

Biopsia de glangio centinela: validación de la técnica

Jiménez, C*; Hernández, M^a. J**; Armas, F**; Pavcovich, M***; García, J.A*.

* Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias.

** Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

*** Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias.

Introducción

El compromiso de los ganglios linfáticos axilares es el factor predictivo que más afecta la supervivencia en las mujeres con cáncer de mama. Durante décadas ha desempeñado un papel fundamental en la determinación del tratamiento adyuvante y el pronóstico y, por lo tanto, la estadificación patológica precisa de la axila ha sido considerada parte integral del manejo del cáncer de mama invasor; por ello, se ha recomendado la disección axilar para lograr este objetivo.¹

A partir de los extensos estudios de los tres niveles ganglionares de la axila realizados por Pigott y Veronessi se concluyó que la afectación metastásica de los ganglios axilares en pacientes con carcinoma de mama sigue un modelo regular y progresivo, desde el primer nivel, pasando por el segundo, hasta el tercer nivel axilar. Tan sólo en un 2% de los casos se encuentran metástasis que se saltan esta progresión.²

Se han descrito varios métodos no invasores para identificar metástasis en los ganglios linfáticos axilares en pacientes con cáncer de mama, siendo el examen clínico el más antiguo y sencillo, pero presenta baja sensibilidad y especificidad. Las técnicas radiológicas como la mamografía, ecografía, resonancia magnética y linfocentelografía adolecen del mismo de-

fecto³. Nieweg⁴, utilizando tomografía por emisión de positrones (PET) logra una buena sensibilidad y especificidad pero solo cuando las metástasis ganglionares tenían un tamaño superior a 0,8 cm, lo que limita su utilidad.

En función de lo referido, el estudio anatomopatológico de los ganglios axilares es el único método con utilidad clínica. Si bien este enfoque tiene una tasa baja de falsos negativos, produce una morbilidad importante. Se ha documentado linfedema del brazo permanente en el 7-37% de las pacientes con cáncer de mama sometidas a disección axilar. También aparecen a menudo otros efectos colaterales o complicaciones como infección de la herida, seromas, hematomas, debilidad del brazo, reducción de la amplitud de movimientos del hombro, alteraciones neurológicas (parestesias de la axila, hombro y parte alta del brazo)⁵⁻⁶. Estas secuelas son una fuente importante de distres emocional y deterioro funcional en las mujeres con cáncer de mama y encarecen significativamente el costo económico del tratamiento de la enfermedad. Esto es particularmente relevante para el 70-80% de las pacientes que no tienen metástasis en los ganglios linfáticos axilares.

La tendencia hacia una cirugía menos extensa para el tumor primario, realizándose cada vez más tratamientos ambulatorios con li-

mitación de costos, ha conducido a algunos autores a sugerir el abandono de la disección axilar en algunas pacientes con cáncer de mama invasor. Otros autores han intentado desarrollar métodos menos invasores para detectar con precisión las metástasis ganglionares. Si un procedimiento diagnóstico no invasivo o mínimamente invasivo pudiera proporcionar un estadiaje preoperatorio exacto de la axila, la disección axilar podría evitarse en las pacientes sin ganglios afectos. La biopsia del ganglio centinela se ha desarrollado con este propósito.

El ganglio centinela es el primer ganglio linfático que recibe la linfa procedente del área que contiene el tumor primario, y puede ser identificado con la inyección de un colorante y/o isótopo radioactivo.²

En 1997 Cabanas propuso extirpar selectivamente el primer ganglio linfático receptor del drenaje linfático, denominado ganglio centinela, para analizarlo y poder determinar en qué pacientes afectos de cáncer de pene se debía realizar una linfadenectomía más extensa.⁷ En 1992 Morton⁸ realizó esta técnica en el melanoma usando colorante azul, demostrando que la metástasis precoz del melanoma casi siempre se produce en el primer ganglio o ganglio centinela del área que contiene el tumor primario. En 1993 Alex⁹ y Krag¹⁰ demostraron que inyectando un radioisótopo y mediante una gammacámara era posible identificar el ganglio centinela de manera similar al uso del colorante. En 1994 Giuliano describió la aplicación de esta técnica en la estadificación axilar en el cáncer de mama.¹¹

Correspondencia:

Prof. José A García Hernández
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias
jgarherd@gobiernodecanarias.org

En el cáncer de mama, es posible que las células que se separan del tumor primario lleguen y sean retenidas por el primer ganglio que recibe la linfa desde el área mamaria afectada. Si este ganglio centinela puede identificarse de forma fiable, y si un examen cuidadoso no revela células malignas, puede asumirse que los demás ganglios axilares estarán también limpios.² La correlación entre el estado del ganglio centinela y el resto de los ganglios axilares ha sido bien estudiado por una serie de ensayos clínicos que argumentan que la biopsia del ganglio centinela podría ser el método de estudio de la axila en el cáncer de mama precoz.²⁻¹¹⁻¹²

Con el fin de validar la técnica se realizó el presente estudio.

Material y método

Se incluyeron en el estudio a las pacientes con carcinoma de mama infiltrante operable con axila negativa al examen clínico (estadio T₁, T₂, N₀, M₀). Excluimos a las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, a aquellas que habían sido sometidas previamente a biopsias, a las que habían recibido radioterapia de la mama o habían realizado tratamiento con quimioterapia primaria. Las pacientes con adenopatías axilares clínicamente demostrables fueron igualmente excluidas, así como las pacientes con carcinoma localmente avanzado, carcinoma inflamatorio y las que tenían tumores que en el examen histológico se demostró que no eran infiltrantes.

Antes del tratamiento quirúrgico, en el servicio de Medicina Nuclear, el día de la intervención se inyecta un marcador radioactivo periareolar y se obtienen imágenes gammagráficas de la mama y área axilar afectada. La piel situada inmediatamente por encima del primer ganglio que emite señal radiactiva, se marca; este ganglio es habitualmente el único detectado con la gammacámara y es el de mayor actividad cuando se detectan más de un ganglio.

Como trazador radioactivo se utilizan partículas coloidales marcadas con tecnecio-99. Es un proceso seguro, con mínima exposición a la radiación, tanto para la enferma como para el personal sa-

nitario; no requiere medidas de precaución durante el desarrollo de la técnica.

Ya en quirófano, antes de la disección axilar, la sonda gamma, en una funda estéril, se aplica sobre el área de piel marcada para localizar el ganglio o ganglios centinela. Se efectúa una incisión de 2-3 cm y se extirpa el ganglio, la señal acústica emitida por la sonda se utiliza para guiar la disección y extirpación del ganglio centinela, después de extirpado el ganglio, la carga radioactiva del mismo se confirma mediante la sonda gamma. El material extraído se etiquetó como "ganglio centinela" y luego se realizó la disección axilar, extendiendo la incisión de la biopsia del ganglio centinela interna y externamente hasta conseguir una incisión en "S", lo que permitía realizar fácilmente la disección axilar completa incluyendo el tercer nivel, que se realizó en todos los casos.

El estudio histológico del ganglio centinela y de la pieza de linfadenectomía axilar se realizó en el servicio de anatomía patológica de forma diferida. Para el estudio del tumor y de los ganglios no centinelas se llevó a cabo un estudio rutinario que incluía sección y tinción con hematoxilina-eosina. Al ganglio centinela se le realizó dos secciones en cuatro niveles cada 500 micras, una se teñía con hematoxilina-eosina y la otra con citoqueratina.

Resultados

Se han estudiado 53 pacientes con carcinoma de mama operable (T₁, T₂, N₀) programadas para realizar disección axilar, entre el 19-03-2001 al 25-09-2003. La edad media fue de 62 años con un rango entre 33 - 81 años.

El tumor se localizaba en los cuadrantes externos en 39 casos (73,58%) y en los cuadrantes internos-retroareolar en 14 (26,42%). Cuarenta y nueve casos (92,45%) fueron etiquetados de carcinomas ductales infiltrantes y cuatro casos (7,55%) de carcinomas lobulillar infiltrante. El estudio del grado de diferenciación celular mostró 15 casos (28,30%) grado 1, 15 casos (28,30%) grado 2 y 19 casos (35,85%) grado 3. El diámetro mayor del tumor fue en 5 casos

(9,43%) menor de 10 mm, en 31 casos (58,49%) entre 11-20 mm y en 17 casos (32,08%) mayor de 20mm. Presentaron invasión vascular 15 casos y no la presentaron 38 casos.

