

Biopsia selectiva del ganglio centinela: presente y futuro

J. L. Madrid Rondón

Servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo. Unidad de Mama de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción

La Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) se ha convertido en el procedimiento de elección para la estadificación suficientemente sensible y específica para la detección de metástasis axilares en el cáncer de mama. Es una técnica mínimamente invasiva, y gracias a ella podemos seleccionar que pacientes son sometidas o no a linfadenectomía. Su uso generalizado y los nuevos métodos de evaluación intraoperatoria, como el OSNA, es una nueva herramienta introducida en los Servicios de Anatomía Patológica, basados en reacciones de amplificación altamente sensibles y específicas, y miden el número de copias de ARN mensajero de la citoqueratina 19, presente en el 98% de las metástasis de carcinoma de mama, están planteando nuevas consideraciones a los expertos en el tema (1).

Los estudios preliminares (senografías, ecografías, Bag) a las pacientes con cáncer de mama, nos va a permitir seleccionar a un grupo determinado de ellas, para decidir la realización del análisis intraoperatorio del GC.

Atrás quedaron aquellos años, donde las cirugías radicales eran las que imperaban, y nos fuimos haciendo cada vez menos agresivos más conservadores y de las cuadrantectomías hemos pasado a las tumorectomías, la extirpación del tumor con márgenes libres (2).

Luego el análisis intraoperatorio del GC en estas pacientes, es lo que nos va a permitir a los cirujanos la realización o no la linfadenectomía axilar, en el caso de dar el ganglio positivo. Para ello es importantísimo la aportación diagnóstica por parte del Servicio de Anatomía Patológica (3). Siendo el determinante el que se realice o no el vaciamiento axilar.

El evitar la linfadenectomía axilar, tiene un beneficio doble,

por un lado beneficiamos a las pacientes con disminución de la morbilidad asociada (linfedema, pérdida de sensibilidad y parestesias en el brazo) y por el otro beneficiamos al sistema sanitario con una disminución de la estancia hospitalaria (4).

Esta técnica se ha convertido hoy por hoy, en un estándar para el estadiaje axilar en las fases tempranas de la enfermedad. Situación cada vez más frecuente debido a las campañas de screening mamario y a una mayor concienciación por parte de las mujeres, y al gran efecto mediático que tiene dicha enfermedad.

Históricamente comienza a finales del siglo pasado, gracias a la descripción de la técnica para el melanoma, popularizada por Morton en el 1992 (5). Pronto se aplicó al cáncer de mama, basándose en la hipótesis de que el drenaje linfático de un tumor maligno llega inicialmente al ganglio centinela (Krag y Giuliano). Siendo Turner quien realizó la validación de la técnica en 103 pacientes intervenidas por Giuliano. Su conclusión fue que si el GC está libre de metástasis, la probabilidad de afectación de los ganglios no centinela (GNC) es < 0,1% por tanto, la identificación meticulosa del GC y su estudio histopatológico mediante HE y técnicas de IHQ, es un indicador fiable del estado de los ganglios axilares en las pacientes con cáncer de mama (6,7,8).

La mama es un órgano muy rico en linfáticos. Existen linfáticos de la piel y linfáticos de la propia mama. Los linfáticos de la piel son iguales a los linfáticos de la piel del resto del cuerpo. Y los linfáticos de la glándula mamaria, forman una red alrededor de los acinis y lóbulos mamarios. Sus vasos colectores discurren junto a los conductos galactóforos hasta desembocar en el plexo subareolar. Este plexo, descrito por Sappey (1885) forma un delicado casquete situado encima de la glándula mamaria y sus límites coinciden con los de la areola (el plexo periareolar). Plexo que se comunica en su periferia con los linfáticos de la piel vecina, en su cara superficial con los linfáticos de la areola y el pezón, y en su cara profunda con los linfáticos yuxtagalactofóricos. Por eso Sappey supuso que toda la linfa de la mama confluía en el plexo subareolar, y que desde allí drenaba hacia los ganglios axilares (9).

El proceso metastásico tendría lugar de la siguiente manera:

Correspondencia: Julio Luis Madrid Rondón. Unidad de Mama. Servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Av. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla

Una vez que el tumor ha alcanzado un tamaño adecuado, en torno a 2 mm de diámetro máximo, adquiere capacidad de angiogénesis, definida como la formación de neovasos a partir de vasos sanguíneos preexistentes, necesaria para el crecimiento neoplásico, progresión y desarrollo de metástasis. El cáncer de mama presenta actividad angiogénica heterogénea y los tumores más vascularizados son biológicamente los más agresivos, asociándose a una peor evolución (10).

