



ARTÍCULO ESPECIAL

REUNIÓN DE CONSENSO SOBRE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE SENOLOGIA Y PATOLOGÍA MAMARIA.

Madrid. 2007

A. Piñero (1), J. Giménez (2), B. Merck (3), C. Vázquez (4) y Grupo de Expertos*.

(1) Coordinador de la Reunión. (2) Secretaria de la Reunión. (3) Vicesecretaria de la Reunión. (4) Presidente de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.

* listado por orden alfabético como anexo.

Correspondencia a:

Dr. Antonio Piñero Madrona
Servicio de Cirugía General
Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca"
3ª planta
Ctra. Madrid-Cartagen s/n.
30120 El Palmar. Murcia
Tlf: 968369677
Fax: 968369716
e-mail: antonio.pinero@carm.es / antonio.pinero@ono.com

RESUMEN

La biopsia selectiva del ganglio centinela es una técnica diagnóstica útil en el manejo del carcinoma de mama que se ha introducido en la práctica clínica con una gran difusión y aceptación. Sus resultados permiten realizar una adecuada estadificación con una menor morbilidad asociada. No obstante, en la actualidad, existen numerosas variaciones metodológicas en su ejecución pendientes de ser contestadas en ensayos e investigaciones en curso. Esto implica realizar Reuniones de Consenso para tratar de homogeneizar los aspectos relacionados con el método y la indicación de la técnica. En este documento se reflejan las conclusiones de la Reunión de Consenso celebrada en Murcia y organizada por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.

PALABRAS CLAVE: biopsia selectiva del ganglio centinela; cáncer de mama.

INTRODUCCIÓN

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es una técnica que, en el cáncer de mama, ha permitido realizar de forma cada vez más frecuente una cirugía conservadora axilar y evitar linfadenectomías innecesarias a la hora de estadificar la enfermedad. Su uso se ha extendido desde la descripción de la técnica para el melanoma en la década de 1990, evidenciándose su utilidad a través de los resultados comunicados por numerosos grupos.

No obstante, y precisamente por su extraordinaria difusión, existen importantes variaciones metodológicas a la hora de aplicarse, unas con mayor importancia que otras en el resultado global de la técnica, lo que obliga a considerar la realización de estudios relacionados con diferentes aspectos de las indicaciones y detalles del método técnico.

Mientras esperamos los resultados de estos estudios y apoyándonos en la extensísima literatura médica existente sobre este método diagnóstico, debemos basar la práctica clínica en las recomendaciones de Reuniones de Consenso o Reuniones de Expertos, tanto nacionales como internacionales.

En este sentido, aunque existe como referencia reciente la recomendación de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) del año 2005, en el ámbito nacional no se había realizado una Reunión de este tipo desde Octubre del año 2001, cuando tuvieron

lugar las celebradas en Salamanca y Valencia, bajo los auspicios de la Asociación Española de Cirujanos y la Sociedad Española de Oncología Quirúrgica, respectivamente.

Era oportuno, pues, convocar y desarrollar una Reunión de Consenso Nacional sobre la BSGC en el Cáncer de Mama, que ratificase o no las cuestiones consensuadas en las reuniones anteriores y actualizase nuevos aspectos que han ido surgiendo en los últimos años, teniendo en cuenta las recomendaciones de Consensos Internacionales, los resultados de estudios publicados y la experiencia de los participantes.

A continuación se transcriben las conclusiones de la Reunión de Consenso que se celebró en Murcia, el 24 de Noviembre del 2006, organizada por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Los participantes (especialistas en Cirugía General, Ginecología y Obstetricia, Anatomía Patológica, Medicina Nuclear, Oncología Médica y Oncología Radioterápica – ver listado al final del texto -) pertenecen a grupos con amplia y demostrada experiencia con esta técnica.

CUESTIONES CONSENSUADAS

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es la técnica más adecuada en la estadificación regional del cáncer de mama.

Ante la falta de estudios prospectivos y aleatorizados sobre distintos aspectos de la BSGC, y debido a su amplia difusión y aplicación, es necesario precisar una serie de criterios de indicación, aspectos técnicos específicos y un proceso de validación que son objeto de esta Reunión de Consenso. Esta refrendará o modificará las cuestiones consensuadas en reuniones previas (Asociación Española de Cirujanos, Octubre de 2001; Sociedad Española de Oncología Quirúrgica, Octubre de 2001).

