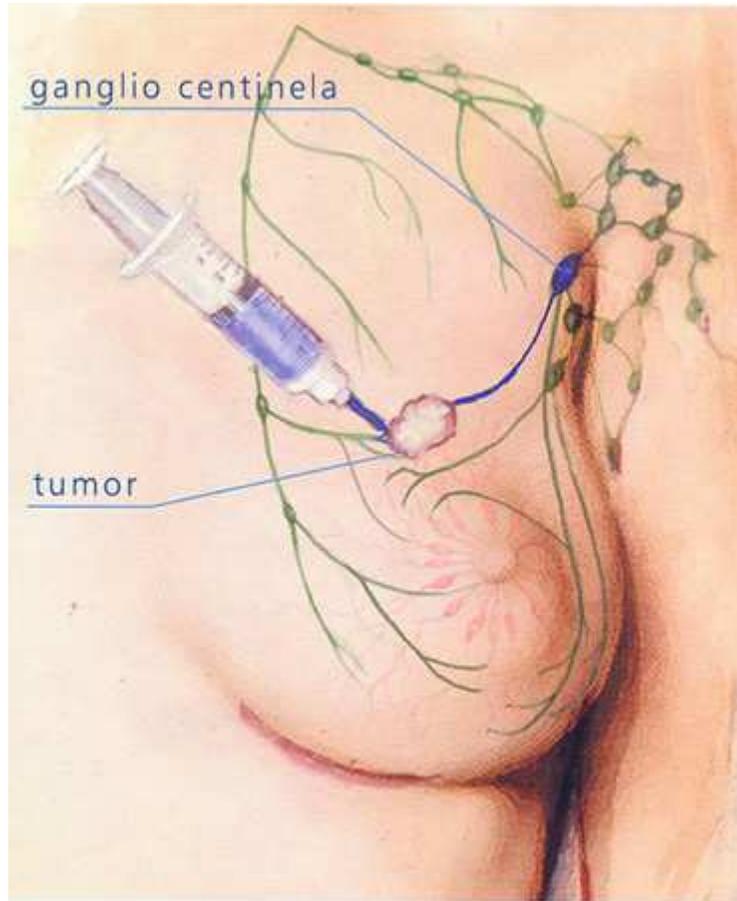
El Ganglio Centinela (GC) es el primer ganglio o grupo de ganglios que reciben el drenaje linfático de un tumor primario, es decir, el ganglio con las máximas probabilidades de albergar una metástasis inicial.

El concepto de GC está basado en la hipótesis de que el drenaje linfático de los tumores malignos sigue un patrón ordenado y predecible hacia una región ganglionar determinada. El estado de este primer ganglio predice el de los demás. Así, si el GC no tiene metástasis los demás no serán metastásicos.

De este modo si tenemos la capacidad de identificar el GC podremos estadificar oncológicamente una región ganglionar sin necesidad de extirpar el resto de ganglios linfáticos.

Se recomienda:

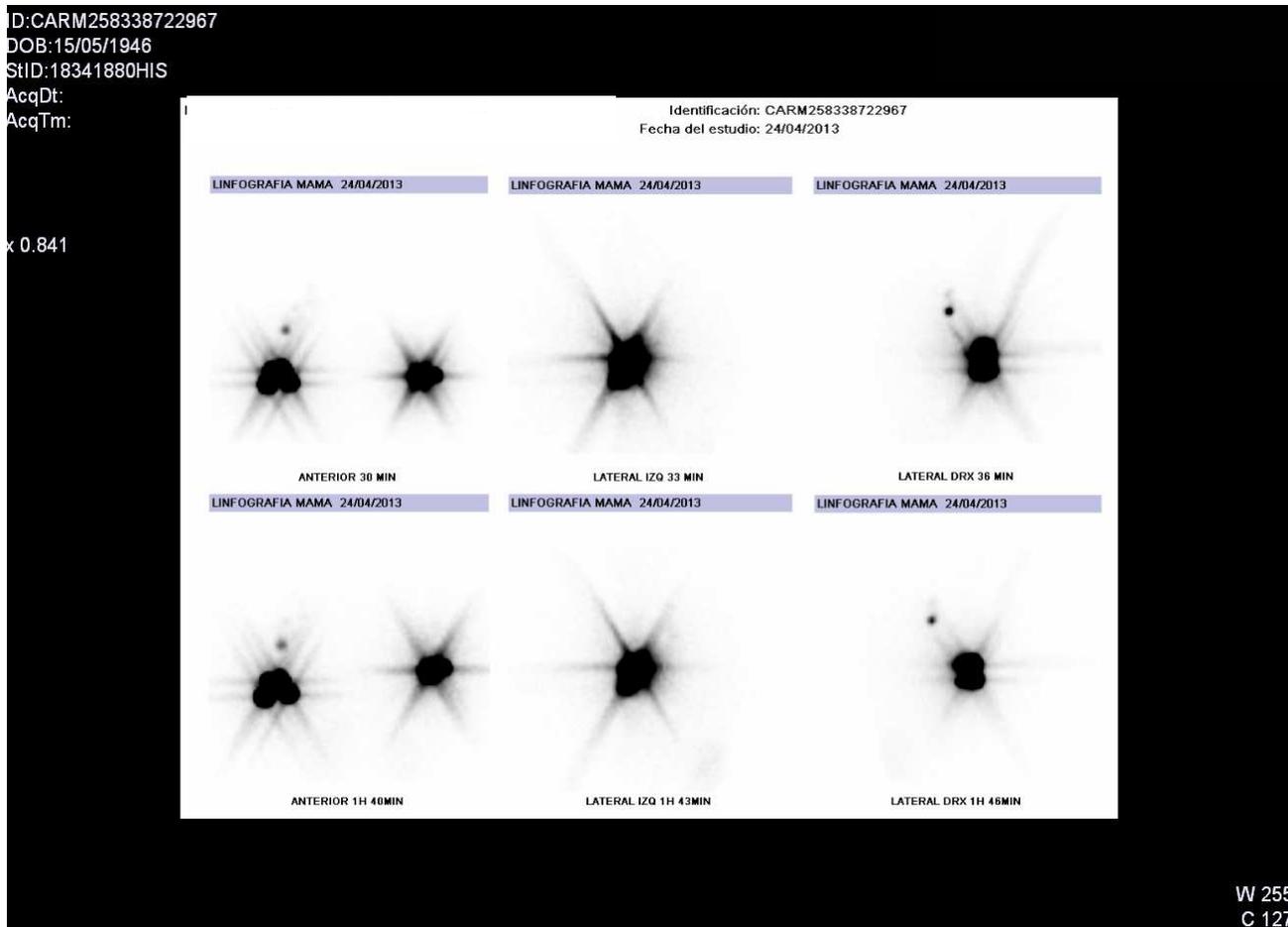
- 1.- En carcinomas T1 y T2 siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si procede, ya sea cito o histológicamente) negativa.
- 2.- En los casos de carcinoma intraductal extenso (mayores de 4 cm de diámetro) y de alto grado y/o con comedonecrosis y/o en los que vayan a tratarse con mastectomía.
 - a) En el varón se aplican las mismas indicaciones que en la mujer.
 - b) Una biopsia escisional previa no contraindica BSGC
 - c) Si la axila es clínica y ecográficamente negativa se recomienda la BSGC previa al tratamiento sistémico primario.
 - d) La BSGC puede realizarse en mujeres gestantes o puérperas lactantes, si bien se recomienda utilizar la mínima dosis posible y el mismo día de la cirugía.
 - e) La cirugía plástica previa de la mama no contraindica la BSGC.
 - f) En pacientes con cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma no hay evidencia para contraindicar una nueva BSGC, aunque es aconsejable la valoración individual de cada caso.



El procedimiento consiste en la inyección peritumoral de una sustancia que es transportada por el sistema linfático, hasta llegar al primer ganglio de drenaje (a veces más de uno) donde el trazador se localiza y permanece. Este es el Ganglio Centinela.

- Inicialmente se utilizaron colorantes quirúrgicos (azul de isosulfán), pero su eficacia para la localización del GC es limitada. Por ello actualmente se emplean radiotrazadores.
- Los radiotrazadores indicados son sustancias coloidales, neutras y biológicamente inertes, que se marcan con Tecnecio-99m, que permite obtener imágenes gammagráficas de su distribución.

Este “mapa” previo a la cirugía
(Linfogammagrafía prequirúrgica)
facilita la localización intraoperatoria
de los ganglios.

