

## Biopsia del ganglio centinela: reflexiones y comentarios sobre la técnica

En 1948, un estudiante de medicina llamado R. Randall describió la existencia de un ganglio en el cáncer de laringe, que hoy día se podría asimilar al concepto de ganglio centinela (GC) y al que denominó "ganglio delfiano" en honor al oráculo de Delfos<sup>1</sup>. Randall se adelantaba así a lo que actualmente se acepta clínicamente como GC, es decir, aquel ganglio que permite estadificar y ayudar a establecer el pronóstico de determinadas neoplasias sólidas con una mínima morbilidad quirúrgica. La afectación ganglionar, axilar o extraaxilar, en pacientes con cáncer de mama, es el factor pronóstico independiente más importante que se conoce actualmente. En pacientes con tumores pequeños ( $T < 3$  cm), justificar un vaciamiento axilar es cada vez más difícil. Dado que la presentación clínica ha evolucionado rápidamente hacia estadios más precoces de la enfermedad en nuestra sociedad, muchas pacientes no se benefician de la linfadenectomía axilar, ya que la morbilidad de dicha cirugía no es desdeñable.

En 1977, Cabanas demostró la existencia de un drenaje específico, que denominó "centinela", al practicar linfangiografía a través de los linfáticos dorsales del pene<sup>2</sup>. Este ganglio, como todos los GC verdaderos, poseía la capacidad estructural y funcional de retener y fijar las células tumorales de una forma eficiente. Morton<sup>3</sup>, considerado como el catalizador que ha promovido todo el desarrollo posterior de la biopsia del GC, publicó en 1992 la misma técnica en otra enfermedad, como el melanoma, con los mismos principios, pero utilizando ya la detección intraoperatoria del GC, en los primeros años con colorantes y posteriormente con radiocoloides de tecnecio. En 1994, Giuliano et al<sup>4</sup> lo aplicaron en el cáncer de mama y Krag et al introducían en 1993<sup>5</sup> por primera vez trazadores isotópicos (radiocoloides de tecnecio) con aplicación de una sonda detectora gamma intraoperatoria para facilitar la biopsia selectiva del GC. La era de la cirugía dirigida es un hecho y, actualmente, la mayoría de los grupos que se dedican al cáncer de mama y al melanoma lo aplican en sus protocolos.

Será bienvenido cualquier trabajo que ayude a "solidificar" los conceptos, cada vez más firmes, en el ámbito de la detección del GC. Hay múltiples colorantes que pueden inyectarse en el cáncer de mama por vía intradérmica, intratumoral, peritumoral o subareolar, asociados a la técnica de los radiocoloides, que permiten localizar el GC con una fiabilidad superior al 94% según la bibliografía<sup>6-9</sup> y de un 100% en el caso de los autores del trabajo que

se publica en esta revista<sup>10</sup>. Posiblemente, un colorante como el azul de metileno, inyectado en el parénquima, puede teñir de forma excesiva y permanente de un azul descolorido dicha zona y la piel, pensando siempre que puede provocar, además de las reacciones que observan los autores del trabajo que se comenta, como desaturación ficticia transitoria en la pulsometría, una necrosis grasa en el parénquima mamario, no deseable en una cirugía conservadora<sup>6</sup>, o bien un tatuaje permanente. Hay trabajos americanos que demuestran que este efecto también ocurre con el azul de isosulfán y, por el contrario, son muy escasas las publicaciones europeas que presenten complicaciones con los colorantes, sobre todo de Holanda, que utilizan el isómero del azul patente<sup>11-12</sup>. También se han descrito casos de hipersensibilidad a nanocoloides de tecnecio<sup>13</sup>.

Cuando un colorante se inyecta en el parénquima antes de la escisión, al teñirse de forma intensa todo el tejido se pierde mucha especificidad ante cualquier intento de identificación visual y, por consiguiente, la propia escisión tumoral con buenos márgenes. Este factor se minimiza si se aplica el colorante en la zona perireolar. Nuestro grupo (HUGTiP) aboga por el uso de la inyección intratumoral o combinada intratumoral e intradérmica de radiocoloides de forma única, sin colorantes. La inyección intratumoral, que en nuestro caso es dirigida por ecografía, es una buena opción<sup>14</sup> y, además, permite localizar en el mismo acto quirúrgico lesiones no palpables mediante la técnica ROLL (*radioguided occult lesion localization*)<sup>15</sup>. Por otro lado, la inyección intradérmica se basa en la riqueza linfática de la piel cuyo plexo se anastomosa con el que drena la profundidad del parénquima mamario, que es más pobre. La técnica combinada, radiocoloides más colorantes, podría ser útil en el período de validación de una técnica, o bien cuando el grupo tiene mucha experiencia y quiere afrontar un reto en el tiempo quirúrgico asumiendo, como explican los autores<sup>10</sup>, los inconvenientes de los colorantes. Incluso se ha llegado a cuestionar la necesidad de la linfogammagrafía prequirúrgica por la fiabilidad del simple rastreo intraoperatorio. Nuestro grupo sí le da importancia, ya que es básica para determinar los drenajes extraaxilares y para simplificar el propio rastreo axilar.