I. Definiciones

Se considera como ganglio centinela (GC) desde el punto de vista de la gammagrafía a aquel o aquellos que presenta migración desde el tumor mediante un canal linfático o, ante la no evidencia de dicho canal, aquel o aquellos que aparecen en uno o varios territorios de drenaje linfático. Se consideran GC secundarios a aquellos que presentan una captación del trazador con menor intensidad claramente diferenciada.

Se considera como GC con el trazador isotópico, en el acto quirúrgico, aquel que presenta una actividad representativa y que está ubicado en el área preseleccionada gammagráficamente. Y se considera secundario aquel que tenga menos del 10% del de máxima actividad.

En la intervención, se define como GC con el colorante todo ganglio que aparezca teñido de azul o al que fluye un conducto linfático azulado.

II. Criterios de indicación y exclusión.

Es recomendable el diagnóstico histológico de carcinoma para plantear la BSGC. Esto también es posible en casos de pruebas de imagen altamente sugestivas de carcinoma y citología compatible con carcinoma.

II.a.: Criterios de indicación:

- Se recomienda en carcinomas infiltrantes de hasta 3 cm de diámetro máximo y es aceptable en pacientes T2 con axila negativa (clínica y ecográficamente \pm punción aspiración con aguja fina).
- En los casos de tumores multifocales es posible realizar la BSGC y en los multicéntricos sería aceptable aunque con evidencia limitada.
- En los casos de carcinoma intraductal 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.
- En el carcinoma de mama en el varón se podrá aplicar siguiendo las mismas indicaciones que en la mujer.
- La realización de una biopsia escisional previa no contraindica la realización de la BSGC siempre que no aparezcan criterios de exclusión y se realice antes de un mes.

- Es aceptable, con buen nivel de evidencia, la BSGC previa a tratamiento sistémico primario con fines de rescate para cirugía conservadora. No está indicada antes de terapia sistémica primaria en carcinoma localmente avanzado con intención terapéutica, 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 BSGC en mujeres gestantes.
- En los casos de cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa no existe evidencia para recomendar la BSGC.
- En pacientes con cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma no hay evidencia para recomendar una nueva BSGC.

II.b.: Criterios de exclusión o contraindicación:

- La verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología compatible con metástasis de carcinoma de las adenopatías sospechosas.
- La existencia de cirugía y/o radioterapia axilar previa.
- Carcinoma inflamatorio.

III. Aspectos de Medicina Nuclear.

La técnica imprescindible incluye el uso de trazador isotópico como marcador del ganglio.

Es aceptable utilizar la técnica mixta (trazador isotópico más colorante), sobre todo, en periodo de aprendizaje y en aquellos casos con dificultades de visualización en la linfogamagrafía preoperatorias.

Se desaconseja la técnica con el uso exclusivo de colorante.

Los trazadores isotópicos recomendables son la albúmina nanocoloide, el coloide de estaño y el sulfuro de renio, personalizando en cada paciente y citándolo en el consentimiento informado específicamente si el producto no estuviese autorizado para esta indicación clínica.

La actividad total administrada oscilará entre 0,5 y 3 mCi, inyectados entre las 2 y 24 horas antes de la cirugía.

La localización anatómica de la inyección del trazador isotópico será, preferiblemente intra-peritumoral. La inyección periareolar y/o subdérmica, también serían una opción de inicio.

Sería recomendable, e imprescindible en las lesiones no palpables y en la técnica de SNOLL (*sentinel node and occult lesion localization*), tratar de realizar la inyección intra-peritumoral del trazador de forma asistida por métodos de imagen (ecografía o estereotaxia). En los casos de lesiones no palpables sin posibilidad de asistencia con métodos de imagen, lesiones ya extirpadas o lesiones cercanas anatómicamente a la región axilar, sería posible y recomendable la inyección periareolar del trazador.

