

Indicador de calidad: correlación de biopsia intraoperatoria y biopsia definitiva en patología mamaria y ganglio centinela año 2005

Leonor Moyano S.⁽¹⁾, Laura Carreño T.⁽¹⁾, Sergio Sepúlveda P.⁽²⁾, María Villanueva I.⁽¹⁾, Lorena Gutiérrez C.⁽¹⁾, Carla Corco R.⁽³⁾, Sebastián Novoa E.⁽³⁾

⁽¹⁾*Servicio de Anatomía Patológica, HCUCCh.*

⁽²⁾*Unidad de Mama, HCUCCh.*

⁽³⁾*Estadía de Capacitación en Anatomía Patológica; HCUCCh.*

SUMMARY The frozen section is important in breast diagnosis. We compare the results between frozen section and definitive diagnosis attending to biological conduct, margins and sentinel lymph node in 127 cases performed during a year. 94 cases were for diagnostic purpose, The 34 positive cases were confirmed. In 60 negative cases, one had a microscopic focus of ductal carcinoma in situ. The margins were corrected in 54/55, one showed carcinoma in less than 2mm from the border. 30 cases of sentinel lymph node we studied, 4 were positive and 26 negative. There were no false positive cases. We found 2 cases with metastasis of 2 and 5 mm. in the definitive biopsy. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value in diagnosis was 94%, 100%, 100%, 96% respectively and in sentinel lymph node was 66%, 100%, 100% y 92%.

Recibido 21/11/2006 | Aceptado 13/09/2007

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer occidental y la principal causa de muerte por cáncer de la mujer en Europa, Estados Unidos, Australia y algunos países de América Latina. Se estima una incidencia de 700.000 casos nuevos cada año en el mundo, con alrededor de 300.000 fallecimientos anuales.

La incidencia de cáncer de mama en la mujer chilena, mayor de 15 años, beneficiaria de los SSNS correspondía a una tasa de 31,7 por 100.000 mujeres entre los años 1999 y 2000.

La tasa bruta de mortalidad por cáncer de mama se ha mantenido estable en los últimos años con tasas entre 12 y 13 por 100.000 mujeres, falleciendo anualmente entre 900 a 1.000 mujeres debido a esta

enfermedad. El cáncer de mama ocupó el tercer lugar entre las causas de muerte por cáncer en la mujer, con una tasa de mortalidad en ascenso para la década de 11,7/100.000 en 1992 con 802 casos y de 13,3 con 1.049 casos el año 2002 (Departamento de Información y Estadísticas Ministerio de Salud, 2005).

La prevalencia estimada de cáncer de mama en Chile es de 71 por 100.000 mujeres según el estudio de Carga de Enfermedad del Ministerio de Salud de 1999, lo que corresponde a alrededor de 5.500 casos anuales⁽¹⁾.

La mayor parte de las enfermedades de la mama se presentan ya sea como masas palpables, lesiones inflamatorias, secreción por el pezón o alteraciones mamográficas, y la mayoría resultan benignas. El diagnóstico de malignidad se basa en el diagnóstico histopatológico, ya sea con biopsia percutánea, incisional o intraoperatoria.

La técnica de biopsia intraoperatoria con fijación por congelación del tejido, cortes de 4 micras en crióstato con obtención de láminas teñidas con hematoxilina eosina, es una herramienta ampliamente utilizada en la toma de decisión terapéutica de la paciente con cáncer de mama. Esta técnica permite el diagnóstico de cáncer, la confirmación de un cáncer ya diagnosticado mediante citología o biopsia percutánea, estimar la adecuación de los márgenes quirúrgicos y determinar el estado del linfonodo centinela. El diagnóstico y la confirmación de cáncer se realizan de acuerdo a los criterios establecidos por la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud⁽²⁾.