Se realizó tratamiento quirúrgico conservador en 48 casos (90,57%) y mastectomía radical modificada en 5 casos (9,43%).

Los receptores de estrógenos fueron positivos en 44 casos (83,02%) y negativos 9 casos (16,98%). Los receptores de progesterona fueron positivos en 32 casos (60,38) y negativos en 21 casos (39,62%).

La media del total de ganglios extirpados fue de 23 ganglios con un rango de 12-45. En el nivel I y II la media fue de 19 con un rango de 9-41. En el nivel III la media fue de 2 con un rango de 0-9.

El ganglio centinela se identificó en todos los casos (100%). En 15 casos el ganglio centinela fue el único ganglio metastático, mientras que en los 8 restantes hubo otros ganglios axilares positivos. Hubo un caso en que el ganglio centinela estaba libre de enfermedad y otros ganglios axilares presentaron metástasis es decir hubo un caso de falso negativo (Tabla n°1).

La sensibilidad observada en el estudio histológico de los ganglios centinelas positivos fue 96% (23 de 24); la especificidad fue de 100%; el valor predictivo positivo fue de 100% (23 de 23), y el valor predictivo negativo fue de 97% (Tabla n°2).

Discusión

La exéresis del ganglio centinela en el cáncer de mama es una técnica sencilla y efectiva. Una incisión de 2-3 cm fue suficiente para permitir su extirpación, su práctica fue facilitada por la ayuda de la sonda gamma. El método utilizado para identificar el ganglio centinela fue la inyección de un trazador radioactivo lográndose la detección en todos los casos realizados.

En el 65,2% de los casos con ganglios axilares positivos el ganglio centinela era el único ganglio afectado, este hallazgo indica que el concepto centinela es biológicamente válido, y apoya los argumentos a favor de la biopsia del ganglio centinela. En su estudio

Veronesi² encuentra que el ganglio centinela es el único ganglio afectado en un 39,5% de los casos.

El valor predictivo negativo del ganglio centinela fue del 97%, es una cifra suficientemente elevada para concluir que la disección axilar es probablemente innecesaria en pacientes en las que el ganglio centinela es negativo, cifras similares a las publicadas por otros autores en la validación de la técnica.²⁻¹¹⁻¹²

Conocer el estado del primer ganglio es un factor predictivo del estado del resto de los ganglios y, en caso de que el ganglio centinela sea negativo, evitar una linfadenectomía axilar innecesaria, y a la paciente una morbilidad importante.

Los estudios que se realizan a los ganglios centinelas de forma diferida nos permiten descubrir micrometástasis que, con anterioridad, pasaban inadvertidas con los estudios convencionales y que son útiles no sólo para estatificar correctamente los casos, sino también para explicar por qué los carcinomas que se consideraban sin afectación axilar tenían una evolución desfavorable. No obstante, el valor pronóstico de las micrometástasis se encuentra todavía en discusión.

Una de las dificultades que plantea la técnica es la de su aprendizaje. No es fácil de poner en marcha, pues requiere la colaboración interdisciplinaria de profesionales de distintas especialidades. Además se necesita un número mínimo de casos para validar la técnica, con unos resultados de localización del ganglio centinela óptimos y una tasa de falsos negativos lo más reducidos posibles.

Respecto a este punto, existe una notable referencia en la bibliografía. Así Orr determina que la curva de aprendizaje se realiza con 60-80 casos¹³. Por otra parte, Cody describe un porcentaje de localización del ganglio centinela del 86% en los cirujanos con poca experiencia en la técnica, mejorando hasta un 94% con el incremento de la ex-

Glangio Centinela	Disección Axilar		
	Positiva	Negativa	Total
Positiva	23	0	23
Negativo	1	29	30
Total	24	29	53

TABLA 1
Ganglio Centinela y Disección Axilar

Autor	Pacientes (nº)	G.I. (%)	E (%)	S (%)	VPP (%)	VPN (%)
Giulano	174	66	100	88	100	93
Veronesi	163	98	70	92	60	94
Krag	443	93	100	89	100	96
HUMIC	53	100	100	96	100	97

G.I.: ganglios centinela identificados; **E:** especificidad; **S:** sensibilidad; **VPP:** valor predictivo positivo; **VPN:** valor predictivo negativo; **HUMIC:** Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias.