Es imprescindible la realización preoperatoria de una linfogramagrafía en el periodo postinyección del trazador isotópico, con la finalidad de confirmar la migración y evidenciar drenajes extraaxilares. Se debe realizar lo más cerca posible al momento de la intervención. En caso de no migración y no visualizar el drenaje, se recomienda la reinyección del trazador, el mismo día, con cualquiera de las técnicas citadas a tal efecto.

Aunque no es imprescindible para la realización de la técnica, es muy recomendable la asistencia en el quirófano de un médico nuclear con experiencia, y a ser posible, específicamente aquel que se haya encargado de la inyección del radiotrazador y la obtención de las imágenes gammagráficas.

IV. Aspectos técnicos quirúrgicos

Cuando se utilice el colorante se recomienda el uso de azul de isosulfán, azul patente o azul de metileno, aunque con las pertinentes autorizaciones administrativas.

La dosis recomendada es de 2 mL y el momento de su inyección de 10 a 15 minutos antes de comenzar la intervención. La localización anatómica de la inyección del colorante seguirá los patrones descritos para el trazador isotópico. Es recomendable la aplicación de masaje tras la inyección del colorante.

La intervención de BSGC puede realizarse mediante anestesia general o bien bajo anestesia local o locorregional con sedación,

como gesto quirúrgico independiente o de forma simultánea al tratamiento del tumor. En el uso del colorante, éste se debería inyectar con los pacientes bajo control anestésico y es recomendable la administración de antihistamínicos y corticoides como profilaxis de reacciones alérgicas.

La secuencia temporal de la BSGC y el tratamiento del tumor es indiferente.

Se recomienda concluir la intervención de la BSGC con una exploración digital de la axila para descartar la existencia de adenopatías sospechosas palpables susceptibles de ser biopsiadas.

La detección gammagráfica de ganglio(s) centinela(s) en la cadena mamaria interna debe conllevar su biopsia, siempre que técnicamente sea factible.

Ante la no migración del trazador a la axila, y sólo hacia la mamaria interna, se puede realizar la inyección con colorante, recomendando seguir la misma metodología de la inyección del isótopo; también es posible la realización de reinyección de trazador isotópico o el seguimiento clínico y con técnicas de imagen.

Es obligatoria la obtención de un consentimiento informado específico para el procedimiento en todos los casos.

V. Aspectos relacionados con el procesamiento y análisis de la pieza quirúrgica.

Es aconsejable el análisis intraoperatorio del o los ganglios identificados como centinelas con la intención de aumentar la eficiencia de la técnica, realizando la linfadenectomía axilar en caso de ganglio axilar afecto y evitando, de esta forma, reintervenciones. Las implicaciones en el manejo de estos pacientes, que se verán más adelante, excluyen de lo anterior a los ganglios biopsiados de la cadena mamaria interna y, por tanto, la biopsia intraoperatoria del ganglio de la mamaria interna no es necesaria porque no entraña ningún gesto quirúrgico adicional.

Las técnicas más aconsejables para analizar de forma intraoperatoria el o los GC son mediante cortes por congelación, citología por raspado o impronta citológica. La inmunohistoquímica (IHQ) intraoperatoria es una técnica óptima pero no accesible o disponible en todos los Centros.

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

En el análisis definitivo, postoperatorio, de las muestras se debe completar el estudio del GC mediante secciones, al menos cada 200 micras, realizando inmunohistoquímica si la técnica de hematoxilina-eosina (H&E) es negativa para detectar enfermedad.

Se define como ganglio positivo o afectado aquel que presenta células de características histopatológicas o inmunohistoquímicas de malignidad, matizando como:

- metástasis: tamaño de más de 2 mm.
- micrometástasis: tamaño de entre 0,2 a 2 mm.
- células tumorales aisladas: tamaño de 0,2 mm o menos.

VI. Conducta a seguir en caso de GC positivo

La confirmación de metástasis en GC axilares implica la linfadenectomía reglada axilar, con la terapia adyuvante posterior (quimioterapia, radioterapia y/u hormonoterapia) que se indique en función de las características de tumor primario, el tipo de cirugía realizada (conservadora o radical) y el análisis definitivo del material de linfadenectomía.