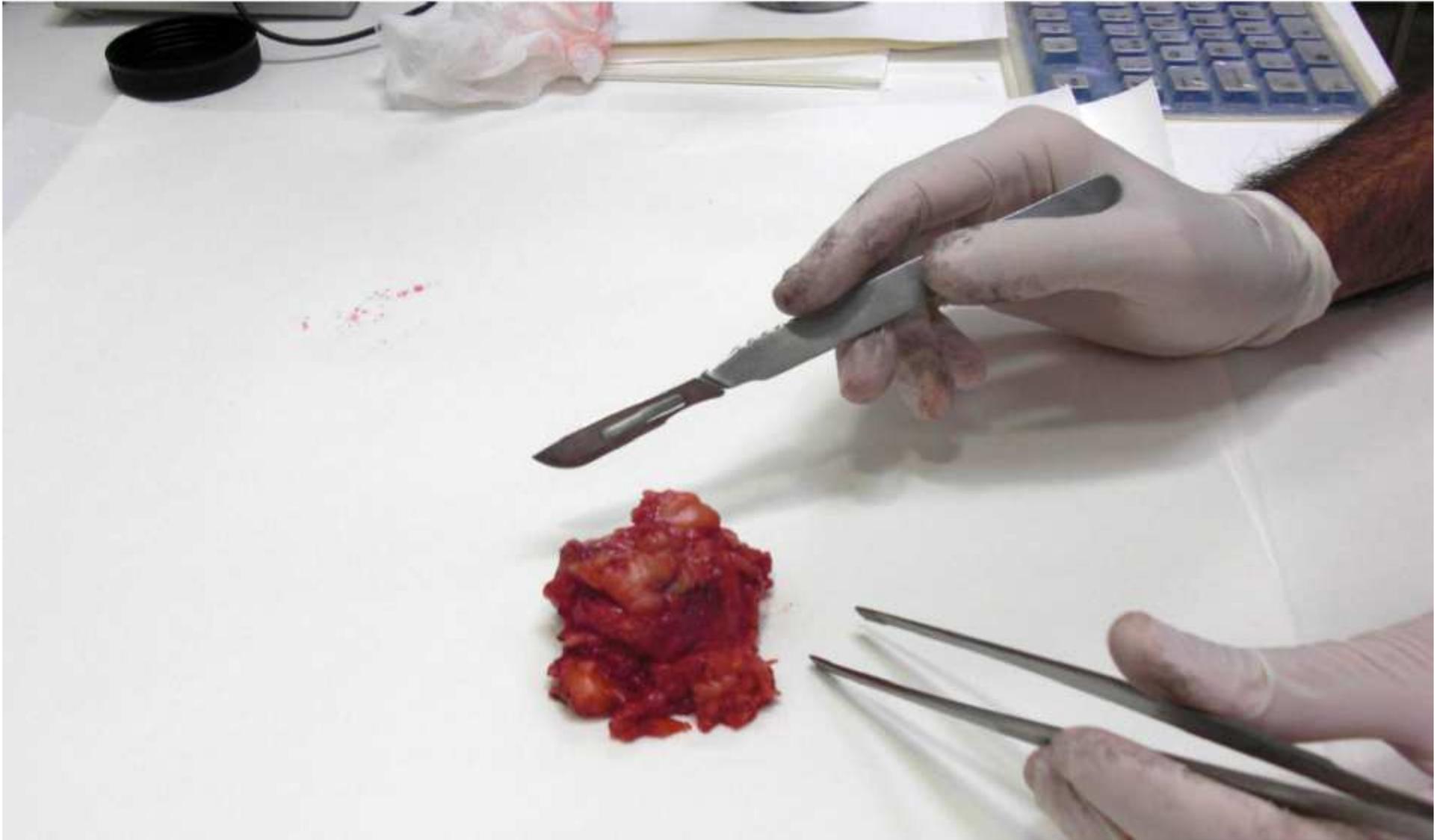


Una vez en quirófano y mediante el uso de una Sonda Gamma portátil, consistente en un pequeño detector de radioactividad, que se introduce debidamente protegido en el campo quirúrgico, se localiza el GC y se procede a su extirpación selectiva.

Se considera como **GC**, aquel que presenta una actividad representativa y que esta ubicado en el área preseleccionada gammagráficamente.

Se considera **ganglio secundario** o accesorio aquel identificado o no previamente en la linfogammagrafia, que tenga una actividad significativamente menor en la misma area de drenaje del GC



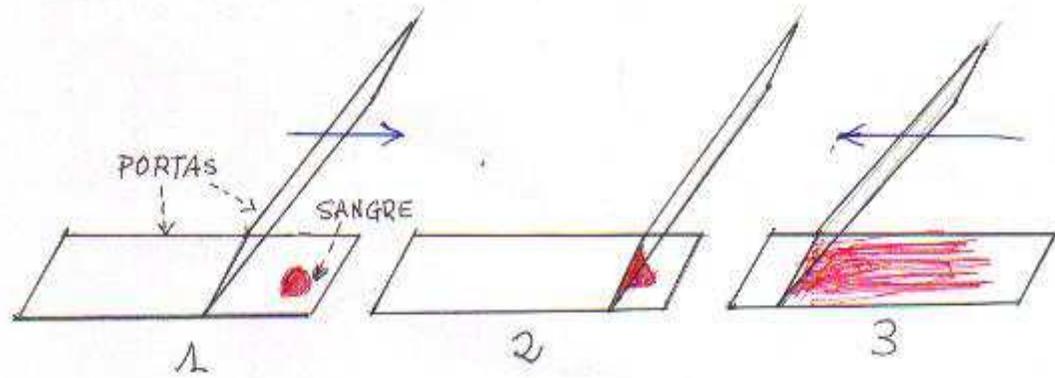
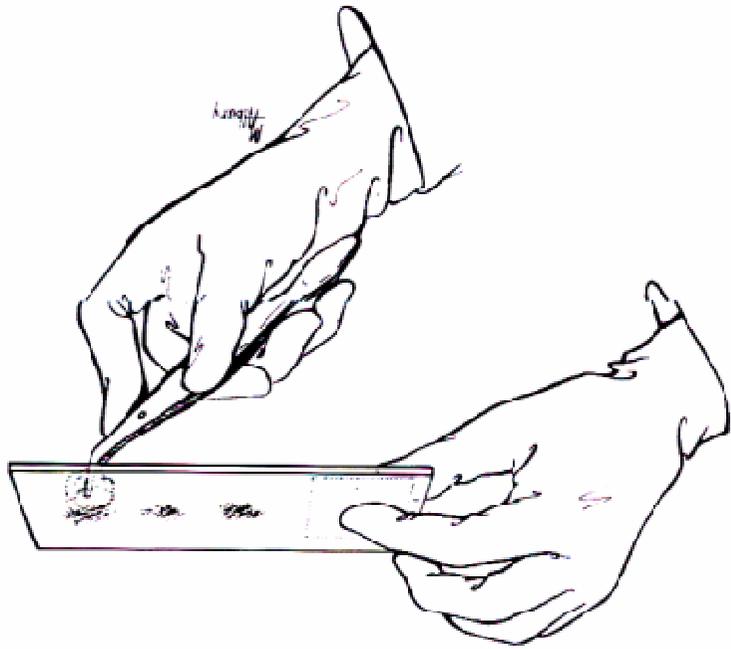


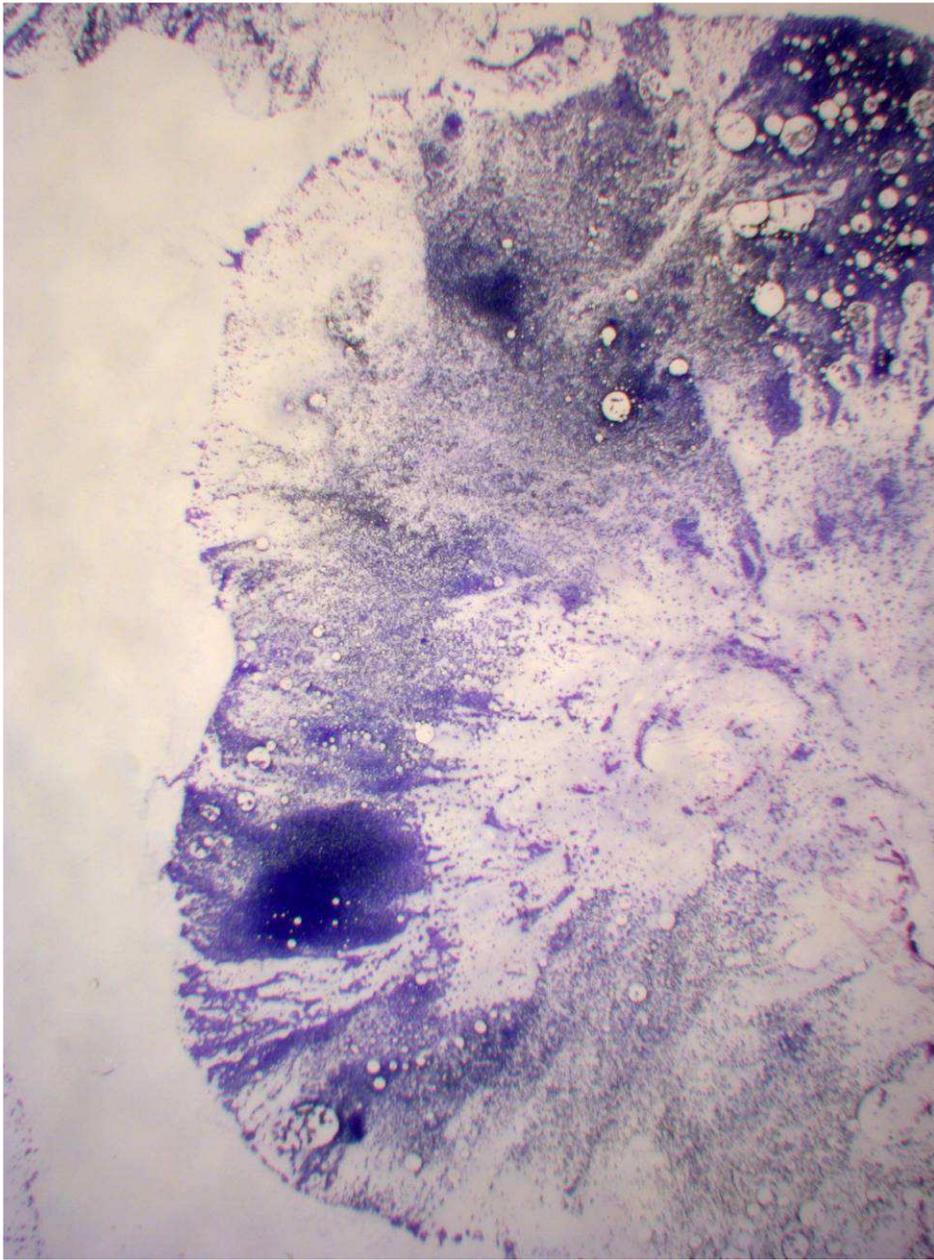
OBJETIVO

Diagnóstico de:

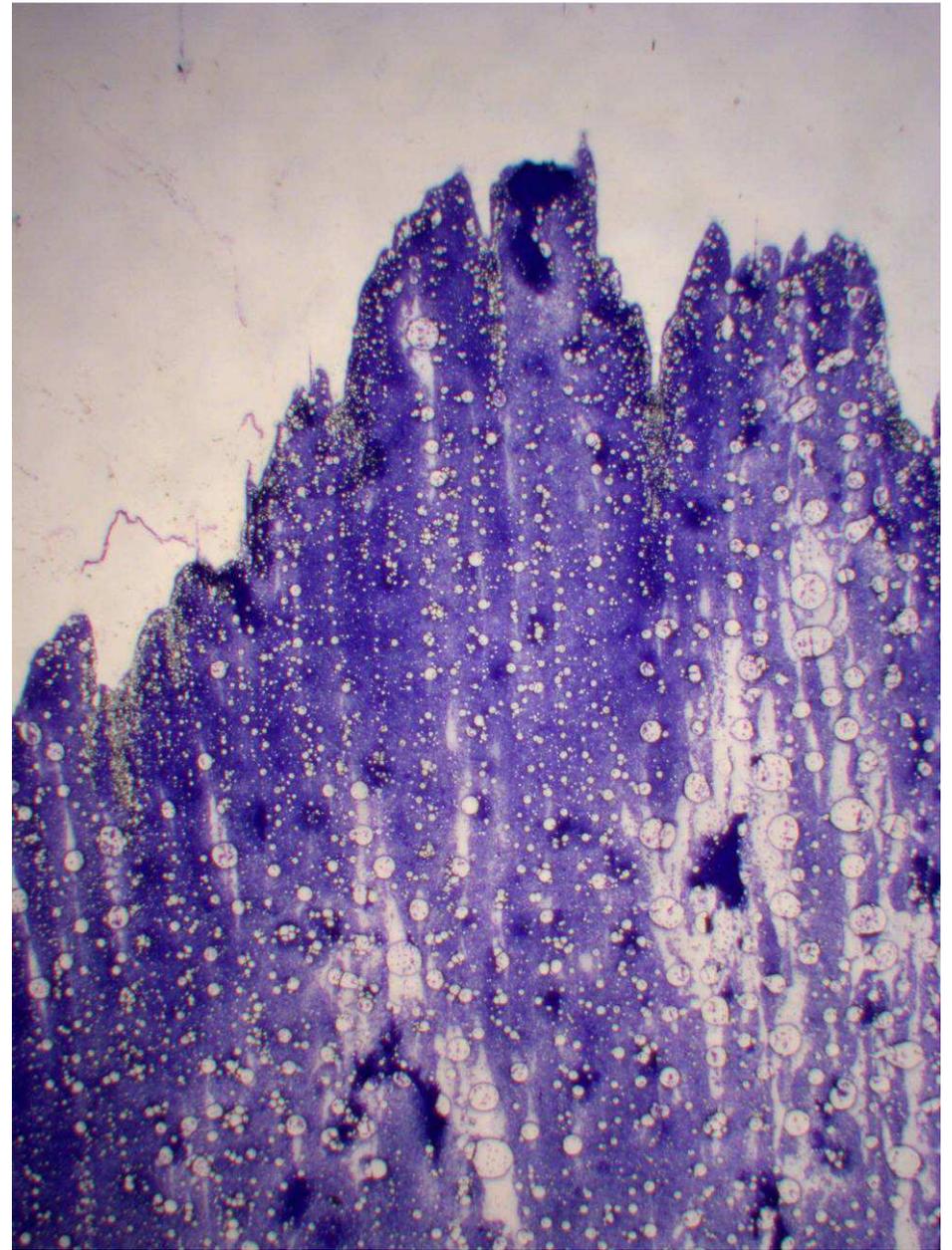
- Macrometástasis: > 2 mm .
- Micrometástasis: >0.2 mm y <2 mm.
- Células tumorales aisladas: < 0.2 mm.

