

GANGLIO CENTINELA EN EL CANCER DE MAMA

Dr. Sergi Vidal-Sicart
Medicina Nuclear
Hospital Clínic/CRC-Mar Barcelona

PARTICULARIDADES

El GC es el primer ganglio linfático regional al cual drena la linfa desde el tumor primario. Potencialmente, es el primer ganglio que recibiría la diseminación de células metastáticas a través del fluido linfático. La linfogramagrafía permite al cirujano identificar y biopsiar el GC. Este método identifica el GC pero no puede determinar si se encuentra metastatizado o no. En el momento actual, la técnica guía al cirujano hacia el GC y su biopsia es el método más exacto para la estadificación axilar con una menor morbilidad frente a la clásica linfadenectomía (disminución de linfedema, alteraciones nerviosas y movilidad).

Aparte de las validaciones de la técnica (determinación del GC y linfadenectomía posterior) por parte de cada centro, se diseñaron estudios prospectivos aleatorizados para validarla. La mayoría de centros y cirujanos adoptaron la localización y biopsia del GC como práctica estándar mucho antes de la publicación de los resultados de estos estudios. Los primeros resultados de un estudio prospectivo aleatorizado fueron presentados por Veronesi et al (2003). Se distribuyeron 516 pacientes con tumores < 2 cm de forma aleatoria a GC y linfadenectomía posterior o a GC y linfadenectomía únicamente en el caso de que el GC fuese positivo para metástasis. Los resultados fueron similares en ambos brazos del estudio aunque se observó menor dolor y mejor movilidad en el brazo en el grupo de pacientes sometidos únicamente a GC. Tras un seguimiento medio de 46 meses no se observaron diferencias entre ambos grupos en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad.

En Europa se han publicado resultados parciales del estudio multicéntrico alemán, la EORTC patrocina el estudio AMAROS que compara la linfadenectomía con la radioterapia en mujeres con GC positivo y el estudio británico ALMANAC que valora la calidad de vida, el coste beneficio del procedimiento y la morbilidad frente a la linfadenectomía axilar. Todos estos estudios, aunque de forma parcial debido al escaso seguimiento para valorar las recidivas axilares han mostrado que la técnica del GC puede sustituir de forma fiable la linfadenectomía axilar.

Por ello, el procedimiento del GC se ha convertido, sin lugar a dudas, en el “nuevo estándar” para la estadificación linfática regional del cáncer de mama. A pesar del hecho de que la localización del GC se realiza ya rutinariamente en la práctica clínica, las indicaciones correctas de la misma son, todavía, generadoras de controversia. Diversas sociedades científicas han publicado sus guías y documentos de consenso sobre la utilización del GC en cáncer de mama (ASCO 2005, SESP 2006, NCCN 2009), con diversos puntos comunes y algunos otros todavía controvertidos.

INDICACIONES

La técnica de localización y biopsia del GC debe ofrecerse a los pacientes con cáncer de mama confirmado y enfermedad clínicamente localizada. A continuación describimos las que se encuentran aceptadas actualmente por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, según consenso de Noviembre del 2006.

- Tamaño tumoral hasta 3 cm de diámetro máximo y es aceptable en pacientes T2 con axila negativa.
- En tumores multifocales es posible realizar la biopsia del GC y en los multicéntricos sería aceptable (evidencia limitada).
- CDIS 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.
- Carcinoma de mama en el varón.
- Una biopsia escisional previa no contraindica la realización de la biopsia del GC (antes de un mes).
- Es aceptable, con buen nivel de evidencia, la biopsia del GC previa a terapia sistémica primaria (TSP) con fines de rescate para cirugía conservadora. No está indicada antes de TSP en carcinoma localmente avanzado con intención terapéutica, en carcinoma inflamatorio ni después de terapia sistémica primaria salvo en caso de ensayo clínico específico para el estudio y validación de la técnica.

No existe evidencia para recomendar la biopsia del GC en:

Mujeres gestantes.