El estudio de los bordes quirúrgicos de la pieza operatoria ha contribuido con la realización de cirugía conservadora. Es decir, mastectomías parciales en pacientes en quienes el resultado estético es muy anhelado y cumple con los criterios establecidos y que garantiza un pronóstico comparable a la mastectomía total. Para realizar esta técnica, el médi-

co tratante marca el tejido con hilos para orientar espacialmente la pieza que se recibirá para estudio. Los bordes son teñidos de acuerdo a la orientación anatómica de la muestra con tintas de colores y se seleccionan cortes para estudio por congelación y citología, escogiendo las áreas blanquecinas, sólidas y sospechosas. Debido a la multicentricidad del cáncer de mama que fluctúa entre un 25 y 50% se considera que en una mama con mastectomía parcial por cáncer quedan focos microscópicos en la mama residual y todas las pacientes son tratadas posteriormente con radioterapia⁽³⁾.

Una limitante al rendimiento de la biopsia intraoperatoria es la presencia de carcinoma *in situ* que en la mayoría de los casos no presenta cambios macroscópicos específicos; por lo tanto, son una causa importante de falsos negativos en la biopsia rápida que posteriormente puede determinar una reoperación.

El linfonodo centinela es el que recibe el drenaje linfático directo de la zona tumoral, por lo que alojaría las primeras y mayor número de metástasis. Éste se ubica generalmente en el nivel I de la axila y puede ser detectado mediante la inyección de tinta azul (azul patente o isosulfán al 1%) y/o una sonda radioactiva. Se ha aceptado que el estado de este linfonodo predice el estado de los demás linfonodos de la axila. Por lo que si éste resulta negativo, se evita el vaciamiento axilar, disminuyendo la morbilidad de este procedimiento⁽⁴⁾.

El estudio morfológico de el o los linfonodos centinela ha variado en el tiempo y existen diferentes protocolos. En nuestro país es generalizado en los diferentes centros su estudio con técnica intraoperatoria. Por lo tanto, si la biopsia rápida del ganglio centinela es negativa, no se realiza el vaciamiento ganglionar. En cambio, si es positivo se completa la disección durante la misma operación. Existe consenso de que la realidad económica del país hace deseable obtener un diagnóstico intraoperatorio durante la primera intervención a fin de disminuir

el número de reoperaciones. Aceptando que el cirujano debe alcanzar un rendimiento de 95% de acierto al disecar el centinela o un 5% de falsos negativos, el valor predictivo positivo alcanza un 100% y el rango de falsos negativos histológicos fluctúa entre 0 a 22% y se estima no debe ser mayor del 10%^(5,6).

El presente estudio tiene por objetivos comparar los resultados de la biopsia intraoperatoria de la glándula mamaria y del ganglio centinela con el estudio histopatológico de la pieza operatoria correspondiente. Establecer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo y las posibles causas de error. Además implementar un indicador de calidad diagnóstica de las biopsias rápidas en nuestro centro, que pueda ser seguido anualmente y por profesional responsable, de modo de poder detectar variaciones susceptibles de corregir.

MATERIALES Y MÉTODOS

Del archivo de biopsias y de informes de biopsias intraoperatorias del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, se revisaron los resultados de 69 pacientes operadas a las cuales se les había practicado biopsia rápida de mama para diagnóstico, estudio de bordes y/o ganglio centinela, durante el año 2005.

En este período se realizaron 97 biopsias rápidas a piezas quirúrgicas de 69 pacientes portadoras de patología mamaria.

El número de procedimientos intraoperatorios realizado a las 69 pacientes estudiadas fue de 1 en 33 casos; 2 en 20 casos; 3 a 10 pacientes y 4 a 6 de ellas.

Con fines diagnósticos se realizaron 42/97 biopsias ya que presentaban una distorsión arquitectural de la glándula mamaria y/o microcalcificaciones sospechosas en la mamografía.

Se realizó estudio de bordes como parte del estudio de una cirugía conservadora a 55/97 biopsias y en 30 casos se realizó el estudio del ganglio centinela.

La indicación de estudio intraoperatorio fue para confirmar diagnóstico en caso de planificar una mastectomía total; estudio de márgenes para cirugía conservadora en caso de lesiones pequeñas o previamente diagnosticadas con biopsia percutánea. La indicación de linfonodo centinela se reservó a pacientes con carcinoma menor de 2 cm. en este grupo de pacientes.

