

Técnica del ganglio centinela en la cirugía del cáncer de mama en un hospital sin servicio de medicina nuclear

Pere Culell^a, Lluís Solernou^a, Manel Fraile^b, Jordi Tarazona^a, Ana Miguel^a y Victoria Villa^a

^aUnidad de Patología Mamaria. Fundació ALTHAIA-Xarxa Assistencial de Manresa. Manresa. Barcelona. España.

^bServicio de Medicina Nuclear. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Resumen

Introducción. El conocimiento del estado ganglionar es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama. La técnica del ganglio centinela, desarrollada inicialmente para evitar vaciamientos innecesarios en los melanomas, ha demostrado su capacidad para predecir el estado axilar en el cáncer de mama. La dificultad en aplicar la técnica en hospitales sin servicio de medicina nuclear ha estimulado la existencia de equipos itinerantes que han permitido aplicarla en dichos hospitales.

Objetivo. Comprobar la aplicabilidad de la técnica del ganglio centinela en nuestro hospital que carece de servicio de medicina nuclear.

Pacientes y método. Coincidiendo con la validación de la técnica del ganglio centinela en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona (Barcelona) en noviembre de 1999, se empezó a aplicarla en el Centre Hospitalari de Manresa (Barcelona) bajo su tutela. En 2002, se generalizó su uso en todos los hospitales de ALTHAIA-Xarxa Assistencial de Manresa. De noviembre de 1999 a junio de 2005, se estudió el ganglio centinela de un total de 163 pacientes.

Resultados. En el 97,55% de las 163 pacientes, la técnica se realizó con éxito. En un 98% de los casos, el ganglio centinela se encontró en la axila. En un 10,7% de los casos, había ganglio centinela en la cadena de la mamaria interna. El 26% de las axilas tenían metástasis de más de 2 mm y el 16% tenía micrometástasis. Se pudo ahorrar el vaciamiento axilar a 105 pacientes.

Conclusiones. La técnica del ganglio centinela se puede practicar en un hospital que no disponga de servicio

de medicina nuclear, mejora y simplifica la técnica quirúrgica y reduce la estancia hospitalaria y las secuelas.

Palabras clave: Cáncer de mama. Ganglio centinela. Medicina nuclear

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY TECHNIQUE IN BREAST CANCER SURGERY IN A HOSPITAL WITHOUT A NUCLEAR MEDICAL SERVICE

Introduction. Knowledge of lymph node stage is the most important prognostic factor in breast cancer. The sentinel lymph node biopsy technique (SLNBT), initially developed to avoid unnecessary dissection in melanoma, has been shown to be able to predict the axillary stage of breast cancer. The difficulty of applying the SLNBT in hospitals without a nuclear medicine service has led to the existence of external teams that allow these hospitals to apply the technique.

Objective. To test the application of the SLNBT in our hospital which has no nuclear medicine service.

Patients and methods. Coinciding with the validation of the SLNBT in the Germans Trias i Pujol Hospital in Badalona in November 1999, and with their help, the Centre Hospitalari de Manresa began to apply this technique. In 2002, the technique was used in all the hospitals of the ALTHAIA-Xarxa Assistencial de Manresa. From November 1999 to June 2005, the technique was applied in 163 patients.

Results. Of the 163 patients, the technical success rate was 97.55%. In 98% of the patients, the sentinel lymph node was found in the axilla. In 10.7% of the patients, the node was found in the internal mammary basin. Twenty-six percent of the axillas had metastases of over 2 mm, and 16% had micrometastases. One hundred and five patients were spared axillary dissection.

Conclusions. The SLNBT can be performed in a hospital without a nuclear medicine service. This technique improves and simplifies the surgical technique and reduces length of hospital stay and morbidity.

Key words: Breast cancer. Sentinel lymph node. Nuclear medicine.

Este trabajo ha recibido el IX Premi del Bages de Ciències Mèdiques Año 2005, otorgado por la Filial del Bages de la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears y la delegación del Bages del Col·legi Oficial de Metges de Barcelona.

Correspondencia: Dr. P. Culell i Oliveras.
Oficina Tècnica de Cribatge. ALTHAIA-Xarxa Assistencial de Manresa. Hospital de Sant Joan de Déu.
Dr. Joan Soler, s/n. 08240 Manresa. Barcelona. España.
Correo electrónico: 12678pco@comb.es

Manuscrito recibido el 24-4-2006 y aceptado el 20-7-2006.