**Estudio intraoperatorio
del Ganglio Centinela:
Extendidos citológicos y
cortes en congelación.**

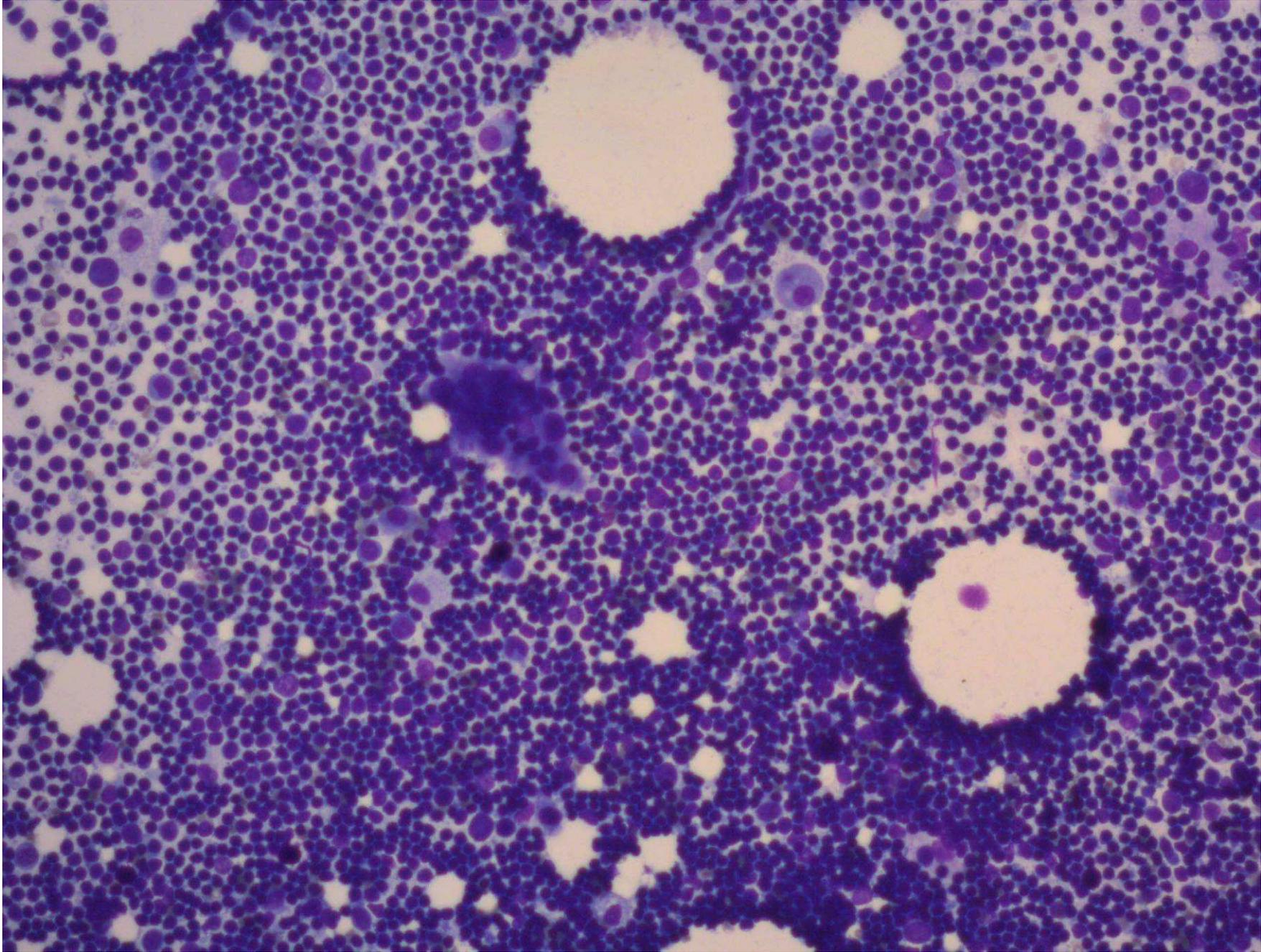


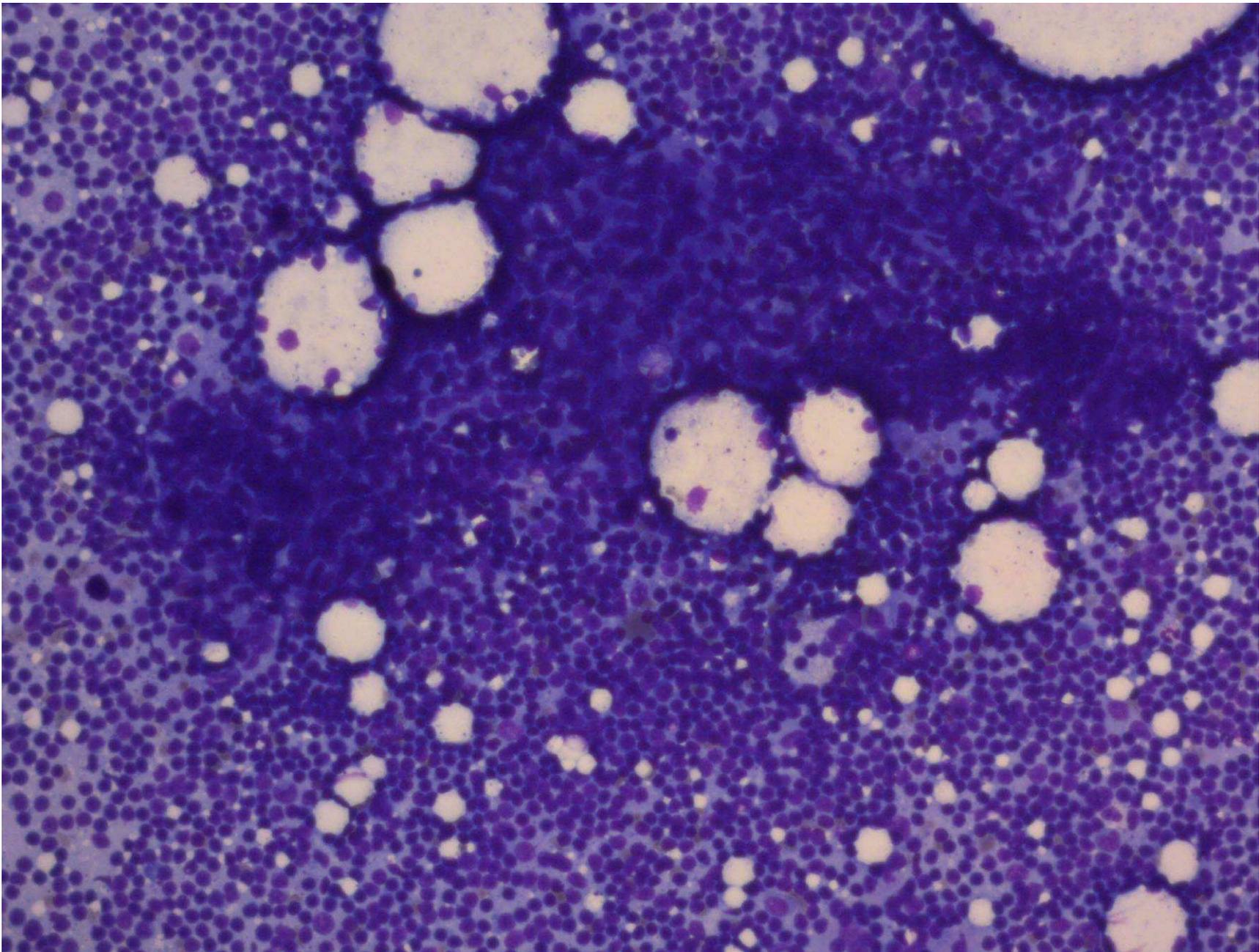


IMPRONTA

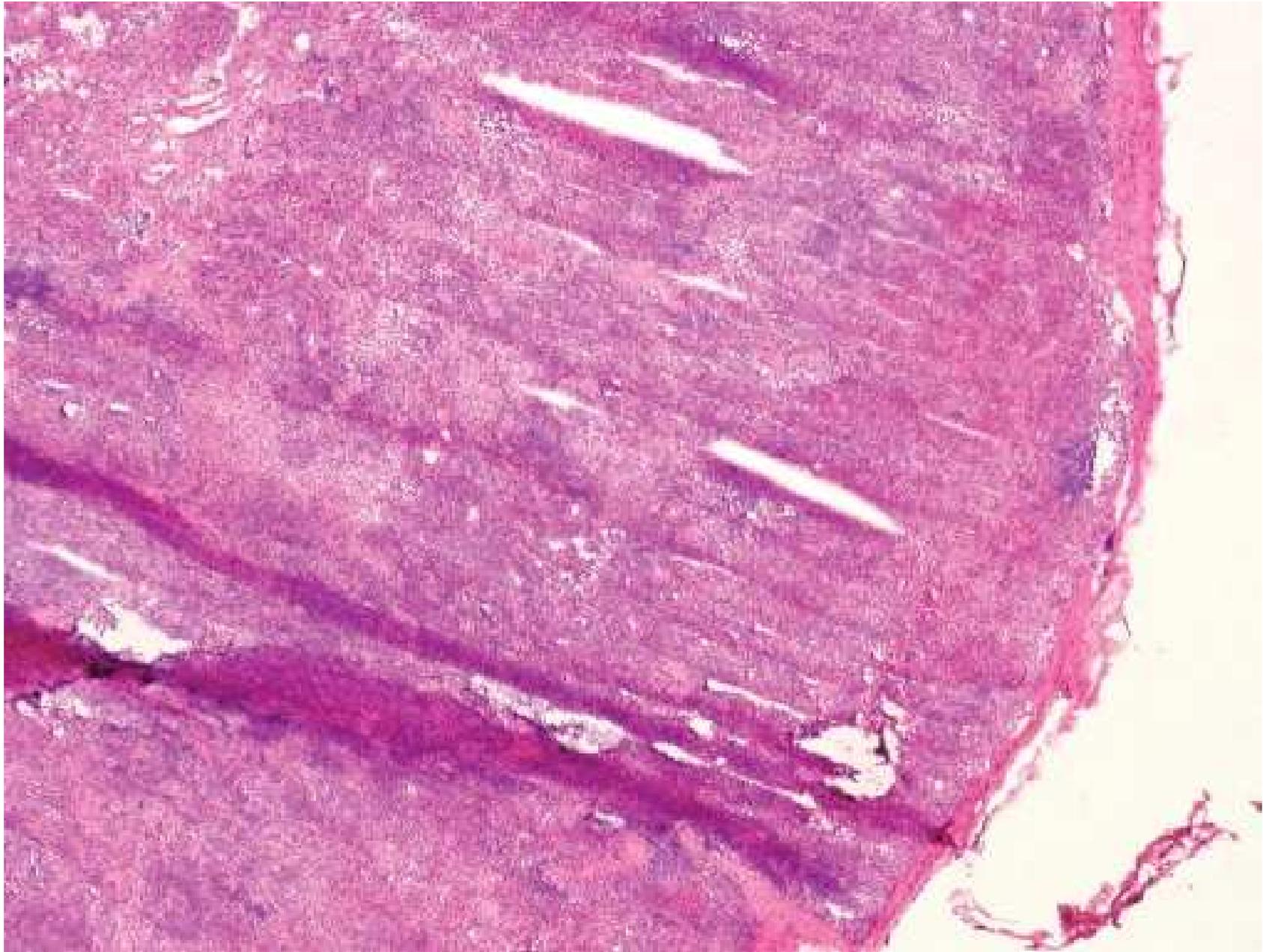


RASPADO





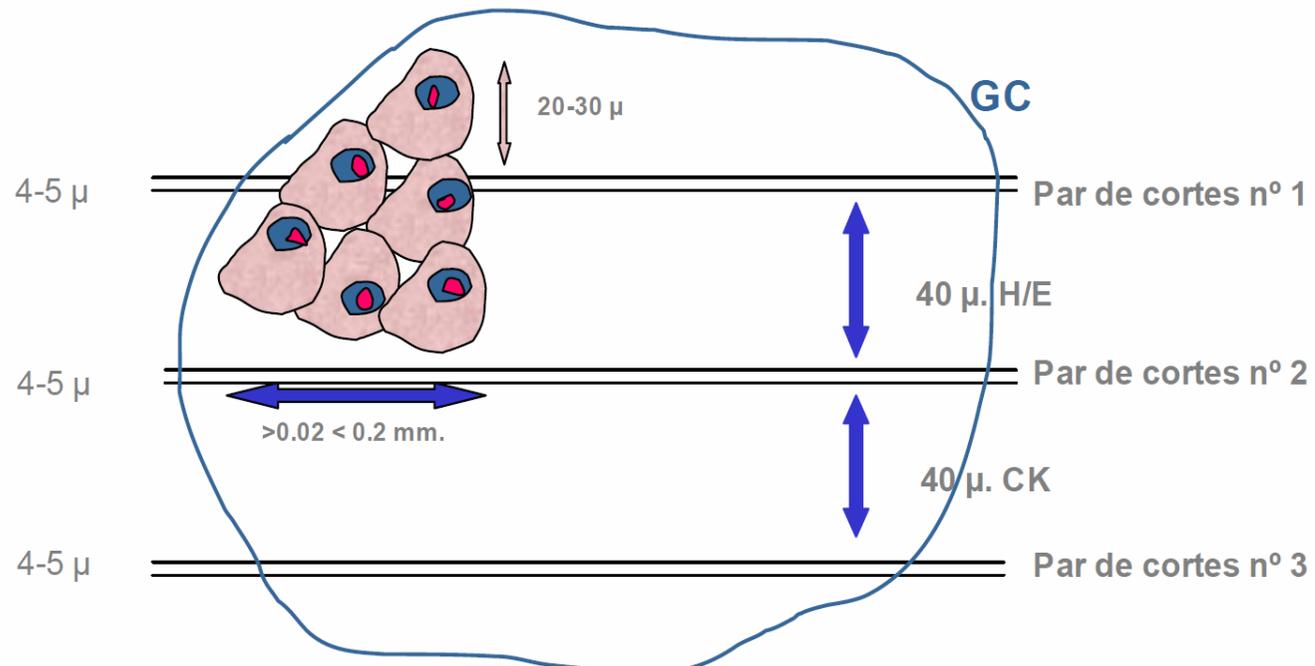




Inconvenientes:

- No se estudia todo el ganglio.
- Poca calidad de las muestras.
 - Posibilidad de error (sobre todo, FALSOS NEGATIVOS)
 - Reintervención.

