

Acta Médica

Grupo Ángeles

Volumen
Volume 1

Número
Number 3

Julio-Septiembre
July-September 2003

Artículo:

Linfadenectomía selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Una alternativa a la disección radical de axila

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Grupo Ángeles Servicios de Salud

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com



Linfadenectomía selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Una alternativa a la disección radical de axila

José Francisco Gallegos Hernández*

Resumen	Summary
<p>Introducción: El tratamiento quirúrgico estándar de las pacientes con cáncer de mama es la resección del tumor primario y la disección axilar cuyos objetivos son la etapificación y pronóstico. Aproximadamente 60% de las pacientes sin ganglios palpables y tumores < 5 cm carecen de metástasis axilares en la pieza de disección y la morbilidad quirúrgica es de 25%; la linfadenectomía selectiva del ganglio centinela (LSGC) ofrece la posibilidad de etapificación sin necesidad de disección y por lo tanto menor morbilidad.</p> <p>Objetivo: Reportar la experiencia obtenida en la LSGC practicada con dos técnicas diferentes.</p> <p>Material, pacientes y métodos: A 91 pacientes con cáncer de mama etapas I-II sin ganglios palpables, se les practicó disección axilar y LSGC: Grupo 1: 67 pacientes con técnica de colorante. Grupo 2: con técnica de radiocoloide y colorante en 24 pacientes. Se calcularon de índice de éxito, tasa de falsos negativos y valores predictivos.</p> <p>Resultados: Grupo 1. Índice de éxito 86.5%, tasa de falsos negativos 18%, valor predictivo negativo 90%. Grupo 2. Índice de éxito 100%, ningún falso negativo. 2 (8%) con drenaje extra-axilar.</p> <p>Conclusiones: La LSGC identifica pacientes candidatas a linfadenectomía, evita morbilidad innecesaria y etapifica satisfactoriamente a las pacientes sin metástasis ocultas. La técnica de colorante/radiocoloide disminuye la tasa de falsos negativos, incrementa el índice de éxito e identifica el drenaje extra-axilar.</p> <p>Palabras clave: Ganglio centinela, linfadenectomía, cáncer de mama.</p>	<p>Introduction: The standard surgical treatment of patients with breast cancer is primary tumor resection (segmentectomy or mastectomy) and axillary dissection with staging and prognosis purposes. Approximately 60% of patients without palpable nodes and tumors of < 5 cm do not have axillary metastasis in the dissection specimen and surgical morbidity is 25%. Sentinel node selective lymphadenectomy (SNSL) offers staging without the need for axillary dissection and with less morbidity. We reported on the experience obtained with SNSL with two different techniques.</p> <p>Methods: A total of 91 patients with breast cancer at stages I-II without palpable nodes received SNSL treatment with two techniques: Group 1) 67 patients with dye technique, and Group 2) radiocolloid and dye technique in 24 patients. We calculated success index, false negative rate, and predictive values. All patients had axillary dissection.</p> <p>Results: Group 1 had a 86.5% success index, 18% false negative rate, and 80% negative predictive value, while group 2 had a 100% success index, no false negatives, and two (8%) patients with extra-axillary drainage.</p> <p>Conclusions: SNSL identifies patients who are candidates for lymphadenectomy, prevents unnecessary morbidity, and satisfactorily stages patients without hidden metastasis. Dye/radiocolloid technique decreases false negative rate, increases index of success, and identifies extra-axillary drainage.</p> <p>Key words: Sentinel lymph node, lymphadenectomy, breast cancer.</p>

* División de Cirugía, Hospital de Oncología CMN-SXXI, IMSS.

Correspondencia:

Dr. J. Francisco Gallegos H.
H. Ángeles Lomas. Consultorio 730, Vialidad de la Barranca S/N.
Huixquilucan, Edo. Méx. Correo electrónico: gal61@prodigy.net.mx

Aceptado: 21-08-2003.

INTRODUCCIÓN

El factor pronóstico más importante en cáncer de mama es el estado histológico ganglionar y la disección radical de axila (DRA) es el único método para conocerlo;¹ la utilidad de la DRA no es cuestionable en pacientes con metástasis ganglionares. Sin embargo, en pacientes en etapas I y II sin ganglios axilares palpables (N0) la posibilidad de metástasis

sis ganglionares ocultas oscila entre 10 y 40%, esto implica que aproximadamente 60% de las piezas de linfadenectomía axilar no tendrán metástasis,^{2,3} en este grupo de pacientes la utilidad de la DRA es dudosa ya que no ofrece mejoría en el control regional de la neoplasia.