Casos de cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa.

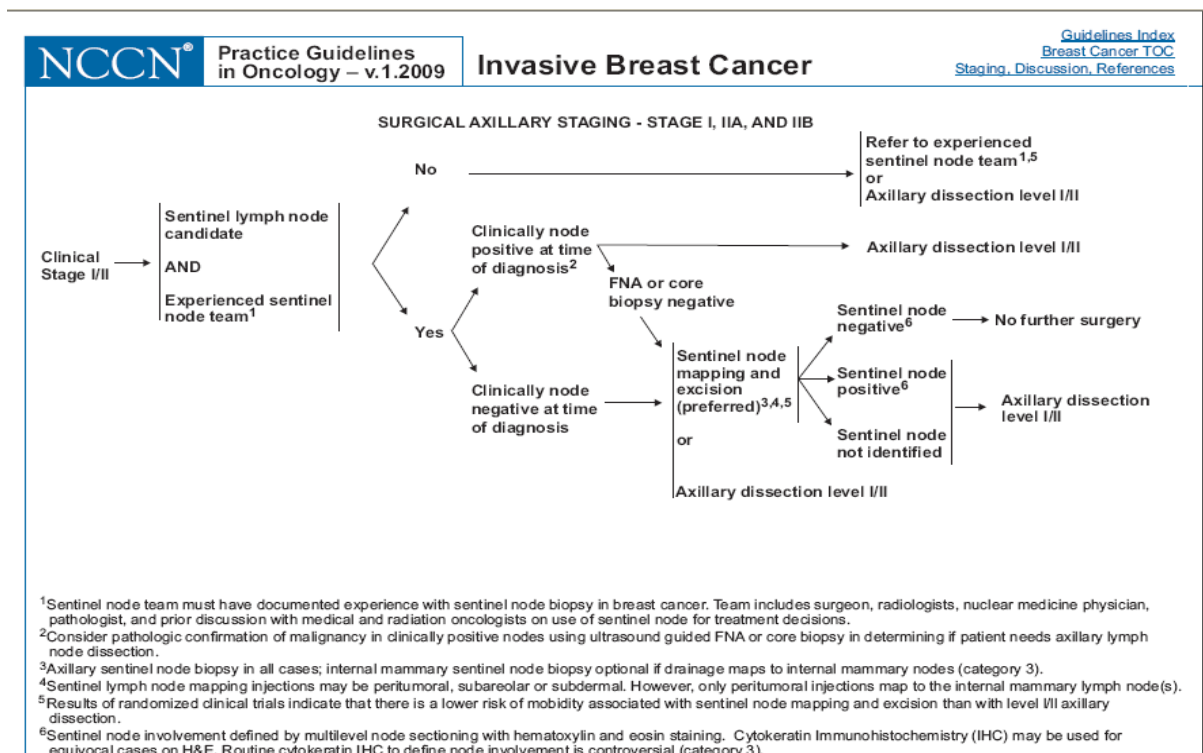
Cirugía conservadora con biopsia del GC previa por carcinoma

CONTRAINDICACIONES

- 1) Verificación preoperatoria de afectación ganglionar (pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología compatible).

- 2) Existencia de cirugía y/o radioterapia axilar previa.
- 3) Mal estado general de salud

Actualmente, según la nueva versión de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) la estrategia para la estadificación en los tumores en estadio I/II es la siguiente:



VIA DE ADMINISTRACION

1) Consideraciones del radiotrazador:

En Europa se utiliza generalmente el nanocoloide de albúmina humana que tiene una partícula de tamaño un poco mayor llegando a los 80 nm. Si se trata de combinar una gammagrafía de alta calidad, con visualización secuencial de vías y ganglios linfáticos, con la aplicación de la sonda intraoperatoria se da preferencia al radiotrazador de partícula media o pequeña. Si es que el acento del procedimiento del GC se coloca en la detección intraoperatoria con la sonda se observa en la literatura que la preferencia va hacia los trazadores de partículas más grandes. Con partículas mayores de 100 nm aumentaría la posibilidad de subestimar el número de ganglios centinelas. Con partículas más pequeñas se tiende a visualizar más ganglios linfáticos secundarios por lo que es necesario efectuar imagen secuencial para su diferenciación.