La técnica del estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica intraoperatoria marcada con hilos, se realiza marcando los bordes de la pieza con tinta china de diferentes colores y fijada con ácido acético al 1%.

Luego del examen macroscópico se realizan cortes seriados y se detecta la zona de sospecha. Se realiza una citología de la zona y se extraen los cortes seleccionados, ya sea del tumor en caso de requerirse diagnóstico o confirmación y de los márgenes. No se estudiaron lesiones no medibles o palpables durante el examen macroscópico realizado por un patólogo (Figura 1).

Los cortes a estudiar son congelados a -24°C en un crióstato estacionario y se realizan cortes de 4 a 5 micrones que montados en láminas de vidrio, se tiñen de rutina con hematoxilina eosina.

El diagnóstico lo hicieron los patólogos quirúrgicos del Servicio, utilizando la clasificación de la Organización Mundial de la Salud⁽⁷⁾ y los protocolos del Consenso Nacional.

Todas las piezas quirúrgicas y los cortes intraoperatorios fueron estudiados posteriormente con la técnica de estudio diferido: las piezas inmediatamente después de la biopsia intraoperatoria fueron fijadas en formalina neutra al 10%, conservando la orientación y marcación previa. Se confirmó el

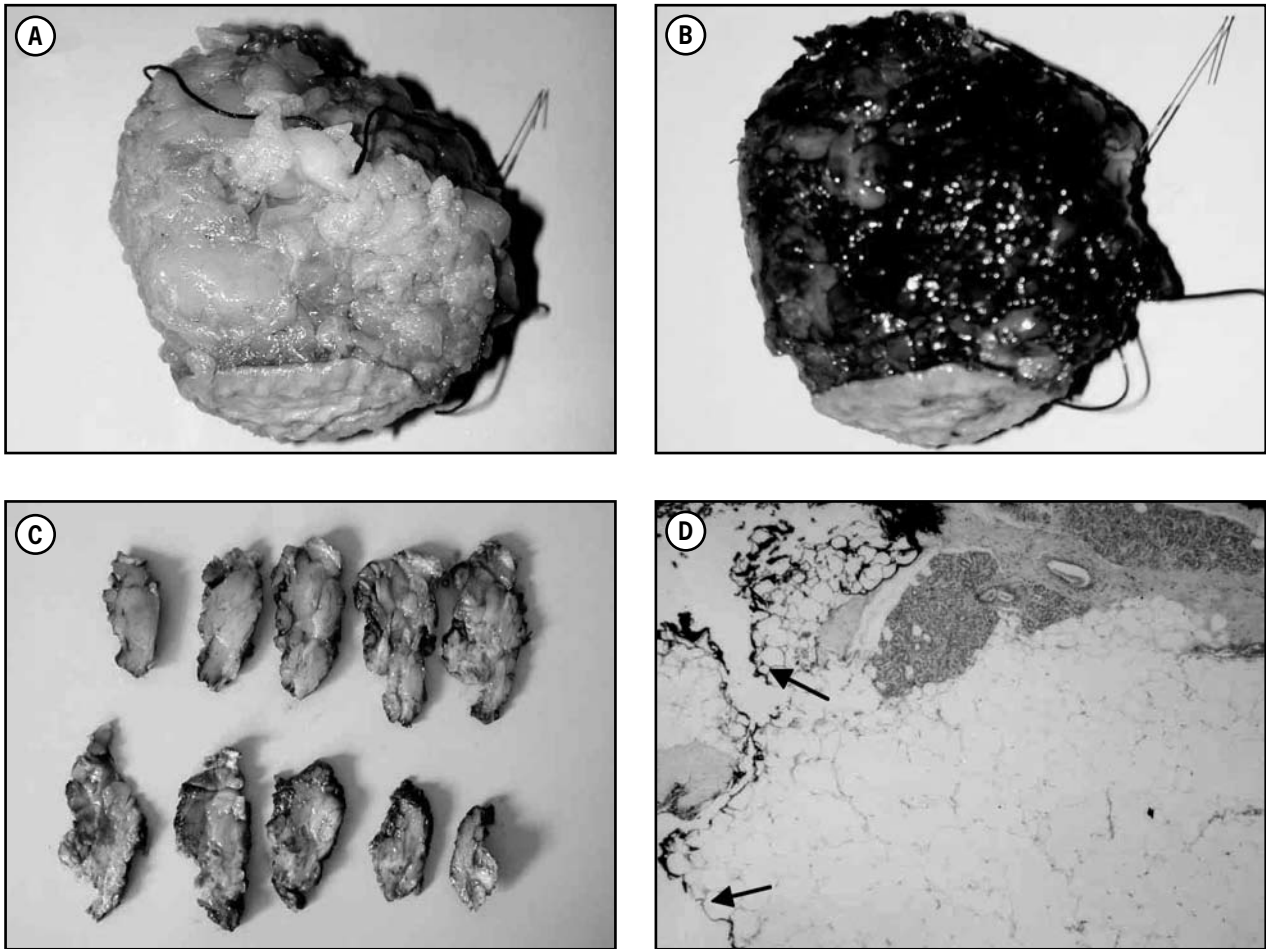


Figura 1. Manejo de la pieza quirúrgica. a) Mastectomía parcial marcada con hilos. b) Mastectomía con bordes teñidos con tinta china. c) Cortes seriados cada 3 mm de todo el tejido. d) Corte histológico con marca negra en el borde quirúrgico, flechas negras (Hematoxilina eosina x40).

examen macroscópico y se realizaron cortes seriados de 2 a 3 mm. Éstos se procesaron en la forma convencional y se obtuvo láminas teñidas con hematoxilina eosina para su examen histológico por los anatomopatólogos del servicio.

Se realizó una base de datos con los exámenes y antecedentes de las 69 pacientes.