Estudio diferido: Cortes seriados e IHQ

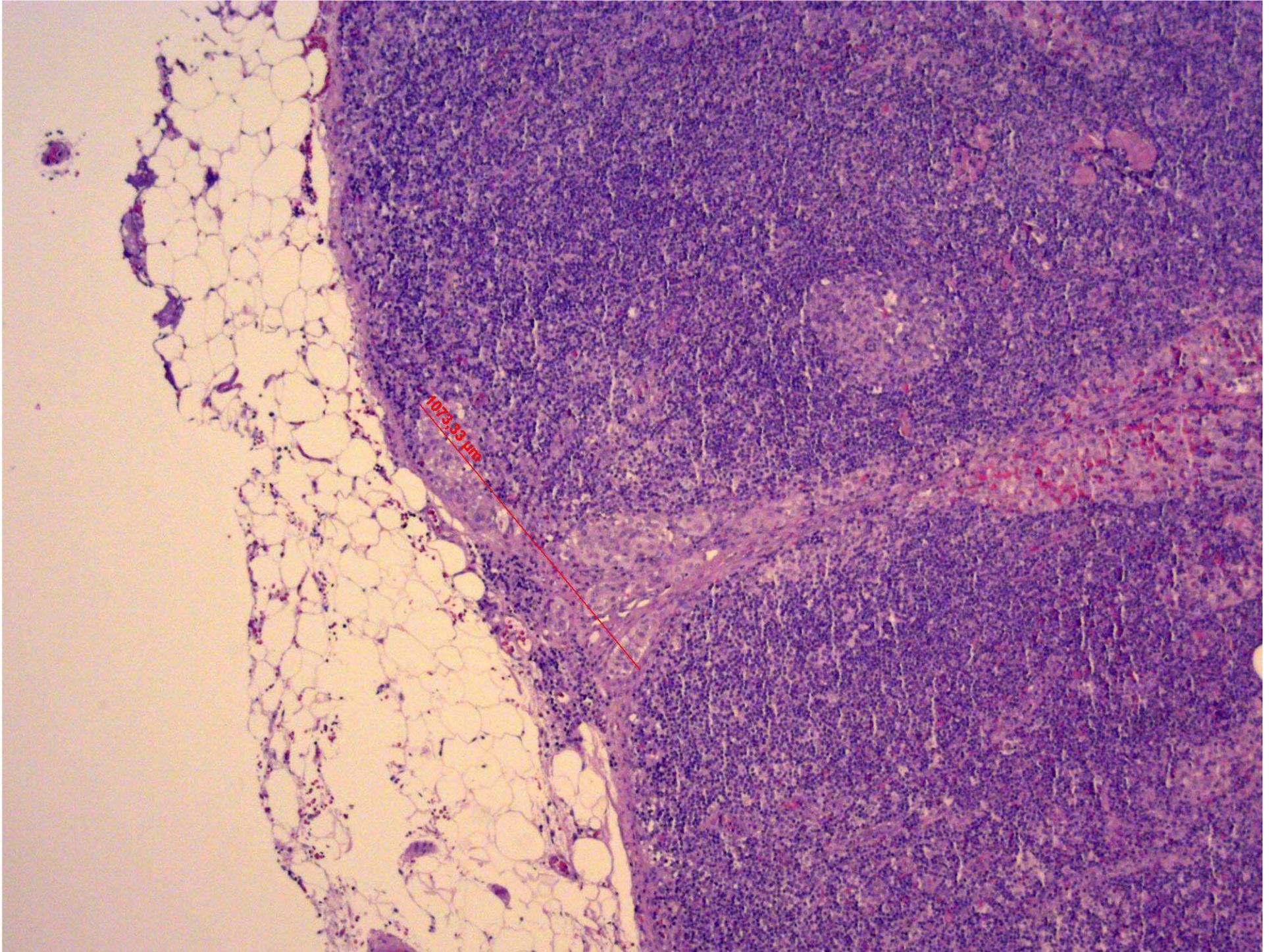


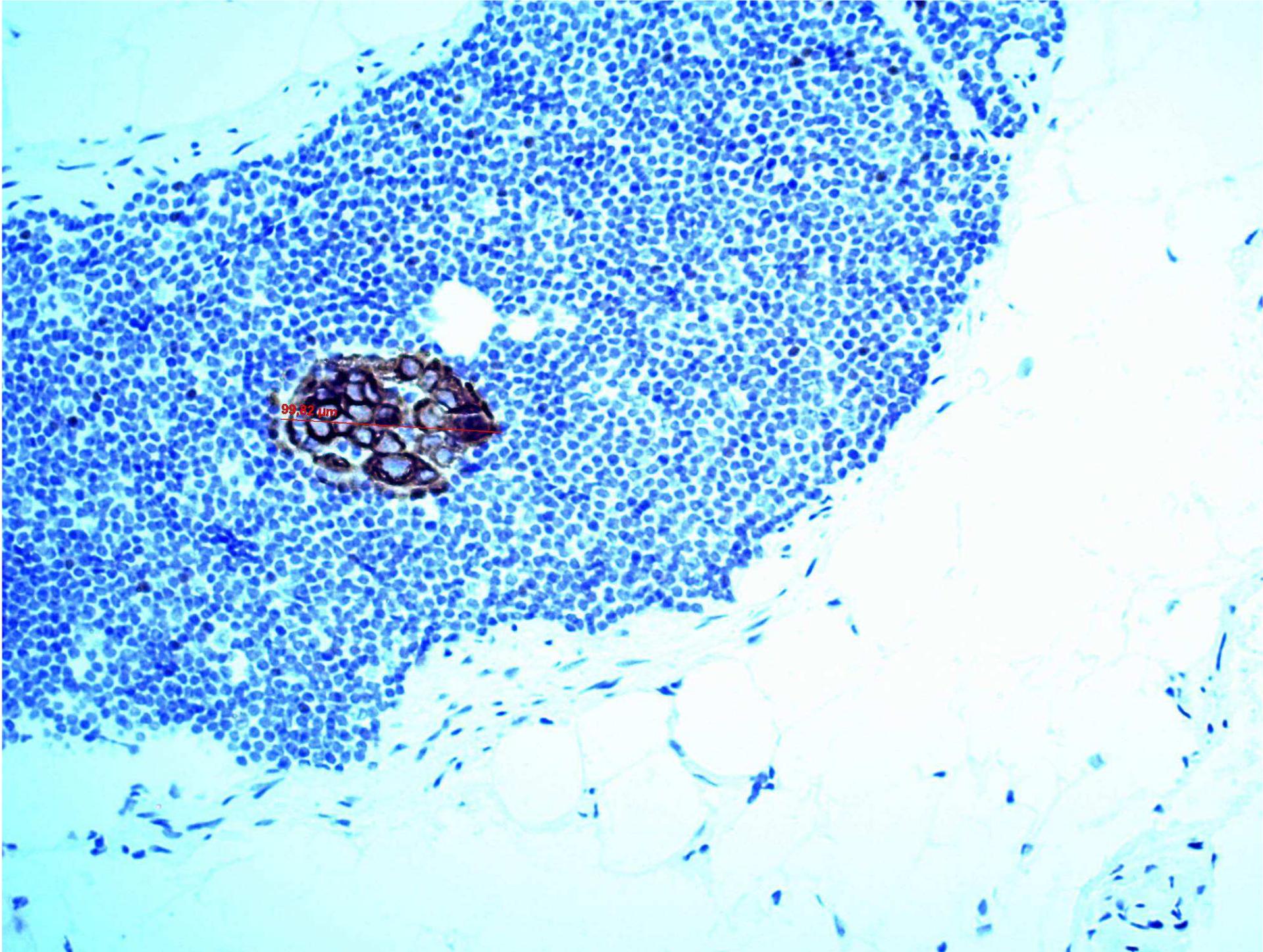
Dra. Laia Bernet. (Hospital de la Ribera. Játiva).

Si ganglio 0'5 cm de
grosor → 125 secciones

En nuestro hospital
secciones cada 200 μm :

Si ganglio 0'5 cm de
grosor → 25 secciones





Inconvenientes:

- Gran carga laboral.
- Frecuentes reintervenciones.
 - Aumentos de los costes.

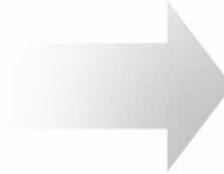
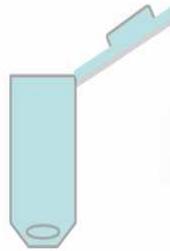
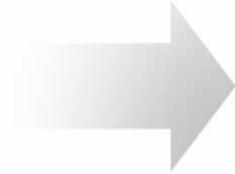
O_{ne} **S**_{tep} **N**_{uclear Acid} **A**_{mplification}



El método OSNA consiste en una transcripción reversa de mRNA de Citoqueratina 19 (CK 19) con amplificación de cADN evitando los pasos de extracción y purificación de ácidos nucleicos.

