

El ganglio centinela

A. Villasante, C. Martí, M. Martín, O. Armijo, R. Usandizaga, F. Gómez Pastrana

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario "La Paz". Madrid.

RESUMEN

La biopsia del ganglio centinela está sustituyendo a la linfadenectomía axilar en el cáncer de mama, aunque no de una forma universal. El uso complementario de la linfoescintigrafía antes de la cirugía, la sonda gammadetectora de forma intraoperatoria, y la tinta vital ha supuesto un aumento en la sensibilidad para localizar el ganglio centinela. La curva de aprendizaje, que afecta tanto al cirujano como al especialista en medicina nuclear, ha sido descrita por todos los autores. El estudio histológico selectivo permite predecir el grado de afectación del resto de los ganglios de la axila. La biopsia del ganglio centinela puede predecir la presencia o ausencia de metástasis axilares en pacientes con cáncer de mama.

Palabras clave: Ganglio centinela. Linfoescintigrafía. Ganglios axilares. Cáncer de mama.

SUMMARY

Sentinel node stanging for breast cancer in increasingly used in place of axillary lymph dissection but is not yet universally accepted. Complementary use of lymphoscintigraphy before surgery, intraoperative probe detection, and blue dye have yielded the best reported sensitivities for finding a sentinel node. The learning curve phenomenon, which applies to the surgeon and the nuclear medicine physician, has been recognized. Focused histologic evaluation of the sentinel node allow accurate prediction of the tumor status of other axillary nodes. Biopsy of sentinel nodes can predict the presence or absence of axillary-node metastases in patients with breast cancer.

Key words: Sentinel node. Lymphoscintigraphy. Axillary nodes. Breast cancer.

Correspondencia: Dra. Amparo Villasante
Hospital Maternal "La Paz"
Paseo de la Castellana 261
28046 Madrid

IMPORTANCIA DEL ESTUDIO AXILAR EN EL CÁNCER DE MAMA

Los ganglios axilares son el sitio más frecuente de metástasis del cáncer de mama. El estado de los ganglios linfáticos es el factor pronóstico aislado más importante en el cáncer de mama, y la invasión axilar extensa está vinculada a un peor pronóstico.

El número de ganglios metastatizados indica no sólo si debería darse tratamiento adyuvante, sino también el régimen de fármacos más adecuado y la intensidad del tratamiento. Las pacientes con diez o más ganglios afectados tienen un pronóstico claramente desfavorable y la mayoría se beneficia de tratamientos sistémicos agresivos.

Pero los tumores se diagnostican cada vez más tempranamente, el tamaño de la lesión es más pequeño y la probabilidad de afectación axilar ha disminuido considerablemente. Cuando los ganglios son negativos, la disección axilar se convierte en un tratamiento demasiado agresivo. Se pierde tejido inmunocompetente y aumentamos el riesgo de secuelas inmediatas o tardías como el linfedema, seromas, parestesias, dolor, infección y limitación de movimientos del brazo (1).

Los métodos de imagen (RMN, ultrasonografía Doppler, TEP ...) no permiten diagnosticar la presencia o el alcance de la afectación de los ganglios linfáticos axilares. El ganglio centinela es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del tumor primitivo, por tanto el estudio histológico exhaustivo permite predecir la afectación o no del resto de los ganglios axilares y en los casos en que fuera negativo se podría evitar la linfadenectomía axilar completa.

RECUERDO ANATÓMICO DEL DRENAJE LINFÁTICO DEL CÁNCER DE MAMA

A continuación recordaremos muy brevemente como se dispone la circulación linfática en la mama y en la axila, para entender mejor el concepto del ganglio centinela. La circulación linfática normal, en el espesor de la glándula mamaria, se distribuye en dos plexos, un plexo superficial o subareolar y otro profundo en relación con la fascia del músculo pectoral mayor. Un 5% de las pacientes presentan ganglios linfáticos intramamarios, y éstos se consideran aberrantes.