Los casos discordantes fueron reevaluados por los patólogos autores. Los resultados fueron analizados con el método de Brown para establecer la sensibilidad y los valores predictivos de la técnica.

RESULTADOS

En el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico de la Universidad de Chile se estudió un total de 127 biopsias rápidas, 97 de ellas correspondieron a biopsia rápida de mama y 30 de ellas a ganglio centinela. Tabla 1.

BIOPSIAS CON FINES DIAGNÓSTICOS

De las 97 biopsias intraoperatorias de mama, 34 fueron positivas para carcinoma, 60 negativas y 3 no concluyentes.

Tabla 1. Resultados generales de biopsia rápida y diferida. Año 2005

Resultado	Biopsia rápida	Biopsia diferida
Diagnóstico mama		
Positivos carcinoma	34	35
Negativos	60	62
No concluyentes	3	
Total	97	97
Márgenes estudiados		
Comprometidos	0	1
Libres	55	54
Total	55	55
Linfonodos centinelas		
Positivos	4	4
Micrometástasis	1	2
Negativos	26	24
Total	30	30

En la correlación histológica de biopsia rápida con biopsia diferida de mama, todos los casos positivos fueron confirmados para carcinoma mamario. No hubo falsos positivos. Figura 2.

De los 60 casos negativos, 58 correspondieron a patología benigna de mama como fibroadenoma, tumor *phylloides* y cambios fibroquísticos. Hubo dos casos informados negativos 2/60 (2.06%) que correspondieron a un foco de carcinoma ductal *in situ* en una paciente portadora de mastitis crónica granulomatosa, lo que constituye un hallazgo, pues el carcinoma *in situ* en general no ofrece

lesiones sospechosas a la macroscopía. En este caso no se cambió la conducta clínica posterior, ya que se trataba de un foco pequeño con bordes negativos en una mastectomía parcial, por lo que se procedió a la radioterapia como tratamiento complementario. El segundo caso correspondió a la subestimación de un margen negativo que se encontró a menos de 2 mm en la biopsia diferida, en una paciente con carcinoma mucinoso. A esta paciente tampoco se le amplió la cirugía y se indicó la radioterapia.

