

Ganglio centinela en carcinoma de mama: situación actual. Criterios de actuación en el Hospital de Navarra

The sentinel lymph node in breast carcinoma: present situation. Criteria for action in the Hospital of Navarra

F. Vicente*, M.C. Miranda*, J.M. Martínez-Peñuela**, M.E. Martínez***, J.M. Lera*

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

La extirpación de los ganglios axilares en pacientes con carcinoma infiltrante de mama es un gesto quirúrgico universalmente aceptado, dado que se considera que los ganglios linfáticos de la axila, constituyen un escalón en la progresión de la enfermedad. La linfadenectomía, además de la extirpación de toda la masa tumoral, representa asimismo una maniobra de estadificación de la misma¹. Numerosos estudios sobre la linfadenectomía axilar, han puesto de manifiesto la relación directa entre la afectación ganglionar y el tamaño del tumor mamario². Por otra parte, la supervivencia a los 5 años disminuye, en razón de la afectación ganglionar axilar, entre un 28-40%^{3,4} y el pronóstico de la enfermedad, se empobrece en relación con el número de ganglios afectados¹.

El papel que juega la linfadenectomía axilar sigue siendo controvertido. Generalmente se recomienda su realización en todos los tumores infiltrantes de mama, con el fin de garantizar el control local de la enfermedad, y permitir un correcto estadiaje (TNM), decisivo a la hora de planear tratamientos complementarios que mejo-

ren la supervivencia de las pacientes^{1,5-7}. Hoy día la finalidad de la linfadenectomía tiene tres objetivos fundamentales como son aportar información pronóstica, proveer datos para la decisión acerca del tratamiento complementario y permitir el control local de la enfermedad en la axila⁸.

Es conocida la relación entre el tamaño tumoral y la afectación metastásica de la axila, de esta manera el índice de afectación ganglionar en tumores de menos de 1 cm se sitúa entre 10-20% y supera el 60% cuando la lesión es mayor de 5 cms^{2,9}.

Por otro lado, la linfadenectomía axilar es un gesto quirúrgico no exento de morbilidad: linfedema, neuropatía, problemas locales de la herida, etc.^{8,10} La frecuencia de aparición de estas complicaciones, está relacionada con la extensión de la linfadenectomía y los tratamientos complementarios (radioterapia), motivo por el que han surgido diferentes posturas con respecto a la extensión de la misma. Basados en la escasa incidencia de metástasis ganglionares en pacientes con tumores de pequeño tamaño (T1p)¹¹⁻¹⁴ y teniendo en cuenta la morbilidad de la linfadenectomía, se cuestiona si, en tumores pequeños con axila clí-

ANALES Sis San Navarra 2001; 24 (3): 363-366.

* Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital de Navarra.

** Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra.

*** Servicio de Medicina Nuclear. Hospital de Navarra.

Aceptado para su publicación el 21 de mayo de 2001.

Correspondencia

Francisco Vicente García
Servicio de Cirugía General y Digestiva
Hospital de Navarra
Irunlarrea, 4
C/ Irunlarrea, 3
31008 Pamplona

nicamente libre, es necesaria la linfadenectomía tal y como hasta la actualidad se viene realizando, naturalmente exceptuadas las pacientes con carcinoma "in situ", en las que, dado el carácter no invasor de la lesión, se acepta que no es necesaria.

Con la introducción del estudio del ganglio centinela para valoración del estado axilar en el cáncer de mama, son múltiples los trabajos que abogan por realizar esta exploración antes de efectuar la linfadenectomía axilar reglada en tumores mamarios que reúnan determinadas características clínicas¹⁵⁻¹⁸.

Se define como "Ganglio Centinela" el primer ganglio linfático regional que recibe la linfa de la zona donde asienta el tumor primario. Con el fin de aumentar la precisión en la localización de este ganglio, se comenzó a utilizar métodos de tinción mediante colorantes que se eliminan por vía linfática. Morton y col^{19,20} fueron los primeros en utilizar esta técnica para el estudio de la diseminación linfática en pacientes con melanoma. Con posterioridad, Alex y Krag²¹ introdujeron la localización del ganglio centinela inoculando radioisótopos, inmediatamente antes de la intervención, en las proximidades del tumor y utilizando, intraoperatoriamente, una sonda de detección de rayos gamma.

Los resultados obtenidos con esta técnica y la posibilidad de evitar la morbilidad asociada a linfadenectomía en pacientes con carcinoma mamario, constituyeron el motor del estudio sobre la linfadenectomía axilar limitada, en pacientes con carcinoma de mama y axila clínicamente negativa.

En 1993 Krag y col²² presentaron el primer estudio del ganglio centinela axilar, utilizando radiocoloides. Posteriormente Giuliano y col²³ publican sus resultados utilizando colorantes, y en 1996 Albertini y col²⁴ comunican el primer trabajo de linfadenectomía axilar combinando los dos métodos de localización, consiguiendo de esta forma una mejoría de los resultados²⁴⁻²⁶.