Ambos plexos drenan hacia varios pedículos de salida. Del plexo superficial parten el pedículo axilar y el pedículo de salida hacia los vasos mamarios internos. El pedículo axilar esta compuesto por los ganglios axilares próximos a la arteria mamaria externa, los ganglios del espesor de la axila o centrales, y los ganglios subclaviculares. El pedículo de salida hacia la arteria mamaria interna establece conexiones

con los ganglios mediastínicos anteriores y los ganglios mamarios internos contralaterales.

Del plexo profundo parten también dos pedículos de salida. El pedículo transpectoral, representado por el ganglio interpectoral de Rotter (entre ambos músculos pectorales) y que a través de la fascia clavipectoral establece conexiones con los ganglios supraclaviculares, la llamada vía de Grozman.

El plexo profundo también drena hacia los ganglios próximos a la arteria mamaria interna y los ganglios mediastínicos anteriores. Estos últimos y a través de una vía retrógrada anómala, la vía de Gerota, pueden establecer conexiones con los ganglios linfáticos del hígado y diafragma.

Según los niveles de Berg, el nivel I está formado por unos 14 ganglios correspondientes a aquellos próximos a la arteria mamaria externa, ganglios subescapulares y los próximos a la vena axilar. El nivel II esta formado por 4 a 8 ganglios englobados dentro de la grasa de la axila y el nivel III formado por 1 a 4 ganglios en el desfiladero entre la primera costilla y la clavícula (2).

La circulación linfática normal es unidireccional, y la bidireccional se considera patológica. La diseminación metastásica se produce de una forma ordenada y progresiva a partir del primer nivel, luego al segundo y finalmente al tercer nivel, presentando *skip metastasis* (invade el nivel superior antes que el inferior) en un 2 a 6% de los casos.

Fraile (3) estudio a 132 pacientes, y en el 73% de los casos el ganglio centinela se localizó en el nivel I, pero se apreciaron importantes variantes, como la aparición de drenaje en arteria mamaria interna en el 21% de los casos, generalmente asociado a drenaje axilar concurrente, ganglios centinela intramamarios en el 3%, drenajes múltiples en el 2% y drenaje a nivel III directo en el 1% de los casos.

HISTORIA

El concepto de ganglio centinela no es nuevo. Oliver Cope (4) en 1963 denominó como "ganglio delfin", al ganglio que podía dar a conocer la naturaleza de un proceso patológico que involucra a un órgano cercano.

Cabañas con 1977, mediante linfangiogramas, era capaz de identificar el primer ganglio linfático afectado en el cáncer de pene. Morton en 1992, inyectó colorante azul próximo al melanoma cutáneo y diseccionando los conductos linfáticos teñidos con dicho colorante, fue capaz de aislar el primer ganglio afectado por el tumor. Esta misma técnica fue empleada por Giuliano en 1993, por primera vez en el cáncer de mama. En este mismo año, Krag localizaba el ganglio centinela gracias a un trazador isotópico y Albertini en 1996, combinó el colorante vital y el

trazador para localizar el primer ganglio linfático afectado en el cáncer de mama.

Actualmente el concepto de ganglio centinela es aplicado en múltiples tumores que presentan drenajes linfáticos limitados. Ampliamente desarrollado en el estudio de extensión del melanoma cutáneo, se encuentran numerosos trabajos publicados sobre sus resultados en el cáncer colorrectal (5, 6), de paratiroides y de tiroides.

INDICACIONES

El éxito de la técnica del ganglio centinela se basa en una correcta selección de las pacientes. El riesgo de afectación axilar está directamente relacionado con el tamaño del tumor primitivo. Las lesiones tumorales menores de 5 mm tienen apenas un 4% de afectación axilar y son precisamente estos casos los que más se benefician de este procedimiento.