Las 3 biopsias no concluyentes correspondieron a 2 lesiones papilares y 1 lesión esclerosante sospechosa en las que se difirió el diagnóstico. El estudio definitivo confirmó el diagnóstico de 1 papiloma intraductal, 1 papiloma atípico y 1 adenosis esclerosante con bordes negativos. Tabla 2 y 3.

De las 30 biopsias rápidas de ganglio centinela, 4 fueron positivas para metástasis, confirmándose el diagnóstico en la biopsia diferida. No hubo falsos positivos, 26 fueron negativas de los cuales 24 resultaron verdaderos negativos y 2 falsos negativos que correspondieron a metástasis de 3mm de carcinoma ductal y 2,5 mm respectivamente. A ambas pacientes se les practicó linfadenectomía baja durante el mismo procedimiento quirúrgico, porque correspondían al período de validación de la técnica en el Servicio. Estas pacientes no presentaron otras micrometástasis ni metástasis en la axila. Tabla 4. Figura 3.

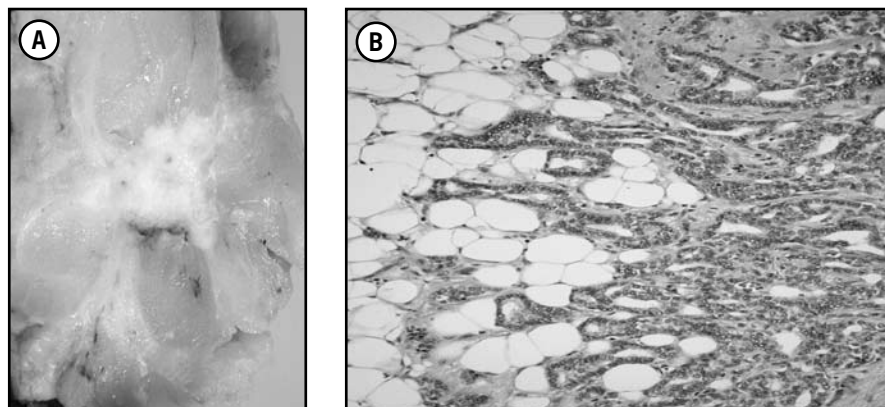


Figura 2. Carcinoma mamario infiltrante. a) Corte macroscópico de lesión estrellada mal delimitada de la mama. b) Corte histológico de carcinoma mamario de tipo ductal infiltrante bien diferenciado (Hematoxilina eosina x100).

Tabla 2. Correlación del diagnóstico de la biopsia rápida de mama con el resultado diagnóstico de la biopsia definitiva

Correlación	Nº	Diagnóstico definitivo	Nº
Verdaderos positivos	34	Carcinoma mamario	34
Verdaderos negativos	58	Lesión benigna	58
Falsos positivos	0		
Falsos negativos	2	Carcinoma ductal	1
		Bordes Ca mucinoso	1
Total biopsias	94		94

Tabla 3. Correlación diagnóstica de biopsia intraoperatoria informada no concluyente

Biopsia rápida	Nº	Diagnóstico definitivo	Nº
No concluyente	3	Papiloma intraductal	1
		Papiloma atípico	1
		Lesión esclerosante	1

Tabla 4. Correlación del diagnóstico de la biopsia rápida de ganglio centinela con la biopsia diferida

Correlación	Nº	Diagnóstico definitivo	Nº
Verdaderos positivos	4	Metástasis Ca mamario	4
Verdaderos negativos	24	Lesión benigna	24
Falsos positivos	0		
Falsos negativos	2	Metástasis de 3mm	1
		Metástasis de 2,5mm	1
Total	30		30

En la biopsia intraoperatoria de mama la sensibilidad fue de 94%; la especificidad fue del 100%; el valor predictivo positivo, de 100% y el valor predictivo negativo, fue 96%.

En biopsia rápida de ganglio centinela el valor predictivo positivo fue de 100% y el negativo de 92%, la sensibilidad y especificidad fue de 66% y 100% respectivamente.