La diseminación de células tumorales ocurre de forma diseminada y escalonada a través de los conductos linfáticos hasta llegar al primer ganglio, supuestamente el ganglio centinela, ganglio que puede estar en la axila, aunque también se puede encontrar en la cadena de la mamaria interna, o bien a nivel supraclavicular. Siguiendo los principios de la teoría de Halsted, que dictan que el flujo linfático es dinámico, ordenado y previsible y que el primer relevo ganglionar del sistema linfático sirve de filtro para la diseminación tumoral. La localización del GC dependerá de las vías de drenaje linfático que proceden del tumor, existiendo gran variabilidad en los patrones de drenaje.

Dado la gran difusión de la técnica, existen importantes variaciones metodológicas a la hora de aplicarse, lo que ha obligado a considerar la realización de estudios relacionados con diferentes aspectos de las indicaciones y detalles del método técnico. Mientras esperamos los resultados en las reuniones de expertos, tanto nacionales como internacionales, lo aconsejable para la práctica clínica, es seguir las recomendaciones de dichos expertos.

Desde la primera reunión de Consenso en Salamanca 2001, hasta la actualidad hemos sobrepasado una década de la utilización de las primeras recomendaciones, por lo que ha sido necesario nuevas reuniones con el fin de actualizar o de añadir nuevos aspectos que han ido surgiendo con el devenir de los años y de sus resultados.

Definición

La realización de la técnica de la BSGC, debe seguir un protocolo definido, para tres aspectos técnicos del procedimiento que incluye la Medicina Nuclear, la Cirugía y la Anatomía Patológica.

Se considera GC desde el punto de vista de Medicina Nuclear, al ganglio detectado en la linfogammagrafía, especialmente si están conectados a un canal linfático. Y secundario el que presenta menor captación del trazador.

Criterios

La BSGC es una técnica multidisciplinar, donde intervienen diferentes especialidades. Siempre es recomendable un diagnóstico histológico de carcinoma para plantear la BSGC. Hoy día, es el Servicio de radiodiagnóstico, quien nos realiza los estudios pertinentes de las pacientes derivadas del PDP, del Proceso o de las consultas externas. Así que cuando la paciente nos llega a la Unidad de Mama, solo tenemos que tomar la decisión del tipo de cirugía a realizar según la localización del tumor y para ello nos basamos en los criterios de inclusión dados (11).

Criterios de indicación

La BSGC es aceptable con un buen nivel de evidencia en pacientes con cáncer de mama T1 y T2 con axila negativa, clínica, ecográficamente y patológicamente.

Se acepta pero con nivel de evidencia limitado en los casos de tumores multifocales (en el mismo cuadrante).

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.

En el carcinoma de mama en el varón se podrá aplicar siguiendo las mismas indicaciones que en la mujer.

La realización de una biopsia escisional previa no contraindica la realización de la BSGC siempre que no aparezcan criterios de exclusión.

Es pacientes con axila clínica y ecográficamente negativa de inicio, es recomendable la realización de la BSGC previa al tratamiento sistémico primario con un nivel III de evidencia.

No existe evidencia para desaconsejar la BSGC en mujeres gestantes o puérperas lactantes. Y si está contraindicada la utilización de cualquier colorante vital.

Criterios de exclusión

No se recomienda en tumores T3-T4. En el Carcinoma inflamatorio. En el Ca in situ de bajo grado. En las mamoplastias de reducción. En cirugía axilar previa. Tras quimioterapia primaria. La BSGC está contraindicada en caso de afectación ganglionar

Aspecto de Medicina Nuclear

La técnica imprescindible incluye el uso de trazador isotópico como marcador del ganglio. Es aceptable utilizar la técnica mixta (trazador isotópico más colorante), sobre todo, en período de aprendizaje y en aquellos casos con dificultades de visualización en la linfogammagrafía preoperatorias. Se desaconseja la técnica con el uso exclusivo de colorante.