Uno de los temas que preocupa en la utilización de esta técnica es la existencia de falsos negativos, cuya cifra oscila entre un 0% y un 12,5%^{24,26,28} de los pacientes con afectación axilar comprobada. Si consideramos el total de los casos estudiados, el

índice de concordancia entre estado axilar y ganglio centinela se sitúa en torno al 97%^{27,29}.

Otro aspecto que puede ser motivo de controversia es el procesamiento histopatológico del ganglio: ¿estudio con cortes por congelación?, ¿tinción con hematoxilina-eosina sólo?, ¿técnicas de inmunohistoquímica para detectar micrometástasis?, ¿determinación de otros marcadores de metástasis?

La opinión mas generalizada es que el estudio por congelación, no es adecuado para una correcta valoración del estado ganglionar, debido al alto índice de falsos negativos que pueden aparecer^{24,27,30,31}. Por otro lado, el estudio convencional con hematoxilina-eosina, puede obviar la presencia de micrometástasis, por lo que existe una tendencia a la utilización de técnicas asociadas de inmunohistoquímica para detección de las mismas^{26,32,33}. En los últimos años se han publicado algunos trabajos en los que se intentan determinar marcadores de metástasis ocultas mediante técnicas de RT-PCR aunque su utilidad está todavía por determinar^{34,35}.

En los trabajos publicados que cuentan con mayor número de casos estudiados, se ha manifestado la influencia de la curva de aprendizaje en la correcta identificación del ganglio centinela, recomendando la realización de linfadenectomía axilar reglada a continuación de la obtención del ganglio/os, hasta la optimización del procedimiento^{11,17,32,36,37}.

CRITERIOS DE ACTUACIÓN EN EL HOSPITAL DE NAVARRA

Revisando de forma retrospectiva las pacientes intervenidas en el Hospital de Navarra desde el inicio de la Campaña Institucional de Detección Precoz de Cáncer de Mama, hemos podido detectar 348 casos en los que, teóricamente, se podría haber evitado la linfadenectomía axilar si hubiésemos efectuado el estudio del ganglio centinela. Guiados por esta inquietud, en junio de 2000 iniciamos el programa de detección de ganglio centinela en el Hospital de Navarra con los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión

Pacientes sin límite de edad.

Diagnóstico establecido de carcinoma mamario mediante biopsia con aguja.

Tamaño tumoral igual o inferior a 2 cms (T1).

Pacientes con axila clínicamente libre.

Obtención del consentimiento de la paciente.

Criterios de exclusión

Pacientes con lesiones mamarias multicéntricas.

Ganglios axilares o supraclaviculares palpables.

Pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante.

Pacientes con intervenciones previas sobre la mama que tengan cicatrices entre la lesión y la zona de drenaje linfático.

Pacientes embarazadas (se desconoce el efecto que el radioisótopo y el colorante pueden producir sobre el embrión).

Falta de consentimiento por parte del paciente.

Sistema de marcado ganglionar

El marcado isotópico ganglionar se efectúa con sulfuro de renio coloidal-tecnecio 99 metaestable (^{99m}Tc). El marcado con colorante biológico se realiza con azul isosulfan. La localización del ganglio/s centinela/s se realiza mediante la visualización de los conductos y ganglio/os linfáticos coloreados y con la utilización de una sonda de detección de radiaciones gamma (Navigator-Auto Suture España, S.A.). El estudio anatomopatológico se efectúa de forma diferida para poder efectuar estudio reglado con hematoxilina-eosina y determinación inmunohistoquímica de citoqueratinas con objeto de descartar micrometástasis en aquellos casos en los que el estudio convencional sea negativo, siguiendo el esquema descrito por Turner y col³⁰.

Durante la intervención quirúrgica todos los ganglios que presentan actividad isotópica o están coloreados, se extirpan y recogen en recipientes separados para su ulterior estudio individualizado.

En la primera fase (validación de la técnica), a todas las pacientes sometidas a identificación del ganglio centinela se les practica, a continuación, una linfadenectomía axilar reglada de los niveles I y II, tal y como se recomienda en los centros con mayor experiencia.

En el momento actual estamos cubriendo el número de casos de la considerada curva de aprendizaje.