La morbilidad de la DRA varía entre 10 y 50% debida principalmente a linfedema del brazo, disminución del arco de movilidad de la articulación gleno-humeral y parestesia en la cara interna de la extremidad superior,¹ se estima que 40% de las pacientes con DRA presentarán linfedema agudo del brazo y 10% linfedema crónico. En la última década la práctica de la disección axilar limitada a los niveles ganglionares I y II sólo ha logrado disminuir la frecuencia de linfedema crónico del brazo en 5%.^{3,4} En síntesis, la DRA rutinaria en pacientes con etapas I-II sin ganglios axilares palpables se asocia con 40% de morbilidad y es probablemente un procedimiento innecesario en alrededor del 60% de las pacientes.

La linfadenectomía selectiva del GC o mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela permite etapificar a las pacientes, seleccionar a las candidatas a DRA y establecer el pronóstico con menor morbilidad que la DRA.⁵ También favorece el estudio histológico ganglionar más detallado ya que es más fácil encontrar metástasis en un solo ganglio centinela, aún microscópicas o inmunohistoquímicas que en 15 a 20 ganglios disecados durante la DRA.

La LSGC fue desarrollada por el Dr. Morton⁶ en felinos y probada clínicamente, en forma inicial, en pacientes con melanoma cutáneo, gracias a ella podemos identificar al ganglio que recibe en primer lugar la linfa de la zona problema; el estado histopatológico de este ganglio al cual Morton llamó ganglio centinela (GC) predice el estado de los demás ganglios de la zona linfoportadora (*Figura 1*).

El concepto del GC está basado en la teoría de Halsted de la diseminación secuencial del cáncer de mama y tiene dos principios básicos: 1. La existencia de un drenaje linfático ordenado y predecible y 2. La función del primer relevo ganglionar como filtro de las células tumorales.⁷ La presencia de un GC negativo a metástasis nos permite etapificar con seguridad a la paciente sin necesidad de efectuar DRA, por otro lado la presencia de metástasis en el GC identifica al grupo de pacientes que se beneficiarán con la disección ganglionar axilar.

La identificación del GC se logra inyectando en la mama un colorante para linfografía, un radioisótopo o una combinación de ambos, la gran mayoría de los autores está de acuerdo en que la asociación de ambas técnicas es mejor ya que permite la identificación del GC con mayor frecuencia, tiene menor número de falsos negativos e identifica los sitios de drenaje linfático extra-axilar.⁷

El objetivo del presente artículo es reportar la experiencia obtenida en la LSGC realizada con dos técnicas, colorante y asociación de colorante y radiocoloide en pacientes con cáncer de mama.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo iniciado en 1999 que incluye 91 pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal invasor en etapas I y II sin ganglios axilares palpables. En 67 pacientes (Grupo 1) la técnica utilizada fue infiltración subareolar de colorante azul patente V(Laboratoire Guerbet. Aulnay-Sous-Bois. France) y en 24 (Grupo 2) se realizó técnica combinada (infiltración de coloide de Renio intratumoral y colorante subareolar).

El ganglio centinela se estudió en transoperatorio con citología de impronta y dos cortes por congelación; y posteriormente los ganglios fueron evaluados por cortes a tres diferentes niveles con intervalos de 3 micras de espesor y tinción H/E, lo cual permite evaluar la totalidad del ganglio.⁸

En todas las pacientes, independientemente del resultado del estudio transoperatorio, se realizó DRA de los tres niveles.

Grupo 1. Inyección subareolar y subdérmica^{8,9} de 3 cc de colorante azul patente V^{MR}, masaje en la glándula mamaria e incisión axilar, 10 minutos después se identificó el canal aferente por su tinción y se disecó hasta encontrar el primer ganglio teñido el cual es considerado GC, se verificó la ausencia de otros ganglios teñidos de azul y se realiza el tratamiento programado.