2) Preparación del paciente

No se requiere una preparación especial del paciente (retirar objetos de la región torácica).

Debe realizarse una exploración física de la mama y deben estar disponibles mamografías y/o pruebas de imagen (ecografías, resonancia magnética...) recientes.

3) Técnica de inyección

El tipo de inyección del radiotrazador ha constituido quizás el aspecto más controvertido del procedimiento del GC en el cáncer de mama. En términos generales se distinguen inyecciones de tipo superficial relacionadas a la piel e inyecciones de tipo profundo relacionadas al tumor ya sea peri o intratumoral (Fig. 1). Es importante destacar que las técnicas cutáneo-aerolares se acompañan con un porcentaje bajísimo de visualización de los ganglios linfático no axilares, reflejando el sistema de drenaje superficial de la mama. En contraste, las punciones profundas dejan ver ganglios no axilares en el 20 al 40% de los casos, reflejando vías separadas para el drenaje profundo y el drenaje superficial de la mama.

Podemos distinguir pues, la vía subdérmica/intradérmica, como vía derivada del aprendizaje ya realizado en el melanoma y que fue propuesta por el grupo de Milán, con una casuística y unos resultados excelentes, mantenidos a lo largo de los años. Alternativamente a esta vía se había propuesto la vía peritumoral como, posiblemente la más idónea, al depositar el trazador cerca del tumor y, por tanto, recoger el drenaje directamente del mismo. Con el paso de los años, se han incorporado nuevas vías de administración, basándose en estudios rigurosos pero, a la vez, contrapuestos.

Así, se describió la técnica intratumoral, con unos resultados comparables a las técnicas arriba mencionadas y alcanzando un 100% de reproducibilidad en lo que se refiere al patrón de drenaje y el número de ganglios centinelas encontrándose solo cierta variabilidad en el grado de captación ganglionar. Este fue un importante criterio para adoptar la inyección intratumoral ya que de esa forma podía establecerse que resultados falsos negativos no eran atribuibles a la técnica gammagráfica. Por otra parte otros grupos propusieron la vía subareolar/periareolar, basándose en el drenaje linfático centrífugo a partir del plexo areolar de Sappey. Esta vía de inyección presenta numerosas ventajas para el médico nuclear (facilidad, no requiere colaboración del radiólogo, es aplicable en tumores no palpables, evita el fenómeno del "shine-through" en las lesiones del CSE y muestra un drenaje rápido hacia la axila).

En la actualidad, el tamaño medio de los tumores detectados en las campañas de cribado ha disminuido notablemente, por lo que una gran proporción de ellos son no palpables y, según la técnica utilizada precisan la ayuda de técnica de imagen para su punción (básicamente ecografía), lo que puede ayudar, además a conseguir una localización más precisa de la lesión (técnicas ROLL y SNOLL).