El hallazgo certero de un GC afectado supone un test de pronóstico, no de curación, dado que la supervivencia depende básicamente de la aparición de metástasis sistémicas, al contrario de lo que pudiera ocurrir al exigir a

un cirujano una radicalidad en la práctica de una gastrectomía radical o pancreatectomía, que en estos casos influye en la supervivencia. La decisión de adjuntar un tratamiento complementario en el cáncer de mama no sólo dependerá de la localización efectiva del GC en pequeños tumores de mama, con posibles micrometástasis, sino de otros factores, como la infiltración vascular, el grado de Bloom-Richarson, el carácter aneuploide celular, etc. Otro hecho a tener en cuenta es la posibilidad de un bloqueo linfático metastásico que impida o altere la localización del GC y que puede observarse en un 1-3% de las pacientes. Para evitar falsos resultados en este sentido, nuestro grupo aconseja la práctica de ecografía axilar previa a la localización del GC<sup>16</sup>, así como la palpación de la axila a través de la herida quirúrgica en caso de duda. La biopsia del GC es una técnica para localizar metástasis ocultas en ganglios no palpables, no para confirmar lo obvio, caso de una adenopatía patológica, que puede diagnosticarse mediante punción-aspiración con aguja fina antes de la propia cirugía. Por otra parte, es ingenuo pensar que la cadena mamaria interna se afecta porque el tumor haya realizado macrometástasis axilares y, posteriormente, desvíe las células hacia dicha localización, sino que lo cierto es que en una quinta parte de las lesiones tumorales en cualquier cuadrante de la mama pueden drenar directamente a la cadena mamaria interna, incluso con axila limpia o GC axilar no afectado<sup>17</sup>. Debe recordarse la importancia que se otorga a la técnica del GC en la sexta edición de la clasificación TNM del cáncer de mama a cargo de la UICC, y que incluye la estadificación de los ganglios de la cadena mamaria interna<sup>18</sup>.

La nueva situación creada por la técnica del GC, en la que el patólogo puede dirigir todos los esfuerzos a un solo ganglio, permite diagnosticar un mayor número de pacientes con micrometástasis y reestadificar a los pacientes. Implicaciones en el pronóstico o en el tratamiento todavía no aclaradas, y tampoco en la supervivencia. Típico ejemplo del efecto "Will Rogers"; esto es, nuevas tecnologías reclasifican el estadio de muchos pacientes sin alterar quizás su pronóstico o tratamiento. Es difícil responder a esta pregunta, ya que por el momento se desconoce, pero se intuye, que el resultado no será el mismo si en estos pacientes no se extirpa el resto de los ganglios si el GC está afectado, si simplemente se irradián o bien se observan. En el melanoma ya se ha confirmado que el GC es un indicador de pronóstico, no un "gobernador" de la evolución del paciente.

El GC es una nueva técnica que redefine el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama, pues si hay un ganglio afectado la supervivencia se ve disminuida en un 50% y al mismo tiempo simplifica la técnica, así como acorta la estancia hospitalaria. Por otra parte, ha permitido al cirujano entender la forma ordenada de cómo emigra un tumor. El/los GC son un primer receptáculo de las primeras células tumorales embolizadas desde el tumor primario. Si se omite la localización del GC por error técnico o quirúrgico, el paciente no puede clasificarse de una forma adecuada y, por consiguiente, no recibirá el tratamiento pertinente y posteriormente podría experimentar una recurrencia linfática. Por esto deben existir guías o normas de actuación, grupos interdisciplinarios

de estudio y reuniones de consenso con el fin de minimizar los errores o riesgos.

Si se selecciona el radiocoloide adecuado, todos los GC visualizados por linfogammagrafía son centinelas, ya que el producto *siempre* queda atrapado en el/los primer/los ganglio/s por la intrínseca actividad de los macrófagos. Por el contrario, se pueden hallar otros ganglios coloreados, no GC, debido a que el colorante puede transitar más allá del GC y proseguir su ruta hacia ganglios no centinela. El GC marcado con radiocoloide permite su detección incluso 22-24 h después de la inyección; por consiguiente marca una fiabilidad extrema. En este punto, los autores no consideran que la aplicación de radioisótopos y colorantes sean dos técnicas complementarias de aplicación general, ya que sólo facilitan el acto quirúrgico en algunos casos y, posiblemente, sólo en la fase de aprendizaje.

No basta localizar el GC sino que hay que procesarlo adecuadamente, con técnicas que permitan no perder células metastásicas en la división de la pieza para estudios especiales, por ejemplo de biología molecular. Definir intraoperatoriamente de una forma acertada si existe afectación del ganglio precisa tiempo, experiencia y trabajo, posible en la enfermedad mamaria y no concluyente en el melanoma al requerir técnicas especiales.