Introducción

El cáncer de mama es un importante problema de salud, con una prevalencia estimada de 53.000 casos en Cataluña. A pesar de los continuos avances en las técnicas diagnósticas por imagen y el reciente desarrollo de la biología molecular, la afección ganglionar detectada mediante la linfadenectomía axilar sigue siendo el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama¹. La presencia de ganglios axilares positivos es el único factor pronóstico importante relacionado con la recurrencia y la supervivencia y constituye la base para importantes decisiones terapéuticas. Gracias a la práctica generalizada de mamografías, el diagnóstico del cáncer de mama es cada vez más precoz y el número de axilas negativas extirpadas va en aumento.

El linfedema postoperatorio es una de las secuelas más graves y que más afectan a la calidad de vida relacionada con la salud de las mujeres operadas de cáncer de mama. Otros problemas en el brazo, secundarios al vaciamiento axilar, son el entumecimiento, el dolor, la rigidez, la limitación de movimientos y la debilidad². La frecuencia de síntomas secundarios al vaciamiento axilar varía entre el 69 y el 75%^{3,4}.

Varios trabajos han demostrado que el ganglio centinela predice el estado axilar, ya que es el primer ganglio donde metastatiza el tumor⁵⁻¹¹. Esta predicción sería mejor incluso que el vaciamiento axilar¹² y con menos morbilidad⁷. Cabanas¹³, en 1977, acuñó el nombre al denominar centinela al primer ganglio que drenaba un carcinoma de pene.

En la reciente *Oncoguía sobre el Cáncer de Mama* (OncoGuía de Mama. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya; 2003 [OG04/2003]), se afirma que no hay dudas de su valor en la determinación de la enfermedad regional (estadificación), y se admite la difusión de la técnica mediante equipos itinerantes o distribuyendo el territorio en áreas de influencia que permitan realizar la técnica en hospitales sin servicio de medicina nuclear.

Pacientes y método

Coincidiendo con la validación de la técnica del ganglio centinela en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona (Barcelona), en noviembre de 1999^{10,14} se inició la técnica en el Centre Hospitalari de Manresa, bajo su tutela. En 2002 se generalizó la técnica a todos los hospitales de ALTHAIA-Xarxa Assistencial de Manresa. En la tabla 1 podemos ver los hospitales que forman parte de nuestro grupo coope-

rativo y el porcentaje de pacientes aportados por cada hospital en las primeras mil pacientes estudiadas. En el presente trabajo, exponemos nuestra experiencia en las 163 pacientes tratadas de noviembre de 1999 a junio de 2005 en ALTHAIA-Xarxa Assistencial de Manresa.

De acuerdo con varias mesas de consenso, la técnica del ganglio centinela está indicada en los cánceres de mama primarios y tributarios de tratamiento inicialmente quirúrgico, diagnosticados por citología o microbiopsia, y hasta 30 mm de diámetro. Hay que descartar previamente la posibilidad de presentar adenopatías axilares afectadas y/o bloqueo del drenaje linfático mediante exploración física y la práctica de una ecografía axilar. En caso de sospecha de afección ganglionar, se practica citología por punción con aguja fina del ganglio sospechoso. La indicación en casos de tumores in situ está en discusión. Sin embargo, es muy útil en pacientes con gran probabilidad de presentar infiltración, como los tumores in situ extensos, de alto grado, con telorrea asociada o palpables, y también cuando sea necesario practicar una mastectomía¹⁵.

Los criterios de exclusión son cirugía o radioterapia previas, la multicentricidad, el embarazo, la lactancia y la negativa de la paciente. Es necesario el consentimiento informado específico para esta técnica, explicando bien a la paciente el riesgo/beneficio y la posibilidad de falsos negativos^{16,17}.

El día anterior a la intervención, la paciente se desplaza al Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona. Se inyecta el trazador intratumoral (0,3 ml) con un refuerzo cutáneo (0,1 ml), con una dosis total de 4 mCi o estaño precoloidal. El trazador utilizado es coloide de albúmina humana marcados con ⁹⁹Tc-mibi. La inyección se guía por ecografía o por estereotaxia. La utilización de colorantes no nos ha aportado ninguna ventaja añadida.

Se practica una linfogammagrafía preoperatoria entre 2 y 4 h después de la inyección, para detectar los drenajes del tumor dentro y fuera de la axila, y se marca la situación de los ganglios en la piel de la paciente.

Al día siguiente, con la asistencia de un especialista en medicina nuclear en el quirófano de Manresa, se practica la exéresis radioguiada del ganglio o ganglios centinelas (media, 1,3; mediana, 1) con una sonda gamma portátil (fig. 1) (Navigator, USSC, Estados Unidos).