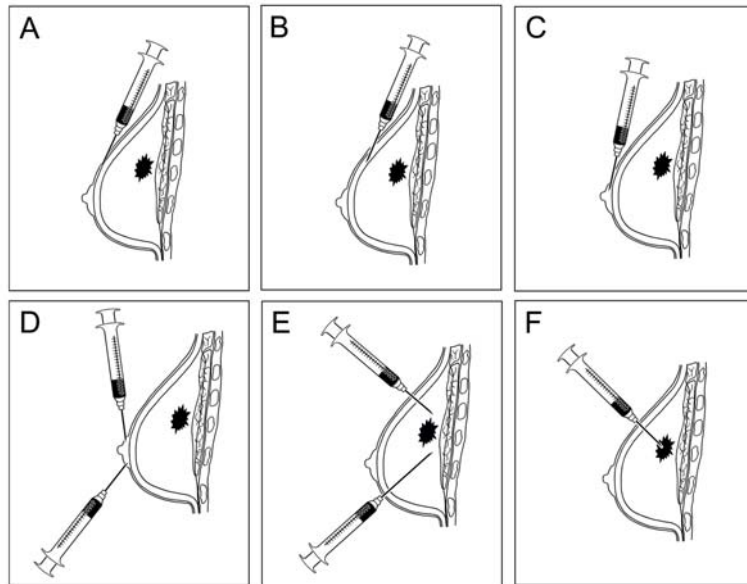


Fig. 1 Inyección del trazador en el cáncer de mama. Técnicas cutáneas: A) Intradérmica B) Subcutánea C) Subareolar D) Periareolar. Técnicas intramamarias: E) Peritumoral F) Intratumoral.

- *Esquema por cortesía del Dr. R. Valdés-Olmos (NKI-aVL, Amsterdam)*

La elección del tipo de inyección debe reflejar los objetivos de estadificación requerida por los grupos oncológicos de los diversos hospitales. La tabla 1 muestra los resultados de la localización del GC según el tipo de inyección utilizado.

Tabla 1. Resultados de localización del GC en cáncer de mama según diversas vías de inyección del radiotrazador.

Región	Inyección			
	Peritumoral*	Intra/Subdérmica	Periareolar/ Subareolar [†]	Intratumoral [§]
Axila	92.0% (rango, 86%-100%)	96.4% (rango, 93%-100%)	98.4% (rango, 94.2%-100%)	92.0% (rango, 88%-96%)
Mamaria int.	4.9% (rango, 0%-25.3%)	0.6% (rango, 0%-4%)	0%	18.4% (rango, 13%-43%)
Otras	0.6% (rango, 0%-8.4%)	0%	0%	4.3% (rango, 0%-33.1%)

* 28 estudios; 5.924 pacientes

† 11 estudios; 1,872 pacientes

‡ 5 estudios; 486 pacientes

§ 5 estudios; 669 pacientes

4) Dosis y concentración de partículas

Si bien en Europa el procedimiento del GC se efectúa, generalmente, en dos días, existen grupos que lo efectúan en un día utilizando dosis reducidas del radiotrazador. La dosis del radiotrazador, junto a la edad del paciente y obesidad es uno de los factores que influiría significativamente la visualización del GC. Cuando se utilizan técnicas de inyección profunda, dosis de 120 MBq intratumoral o en la cercanía del tumor llevan a tasas de visualización del 98%. Cuando se utilizan técnicas superficiales se pueden utilizar dosis menores (las recomendadas en las guías de la EANM son 5-20 MBq en 0,2 ml). En el Hospital Clínic de Barcelona se adoptó, desde el principio de la técnica, el protocolo de dos días administrándose una dosis de 111 MBq (3 mCi) en un volumen de 0,5 ml (0,2 ml si el tumor es no palpable o realizamos la técnica ROLL).

REALIZACION DEL ESTUDIO LINFOGAMMAGRAFICO

Posteriormente a la inyección del radiotrazador, el proceso de localización del GC se inicia con la realización de una linfogammagrafía prequirúrgica, que actualmente se considera imprescindible. El objetivo de la realización de imágenes durante la linfogammagrafía prequirúrgica es identificar, de la forma más exacta posible, todos los GCs, y es el único medio de identificar las vías de drenaje extra-axilar (Tabla 2).