Giuliano y col. (7) distinguen entre pacientes ideales y pacientes no candidatas. Las pacientes ideales son aquellas con baja probabilidad de metástasis axilares, pero en las que la presencia de afectación de ganglios axilares podría cambiar la terapia sistémica adyuvante. Las pacientes no candidatas son aquellas con: hipersensibilidad a los materiales de mapeo linfático, adenopatías axilares palpables sospechosas, cáncer de mama localmente avanzado, bilateral o diseminado, cáncer de mama multicéntrico, tumores mayores de 5 cm, cirugía axilar previa, extensas zonas de biopsia (mayores de 6 cm), quimioterapia o radioterapia previa, embarazo o en periodo de lactancia. Es decir, todas aquellas situaciones que alteren la circulación linfática, como es el caso de las pacientes con biopsia o cirugía previa, en las cuales la sección de los conductos linfáticos puede impedir la correcta migración del colorante o el radiotrazador, y por tanto dificultar la localización del ganglio marcado.

En aquellas pacientes susceptibles de tratamiento quimioterápico neoadyuvante, la biopsia del ganglio centinela permite realizar una correcta estadificación de la axila, que se puede ver alterada por el tratamiento médico.

MÉTODOS PARA LOCALIZAR EL GANGLIO CENTINELA

Se debe localizar un ganglio coloreado o marcado con un trazador isotópico en el espesor de la grasa de la axila. Para ello precisamos un equipo adecuado según el método empleado.

Tanto el colorante vital como el radioisótopo se inyectan próximos a la zona tumoral. Esta inyección puede ser subdérmica o peritumoral. Se recomienda la inyección subdérmica ya que se acerca más al concepto inicial del ganglio centinela, que se define co-

mo el ganglio regional que recibe el drenaje linfático de todo el tronco linfático principal y no simplemente del tejido tumoral. La circulación del marcador se produciría a través del plexo superficial.

La inyección peritumoral no es la mejor localización porque en mujeres posmenopáusicas, gran parte del tejido está sustituido por grasa con la consecuente reducción del tejido linfático (8). No se aconseja tampoco la inyección intratumoral, ya que el tejido tumoral presenta vasos linfáticos aberrantes o destruidos por el propio proceso neoforrmativo (9). Para tumores no palpables se realiza la punción guiada por ultrasonidos (10).

A continuación se describen los procedimientos que se utilizan actualmente.

Radioisótopos

El uso de material radiactivo permite la identificación del ganglio centinela por medio de una linfoscintigrafía y más importante aun, permite el uso de una sonda captora de radiación gamma durante el acto quirúrgico para ubicar el ganglio y orientar su extirpación por medio de una pequeña incisión en la piel.

Existen varios radiotrazadores en el mercado (Figura 1). La característica fundamental que define a cada uno de ellos es el tamaño de sus partículas. Según su diámetro se podrá calcular el tiempo necesario entre la inyección y la cirugía posterior.

Radiocoloide	Tamaño
Dextrano Tc ^{99m}	<4 nm
Albúmina sérica humana Tc ^{99m}	<4 nm
Oro ¹⁹⁸ coloidal	1-15 nm
Antimonio sulfuro coloide Tc ^{99m}	15-50 nm
Nanocoloide (albúmina coloidal) Tc^{99m}	80 nm
Sulfuro coloide Tc^{99m} (filtrado)	>50 nm
Albúmina microcoloide Tc ^{99m} (Albu-res)	200-1000 nm
Sulfuro coloide Tc ^{99m} (no filtrado)	200-1000 nm

Figura 1: Radioisótopos

Además deben ser de fácil preparación, bajo coste, emitir una cantidad de energía satisfactoria, buena estabilidad tanto *in vivo* como *in vitro*, alta eficacia de marcaje, elevada extracción ganglionar y buena estabilidad intraganglionar.

Estas partículas coloides migran por los vasos linfáticos y entran en los ganglios regionales, allí son fagocitadas por los macrófagos tras un proceso de opsonización.