Grupo 2. El día previo a la cirugía se inyectaron 3 mCi de coloide de Renio, diluidos en 0.2 mL de solución salina en forma intratumoral,^{10,11} se realizaron imá-

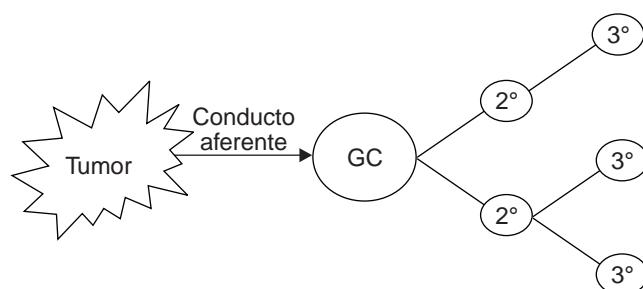


Figura 1. El ganglio centinela (GC) es el primer ganglio localizado en la ruta de diseminación linfática del tumor, que recibe la linfa de la zona problema; de aquí partirán las células tumorales a los demás ganglios. Su identificación permite la adecuada etapificación de las pacientes con cáncer de mama sin ganglios clínicamente palpables.

genes estática y dinámicas en forma inmediata, a la hora, 2, 3 y 4 horas después de la inyección (*Figura 2*), se marcó sobre la piel con tinta china el sitio de drenaje. El día de la cirugía, 10 minutos antes de la incisión se efectuó la inyección del colorante de la forma descrita; se identificó sobre la piel el sitio de mayor radiactividad con la gamma sonda Neoprobe 2000 (Johnson & Johnson) se midió la radiactividad de fondo colocando el probó en un sitio lejano a la inyección de radiocoloide; se incidió la piel para identificar el conducto aferente.

Se definió como GC todo ganglio teñido de azul y/o radiactivo (con cuentas en 10 segundos, diez veces mayores que la actividad de fondo),¹² se midió la radiactividad en el momento de la identificación (medición *in vivo*) y se comprobó que fuera el GC con la medición del ganglio fuera del campo operatorio (medición *ex-vivo*).

Se calculó la sensibilidad, tasa de falsos negativos, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para cada uno de los grupos.

RESULTADOS

Se incluyeron 91 mujeres con diagnóstico de carcinoma ductal invasor en etapas clínicas I y II (UICC 2002), sin ganglios axilares palpables, con tamaño tumoral medio de 4.3 cm.

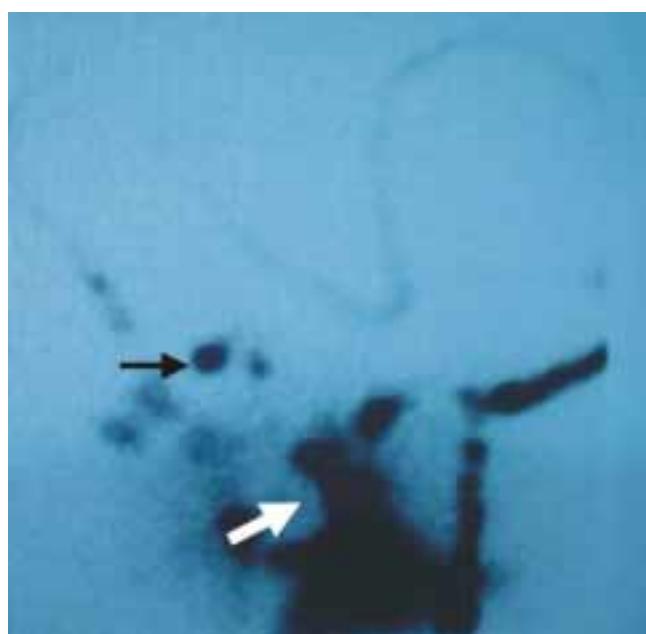


Figura 2. Linfogammagrafía preoperatoria. La flecha delgada muestra el ganglio centinela; la flecha gruesa el sitio de inyección del coloide de Renio.

Grupo 1. Se identificó al menos un GC en 58/67 pacientes (índice de éxito = 86.5%); la media de GC encontrados fue de 2, 18/58 pacientes tuvieron metástasis ganglionares, 14 (77%) fueron identificadas en el estudio transoperatorio. En 4/18 pacientes el GC no tuvo metástasis (índice de falsos negativos = 18%). En 40 pacientes (68.9%) no se encontraron metástasis ganglionares. Doce pacientes con metástasis en el GC la presentaron también en otros ganglios de la pieza de disección (66%) y en 6/18 el único sitio de metástasis fue el GC, este hallazgo no tuvo relación con el tamaño de la metástasis en el GC (< 2 mm o > 2 mm). El valor predictivo positivo es 100% y el negativo 90%.