Tabla 2. Ventajas de la linfogammagrafía prequirúrgica

LINFOGAMMAGRAFIA
Define las regiones de drenaje. Identifica los drenajes extra-axilares: <ul style="list-style-type: none">- modificación del procedimiento quirúrgico (cirugía de la mamaria interna)- correcta estadificación y tratamiento adyuvante posterior
Identifica el número de ganglios: <ul style="list-style-type: none">-distingue GC(s) de ganglios secundarios-localiza mayor número de GC (proyecciones oblicuas, d. prono, bipedestación)
Alerta en casos de no visualización del GC: <ul style="list-style-type: none">-imágenes tardías-reinyección del radiotrazador-planificación de la intervención con vistas a probable linfadenectomía
Permite marcar sobre la piel de la proyección del GC: dirige incisión quirúrgica axila <ul style="list-style-type: none">-acorta tiempo quirúrgico-incisión mínima, mejor estética, menor morbilidad-especialmente útil para cirujanos en formación
Evita errores en la identificación del GC debidos a: <ul style="list-style-type: none">-fenómeno "shine-through" (GC oculto por la proximidad de la actividad inyectada en tumor, habitual en axila con tumor en CSE y menos frecuente en cadena mamaria interna con tumor en cuadrantes internos)-contaminación de la superficie cutánea

La localización gammagráfica se relaciona directamente con la identificación intraoperatoria del GC, incrementando la eficacia técnica del procedimiento. Por el contrario la ausencia de migración del radiotrazador en la gammagrafía prequirúrgica frecuentemente predice la ausencia de localización quirúrgica del GC (que desciende hasta el 50%), lo que obliga a la realización de una linfadenectomía.

La exploración gammagráfica puede realizarse el mismo día de la intervención, o el día anterior, siendo similar la exactitud de ambos procedimientos. Se adquieren imágenes desde los 15- 30 min. de la inyección, hasta 2-4 horas (o hasta la identificación del GC). Si la linfogammagrafía se realiza el día anterior a la intervención, se puede adquirir una imagen tardía (16-24 h.), en los casos en los que no se identificó el GC.

1) Posicionamiento del paciente

Habitualmente el paciente se encuentra en decúbito supino en la gammacámara, realizándose imágenes en proyección anterior, oblicua a 45° y/o lateral. Es útil que el brazo de la paciente se encuentre abducido a 90°, ya que esta será la posición durante el acto quirúrgico. Deben realizarse un mínimo de 2 proyecciones en decúbito supino. En los casos de imagen equívoca se puede añadir la proyección oblicua o colocar a la paciente en decúbito prono (mama colgante) o en bipedestación (Figura 2).

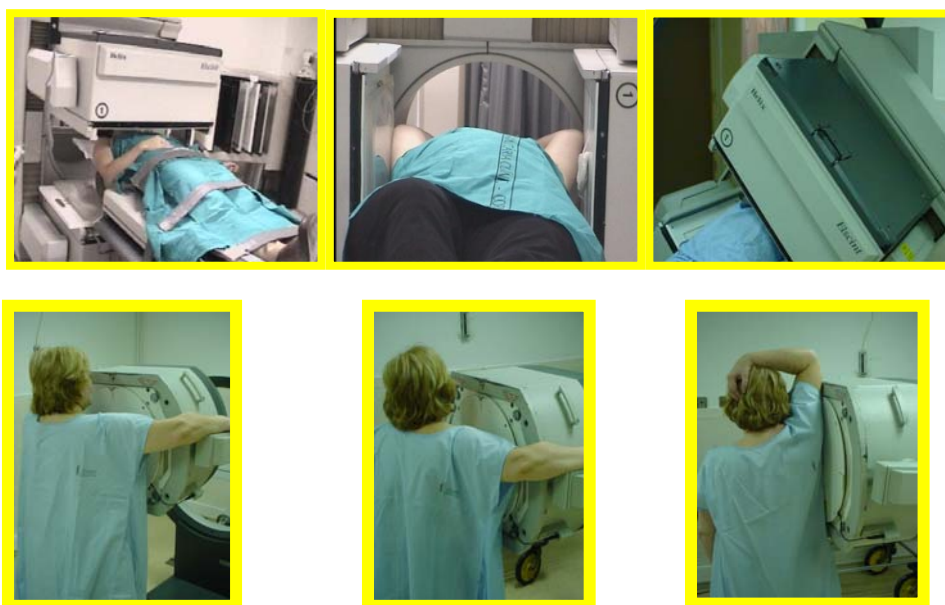


Figura 2. Adquisición de imágenes (anterior, oblicua y lateral) en decúbito (línea superior) o en bipedestación (línea inferior)