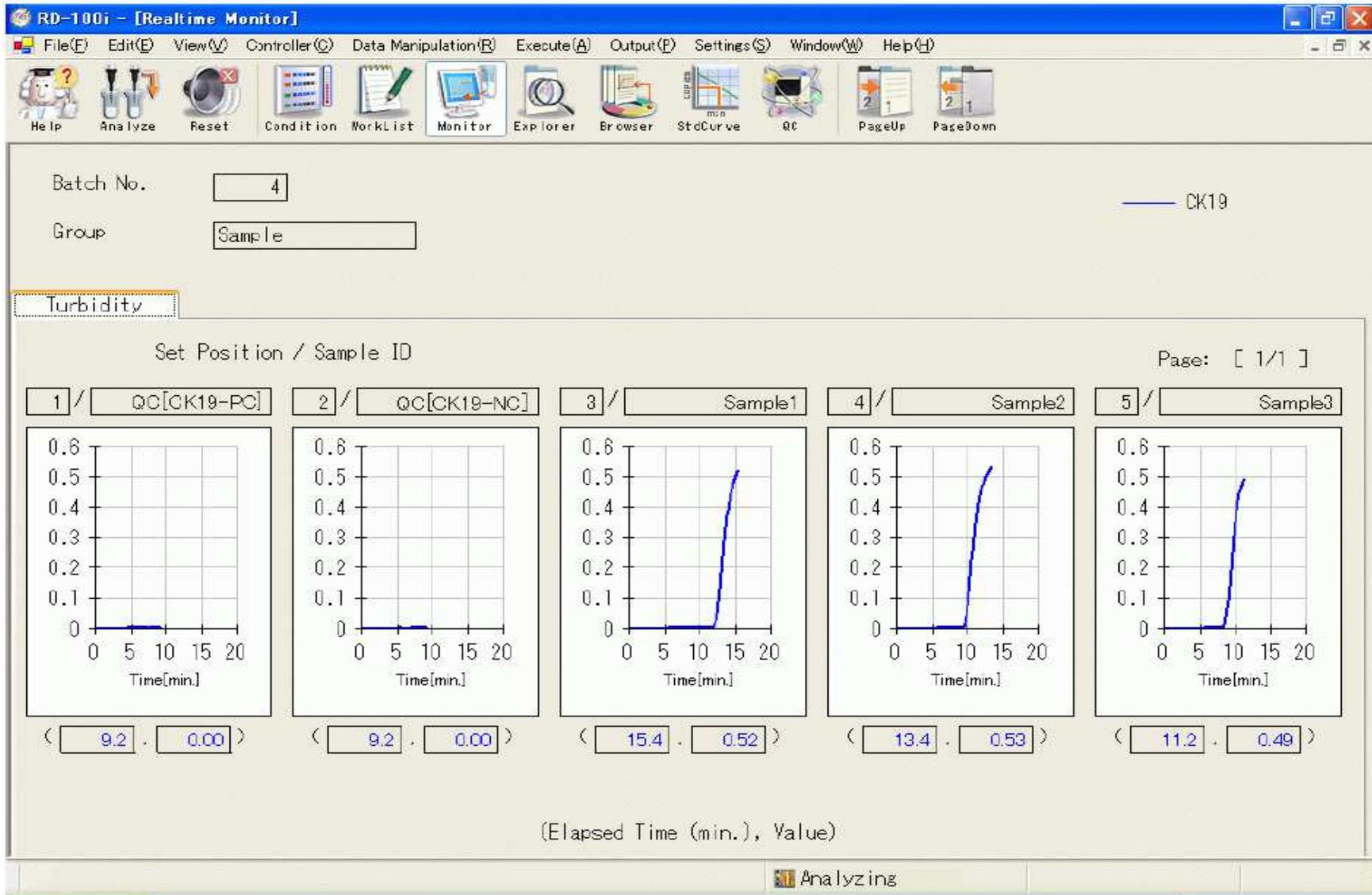
El tiempo de amplificación es de 16 min. por muestra.

SLN



- Fatty tissue removed
- SLN weighed and cut along short axis
- Imprint cytology specimen performed for morphological correlation
- Whole lymph node is homogenized

- Direct gene amplification by RT-LAMP
- Detection of CK19 mRNA copies
- Calculation of TTL



RD-100i - [Sample Explorer (1) 791/791]

File(F) Edit(E) View(V) Controller(C) Data Manipulation(R) Execute(A) Output(P) Settings(S) Window(W) Help(H)



V	Date	Time	Sample ID	Lot No.	CK19 Q.	CK19 C.	CK19
V	2008/06/05	12:19:21	410	ZS7004	(-)	<2.5E+02	12.6
V	2008/06/05	12:21:29	550	ZS7004	(-)	<2.5E+02	13.9
V	2008/06/05	12:23:38	QC[CK19-PC]	ZS7004	(++)	5.0E+03	10.1
V	2008/06/05	12:23:38	QC[NC]	ZS7004	(-)	<2.5E+02	ND
V	2008/06/05	12:59:52	170	ZS7004	(-)	<2.5E+02	11.7
V	2008/06/05	13:01:52	198	ZS7004	(++)	4.1E+04	9.6
V	2008/06/05	13:03:59	354	ZS7004	(-)	<2.5E+02	ND
V	2008/06/05	13:06:07	352	ZS7004	(-)	<2.5E+02	ND
V	2008/06/05	13:08:17	QC[CK19-PC]	ZS7004	(+)	3.3E+03	10.2
V	2008/06/05	13:08:17	QC[NC]	ZS7004	(-)	<2.5E+02	ND
V	2008/06/11	12:51:23	CaI[C1]	ACTCLR200712	(+) *	1.4E+03 *	12.0 *
V	2008/06/11	12:51:23	CaI[C1]	ACTCLR200712	(+) *	4.6E+03 *	11.7 *
V	2008/06/11	12:53:23	CaI[C2]	ACTCLR200712	(++) *	3.7E+05 *	10.6 *
V	2008/06/11	12:53:23	CaI[C3]	ACTCLR200712	(++) *	2.1E+07 *	9.6 *
V	2008/06/11	12:55:36	QC[CK19-PC]	ACTCLR200712	(++)	2.5E+05	10.7
V	2008/06/11	12:55:36	QC[NC]	ACTCLR200712	(-)	<2.5E+02	ND
V	2008/06/11	16:31:05	08AM022	ACTCLR200712	(+)	4.6E+03	11.7
V	2008/06/11	16:33:05	08AM022	ACTCLR200712	(++)	1.0E+04	11.5
V	2008/06/11	16:35:13	08AM003	ACTCLR200712	(+) I	<2.5E+02	14.5
V	2008/06/11	16:37:22	08AM003	ACTCLR200712	(+) I	<2.5E+02	14.6
V	2008/06/11	16:39:32	QC[CK19-PC]	ACTCLR200712	(++)	1.1E+05	10.9
V	2008/06/11	16:39:32	QC[NC]	ACTCLR200712	(-)	<2.5E+02	ND

Sample Info | CK19 | Research

Sample ID

Date

Comment

Time

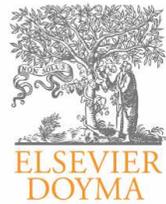
Standby

Muestra no diluida CK19		Resultado	
	$5000 \leq \text{copias}$	(++)	
	$250 \leq \text{copias} < 5000$	(+)	
	$100 \leq \text{copias} < 250$	(-)L	(+) Sólo si la muestra diluida a 1:10 tiene más de 250 ejemplares
	$\text{copias} < 100$		



“Dichosos
los que
creen sin
haber visto”





Original

El análisis molecular intraoperatorio (*one-step nucleic acid amplification*) del ganglio centinela como alternativa al estudio histopatológico diferido en el cáncer de mama: análisis coste-beneficio

María Pilar Guillén-Paredes ^{a,*}, Luis Carrasco-González ^a, Asunción Cháves-Benito ^b,
Álvaro Campillo-Soto ^a, Andrés Carrillo ^c y José Luis Aguayo-Albasini ^a

^a Servicio Cirugía General y Digestivo, Hospital Morales Meseguer, Murcia, España

^b Servicio Anatomía Patológica, Hospital Morales Meseguer, Murcia, España

^c Servicio Medicina Intensiva, Hospital Morales Meseguer, Murcia, España

La suma de coste medio de la estancia hospitalaria, intervención quirúrgica y análisis ganglionar por grupo es:

Estudio tradicional: $1.127,04 + 352,22 = 1.452,25$ €;

Estudio OSNA: $807,05 + 205,53 = 1.012,58$ €.

Diferencia de medias de **439,67 €**, estadísticamente significativa ($p < 0,005$) a favor del Grupo OSNA.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 13, 2009

VOL. 361 NO. 7

Micrometastases or Isolated Tumor Cells and the Outcome of Breast Cancer

Maaïke de Boer, M.D., Carolien H.M. van Deurzen, M.D., Jos A.A.M. van Dijck, Ph.D., George F. Borm, Ph.D., Paul J. van Diest, M.D., Ph.D., Eddy M.M. Adang, Ph.D., Johan W.R. Nortier, M.D., Ph.D., Emiel J.T. Rutgers, M.D., Ph.D., Caroline Seynaeve, M.D., Ph.D., Marian B.E. Menke-Pluymers, M.D., Ph.D., Peter Bult, M.D., Ph.D., and Vivianne C.G. Tjan-Heijnen, M.D., Ph.D.