Grupo 2. La linfogammagrafía preoperatoria identificó al menos un ganglio centinela axilar en todas las pacientes, en 2 pacientes se encontró además de drenaje axilar un ganglio centinela en la cadena mamaria interna, ambas pacientes con tumores en cuadrantes externos, ninguna presentó drenaje supraclavicular. En 24/24 pacientes se localizó al menos un GC, la media de ganglios centinelas encontrados fue de 2, todos los ganglios identificados como centinelas se encontraron teñidos de azul y radiactivos. Todas las pacientes tuvieron el GC en el primer nivel axilar y en 5% se encontró un segundo relevo centinela en el nivel II, ninguna tuvo ganglio centinela en el tercer nivel axilar. Ocho pacientes tuvieron metástasis en el GC, en 50% el centinela fue el único ganglio metastásico.

Ninguna paciente con GC negativo tuvo metástasis en otros ganglios axilares (índice de falsos negativos = 0). La tasa de éxito es 100%, el valor predictivo negativo 100% y el valor predictivo positivo de 20%.

DISCUSIÓN

El término “ganglio centinela” fue acuñado por Ramón Cabañas en 1977 para identificar la existencia constante, en el mismo sitio, de un primer relevo ganglionar inguinal en pacientes con cáncer de pene;¹² debido a que pocos autores pudieron reproducir su estudio el concepto fue abandonado hasta que Morton lo retoma en 1991.⁶

En sus estudios iniciales con gatos, D. Morton encuentra que la linfa dérmica de determinada región drena en un primer relevo específico que no necesariamente está en el mismo sitio, como Cabañas lo mencionó años antes, pero sí en la ruta directa del drenaje linfático.

En la actualidad el concepto de GC definido por Morton continúa siendo válido; es todo ganglio que encontrándose en vía directa de drenaje linfático del tumor, capte el colorante y/o presente cuentas de radiactividad elevadas en el gammagrama transoperatorio.¹³

La disección axilar continúa siendo la mejor forma de etapificación de las pacientes con enfermedad lo-

calizada;¹⁴ sin embargo, entre 25 y 35% de las pacientes sin ganglios axilares metastásicos mueren por enfermedad sistémica en los 10 años posteriores al diagnóstico; por ello, la decisión de terapia adyuvante sistémica no depende exclusivamente de la presencia de ganglios metastásicos, factores como tamaño del tumor, grado histológico y nuclear, estado de receptores estrogénicos y progestacionales y la invasión linfática y vascular identifican pacientes con alto riesgo de presentar metástasis sistémicas aun sin tener ganglios axilares metastásicos. La revisión de la EBCTCG¹⁵ que incluye 69 estudios y 36,000 pacientes encontró 7% de mejoría en la supervivencia de pacientes sin ganglios metastásicos que reciben quimioterapia sistémica, de tal manera que la DRA ya no es necesaria para decidir el tratamiento sistémico y el mapeo linfático se presenta como una adecuada alternativa de etapificación con menor morbilidad.^{16,17} Recientemente Veronesi y cols.¹⁸ demostraron en análisis aleatorizado que el mapeo linfático con biopsia del GC es un método seguro y preciso para la pesquisa de metástasis ganglionares axilares en pacientes con etapas iniciales de cáncer de mama.

Para que este procedimiento ofrezca la misma seguridad que la DRA en la etapificación pero con menor morbilidad, es importante obtener un índice elevado de identificación del ganglio centinela y una tasa mínima de falsos negativos.¹

En el presente estudio la tasa de falsos negativos fue mayor en pacientes en las que se empleó sólo colorante; la técnica combinada permitió identificar con mayor frecuencia (100% en esta serie) el GC, disminuyó la tasa de falsos negativos (18% vs 0%) e identificó sitios no esperados de drenaje linfático (9%).