La intervención se realiza entre 18 y 22 h después de practicada la inyección. Las incisiones pueden ser pequeñas y la disección ha de ser efectuada cuidadosamente para evitar lesionar las estructuras vasculares o nerviosas. Al rastrear, se considera indicativa de ganglio centinela una relación de cuentas de 10:1, como mínimo, respecto al tejido vecino (fondo). Generalmente, no dejamos drenajes en las heridas.

Se estudia mediante citología peroperatoria los ganglios axilares (fig. 2), según protocolo previamente descrito¹⁸.

En caso de citología positiva, se continúa la intervención con el vaciamiento axilar. De esta manera se intenta evitar el mayor número de reintervenciones posible. Si hay ganglio centinela en la cadena de la mamaria interna, el estudio patológico de este ganglio se difiere, ya que su afección no hace variar el tratamiento quirúrgico.

El uso de la sonda intraoperatoria también es útil en la práctica de la tumorectomía mamaria para tratar de evitar los márgenes demasiado próximos y para la localización radioguiada de lesiones no palpables (el

TABLA 1. Primeras 1.000 pacientes, por hospitales

	Pacientes n (%)
Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona)	584 (58,4)
Hospital de Mataró	173 (17,3)
ALTHAIA-Xarxa Assistencial de Manresa	148 (14,8)
Hospital Municipal (Badalona)	41 (4,1)
Hospital Esperit Sant (Santa Coloma de Gramenet)	28 (2,8)
Hospital de Calella	26 (2,6)



Fig. 1. Identificación de un ganglio centinela axilar mediante la sonda gamma portátil.

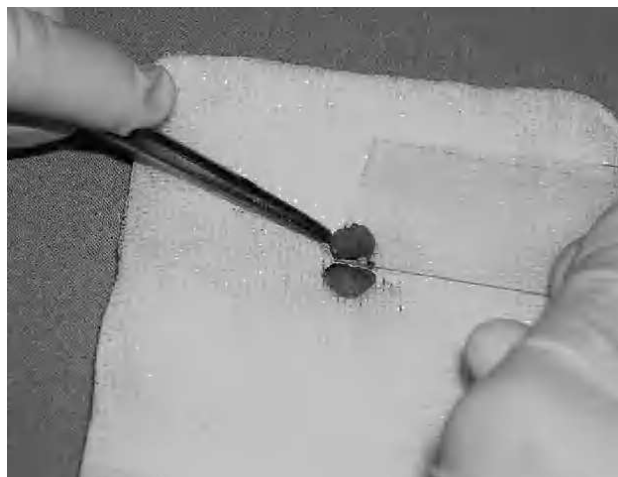


Fig. 2. Citología peroperatoria del ganglio centinela para descartar su afección neoplásica.

41% del total de casos), técnica conocida como ROLL (*radio-guided occult lesion localization*) en la bibliografía internacional¹⁹, usando distintos tamaños de la molécula, en función de la rapidez en su migración.

De forma diferida, se practica un estudio histológico exhaustivo de los ganglios centinelas, añadiendo técnicas de inmunohistoquímica, para detectar metástasis no advertidas en el estudio peroperatorio. En caso de metástasis axilar, se indica reintervención para practicar el vaciamiento axilar. En caso de micrometástasis axilar (lesión entre 0,2 y 2 mm), se propone a las pacientes entrar en el estudio comparativo entre linfadenectomía axilar completa y observación. En caso de lesiones menores de 0,2 mm, se considera las células tumorales aisladas (CTA) como ganglio negativo. Si el ganglio afectado es el de la cadena de la mamaria interna, se indica radioterapia.

En cuanto a la radioprotección, la cantidad de radiación externa producida en una intervención de ganglio centinela está muy por debajo del límite legal para la población general, por lo que no se requiere ninguna medida especial ni dosímetros personales¹⁴.

Resultados

De noviembre de 1999 a junio de 2005, se practicó biopsia del ganglio centinela a un total de 163 pacientes, de edades comprendidas entre los 29 y los 84 años, con una media de 57 años. Por sexos, eran 162 mujeres y 1 varón. No se produjo migración del trazador en un 2,45% de los casos (4 pacientes).

La media de ganglios centinelas identificados fue de 1,3 y la mediana, 1.

El tipo histológico de tumor mamario más frecuente fue, como es habitual, el carcinoma ductal infiltrante (tabla 2). El diámetro medio del tumor mamario infiltrante fue de 15,2 mm.