DISCUSIÓN

La biopsia rápida ha sido adoptada como un método seguro y efectivo en el análisis de los márgenes durante la cirugía conservadora de mama⁽⁸⁾.

La evaluación de los márgenes es el método estándar para aumentar la probabilidad de conseguir la excisión completa del tumor en la cirugía conservadora. Si el margen es positivo, es decir, se encuentra a menos de 2 mm de la lesión infiltrante, la re-excisión quirúrgica es necesaria para reducir la posibilidad de una subsiguiente recurrencia local. Este margen también es deseable en carcinomas intraductales. Sin embargo, la concepción de

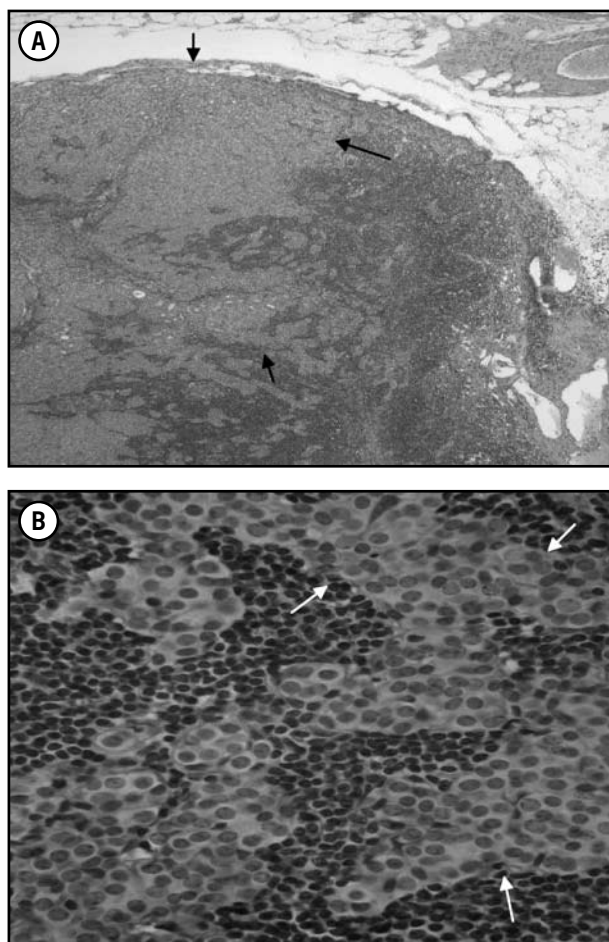


Figura 3. Linfonodo centinela positivo con metástasis de carcinoma mamario. a) Panorámica hematoxilina eosina 40x. b) Detalle de nidos metastáticos señalados con flechas 400x.

la multifocalidad y multicentricidad en el cáncer de mama, respalda la radioterapia en toda cirugía conservadora por cáncer de mama.

El estado de los linfonodos es el factor más importante en el pronóstico y decisión de tratamiento de la paciente con cáncer de mama. Si se encuentran positivos se presupone que la enfermedad es diseminada y se indica quimioterapia. La mortalidad y riesgo de recaída aumentan progresivamente según el número de linfonodos positivos.

La biopsia intraoperatoria de ganglio centinela se ha convertido en un estándar del manejo de la mama en Estados Unidos y Europa, para reducir la linfadenectomía axilar en pacientes con ganglios negativos. Mediante la marcación con azul de toluidina y una sonda radioactiva inyectada en la región periareolar, el cirujano mastólogo puede detectar el o los linfonodos centinelas que drenan la zona del tumor. La técnica es usada para detectar enfermedad metastásica de un modo mínimamente invasor y con menor morbilidad, representando un nuevo estándar en el cuidado de las pacientes con nódulos linfáticos clínicamente negativos. Para esta técnica la especificidad reportada es del 100% y sensibilidad fluctúa entre 79 y el 86%⁽⁹⁻¹²⁾.