2) Estudio dinámico e imágenes precoces:

La imagen dinámica consume tiempo en el servicio de Medicina Nuclear y no se utiliza habitualmente en los pacientes con cáncer de mama aunque permite una mejor identificación de los ganglios cercanos al lugar de inyección, visualización de los canales linfáticos y la distinción de los GCs de los secundarios.

3) Imágenes tardías

Las imágenes tardías deben realizarse para asegurar la correcta identificación del GC y su marcación externa en la piel. Con la utilización de partículas de pequeño-mediano tamaño, imágenes a las 2-4 horas de la inyección deberían ser suficientes para visualizar los GC en el 99% de los casos. Si se utilizan partículas de mayor tamaño, el lapso de tiempo puede prolongarse. Al igual que en las imágenes precoces, deben realizarse las proyecciones necesarias para una correcta localización del GC (anterior, posterior, oblicua) (fig. 3).

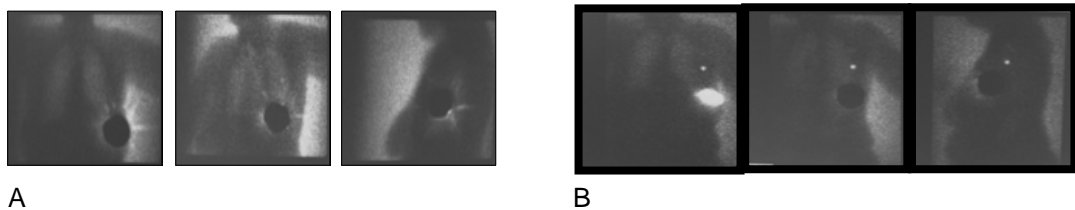


Figura 3. Linfogramagrafía. A. Imágenes precoces (15 min p. i.) y B. Imágenes tardías (2 h. p. i.). Visualización tenue de una captación axilar izquierda que aumenta de intensidad en las imágenes tardías, considerándolo como el GC.

4) SPECT y SPECT-CT

Al igual que se ha descrito en el melanoma la imagen tomogramagrafía mejora la identificación del GC y soluciona algunas de las limitaciones de la imagen planar.

Las ventajas de la SPECT-CT son:

- a) Mejoría en la detectabilidad de la lesión
- b) Proporciona referencias anatómicas precisas (especialmente GC profundos)
- c) Tridimensionalidad de la reconstrucción

En algunos centros, fuera del drenaje axilar y mamario interno se ha observado drenaje hacia los ganglios intramamarios en algo más del 7% de los casos, interpectoral en 2% y periclavicular en 1,5%. Estos ganglios solo pueden ser detectados por medio de la

imagen y muchas veces como en el caso de los ganglios intramamarios por medio de imágenes laterales con mama colgante. Sin embargo muchas veces existen limitaciones para precisar el lugar exacto en que se encuentra el GC. Con la incorporación de las cámaras SPECT/CT es posible localizar los GCs extra-axilares con mayor precisión (fig. 4) para su resección (especialmente en la diferenciación de las localizaciones interpectorales o las subcostales de las intercostales SPECT/CT está jugando un papel primordial. Otra indicación es la detección de ganglios centinelas axilares en casos en que el tumor primario se encuentra muy cerca de la axila



Figura 4. Ejemplos de localización axilar y cadena mamaria interna con SPECT-CT

5) Marcación en piel

La localización en la superficie cutánea del GC debe ser marcada y la profundidad del mismo indicada utilizando una visión ortogonal aproximada (para ello se requiere las referencias en dos proyecciones como mínimo). Es innecesario marcar todos los ganglios observados en una misma región (a menos que estén muy separados) y, por ello, numerosos grupos abogan por marcar el ganglio más activo y describir y mostrar el resto de ganglios en las imágenes de la linfogammagrafía. Es importante marcar al paciente en la misma posición en la que se operará.