En un 98% de los casos (156 pacientes) había ganglio centinela axilar. En un 10,7% de los casos (17 pacientes) había ganglio centinela en la cadena de la mamaria interna y en 1 caso éste estaba afectado por la enfermedad. El 26% de las axilas fueron positivas, o sea, con metástasis de diámetro > 2 mm; en un 16% de los pacientes se detectó micrometástasis (metástasis con diámetro entre 0,2 y 2 mm); en un 58% de los casos, la axila fue negativa. El ganglio centinela fue el único ganglio afectado en el 61% de las axilas positivas. Se pudo ahorrar el vaciamiento axilar a 105 pacientes.

TABLA 2. Tipos histológicos encontrados en nuestro grupo de estudio de 163 pacientes

	Pacientes n (%)
Carcinoma ductal infiltrante (CDI)	120 (73)
Carcinoma intraductal (CID)	16 (9,8)
Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)	4 (2,6)
CDI + CID	4 (2,6)
Carcinoma coloide	4 (2,6)
Carcinoma microinfiltrante	3 (2)
Otros (neuroendocrino, tubular, adenóide quístico)	12 (7,4)

La mayoría de los casos se realizaron a partir de abril de 2002 y, por tanto, no podemos hablar de seguimiento. De todas maneras, no tenemos ningún caso en que se haya diagnosticado una posterior afección axilar en las pacientes catalogadas de N0. En el grupo cooperativo (1.000 casos) sólo se ha detectado una recidiva axilar.

En estos momentos estamos indicando la técnica del ganglio centinela a un 72% de nuestras pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tributario de tratamiento inicialmente quirúrgico, ya que el otro 28% lo constituyen pacientes en tratamiento neoadyuvante, pacientes con un diámetro tumoral > 30 mm o pacientes con diagnóstico de axila positiva diagnosticada clínicamente y corroborada por punción-aspiración con aguja fina guiada por ecografía axilar.

Discusión

El cáncer de mama es una enfermedad que se diagnostica cada vez más y de forma más precoz. Se calculan un millón de casos nuevos por año en todo el mundo. Las campañas de cribado y la mayor sensibilización de los médicos y de las mujeres han incrementado el número de mamografías practicadas. A este diagnóstico en estadios incipientes se ha sumado una mejoría en el tratamiento; el resultado ha sido una curación elevada (70-75%). A pesar del aumento progresivo de la enfermedad, la tasa de mortalidad ha iniciado un descenso tanto en Estados Unidos como en Europa. Estamos en un momento en que, dada la tasa de curación, hemos de procurar que sea con las menores secuelas y con la cirugía más conservadora posible.

A partir de los trabajos de Veronesi et al²⁰ (1981) y Fisher et al²¹ (1985), la cirugía conservadora de la mama se ha ido difundiendo por todos los servicios quirúrgicos que tratan esta enfermedad. El porcentaje de cirugía conservadora en el tratamiento del cáncer de mama crece progresivamente. A la mejoría en el pronóstico se ha sumado una menor mutilación de la paciente.

Un hito similar ha sido la implementación de la técnica del ganglio centinela. Cada vez más, los tumores tributarios de tratamiento quirúrgico primario son más pequeños y con un alto porcentaje de lesiones no palpables. Es sabido que los tumores diagnosticados sólo por mamografía, sin traducción clínica, tienen un pronóstico más favorable. El porcentaje de vaciamientos axilares

sin ningún ganglio afectado que se venía haciendo los últimos años había alcanzado hasta el 70%. Se vaciaba la axila y después sabíamos que no hacía falta haberlo hecho. También se ha intentado definir subgrupos de pacientes con bajo riesgo de afección ganglionar, como los tumores microinfiltrantes y los de menos de 5 mm de diámetro, relacionándolo con la palpabilidad del tumor, pero no se ha aplicado en la práctica clínica por estar en fase de estudio²²⁻²⁴. Gracias a los trabajos en el melanoma²⁵, se empezó a trabajar en el cáncer de mama con la idea de detectar el primer ganglio donde el tumor drenaría. Si éste fuese negativo, toda la axila lo sería y no haría falta vaciarla, evitando la morbilidad de un acto inútil.

Una gran dificultad para aplicar la técnica podría ser no disponer de servicio de medicina nuclear en el propio hospital. En servicios quirúrgicos con poca casuística, podría ser una técnica inapropiada o presentar dificultades en la validación de todo el grupo (medicina nuclear, cirugía y patología). Una solución a todo ello ha sido aprovechar la validación de los hospitales de referencia, que se suman a su protocolo como si se tratase de un mismo servicio. Esta fórmula ha quedado refrendada en la *Oncoguía del cáncer de mama* publicada en Cataluña.