Nuestra Unidad sigue utilizando la técnica mixta o combinada de forma sincrónica, ambas técnicas son complementarias y realizadas de forma conjunta, ofrecen mayor eficacia aumentando la tasa de detección del GC y la sensibilidad, al disminuir el número de falsos negativos (12, 13). Ambas sustancias, penetran en los capilares linfáticos cuando son inyectadas en la vecindad de la lesión y fluyen pasivamente a los ganglios linfáticos, depositándose en el primero de la cadena linfática regional a la que drena dicho tumor, reproduciendo así el camino que seguirían las células tumorales en su diseminación.

Los trazadores isotópicos recomendables son la albúmina nanocoloide, el coloide de estaño y el sulfuro de renio, personalizando en cada paciente y citándolo en el consentimiento informado específicamente si el producto no estuviese autorizado para esta indicación clínica. La actividad total administrada oscilará entre 0,5 y 3 mCi, inyectados entre las 2 y 24 horas antes de la cirugía.

La localización anatómica de la inyección del trazador iso-

tópico será, preferiblemente intra-peritumoral. La inyección periareolar y/o subdérmica, también serían una opción de inicio. En los multifocales o multicéntricos, se considera aceptable la inyección periareolar.

Sería recomendable en las lesiones no palpables, e imprescindible en la técnica de SNOLL (sentinel node and occult lesion localization), tratar de realizar la inyección intra-peritumoral del trazador de forma asistida por métodos de imagen (ecografía o estereotaxia). En los casos de lesiones no palpables sin posibilidad de asistencia con métodos de imagen, lesiones ya extirpadas o lesiones cercanas anatómicamente a la región axilar, sería posible y recomendable la inyección periareolar del trazador.

Es imprescindible la realización preoperatoria de una linfogammagrafía en el periodo postinyección del trazador isotópico, con la finalidad de confirmar la migración y evidenciar drenajes extraaxilares. Se debe realizar lo más cerca posible al momento de la intervención. En caso de no migración y no visualizar el drenaje, se recomienda la reinyección del trazador, el mismo día, con cualquiera de las técnicas citadas a tal efecto. Si se dispone de equipos de SPEC-CT, se aconseja el uso de imágenes fusionadas, en los casos que no se detecte el GC con la linfogammagrafía convencional, y en los casos de drenaje extraxilares.

Aunque no es imprescindible para la realización de la técnica, es muy recomendable la asistencia en el quirófano de un médico nuclear con experiencia, y a ser posible, específicamente aquel que se haya encargado de la inyección del radio-trazador y la obtención de las imágenes gammagráfica. Todo esto depende de la disponibilidad de la Unidad Quirúrgica y del S. de Medicina Nuclear.

Aspectos técnicos quirúrgicos

Una vez en el quirófano, con la paciente anestesiada y antes de colocar los campos quirúrgicos inyectamos el colorante de forma periareolar, en sus cuatro puntos cardinales. En los casos en que el tumor haya sido extirpado, se inyectó el colorante por encima de la cicatriz de tumorectomía cercano al lecho de la escisión.

En un principio comenzamos utilizando 2 ml de azul de Isosulfán (Lymphazurín), que es un colorante vital isómero del azul Patente V. Seguido de un masaje alrededor de 5 minutos. Posteriormente el colorante que utilizamos es el azul de metileno, mucho más económico que el anterior.

En primer lugar medimos la actividad en el punto de inyección del isótopo posteriormente se localiza con la sonda el punto de mayor actividad en el área ganglionar, correspondiente al GC. Utilizamos la sonda detectora de radiación gamma tipo Europrobe y/o Navigator.

La mayoría de las ocasiones y por ser más operativos en el quirófano, iniciamos la localización del ganglio axilar con una incisión en el área marcada, aunque en ocasiones la secuencia temporal es indiferente, aunque individualizamos cada caso y dependerá de la localización del tumor en la mama. Para posteriormente disecar la grasa axilar, ayudado por la sonda y por la tinción de azul del ganglio. Posteriormente se procede a la

medición de las cuentas ex vivo del GC, siempre se extirparán aquellos que tengan actividad un máximo de 3 ganglios.

La intervención de BSGC puede realizarse mediante anestesia general o bien bajo anestesia local o locorreogional con sedación, como gesto quirúrgico independiente o de forma simultánea al tratamiento del tumor. Se recomienda concluir la intervención de la BSGC con una exploración digital de la axila para descartar la existencia de adenopatías sospechosas palpables susceptibles de ser biopsiadas.

Posteriormente realizamos la extirpación del tumor con márgenes libres, la pieza la mandamos siempre a intraoperatoria, para que el patólogo nos mida el tamaño del tumor y la distancia al borde más cercano. Posteriormente realizamos la remodelación mamaria con técnicas oncoplasticas.