Los radioisótopos más empleados son los nanocoloides de albúmina coloidal marcado con Tc⁹⁹ (11) y

el sulfuro coloide Tc⁹⁹. Su tamaño en torno a 80 nm permite la inyección del mismo, la realización de varias linfoescintigrafías para localizar el ganglio centinela y la extirpación del mismo al día siguiente.

Partículas muy pequeñas migran a través de los capilares linfáticos al sistema retículo intersticial y no llegarían al ganglio y partículas excesivamente grandes tienen un tránsito muy lento hacia los ganglios linfáticos.

Linfoescintigrafía

Tras la inyección del radiotrazador se obtienen varias imágenes en unos tiempos que vienen definidos por el isótopo empleado. Debe incluir una proyección anterior y otra anterior-oblicua que permita detectar drenajes hacia la arteria mamaria interna y evitar la radiación emitida por la zona de inyección. Si se visualizan dos ganglios, se toma como ganglio centinela el primero que capta el trazador o el más radiactivo (12, 13).

La linfoescintigrafía permite obtener el mapa del drenaje linfático en los cánceres de mama. El tipo de drenaje varía según cada paciente y no siempre sigue las rutas esperadas.

La técnica es fácil de realizar, relativamente barata y bien aceptada por las pacientes.

Sonda detectora gamma

Su uso requiere la presencia de personal cualificado para el empleo de este tipo de material. El personal de quirófano está sometido a una radiación mínima que no requiere protección especial (9).

Se debe conocer tanto la colimación (capacidad para discriminar entre distintos focos hipercaptantes) como la saturación (capacidad para captar distintos niveles de radiación) de la sonda empleada.

La radiactividad detectada con la sonda es traducida a señales acústicas. La intensidad y frecuencia de la señal acústica son directamente proporcionales al nivel de radiactividad.

La sonda captadora de radiaciones gamma se envuelve en una manga estéril. Después de la disección del tumor primario, la gamma sonda se usa para localizar la proyección sobre la piel del ganglio centinela. Se hace una incisión en la piel, directamente en este punto y se extrae el ganglio que emite mayor radiactividad. Por último se compara la radiactividad del lecho quirúrgico y la emitida por el ganglio extirpado, que debe ser al menos diez veces menor.

Colorante vital

Los más utilizados son el azul de isosulfan (Lymphazurin 1%) y el tinte azul-V-patentado (Figura 2), ya que penetran rápidamente en los vasos linfáticos con mínima difusión alrededor (14).

El colorante es barato y simple y no requiere un equipo especial. Pero su curva de aprendizaje es más lenta y no proporciona información sobre los ganglios situados fuera de la axila (15).

Niewig y col (16) comprobaron que empleando las tres técnicas disponibles (tinte vital, linfoescintigrafía y sonda detectora de radiaciones gamma) se localizaba el ganglio centinela en el 93,8% de los casos. En cambio, en aquellas series en las cuales únicamente se empleó el colorante vital, el porcentaje de localización sólo llegó al 76,3% (Figura 3).

Morton y col (17) tras estudiar a 174 pacientes, observaron que el porcentaje de localización estaba directamente relacionado con la experiencia adquirida por un mismo cirujano, y que los cinco falsos negativos (ganglio centinela no infiltrado, y al menos un ganglio no centinela con metástasis) solo se encontraban en las primeras 50 pacientes del estudio.

Azul de isosulfan (Lymphazurin 1%)
Azul de metileno
Tinte azul-V-patentado (patent blue dye)
Cyalume
Fluoresceína

Figura 2: Tintas vitales

TÉCNICA	Nº PAC / Nº EST	%
Tinta vital	667 / 8	76,3%
Sonda gamma	635 / 6	91,5%
Tinta + sonda	104 / 2	91,3%
Linfoesc + sonda	508 / 5	87,8%
Linfoesc + sonda + tinta	649 / 5	93,8%

Figura 3: Identificación del ganglio centinela. Niewing y col. (16)

ESTUDIO HISTOLÓGICO

Como el ganglio centinela es pequeño, es posible un extenso estudio histopatológico del mismo (18), lo cual no sería posible en todos los ganglios de una disección axilar, pues consumiría mucho tiempo y dinero. Con el estudio histopatológico extenso del ganglio centinela, la sensibilidad para detectar metástasis en ganglios axilares será mayor que solamente estudiando el resto de los ganglios axilares.