Las consideraciones finales de los autores son las siguientes:

– Sea cual sea la forma de localizar que se utilice, radiocoloides o colorantes, posiblemente hasta que se "consoliden" los resultados de un grupo de trabajo, se pueden utilizar ambas técnicas a la vez, pero los autores de este editorial consideran que basta utilizar radiocoloides, con partículas de 200-1.000 nm de forma preferente, ya que así se identifica específicamente el/los GC.

– Inyectar una pequeña dosis de radiocoloide de forma subdérmica, subareolar, peritumoral o intratumoral.

– La linfogammagrafía preoperatoria proporciona una información valiosa de la anatomía del GC.

– Estudios precisos mediante hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica son básicos, por el momento, si se intenta definir una afectación ganglionar. Un experto citopatólogo debe ser el responsable del diagnóstico intraoperatorio del GC en el cáncer de mama.

– Se acepta la eliminación del vaciamiento axilar en pacientes con tumores mamarios de menos de 3 cm y GC negativo, incluso reconociendo que las técnicas actuales no son perfectas.

Sin evidencia contrastada, pero con carácter anecdotico, los autores pueden afirmar que una paciente con un cáncer de mama en estadios I-II, pero con un ganglio negativo, presenta unos beneficios psicológicos evidentes. Las pacientes aceptan de buen grado la prueba independientemente del resultado, y afrontan su enfermedad integrándose en la decisión de un posterior tratamiento en función de su afectación. Se debe recordar al lector que cerca de un 80% de los T<sub>1</sub> presentan un GC negativo, lo que beneficia al paciente al no tener que practicarse otras técnicas quirúrgicas. La biopsia del GC es una técnica robusta que aporta una seguridad en el pronóstico, aunque también se debe afirmar que depende de la ex-

periencia del grupo de trabajo. El éxito está en función más de la habilidad, la forma y el protocolo que del método o material utilizado, si es suficientemente aceptado.

Lo cierto es que el procedimiento de localización y estudio del GC permite un conocimiento más preciso con menor agresión quirúrgica de una enfermedad maligna, pero plantea muchas cuestiones novedosas y consolidará el hecho de que deben existir nuevas formas de tratar a los diferentes grupos redefinidos con esta nueva técnica de estudio dirigido a verificar una afectación linfática. Se precisarán trabajos prospectivos extensos antes de poder afirmar cualquier ventaja real y efectiva, aunque seguramente en este caso el más beneficiado será el paciente. Menos es más.

**Antonio Alastrué<sup>a</sup> y Manuel Fraile<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Servicio de Cirugía. Hospital Universitaria. Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario. Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

## Bibliografía

1. Alex JC, Krag DN, Harlow SP, Meijer S, Loggie BW, Khun J, et al. Localization of regional lymph nodes in melanomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:135-40.
2. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
3. Morton DL, Wen D-R, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
4. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
5. Krag DN, 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;2:335-40.
6. Naguchi M. Sentinel lymph node biopsy and breast cancer. *Br J Surg* 2002;89:21-34.
7. Dixon M. Sentinel node biopsy in breast cancer. A promising technique, but it should not be introduced without proper trials. *BMJ* 1998;317:295-6.
8. Rahusen FD, Pijpers R, Van Diest PJ, Bleichrodt RP, Torrenga H, Meijer S. The implementation of the sentinel node biopsy as a routine procedure in breast cancer patients. *Surgery* 2000;128:6-12.
9. Cady B, Chung M. Sentinel node biopsy- comment on techniques. *Surgery* 2000;13:15.
10. Piñero A, Iliana J, Galindo PJ, Nicolás F, Parrilla P. Estudio comparativo entre el isosulfán y el azul de metileno para la identificación del ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama. *Cir Esp* 2004;78:81-4.
11. Stefanutto TB, Shapiro WA, Wright PMC. Anaphylactic reaction to isosulphan blue. *Br J Anaesth* 2002;89:527-8.
12. Cashman JN. [editorial ]. Sentinel lymph node biopsy: anaesthetic implications. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:273-6.
13. Burton DA, Cashman JN. Allergic reaction to nanocolloid during lymphoscintigraphy for sentinel lymph node biopsy. *Br J Anaesth* 2003;90:105.
14. Valdés-Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers EJ, et al. Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection for sentinel node identification. *J Nucl Med* 2000;9:1500-6.
15. Feggi L, Basaglia E, Corcione S, Querzoli P, Soliani G, Ascanelli S, et al. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localization. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1589-96.
16. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KGA, Muller SH, Kröger R, Peterse JL, et al. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1068-73.
17. Julián FJ, Fraile M, Llatjós M, Rull M, Fusté F, Castellà E, et al. Internal mammary sentinel node metastasis in an otherwise lymph-node negative breast cancer patient. *Breast J* 2002;8:317-9.
18. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. *TN classification of malignant tumours*. 6th ed. New York: John Wiley & Sons, 2002; p. 131-41.