La detección gammagráfica del ganglio centinela en el caso de que drene a la cadena mamaria interna, la realizamos siempre que técnicamente sea factible.

Ante la no migración del trazador a la axila, y sólo hacia la mamaria interna, se puede realizar la inyección con colorante, recomendando seguir la misma metodología de la inyección del isótopo; también es posible la realización de reinyección de trazador isotópico o el seguimiento clínico y con técnicas de imagen.

Es obligatoria la obtención de un consentimiento informado específico para el procedimiento en todos los casos

Aspectos relacionados con el procesamiento y análisis de la pieza quirúrgica.

Es aconsejable el análisis intraoperatorio del o los ganglios identificados como centinelas con la intención de aumentar la eficiencia de la técnica, realizando la linfadenectomía axilar en caso de ganglio axilar afecto y evitando, de esta forma, reintervenciones.

Quedan excluidos de lo anterior a los ganglios biopsiados de la cadena mamaria interna y, por tanto, la biopsia intraoperatoria del ganglio de la mamaria interna no es necesaria porque no entraña ningún gesto quirúrgico adicional.

Las técnicas más aconsejables para analizar de forma intraoperatoria el o los GC son mediante cortes por congelación, citología por raspado o impronta citológica.

La inmunohistoquímica (IHQ) intraoperatoria es una técnica óptima pero no accesible o disponible en todos los centros. Esta nueva herramienta, es usada cada vez más, y está basada en reacciones de amplificación del ARN mensajero de la citoqueratina 19. Por eso es recomendable la realización del estudio de la citoqueratina 19 (CK19) por inmunohistoquímica a la Bag previa realizada al tumor, y siempre antes de realizar la BSGC.

En los casos que el tumor no exprese CK19, no se estudiarán por este método, y se estudiarán los GC intraoperatoriamente mediante cortes por congelación. El procesamiento intraoperatorio de la muestra implica realizar secciones a distintos niveles que permitan detectar metástasis de más de 2 mm.

En el análisis definitivo, postoperatorio, de las muestras se debe completar el estudio del GC mediante secciones, al menos cada 200 micras, realizando inmunohistoquímica si la

técnica de hematoxilina-eosina (HE) es negativa para detectar enfermedad.

Se define como ganglio positivo o afectado aquel que presenta células de características histopatológicas o inmunohistoquímicas de malignidad, matizando como:

Metástasis: tamaño de más de 2 mm.

Micrometástasis: tamaño de entre 0,2 a 2 mm.

Células tumorales aisladas: tamaño de 0,2 mm o menos.

Pero desde hace unos años, muchos hospitales están utilizando la técnica OSNA, en el análisis intraoperatorio del ganglio centinela. Es la detección de células tumorales en el ganglio centinela, para ello se basa en una RT-LAMP (reverse transcripción loop-mediated isothermal amplification), que consiste en una transcripción reversa del ácido ribonucleico mensajero (mRNA) de la citoqueratina 19 (CK-19). Y se considera como:

Macrometástasis, cuando se cuantifica un número de copias igual o mayor de 5000.

Micrometástasis, cuando el número de copias oscila entre las 250 y las 5000.

Células tumorales aisladas, cuando el número de copias están por debajo de las 250.

Conducta a seguir.

La confirmación de una metástasis en el GC axilar implica hasta ahora, la realización de la linfadenectomía reglada axilar. Seguida de la terapia adyuvantes posterior.

El problema se nos plantea en el caso de la micrometástasis (pN1mi) y hasta ahora seguimos completándola con la linfadenectomía. Así lo recomienda la ASCO 2010.

El ensayo AMAROS demuestran que la RT puede ser igual de efectiva que la LA en el control loco/regional de la enfermedad. Pero nos plantea las dudas en el caso que el estudio se realice con el método OSNA, y sobre todo cuando el número de copias, está más cercana a la CTA, que de la macrometástasis.

Para conocer el potencial biológico de las metástasis de pequeño volumen, es imprescindible realizar estudios prospectivos que comparen la evolución de grupos de pacientes clínicamente homogéneos y con el mismo diagnóstico en el GC y no conocemos en la actualidad ningún estudio que compare pacientes con diagnóstico estandarizado y por tanto comparable, del GC.