En el caso de GC en la cadena mamaria interna es imprescindible su marcación en decúbito supino, ya que si se realiza en bipedestación no coincidirá el espacio intercostal con la actividad localizada posteriormente en quirófano.

CIRUGIA

Utilización de colorantes vitales

El colorante vital puede ayudar a la confirmación visual de los GCs. Se ha descrito que la combinación de la linfogammagrafía con el colorante y la sonda detectora proporciona la exactitud más elevada en la identificación del GC y, por este motivo, se recomienda su empleo, aunque numerosos grupos utilizan únicamente el radiotrazador. El colorante vital es especialmente importante en los casos donde el tumor primario está muy próximo a su región linfática y la actividad del radiotrazador depositada en el tumor o la cicatriz provoca un elevado fondo que hace que la sonda detectora no distinga el GC.

Se aconseja la inyección del colorante unos 15 minutos antes del inicio de la intervención quirúrgica (habitualmente después de la inducción anestésica del paciente) y un masaje durante 3-5 minutos para potenciar su migración. La vía de inyección suele ser la misma que la del radiotrazador, aunque se han descrito combinaciones entre ambas (periareolar-peritumoral, intraumoral-periareolar, etc...). Pueden existir tatuajes cutáneos durante semanas a meses y, en alguna ocasión permanentes.

Detección con sonda

Ventana de energía: Habitualmente se prefija a 140 keV (energía del Tc99m), aunque con una amplitud variable. Cuanto más ancha sea la ventana de energía, mayor sensibilidad para detectar actividad aunque también aumentará el "scatter" detectado. De este modo, puede ser muy difícil detectar un GC con escasa actividad si se encuentra cerca de la zona de inyección, puesto que la cantidad de radiación dispersa detectada puede ser similar a la del GC.

Esterilidad: La esterilidad de la sonda se asegura colocándola en una funda estéril.

Procedimiento con la sonda: El primer punto de referencia es el informe de Medicina Nuclear (imágenes y marcas en la piel). Debe evitarse un posicionamiento diferente del paciente entre el obtenido durante las imágenes y la cirugía puesto que conllevaría que las marcas podrían

estar diversos centímetros alejadas del GC “real”. Por este motivo, se recomienda la búsqueda con la sonda detectora previamente a realizar la incisión.

El rastreo debe ser lento y metódico, siendo recomendable iniciarlo entre la zona de la inyección y el área de drenaje hasta que se observe el aumento de actividad (que óptimamente debe coincidir con las marcas cutáneas). Durante la disección tisular, la sonda debe angularse en función de la actividad detectada y para evitar “leer” actividades procedentes de otros tejidos. Se utilizan sondas diseñadas especialmente para cada área (fig. 5). Cuando se localiza el GC debe asegurarse su actividad colocándolo lejos del paciente para evitar interferencias. Una vez reseca el GC con mayor actividad, la herida quirúrgica debe ser comprobada de nuevo para determinar si existe una actividad residual significativa. Aunque únicamente se visualice un GC en la linfogramagrafía, en la práctica pueden existir 2 ganglios linfáticos adyacentes que se visualicen como uno en las imágenes y, por este motivo, debe siempre evaluarse de nuevo la región linfática. Cuando existen diversas imágenes activas en la misma región linfática y no se ha podido discernir con el estudio gammagráfico cuál de ellos (o todos) es/son el GC, se acepta convencionalmente aplicar la “regla del 10%” (considerar como GC todos aquellos GC activos con una tasa de cuentas > 10% de la cifra de cuentas del GC más activo). Es aconsejable también, especialmente si no se ha realizado una ecografía previa, palpar intraoperatoriamente la región linfática para identificar posibles ganglios aumentados de tamaño y consistencia que podrían denotar una infiltración metastática y una ausencia de actividad del trazador o colorante por bloqueo linfático.