Aprovechando la validación de la técnica del ganglio centinela por el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, iniciamos la técnica en el Centre Hospitalari de Manresa en noviembre de 1999. En estos momentos, la indicamos en el 72% de nuestras pacientes. Cada vez más indicamos también neoadyuvancias que obligan, de momento, al posterior vaciamiento axilar. Dentro de nuestro grupo cooperativo, se está elaborando un protocolo para estudiar la posibilidad de aplicar la técnica del ganglio centinela a este grupo de pacientes, con la idea de obviar el vaciamiento en algún subgrupo.

Estamos satisfechos de los resultados, ya que ofrecemos una técnica mínimamente invasiva a nuestras pacientes y se ha evitado un buen número de vaciamientos axilares innecesarios. El coste económico que supone la práctica de la técnica queda compensado por la menor morbilidad²⁶, el acortamiento de la estancia hospitalaria y el menor número de drenajes utilizados.

Este tipo de cirugía radioguiada y otras potenciales aplicaciones en distintos campos (cáncer de vulva, detección y exéresis de paratiroides, detección radioinmuno guiada del cáncer de colon, etc.) pueden contribuir a mejorar el tratamiento quirúrgico de algunas enfermedades²⁷.

Se puede afirmar que la técnica del ganglio centinela es una cirugía mínimamente invasiva que se puede practicar en un hospital sin servicio de medicina nuclear, aprovechando la experiencia de un centro validado. En un porcentaje importante de pacientes en que la biopsia del ganglio centinela es negativa, la cirugía del cáncer de mama se reduce a una tumorectomía y a la extirpación del ganglio centinela. En ese caso, habitualmente no dejamos drenajes, la estancia hospitalaria es muy corta y las secuelas son mínimas. Ello nos ha permitido evitar el vaciamiento axilar en una mayoría de pacientes con estadios iniciales, lo que simplifica la técnica quirúrgica, con unos estándares de calidad adecuados.

Bibliografía

- Harris JR, Hellman S. Natural history of breast cancer, a disease of the breast. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
- Maunsell E. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Can J Surg*. 1993;36:315-20.
- Ivens D, Hoe HL, Podd CR, et al. Assessment of morbidity from axillary dissection. *Br J Cancer*. 1992;66:136-8.
- Kakuda JT, Stuntz M, Trivedi V, et al. Objective assessment of axillary morbidity in breast cancer treatment. *Am Surg*. 1999;65:995-8.
- Giuliano A, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220:391-401.
- Turner R, Ollila DW, Krasne DL, et al. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg*. 1997;226:271-8.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:546-53.
- Fraile M, Rull M, Julián FJ, et al. Biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Primeros resultados. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:52-3.
- Rull M, Fraile M, Julián 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.
- Fraile M, Rull M, Julián FJ, et al. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: An approach to its validity. *Ann Oncol*. 2000;11:701-5.
- Giuliano A. Sentinel node biopsy: Standard of Care. *Breast J*. 2003; 9 Suppl 1:S3-6.
- Giuliano A, Dale PS, Turner RR, et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg*. 1995;222:394-401.
- Cabanias RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39:456-66.
- Fraile M. Biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales [tesis doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2000.
- Mc Masters KM, Chao C, Wong SL, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ: a proposal. *Cancer*. 2002;95:15-20.
- Fraile M, Rull M, Alastrué A, et al. False-negative rates in sentinel-node in breast cancer. *Lancet*. 1999;354:774.
- Acea B. Aspectos técnicos, éticos y jurídicos en la validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. *Cir Esp*. 2002;72:103-7.
- Llatjós M, Castellà E, Fraile M, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma. *Cancer Cytopathol*. 2002;96:150-6.
- Fraile M, Mariscal A, Lorenzo C, et al. Radiolocalización de lesiones mamarias no palpables combinada con la biopsia del ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama. *Cir Esp*. 2005;77:36-9.
- Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981;305:6-11.
- Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1985;312:665-73.
- Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. A review. *Cancer*. 1995;76:1491-512.
- Zornoza A, Rotellar F, Gil A, et al. ¿Es necesario el vaciamiento sistemático de la axila en el cáncer de mama? *Rev Senol Patol Mam*. 2000;13:129-33.
- Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, et al. Predicting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast using a combination of T category and palpability. *J Am Coll Surg*. 1995;180:700-4.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127:392-9.
- Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, et al. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2000;88:608-14.
- Bass S, Lyman G, McCann C, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Breast J*. 1999;5:288-95.