Estudios recientes, sin embargo, apoyan la opción de omitir la linfadenectomía axilar en pacientes con carcinoma pT1-T2, GC positivo, resultado del Ensayo Zoonid del ACOSOG (14). Curiosamente y a pesar de la inexistencia de evidencia científica y de las recomendaciones de las guías clínicas, la idea de que no es necesario tratar la axila de pacientes con carcinoma de mama se ha extendido rápidamente por la comunidad científica.

Actualmente, por tanto, no existe la evidencia necesaria para omitir la linfadenectomía axilar en pacientes con metástasis en el GC, en ausencia de otro tipo de tratamiento. Y que no todas las micrometástasis son iguales y que, a pesar de que la micrometástasis puede corresponder a un volumen limitado de tumor, puede estar constituida por una población hetero-

génea de células con distinto significado pronóstico y susceptible de distintos tratamientos. Posiblemente, la respuesta no sea linfadenectomía si, o linfadenectomía no, sino, que ira encaminada a individualizar cada caso teniendo en cuenta la presencia o no de los factores de riesgo para afectación axilar, como son las características clínicopatológicas del tumor (tamaño tumoral, invasión vasculolinfática, sobreexpresión de Her2, ausencia de receptores hormonales...)

La literatura científica demuestra que existe un grupo de enfermas con afectación del GC que no se beneficiarán de una LA porque el control locoregional de la enfermedad quedará garantizado por los tratamientos adyuvantes. En el conocimiento actual, este grupo se centra en tumores T1-T2 con una afectación limitada del GC (micrometástasis o 1-2 GC afectados sin invasión extracapsular) y que reciben radioterapia mamaria tras una cirugía conservadora. Existen pruebas de que los subtipos triple negativo y HER2(+) presentan un riesgo mayor de recurrencia regional y por ello es preciso valorar individualmente en estos casos la omisión de la LA tras un GC afectado (15).

Desde hace unos años se ha popularizado la utilización de nomogramas para el cálculo de probabilidad en la afectación de ganglios no centinelas ante ganglio centinela positivo. De los nomogramas más utilizados con mayor frecuencia son: los del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, el de la Universidad de Stanford (Estados Unidos), el del Hospital Tenon (Francia) y el de la Universidad de Cambridge (Reino Unido). Los tres últimos son más sencillos que el del Memorial, pues usan sólo tres variables frente a las ocho de aquel.

Bibliografía

- Berbet L. Ganglio centinela en cáncer de mama: ¿Una historia que sigue? *Rev senología y Patol Mam* 2010; 23(3): 83-84.
- Veronesi U, Voterrani F, Luini A, Saccozzi R, Del Vecchio M, Zucali R, et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26(6): 671-3.
- Dabbs DJ, Fung M, Johnson R. Intraoperative cytologic examination of breast sentinel lymph nodes: test utility and patient impact. *Breast J* 2004; 10(3): 190-4.
- Hernández Aragón M, Vicente I, Colmenarejo F, Rodrigo C, Ríos M J, Valero M I, Gimeno E. Eficacia del estudio citológico intraoperatorio para la biopsia selectiva de ganglio centinela en Cáncer de Mama. *Rev senología y Patol Mam* 2010; 23: 85-90.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for the early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392-399.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.*1994;220:391-401.
- Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Onc.* 1993;2:335-340.
- Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast cancer. *Ann Surg* 1997; 226 (3): 271-278.
- Grant RN, Tabah EJ, Adair FE. The surgical significance of the subareolar lymph plexus in cancer of the breast. *Surgery* 1953; 33: 71-73.
- Fridman V, Humblet C, Bonjean K, Boniver J. Assessment of tumour angiogenesis in invasive breast carcinomas: absence of

- correlation with prognosis and pathological factors. *Virchows Arch* 2000; 437: 611-617
11. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Cano R, Cordero J M, Giménez J, Torró J, Tresserra F, Aranda I, Vallejo V, Iglesias E, Vázquez C, Navaro B. Actualización sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev senología y Patol Mam* 2010; 23(5): 201-208.
 12. Miltenburg DM, Miller CH, Karamlou TB, Brunardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84 (2): 138-142.
 13. Cody III HS, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, et al. Complementary of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8(1): 13-19.
 14. Giuliano AE, Hunt KK, Ballmam KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305(6):569-75.
 15. Acea B, et al. Propuesta de una nueva estrategia terapéutica multidisciplinar en la mujer con cáncer de mama y afectación del ganglio centinela. *Cir Esp*. 2011.