El análisis estadístico de los datos, nos permitirá, si los resultados son los esperados, instaurar la linfadenectomía limitada al ganglio centinela, como técnica estándar en nuestro centro, para los casos que reúnan las características de selección determinadas y quizás podamos ampliar la utilización de esta técnica a tumores de mayor tamaño con características anatomopatológicas de bajo riesgo de afectación axilar.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABAD JM, BESORA P, FERNANDEZ SALLEN E. Control de calidad en linfadenectomía axilar en el cancer de mama. *Rev Senol Patol Mam* 1998; 11: 148-152.
2. SEIDMAN JD, SCHNAPER LA, AISNER SC. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1995; 75: 65-71.
3. BONADONNA G. Karnofsky Memorial Lecture: conceptual and practical advances in the management of breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1380-1397.
4. HAAGENSEN C. Treatment of curable carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977; 2: 975-980.
5. Consensus Conference. Adjuvant chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 1985; 254: 3461-3463.
6. COPELAND EM-III. Is axillary dissection necessary for T1 carcinoma of the breast? *J Am Coll Surg* 1997; 184: 397-398.
7. TORNER GRACIA J, FERNÁNDEZ ALONSO A. Linfadenectomía axilar en el cancer de mama. Pasado, presente y futuro. *Rev Senol Patol Mam* 1994; 7: 169-180.
8. HANSEN N, MORROW M. Current status of axillary node dissection. In: Singletary SE, ed. *Breast Cancer*. New York: Springer - Verlag, 1999: 155-170. (Pollock RE, ed. M.D. Anderson solid tumor oncology series).
9. MCGREEN JM, YOUMANS R, CLINGAN F, MALNAR K, BELLEFEUILLE C, BERRY B. The value of axillary dissection in T1 a breast cancer. *Am J Surgery* 1996; 172: 501-504.

10. SIERRA GARCÍA A. Complicaciones de la cirugía de la mama. *Cirugía Española* 2001; 69: 211-216.
11. KRAG D, WEAVER D, ASHIKAGA T, MOFFAT F, KLIMBERG VS, SHRIVER C et al. The sentinel node in breast cancer, a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-946.
12. SILVERSTEIN M, GIERSON E, WAISMAN J, SENOFSKY G, COLBURN W, GAMAGAMI P. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: is it indicated? *Cancer* 1994; 73: 664-667.
13. CADY B. Is axillary lymph node dissection necessary in routine management of breast cancer? No Important. *Adv Oncol*. 1996: 251-265.
14. HAFFTY BG, WARD B, PATHARE P. Reappraisal of the role of axillary lymph node dissection in conservative treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 691-700.
15. GIULIANO AE, JONES RC, BRENNAN M, STATMAN RR. Sentinel lymphadenectomy and breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-2350.
16. COX CE, PENDAS S, COX JM, JOSEPH E, SHONS AR, YEATMAN T et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 645-653.
17. CODY HSI, HILL ADK, TRAN KN. Credentialing for breast lymphatic mapping. How many cases are enough? *Ann Surg* 1999; 229: 723-728.
18. 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.
19. 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.
20. MORTON D, WEN D, COCHRAN A. Management of early stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy: an alternative to routine elective lymphadenectomy or "watch and wait". *Surg Oncol Clin N Am* 1992; 1: 247-259.
21. ALEX JC, KRAG DN. Gamma probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993; 2: 137-144.
22. KRAG D, 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: 335-340.
23. GIULIANO AE, KIRGAN DM, GUENTHER JM, MORTON DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
24. ALBERTINI JJ, LYMAN GH, COX C, YEATMAN T, BALDUCCI L, KU N et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-1822.
25. KLIMBERG VS, RUBIO IT, HENRY R, COWAN C, COLVERT M, KOROURIAN S. Subareolar versus peritumoral injection for location of sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999; 229: 860-865.
26. HILL AD, TRAN KN, AKHURST T, YEUNG H, YEH SD, ROSEN PP et al. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999; 229: 528-535.
27. TSANG WY. Sentinel lymph node biopsy: not the state of art in the management of breast cancer yet. *Adv Anat Pathol* 1999; 6: 92-96.
28. RULL M, FRAILE M, JULIAN FJ et al. Resultados de la biopsia del ganglio centinela en 100 pacientes con cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mam* 2000; 13: 16-22.
29. VIALE G, BOSARI S, MAZZAROL G, GALIMBERTI V, LUINI A, VERONESI P et al. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer* 1999; 85: 2433-2438.
30. TURNER RR, OLLILA DW, STERN S, GIULIANO AE. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 263-267.
31. WEAVER DL. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: creating controversy and defining new standards. *Adv Anat Pathol* 2001; 8: 65-73.
32. WEAVER DL. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Creating Controversy and Defining New Standards. *Adv Anat Pathol* 2000; 8: 65-73.
33. CZERNIECKI BJ, SCHEFF AM, CALLANS LS, SPITZ FR, BEDROSIAN I, CONANT EF et al. Immunohistochemistry with pancyokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1098-1103.
34. LOCKETT MA, METCALF JS, BARON PL, O'BRIEN PH, ELLIOT BM, ROBISON JG et al. Efficacy of reverse transcriptase-polymerase chain reaction screening for micrometastatic disease in axillary lymph nodes of cancer patients. *Am Surg* 1998; 64: 539-543.
35. BOSTICK PJ, HUYNH KT, SARANTOU T, TURNER RR, QI K, GIULIANO AE et al. Detection of metastases in sentinel lymph nodes of breast cancer patients by multiple-marker RT-PCR. *Int J Cancer* 1998; 79: 645-651.
36. ORR RK, HOEHN JL, COL NF. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer. Practical considerations. *Arch Surg* 1999; 134: 764-767.
37. GUENTHER JM. Axillary dissection after unsuccessful sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am Surg* 1999; 65: 991-994.