Figura 5. Sonda acodada (izquierda) y recta (derecha).

Gammacámara portátil

La gammacámara portátil es la novedad instrumental en la detección del GC aplicada a su localización y detección quirúrgica. La gammacámara portátil no es un sustituto de la sonda detectora sino un complemento de estas para conseguir los mejores resultados. De hecho las actuales llevan acopladas una sonda de detección para aumentar la eficacia de la detección



(Fig. 6).

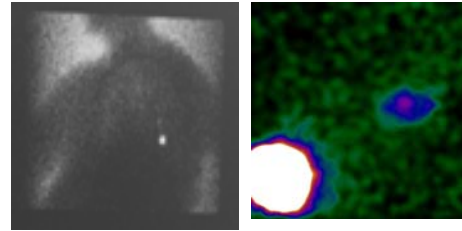


Figura 6. Gammacámara portátil con sonda detectora acoplada. Ejemplo de visualización intraquirúrgica de GC axilar izquierdo.

Contiene cristales de centelleo continuos y fotomultiplicadores miniaturizados sensibles a la posición, que permiten:

- La visión en tiempo real del lecho quirúrgico durante el desarrollo de la cirugía.
- La realización de un seguimiento y guiado continuado del cirujano sobre la posición del GC.
- El rastreo pormenorizado de la zona en busca de posibles ganglios con radiactividad significativa.

ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

Valoración peroperatoria de los GCs

En el cáncer de mama es aconsejable el análisis intraoperatorio del o de los GCs identificados para aumentar la eficiencia de la técnica, realizando la linfadenectomía axilar en caso de metástasis. En el caso de ganglios de la cadena mamaria interna no es necesario este proceso debido a que no se realizará ningún gesto quirúrgico adicional en caso de positividad.

Las técnicas más aconsejables para analizar de forma intraoperatoria los GC son mediante cortes por congelación, citología por raspado o impronta citológica. La inmunohistoquímica (IHQ) intraoperatoria o el método de amplificación de ARN en un paso (OSNA) son técnicas óptimas pero no accesibles o disponibles en todos los centros.

Procesamiento intraoperatorio de la muestra implica realizar secciones a distintos niveles que permitan detectar metástasis de más de 2 mm.

Valoración diferida

Deben teñirse con hematoxilina-eosina (H&E) diversas secciones de, al menos 200 micras, realizándose IHQ (citoqueratinas) si la técnica con H&E es negativa. En la actualidad se define como ganglio positivo aquel que presenta células de características histopatológicas o inmunohistoquímicas de malignidad, matizándose como:

- Macrometástasis: tamaño de más de 2 mm
- Micrometástasis: tamaño entre 0,2 y 2 mm
- Células tumorales aisladas: tamaño inferior a 0, 2 mm.

Biología molecular

La microscopía convencional puede no detectar metástasis en los GC de pacientes con muy escasa carga tumoral, lo que implicaría la posibilidad de poder realizar un estudio todavía más exhaustivo del GC con, por ejemplo, reacción en cadena de polimerasa de la transcriptasa inversa (RT-PCR). Sin embargo, en la actualidad, no existe evidencia para abandonar la microscopía convencional y analizar únicamente el GC con RT-PCR.

Muy recientemente se ha empezado a implementar un método estandarizado para la detección de metástasis (One Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) que presenta las siguientes características:

- Alta sensibilidad y especificidad
- Alta reproducibilidad
- Rapidez (uso intraoperatorio)
- Alto grado de automatización

Presenta ciertas ventajas en cuanto al procesado en paralelo de hasta 4 GC en 30 minutos, estudia el GC en su totalidad y presenta una estandarización de los resultados. No obstante, su disponibilidad todavía no es universal.