La confirmación de micrometástasis en el/los ganglio(s) centinela(s) axilar(es) implica igualmente la linfadenectomía, salvo en aquellos casos que se considere que pueden ser incluidos en ensayos clínicos específicos para el estudio de esta circunstancia. La aplicación de terapias adyuvantes (quimioterapia, radioterapia y/u hormonoterapia) vendrá dictada, fundamentalmente, por las características tumorales del tipo de cirugía realizada (conservadora o radical) y del resultado de la linfadenectomía en el caso de llevarse a cabo. No existe evidencia suficiente para el tratamiento sistémico de las pacientes con micrometástasis (H&E o IHQ).

Ante la afectación de ganglio centinela (GC) de la mamaria interna y no afectación de GC axilar, se recomienda tratamiento adyuvante de la cadena mamaria interna (radioterapia), sin completar la linfadenectomía axilar. Ante la afectación del GC de la mamaria interna (en estudio diferido), sin haber drenaje axilar, se recomienda la posibilidad de seguimiento clínico y con técnicas de imagen, sin cirugía axilar.

La existencia de células tumorales aisladas no implica la realización de ningún gesto añadido.

En la actualidad la aplicación de técnicas de biología molecular (PCR – polymerase chain reaction -) debe realizarse sólo en el marco de la investigación.

VII. Aspectos relacionados con la validación de la técnica.

La BSGC es una técnica diagnóstica multidisciplinar, que implica la interrelación entre diferentes especialidades médicas y quirúrgicas.

Tradicionalmente, ha sido precisa una validación técnica de la BSGC tanto a nivel del equipo como de cada uno de los especialistas implicados. Esta validación, dada la experiencia de múltiples grupos aplicando clínicamente la técnica, es aconsejable que, progresivamente, sea sustituida por un proceso de aprendizaje supervisado en el contexto de un grupo con experiencia.

Este aprendizaje debería llevarse a cabo con grupos que hayan realizado más de

300 casos de BSGC en fase de aplicación clínica (con parámetros de validación definidos en los consensos previos: al menos un 95% de tasa de identificación del o los GC, con una tasa falsos negativos del 5% o menos).

El objetivo de este aprendizaje tutelado debe alcanzar unos estándares en indicadores de calidad relacionados con el procedimiento, aún por definir.

El centro docente debe proponerse criterios indicadores sobre esta calidad del procedimiento.

ANEXO: PARTICIPANTES EN LA REUNIÓN

Aguilar Jiménez, José (Cirugía General. Hospital de Torrevieja (Alicante)).

Albaina Latorre, Luis (Cirugía General. Hospital "Juan Canalejo" (La Coruña)).

Alberro Adúriz, José Antonio (Cirugía General. Instituto Oncológico de Guipúzcoa (San Sebastián)).

Alonso Romero, José Luis (Oncología Médica. Hospital "Virgen de la Arrixaca" (Murcia)).

Ara Pérez, Carmen (Ginecología. Instituto Dexeus (Barcelona)).

Ballester Sapiña, Juan Blas (Cirugía General. Hospital de la Ribera (Alicia)).

Bernet Vegue, Laia (Anatomía Patológica. Hospital de la Ribera (Alicia)).

Blanco, Isabel (Medicina Nuclear. Clínica Géminis. (Gijón)).

Burriel, José (Ginecología y Obstetricia. Hospital "Miguel Servet" (Zaragoza)).

Castellá, Eva (Anatomía Patológica. Hospital "Germans Trias i Pujol" (Badalona)).

De Las Heras González, Manuel (Oncología Radioterápica. Hospital Clínico "San Carlos" (Madrid)).

Díaz Faes, José (Cirugía General. Clínica privada (León)).

Fábregas Xaudaro, Rafael (Ginecología y Obstetricia. Instituto Dexeus (Barcelona)).

Fraile López-Amor, Manel (Medicina Nuclear. Hospital "Germans Trias i Pujol" (Badalona)).

Galindo Fernández, Pedro José (Cirugía General. Hospital "Virgen de la Arrixaca" (Murcia)).

García Villanueva, Augusto (Cirugía General. Hospital "Ramón y Cajal" (Madrid)).

García Fernández, Ramón (Oncología Radioterápica. Hospital "Virgen de la Arrixaca" (Murcia)).