La presencia de metástasis ganglionares limitadas al ganglio centinela permite identificar un subgrupo de pacientes en las que aun con GC metastásico la DRA tampoco es de utilidad, este subgrupo probablemente esté formado por pacientes con metástasis microscópicas (< 2 mm) o submicroscópicas (evidentes sólo con inmunohistoquímica); en el presente estudio 50% de las pacientes tuvieron metástasis únicamente en el GC, ello nos sugiere que probablemente sea mejor efectuar el análisis histológico del ganglio en forma convencional, con el objeto de estudiarlo minuciosamente y con base en la presencia o no de metástasis y el tipo de éstas (microscópicas, macroscópicas o inmunohistoquímicas) decidir si la paciente es candidata o no a DRA.

Debemos conocer cuáles son los factores predictores de metástasis en los ganglios no centinela en pacientes con GC metastásico para identificar a aquellas pacientes en que aun con GC con metástasis no sea necesaria la DRA.

CONCLUSIONES

La linfadenectomía selectiva del ganglio centinela es una técnica que nos permite identificar el primer ganglio en recibir la linfa de la región mamaria; el estado histológico del mismo (ganglio centinela) refleja el estado de los demás ganglios axilares con índice de falsos negativos de 0% en la presente serie.

Este procedimiento etapifica adecuadamente a las pacientes con cáncer de mama en etapas iniciales, sin ganglios axilares palpables y evita la disección radical de axila con su consecuente morbilidad en 95% de ellas.

El procedimiento debe efectuarse combinando la inyección de radiocoloide y colorante y realizando linfogrammografía preoperatoria con identificación del sitio de drenaje con el objeto de alcanzar una alta tasa de identificación, un bajo índice de falsos negativos y conocer sitios de drenaje no esperados.

La realización de la técnica solamente con colorante disminuye la tasa de éxito e incrementa la posibilidad de falsa etapificación.

REFERENCIAS

1. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 345-2350.
2. Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen D. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999; 189(2): 183-194.
3. Siegel BM, Mayzel KA, Love SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer. An analysis of 259 consecutive patients. *Arch Surg* 1990; 125: 1144-1147.
4. Kissin MW, Quercy della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg* 1986; 73: 580-584.
5. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Peterse JL et al. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Sur Oncol* 1998; 24: 427-430.
6. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.
7. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés-Olmos RA, Rutgers E, Kron BBR. History of sentinel node and validation of the technique. *Br Can Res* 2001; 3: 109-112.
8. Gallegos-Hernández JF, Chávez-García MA. Blue dye subareolar injection for lymphatic mapping, a useful alternative for breast cancer staging. *Rev Invest Clin* 2003; (submitted).
9. Gallegos-Hernández JF, Melhado OA. Cómo efectuar el mapeo linfático en cáncer de mama. Técnica, indicaciones y controversias. *Cir Ciruj* 2002; 7: 86-92.
10. Gallegos-Hernández JF, Aranda-Soto M, Pichardo P, García R, Chávez M, Arias W, Melhado OA. Linfadenectomía radioguiada del ganglio centinela en cáncer de mama. *Cir Ciruj* 2002; 70: 339-345.
11. Keshtgar MRS, Waddington WA, Lakhani SR, Ell PJ. Injection techniques. In: Keshtgar MRS, Editor. *The sentinel node in surgical oncology*. Berlin, Germany: Springer; 2000: 193.
12. Rutgers EJT, Jansen L, Nieweg OE, de Vries J, Cshrafford Koops, Kroon BBR. Technique of sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 316-913.

13. Borgstein PI, Meijer S, Pipjers R. Intraderma blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999; 349: 1668-1669.
14. Nieweg OE, Jansen L, Valdés-Olmos ORA, Rutgers EJT, Peterse L, Hoefnagel KA, Kroon BBR. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999; 26 (Suppl): S11-S16.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
16. van der Wall E. The sentinel node in breast cancer: implications for adjuvant treatment? *Eur J Nucl Med* 1999; 26 (Suppl): S17-S19.
17. Kroon BBR, Jansen L, Rutgers EJT, Nieweg O. The future of lymphatic mapping and sentinel node biopsy. In: Nieweg OE, Essner R, Reintgen DS, Thompson JE Editors. *Lymphatic mapping and probe applications in oncology*. New Cork: Marcel Dekker Inc.; 2000: 378.
18. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *New Engl J Med* 2003; 349: 546-553.