CONCLUSIONS

Isolated tumor cells or micrometastases in regional lymph nodes were associated with a reduced 5-year rate of disease-free survival among women with favorable early-stage breast cancer who did not receive adjuvant therapy. In patients with isolated tumor cells or micrometastases who received adjuvant therapy, disease-free survival was improved.

Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis

A Randomized Clinical Trial

Armando E. Giuliano, MD

Kelly K. Hunt, MD

Karla V. Ballman, PhD

Peter D. Beitsch, MD

Pat W. Whitworth, MD

Peter W. Blumencranz, MD

A. Marilyn Leitch, MD

Sukamal Saha, MD

Linda M. McCall, MS

Monica Morrow, MD

Conclusion Among patients with limited SLN metastatic breast cancer treated with breast conservation and systemic therapy, the use of SLND alone compared with ALND did not result in inferior survival.

Pero...

“In the ALND group, 97 of 355 patients (27.3%) had additional metastasis in lymph nodes removed by ALND, including 10% of patients with SLN micrometastasis who had macroscopically involved non-SLNs removed.”

JAMA, February 9, 2011—Vol 305, No. 6

¿Hay que tratar la axila metastásica?



Heterogeneidad en el tratamiento axilar tras la publicación del estudio ACOSOG Z0011: el caso español



Rev Senol Patol Mamar. 2012;25(3):89-95



Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ORIGINAL

Encuesta nacional sobre la actitud ante el hallazgo de metástasis en el ganglio centinela por cáncer de mama en distintas unidades hospitalarias

Antonio Piñero*, Manel Algara, Laia Bernet, Julia Camps, Arancha Moreno, Ander Urruticoechea, Francisco Vicente y Sergi Vidal-Sicart

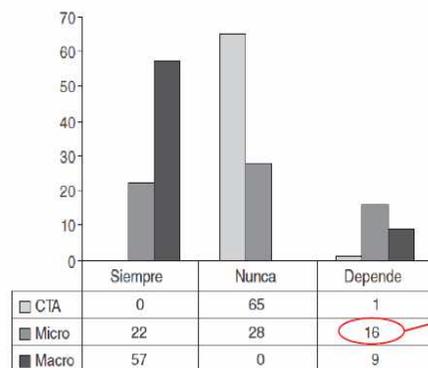


Figura 2 Resultados de centros que realizan linfadenectomía axilar ante el hallazgo de células tumorales aisladas (CTA), micrometástasis (micro) o macrometástasis (macro) en la biopsia selectiva del ganglio centinela.

“En este sentido resulta llamativa la falta de uniformidad en los criterios para indicar o no la linfadenectomía y la asociación de tratamientos adyuvantes”

“En la actualidad existe una gran variabilidad en la actitud ante el hallazgo de enfermedad ganglionar en el ganglio centinela en el cáncer de mama, especialmente en el caso de enfermedad considerada de baja carga tumoral (micrometástasis). Esta variabilidad se refiere tanto a la indicación de completar la linfadenectomía, como a la indicación de tratamientos adyuvantes en esos casos concretos”

Tabla 1 Criterios referidos para decidir la realización de linfadenectomía axilar en caso de encontrar micrometástasis en el ganglio centinela

Criterios utilizados	Centros
Nomogramas (MSKCC en 2; no especificado en 3)	5
>T2 + IHQ adversa + no RT	1
T > 2 cm + GIII	1
> T2 + GIII + RRHHneg + Her2neu positivo	1
> T2 + RRHHneg	1
T2 + GIII + > 50 años + multifocal	1
No RT ± BRCA positivo	1
Mastectomía	1
Dos micrometástasis	1
Fenotipo tumoral	1
Invasión linfovascular + GIII + RRHHneg	1
Según criterio del cirujano	1

GIII: grado III; IHQ: inmunohistoquímica; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; RRHHneg: receptores hormonales negativos; RT: radioterapia.

**¿A mayor “carga tumoral”,
mayor riesgo metastásico?**



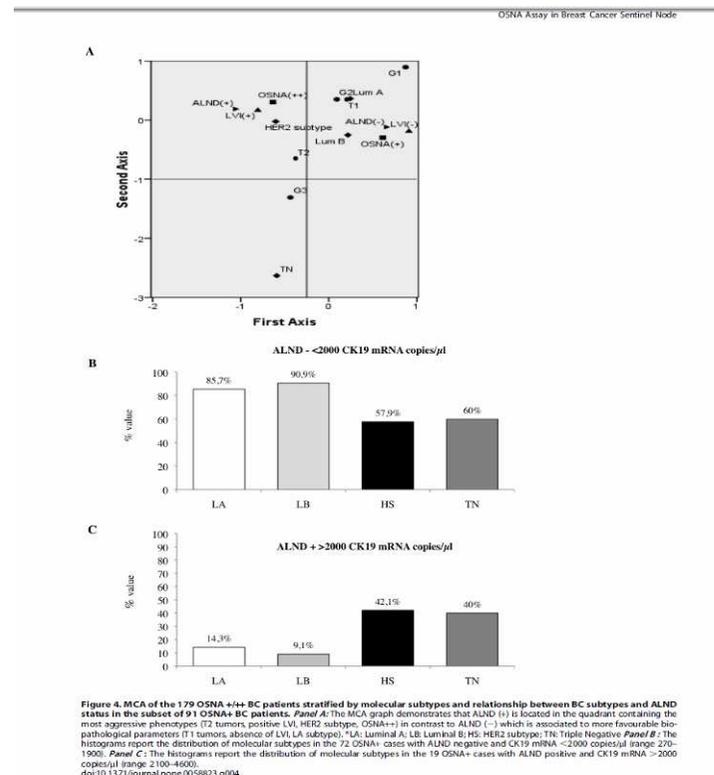
Quantitative Molecular Analysis of Sentinel Lymph Node May Be Predictive of Axillary Node Status in Breast Cancer Classified by Molecular Subtypes

Simonetta Buglioni^{1*}, Franco Di Filippo², Irene Terrenato³, Beatrice Casini¹, Enzo Gallo¹, Ferdinando Marandino¹, Carlo L. Maini⁴, Rossella Pasqualoni⁴, Claudio Botti², Simona Di Filippo², Edoardo Pescarmona¹, Marcella Mottolese¹

¹ Department of Pathology, Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy, ² Department of Surgery, Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy, ³ Biostatistics, Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy, ⁴ Department of Nuclear Medicine, Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy

The OSNA assay, together with a presurgical analysis of tumor subtype, could represent a valid and objective tool to set up a novel model capable of more accurately predicting axillary involvement.

Omission of ALND could be proposed in patients with a micrometastatic SLN with a low CK19 mRNA copy number (<2000) and luminal tumor phenotype.





Breast Cancer Nomogram: Breast Additional Non SLN Metastases

TEXT SIZE [↓A](#) [↑A](#)

This nomogram can be used to help newly diagnosed breast cancer patients assess the likelihood that their breast cancer has spread to the [sentinel lymph nodes](#).

Enter Your Information
Clear
Calculate ▶

Frozen Section Performed? YES
Was a frozen section analysis performed during pathological examination? This does not have to be the method that detected the cancer in the sentinel lymph nodes, but it is necessary to know as a variable for this calculator.

Pathological Size (0.1 to 9.0 cm)
Size of the primary tumor, in centimeters.

Tumor Type and Grade
Indicate if tumor type is ductal or lobular, as noted in the pathology report. If ductal, indicate the nuclear grade -- I: slight or no variation in the size and shape of the nucleus; II: moderate variation in the size and shape of the nucleus; III: marked variation in the size and shape of the nucleus.

Number of Positive Sentinel Lymph Nodes nodes (1 to 7)
Indicate the number of sentinel lymph nodes found to have cancer when biopsied.

SLN Method of Detection
Select the method used to detect cancer spread to the sentinel lymph nodes.

Number of Negative Sentinel Lymph Nodes nodes (0 to 14)
Indicate the number of sentinel lymph nodes that were found not to have cancer when biopsied.

Lymphatic or Vascular Structure Involvement (Lymphovascular Invasion) YES
Check box if one or more tumor cells were found in blood or lymphatic vessels.

Multifocality? YES
Check box if patient has cancer cells that have separated from the main tumor mass.

Estrogen Receptor Positive? YES
Select YES if breast cancer cells tested positive for estrogen receptors.

Clear
Calculate ▶

Your Results

[Learn more](#) about your results below.

[Probability of Spread to Additional Lymph Nodes](#)

[Print These Results](#)

Make an Appointment

Call us to schedule an appointment or contact us online

[Contact Us ▶](#)



Un innovador *software* predice si puede haber ganglios con carga tumoral en la axila en pacientes con ganglio centinela positivo

- Esta calculadora se ha desarrollado en base a los resultados de un estudio multicéntrico realizado sobre 600 pacientes con cáncer de mama, en que se ha estudiado con una técnica molecular (OSNA) qué carga tumoral tenían los ganglios centinela positivos, para aplicarlo al resto de ganglios linfáticos de la axila, como factor para predecir cuántos podían estar afectados y valorar si había que extirparlos.

Metástasis ganglionar.

¿Son únicamente células atrapadas que evidencian el tránsito de las células tumorales?