Turner y col (19) aplicaron técnicas de inmunohistoquímica (anticuerpos anticitoqueratinas) a un total de 1087 ganglios axilares no centinela, extraídos a 60 pacientes con cáncer de mama y con ganglios centinela negativos para la tinción de hemato-

xilina-eosina y técnicas de inmunohistoquímica. Encontraron solamente un ganglio axilar no centinela positivo. Esto supone un porcentaje de error del 0,1% y confirma que si un tumor ha metastatizado en la axila, el ganglio centinela es el que más probablemente albergará la metástasis.

Usando de rutina técnicas de inmunohistoquímica (20) en los ganglios centinela negativos para hematoxilina-eosina, se incrementará en un 7-33% el porcentaje de detección de metástasis linfáticas axilares, especialmente micrometástasis (metástasis menores de 2 mm).

Publicaciones recientes han mostrado una correlación estadísticamente significativa entre la presencia de micrometástasis y el descenso de la supervivencia total, cuando el seguimiento de la paciente se extiende diez años o más. Las posibilidades de recurrencia también parecen incrementadas.

Giuliano y col (21) examinaron el riesgo de afectación del resto de los ganglios axilares cuando el ganglio centinela contenía células tumorales. Estudiaron a 157 pacientes con afectación del ganglio centinela y solo un 33,5% tuvieron al menos un ganglio no centinela afectado.

Si un tumor primario de mama es pequeño y el ganglio centinela tiene micrometástasis, es improbable encontrar células tumorales en otros ganglios linfáticos axilares. Esto sugiere que puede no ser necesaria la disección linfática axilar en:

- Pacientes con ganglio centinela con micrometástasis procedente de lesiones T1/T2 ($p = 0,0001$).
- Pacientes con metástasis en el ganglio centinela procedente de lesiones T1_a ($p = 0,014$).

RESULTADOS

Ninguna técnica debe ser aceptada hasta el adecuado entrenamiento y tras un periodo de aprendizaje. Esto sólo puede llevarse a cabo, si al principio, después de cada biopsia de ganglio centinela, se realiza linfadenectomía axilar y se analiza con exactitud cada caso.

Se requieren rangos de detección del ganglio centinela en torno al 90% y el porcentaje de falsos negativos no debe superar el 5%, para considerar que la técnica es adecuada (Figura 4).

Varios son los estudios actuales puestos en marcha para conseguir demostrar el beneficio de esta técnica. NSABP - 32 y el American College of Surgeons Oncology Group Z0010 en Estados Unidos y EORTC y ALMANAC (Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance) en Europa.

Estos estudios comparan el número de recidivas axilares en las pacientes a las que se les ha aplicado la técnica del ganglio centinela y evalúan la supervi-

Autor	Año	N	Identificación	FN	GC+
Giuliano	1997	107	94 %	0 %	67 %
Veronesi	1997	163	98 %	5 %	38 %
Gunther	1997	145	71 %	10 %	43 %
Borgstein	1998	130	94 %	2 %	59 %
Koller	1998	98	98 %	6 %	27 %
Krag	1998	443	91 %	11 %	—
Fraile	1999	132	96 %	4 %	48 %

Figura 4: Resultados. FN: falsos negativos. GC+: Ganglio centinela positivo

vencia total y la supervivencia libre de enfermedad en comparación con aquellas pacientes a las que se les realizó la linfadenectomía axilar completa.