Giménez Climent, Julia (Cirugía General. Instituto Valenciano de Oncología (Valencia)).

Guillém Porta, Vicente (Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología (Valencia)).

Hernández Briz, M^a Luisa (Medicina Nuclear. Hospital Insular (Gran Canaria)).

Iglesias Martínez, Edelmiro (Cirugía General. Hospital "Arnao de Vilanova" (Lérida)).

Illana Moreno, Julián (Cirugía General. Hospital "Virgen de la Arrixaca" (Murcia)).

Lorenzo Campos, Miguel (Cirugía General. Hospital Torrecárdenas (Almería)).

Martínez Carsí, Carlos (Medicina Nuclear. Instituto Valenciano de Oncología (Valencia)).

Menjón Beltrán, Salomón (Ginecología. Hospital "Virgen de las Nieves" (Granada)).

Merck Navarro, Belén (Cirugía General. Hospital General Universitario de Elche).

Molina García, Manuel (Cirugía General. Hospital Clínico (Málaga)).

Moreno, Aranzazu (Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico "San Carlos" (Madrid)).

Moriyón Entrialgo, Carmen (Cirugía General. Hospital de Cabueñes (Gijón)).

Navarrete Montoya, Agustín (Oncología Médica. Hospital "Virgen de la Arrixaca" (Murcia)).

Navarro Fernández, José Luis (Medicina Nuclear. Hospital "Virgen de la Arrixaca" (Murcia)).

Nicolás Ruiz, Francisco (Medicina Nuclear. Hospital "Virgen de la Arrixaca" (Murcia)).

Nieto, Julio (Oncología Radioterápica. Hospital Clínico (Valladolid)).

Piñero Madrona, Antonio (Cirugía General. Hospital "Virgen de la Arrixaca" (Murcia)).

Polo García, Luis (Anatomía Patológica. Hospital "Virgen de la Arrixaca" (Murcia)).

Prats Puig, Miguel (Ginecología y Obstetricia. Clínica Planas (Barcelona)).

Ramos Boyero, Manuel (Cirugía General. Hospital Clínico (Salamanca)).

Ribeiro, Marta (Cirugía General. Hospital "Carlos Haya" (Málaga)).

Román Santamaría, Jose María (Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico "San Carlos" (Madrid)).

Ruano Pérez, Ricardo (Medicina Nuclear. Hospital Clínico (Salamanca)).

Rubio Rodríguez, Isabel Teresa (Cirugía General. Hospital "Vall d'Hebrón" (Barcelona)).

Rull Lluch, Miquel (Cirugía General. Hospital "Germans Trias i Pujol" (Badalona)).

Sabadell Mercadal, M^a Dolores (Ginecología y Obstetricia. Hospital "Vall d'Hebrón" (Barcelona)).

Salinas Ramos, Juan (Oncología Radioterápica. Hospital "Virgen de la Arrixaca" (Murcia)).

San Román Terán, Juan Manuel (Cirugía General. Fundación "Jiménez Díaz" (Madrid)).

Sola Pérez, Joaquín (Anatomía Patológica. Hospital "Virgen de la Arrixaca" (Murcia)).

Sousa Domínguez, Ramón (Cirugía General. Hospital Clínico (Zaragoza)).

Tresserra Casas, Francesc (Anatomía Patológica. Instituto Dexeus (Barcelona)).

Vázquez Albaladejo, Carlos (Cirugía General. Instituto Valenciano de Oncología (Valencia)).

Vicente García, Francisco (Cirugía General. Hospital de Navarra (Pamplona)).

Vidal Sicart, Sergi (Medicina Nuclear. Hospital Clínico (Barcelona)).

Zanón Navarro, Gabriel (Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico (Barcelona)).

Zaragoza Zaragoza, Carmen (Cirugía General. Hospital de la Vega Baja (Orihuela)).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS A CONSENSOS PREVIOS

www.aecirujanos.es/secciones/patologiadelaMama/Consenso_Salamanca.doc

Díaz-Faes J, Fuster CA. Conferencia de consenso sobre el ganglio centinela en el cáncer de mama. Rev Oncol 2002; 4: 154-156.

Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ et al.

American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 7703-7720.