¿O sirven de amplificador y como plataforma de lanzamiento para posteriores metástasis sistémicas?

Tradicionalmente, en la oncogénesis se ha aceptado el “modelo aleatorio” que defiende que el cáncer se origina a partir de progresivas mutaciones genéticas al azar y posterior selección clonal.

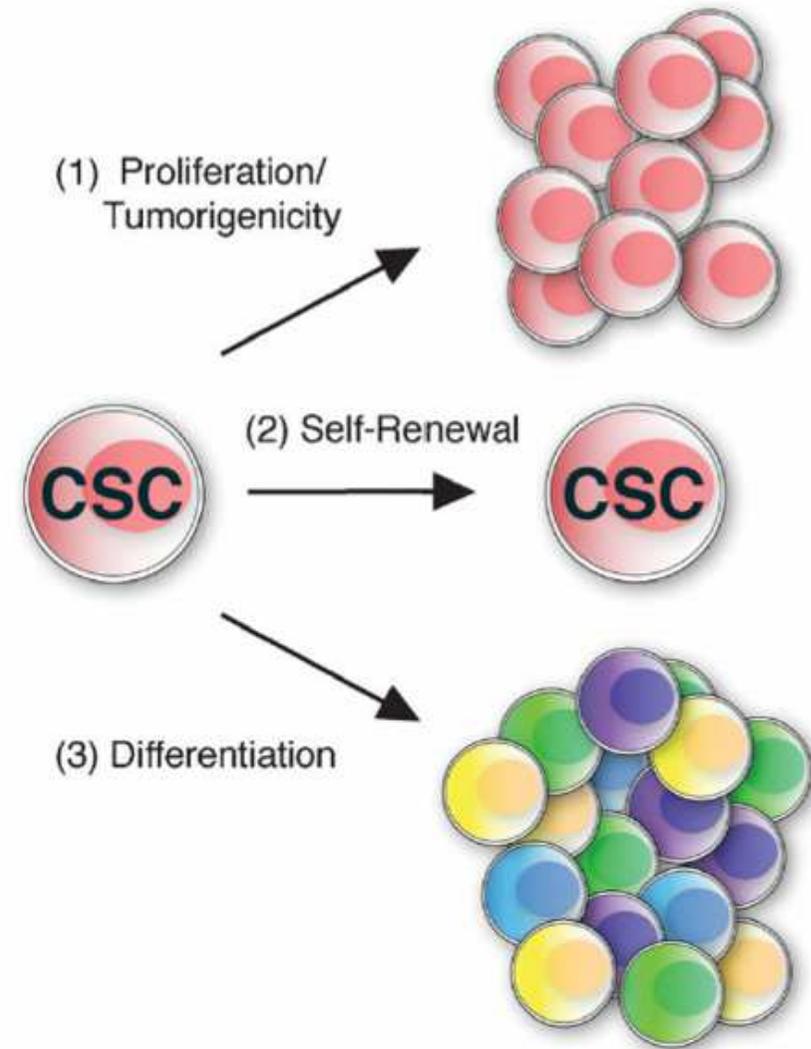
Sin embargo, ante la evidencia de la heterogeneidad de los tumores y la aparición de resistencias terapéuticas ha ganado terreno el “**modelo jerárquico**”. Este modelo sostiene que cualquier tumor contiene subpoblaciones genética y morfológicamente diferentes, que incluye células madre, células de transición y células diferenciadas. Cada tipo celular se caracteriza por su propia tasa de división y capacidad de generar tumores diferentes.

Así, sólo una pequeña proporción de células es capaz de mantener el cáncer y puede invadir a través de la membrana basal e invadir vasos sanguíneos.

Patel SA et al. Challenges in the development of future treatments for breast cancer stem cells. *Breast Cancer (London)*. 2010 ; 2: 1–11.

Las células-madre tumorales, también llamadas “células de iniciación tumoral” se definen por tres características:

1. Capacidad de iniciar y dirigir la proliferación neoplásica.
2. Capacidad de llevar a cabo copias infinitas de sí mismas (autorrenovación).
3. Capacidad para dar lugar a células más maduras (diferenciación).

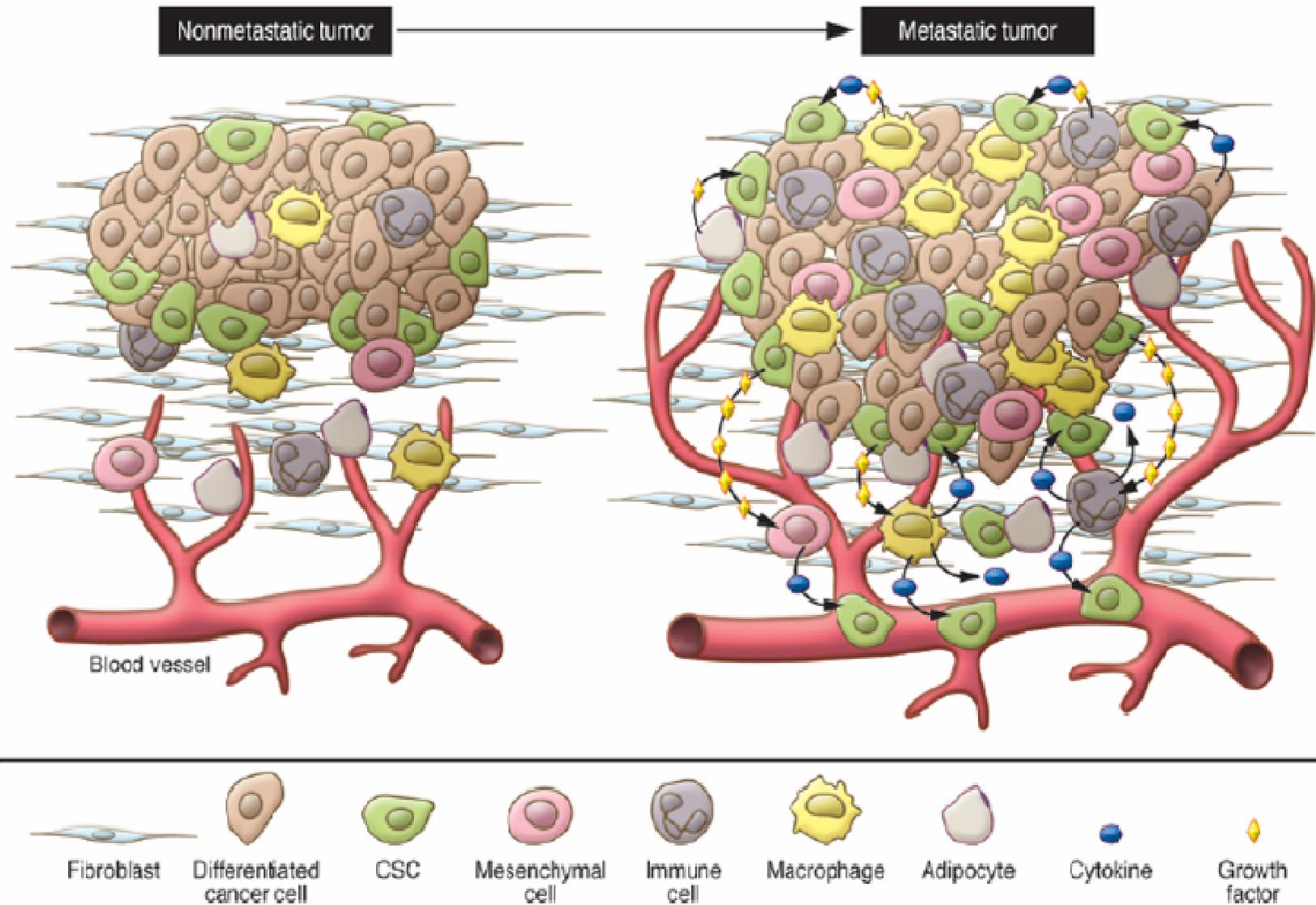


Schatton T et al. Identification and targeting of cancer stem cells. *Bioessays*. 2009 October ; 31(10): 1038–1049.

De forma análoga a los tejidos normales, las células-madre tumorales regulan y son reguladas por células de su microambiente.

Éstas incluyen células-madre mesenquimales, fibroblastos asociados al tejido y células endoteliales, que interactúan a través de factores de crecimiento y a través de una red de citoquinas. Además existe una modulación inmunológica, positiva y/o negativa a través de células T y macrófagos.

Korkaya H et al. Breast cancer stem cells, cytokine networks, and the tumor microenvironment *J Clin Invest.* 2011;121(10):3804–3809



The tumor microenvironment. Elevated levels of cytokines and growth factors produced by tumor cells enhance the proliferation and survival of CSCs, induce angiogenesis, and recruit tumor-associated macrophages, neutrophils, and mast cells, which secrete additional growth factors, forming a positive feedback loop that promotes tumor cell invasion and metastasis.

Las células-madre tumorales
tienen un perfil
inmunohistoquímico conocido
ESA + CD44 + CD24 -/bajo
que permite su identificación

Al-Hajj M et al. Prospective identification of tumorigenic
breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci* 2003; 100;3893-
3898

- ¿Se podría aplicar esta información al estudio de la BSGC?
- ¿Sería más útil que el tamaño o la carga tumoral para decidir el tratamiento de la axila?



“I swear that the evidence that I shall give, shall be the truth, the whole truth and nothing but the truth, so help me God”.





That's all Folks!