En todos los casos en que se hizo el diagnóstico de cáncer en la biopsia rápida, se confirmó en la biopsia definitiva, demostrando el alto rendimiento de este método en el diagnóstico de cáncer mamario, com-

parándose con la especificidad de estudios internacionales. La mayoría de ellos realizados con estudio diferido del linfonodo y no intraoperatorio.

La presencia de metástasis en el ganglio centinela en la biopsia rápida fue confirmada en la biopsia definitiva en todos los casos. Los falsos negativos correspondieron al 6%, comparándose a número de falsos negativos de estudios internacionales⁽⁵⁻⁸⁾. Éstos correspondieron a metástasis de 2,5 y 3 mm, lesiones pequeñas que se encontraron en el estudio diferido que incluyó los linfonodos en su totalidad. En uno de los casos se enviaron a biopsia rápida 7 linfonodos y se completó la disección axilar con el mínimo de linfonodos requeridos.

Los resultados de nuestro estudio arrojan una sensibilidad del 66% al incluir casos del período de formación que se realizaron el año 2005. Sin embargo, la especificidad fue de 100%.

Se concluye que la biopsia rápida de mama y ganglio centinela es un método fiable y efectivo, guiando la toma de decisiones en el intraoperatorio.

El análisis intraoperatorio de los márgenes en la biopsia rápida es efectivo en minimizar el número de operaciones adicionales.

En los pacientes con ganglio centinela negativo en biopsia rápida se puede evitar la disección axilar de linfonodos. Sin embargo, la biopsia rápida falla en detectar lesiones pequeñas entre 2 y 5 mm.

REFERENCIAS

1. Peralta M, O. Cáncer de mama en Chile datos epidemiológicos. *Rev Chilena Obstret Ginecol* 2002;67:439-45.
2. Weber S, Storm FK, Stitt J. The role of frozen section analysis of margins during breast conservation surgery. *Cancer J Sci Am* 1997;3:273-7.
3. McDivitt RW: Breast cancer multicentricity, en McDivitt RW, Oberman HA, Ozello L: *The breast*. Baltimore, William & Wilkins, 1997:139-48.
4. Schrenk P, Rieger R, Shaniyeh A. Morbidity following lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-14.
5. Gordon F, Schwartz MBA, Giuliano AE, Veronesi U. The Consensus Conference Committee. Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J* 2002;8:124-38.
6. Acevedo JC. Linfonodo centinela en cáncer de mama. En Paredes. H, BaezaR., Horvath E., Torres S.: *II Jornada Chilena de Consenso en Cáncer de Mama, Viña del Mar*, 2003:89-95.
7. Tavassoli FA 2002. *Tumors of the Breast*. En: *Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. World Health Organization Classification of Tumors, IARC Press, Lyon, 2003:9-110.
8. Cendan JC, Coco D, Copeland EM. Accuracy of intraoperative frozen-section analysis of breast cancer lumpectomy-bed margins. *J Am Coll Surg* 2005;201:194-8.
9. Dorel- Le Theo M, Dales JP, Garcia S. Accuracy of intraoperative frozen section diagnosis in non palpable breast lesions: a series of 791 cases. *Bull Cancer* 2003;90:357-62.
10. Wada N, Imoto S, Hasebe T. Evaluation of intraoperative frozen section of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:113-7.
11. Perez N, Vidal-Sicart S, Zanon G. A practical approach to intraoperative evaluation of sentinel lymph node biopsy in breast carcinoma and review of the current methods. *Ann Surg Oncol* 2005;12:313-21.
12. Al-Shibli KI, Mohammed HA, Mikalsen KS. Sentinel lymph nodes and breast carcinoma: analysis of 70 cases by frozen section. *Ann Saudi Med* 2005;25:111-4.
13. Khalifa K, Pereira B, Thomas VA. The accuracy of intraoperative frozen section analysis of the sentinel lymph nodes during breast cancer surgery. *Int J Fertil Womens Med* 2004;49:208-11.

CORRESPONDENCIA



Dra. Leonor Moyano Schlegel
Servicio Anatomía Patológica
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 978 8643
Email: lmoyano@redclinicauchile.cl