El estudio multicéntrico y randomizado ALMANAC incluye a 17 centros en el Reino Unido. En una primera fase se estudian a 40 pacientes en cada centro para validar la técnica y posteriormente se incluyen un grupo mayor de pacientes a las cuales se les aplica el tratamiento convencional o la técnica del ganglio centinela.

Los resultados de estos cuatro estudios nos permitirán decidir si el mapeo linfático intraoperatorio y la biopsia del ganglio centinela podrán reemplazar, en un futuro próximo, a la disección axilar completa.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Giuliano A, Haigh P, Brennan M, Hansen N, Kelley M, Ye W, Glazz E, Turner R:** Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2553-9, 2000.
2. **González Merlo:** Cáncer de mama. En: *Oncología Ginecológica*. Salvat Editores, Barcelona, 379-528, 1991.
3. **Fraile M:** Estudio isotópico del ganglio centinela. En: *Documentos del XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.*, Madrid, 116-9, 2000.
4. **Galimberti V, Farante G, Gennari R, Monti S, Capurso M:** Biopsia del ganglio centinela. En: *Cáncer de mama, biología, diagnóstico y tratamiento*. Eds: Pérez-López F, SEISGE, Zaragoza, 187-94, 2000.
5. **Taylor A, Murria D, Herda S, Vansant J, Alazraki N:** Dynamic lymphoscintigraphy to identify the sentinel and satellite nodes. *Clin Nucl Med*. 755-8, 1996.
6. **Joosten JJA, Strobbe A, Wauters C, Pruszczyński M, Wobbes TH, Ruers T:** Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 229:528-35, 1999.
7. **Hsueh E, Turner R, Glass E, Brennan J, Brennan**

-
- M, Giuliano A:** Sentinel node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg*.189:207-13, 1999.
8. **Kern K:** Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg*,189:539-45, 1999.
 9. **Alazraki N, Styblo T, Grant S, Cohen C, Larsen T, Aarsvold J:** Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe. *Semin Nucl Med*. 30:566-4, 2000.
 10. **Uren R, Howman-Giles R, Thompson J, Malouf D, Ramsey-Stewart G, Niesche F, Renwick S:** Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med*. 36: 1775-80. 1995.
 11. **Valdés R, Jansen L, Hoefnagel C, Niewig O, Muller S, Rutgers E, Kroon B:** Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection identification. *J Nucl Med*, 41:1500-6, 2000.
 12. **Cicco C, Cremonesi M, Luini A, Bartolomei M, Grana Ch, Prisco G, Galimberti V, Calza P, Viale G, Veronesi U, Paganelli G:** Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med*, 39: 2080-4, 1998.
 13. **Pijpers R, Meijer S, Hoekstra O, Collet G, Comans E, Boom R, van Diest P, Teule G:** Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med*, 38:366-8, 1997.
 14. **Bostick P, Giuliano A:** Vital dyes in sentinel node localization. *Semin Nucl Med*, 30:18-24, 2000.
 15. **Ilum L, Bak M, Olsen K, Kryh D, Berg V, Axelsson K:** Sentinel node localization in breast cancer patients using intradermal dye injection. *Acta Oncol*, 39:423-8, 2000.
 16. **Niewig O, Jansen L, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Peterse JL, Hoelhelg KA:** Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med*, 26(4 Suppl): S2-S10, 1999.
 17. **Giuliano A, Kirgan D, Guenther M, Morton D:** Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*, 220:391-8, 1994.
 18. **Hsueh E, Turner R, Glass E, Brenner J, Brennan M, Giuliano A:** Sentinel node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg*, 189:207-13, 1999.
 19. **Giuliano A, Turner R, Morton D, Evans S, Krasne D:** Improved Axillary Staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg*, 222:394-9, 1995.
 20. **Kelley S, Komorowski R, Dayer A:** Axillary sentinel lymph node examination in breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*, 123: 533-5, 1999.
 21. **Chu K, Turner R, Hansen N, Brennan M, Bilchik A, Giuliano A:** Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection?. *Ann Surg*, 229:536-41, 1999.