TABLA 2
Valor diagnóstico del Ganglio Centinela

periencia¹⁴. El grupo del Instituto de Milán considera que la validación se realiza con 40-60 casos.¹⁵

En nuestro país, han tenido lugar dos reuniones de consenso sobre el ganglio centinela en cáncer de mama. Una de ellas tuvo lugar en Salamanca y la otra en Valencia.

En La Reunión de Consenso celebrada en Salamanca el 5 de Octubre de 2001, patrocinada por la Asociación Española de Cirujanos, la Sociedad Española de Medicina Nuclear y la Sociedad Española de Anatomía Patológica define la acreditación del grupo de trabajo en su punto 23 mediante el siguiente criterio: "Cada grupo de trabajo, antes de abandonar la linfadenectomía axilar sistemática, debe validar la técnica mediante unos resultados mayores de un 90% de localización y menores o iguales al 5% de falsos negativos, en un número de 50 casos. En casos de tutoría este número se puede rebajar a 30 casos"¹⁶.

La tendencia es a la acreditación individual de cirujanos y no a

la acreditación de equipos de cirujanos, ya que el distinto grado de cualificación de sus componentes puede comprometer la bondad de la técnica. En cualquier caso, la técnica del ganglio centinela precisa la estrecha colaboración de profesionales de distintas especialidades: Anatomía-Patológica, Ginecología, Cirugía, Medicina Nuclear, Radiología, para conseguir resultados aceptables y satisfactorios.

Conclusión

La biopsia del ganglio centinela guiada por una sonda gamma puede identificar una axila negativa con una elevada precisión, de forma que las mujeres con un ganglio centinela negativo no tienen por que ser sometidas a la disección ganglionar axilar, obviándose, por tanto, su morbilidad intra y postoperatoria.

El riesgo de falsos negativos es muy bajo y se puede reducirse aún más con la selección adecuada de los casos en que se realiza, excluyéndose los tumores multicéntricos y multifocales.

BIBLIOGRAFÍA

1. NIH consensus on the treatment of early-stage breast cancer. JAMA, 1991; 265: 391-395.
2. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, Cicco C, Geraght JG, Luini A, Cacchini A, Veronesi P: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. Lancet, 1997; 349: 1864.
3. Recht A, Houlihan MJ: Axillary Lymph nodes and breast cancer: A review. Cancer, 1995; 76: 1491-1512.
4. Nieweg OE, Kim EE, Wong WH, Broussard WF, Singletary Se, Hortobagyi GN, Tilbury RS: Positron emission tomography with fluorine 18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. Cancer, 1993; 71: 3920-3925.

5. Penzer RD, Patterson MP, Hill LR: Arm edema in patients treated conservatively for breast cancer: Relationship to patient age and axillary node dissection technique. *Int J Radiol Oncol Biol Phys*, 1986; 12: 2079-2083.
6. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Halminton CR, Taylor I, Royle GT: Assessment of arm morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer*, 1992; 66: 136-138.
7. Cabanas R: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 1977; 39: 456-466.
8. Morton DL, Wen Dr, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*, 1992; 127: 392-399.
9. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN: Gamma-probe-guided lymph node localisation in malignant melanoma. *Surg Oncol*, 1993; 2:137-143.
10. Krag DN, Weave 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.
11. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphdenectomy for breast cancer. *Ann Surg*, 1994; 220: 391-401.
12. Krag DN, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg S, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlows S, Beitsch P: The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med*, 1998; 339: 941-946.
13. Orr RK, Hoehn JL, Col NF: The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer: practical considerations. *Arch Surg*, 1999; 134:764-767.
14. Cody HS, Hill AD, Tran KN, Brennan MF, Borgen PL: Credentialing for breast lymphatic mapping: how many cases are enough?. *Ann Surg*, 1999; 229: 723-726.
15. Mariani G, Moresco L, Viale G, Villa G, Bagnasco M, Canavese G. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med*, 2001; 42: 1198-1215.
16. Ganglio centinela y cáncer de mama. Reunión nacional de consenso de Salamanca. *Rev Senología y Pat Mam*, 2002; 15(1): 49-50.