

Cirugía y Cirujanos

Volumen 72
Volume

Número 5
Number

Septiembre-Octubre 2004
September-October 2004

Artículo:

Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Resultados de la primera fase del estudio

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Academia Mexicana de Cirugía

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*



Medigraphic.com

Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Resultados de la primera fase del estudio

Acad. Dr. José Francisco Gallegos-Hernández*

Resumen

Antecedentes: el tratamiento quirúrgico estándar en pacientes con cáncer de mama es la resección del tumor primario y la linfadenectomía axilar, sin embargo, cerca de la mitad de las pacientes sin ganglios palpables no presenta metástasis axilares en la pieza de disección ganglionar. La identificación del ganglio centinela teóricamente selecciona pacientes con alto riesgo de metástasis ganglionares ocultas y evita linfadenectomía axilar innecesaria; la técnica de identificación se conoce como mapeo linfático, se realiza con colorante, radiocoloide o ambos.

Objetivo: conocer el valor del ganglio centinela en la estadiificación axilar de pacientes con cáncer de mama en etapas iniciales sin ganglios axilares palpables.

Material y métodos: estudio prospectivo de 87 pacientes con cáncer de mama en etapa I o II, sin ganglios axilares palpables. En 65 se realizó el mapeo con colorante y en 22 con colorante y radiocoloide. A todas se les efectuó linfadenectomía axilar. Todos los ganglios centinela fueron estudiados en el transoperatorio con técnica de impronta y cortes por congelación, y en forma definitiva con tinción H/E. Se calculó sensibilidad, tasa de éxito, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo e índice de falsos negativos.

Resultados: con colorante se localizó el ganglio centinela en 57/65 (87%) y con colorante-radiocoloide se localizó en todas. En 19/79 (24%) hubo metástasis ganglionares; 4/19 tuvieron ganglio centinela negativo con metástasis en los ganglios axilares (índice de falsos negativos = 17%), todos en el grupo de colorante.

Conclusión: el mapeo linfático podría evitar linfadenectomías innecesarias en etapas iniciales de cáncer mamario; la técnica combinada reduce el índice de falsos negativos e incrementa la tasa de éxito.

Palabras clave: ganglio centinela, mapeo linfático, cáncer de mama, disección axilar.

Summary

Background: The standard surgical treatment in breast cancer patient is resection of the primary tumor and axillary lymphadenectomy; nevertheless almost 50% of patients without axillary palpable nodes do not have axillary metastasis in the axillary dissection specimen. In theory the sentinel node identification (lymphatic mapping) selects patients with high risk of hidden metastasis and avoids unnecessary axillary dissections, the technique is performed with blue dye, radio colloid or both.

Objective: To know the sentinel node value in axillary staging in patients with invasive breast cancer without palpable nodes.

Material and methods: Prospective study including 87 breast cancer patients stage I-II without palpable nodes. In 65 we use blue dye only and in 22 blue dye and Tc99 nanocolloid, all patients were submitted to axillary dissection; the sentinel node was study by imprint cytology, frozen sections and H/E stains. Sensibility, success index, negative predictive value, positive predictive value and false negative rate were calculated.

Results: Sentinel node was identified in 57/65 patients (87%) in blue dye group and in all the patients in combined technique group. There were sentinel node metastasis in 19/79 (24%), 4/19 patients had metastatic non-sentinel nodes without sentinel node metastasis (false negative rate = 17%), all the false negative sentinel nodes in the blue dye only group.

Conclusions: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy could avoid unnecessary axillary dissections in early stages of breast cancer; the combined technique reduces the false negative rate and increases the index of success.

Key words: Sentinel node, Lymphatic mapping, Breast cancer, Axillary dissection.

* División de Cirugía, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. José Francisco Gallegos-Hernández,
División de Cirugía, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, 06725 México, D. F.
Tel. y Fax: 5246 9723.
E-mail: gal@govame.com

Recibido para publicación: 24-02-2004.

Aceptado para publicación: 03-08-2004.

Introducción

El estado histopatológico de los ganglios axilares continúa siendo el mejor predictor de supervivencia en las pacientes con cáncer de mama, y la linfadenectomía axilar, el procedimiento tradicional para establecer la metástasis ganglionar⁽¹⁾. Sin embargo, en pacientes con etapa I o II y sin ganglios axilares palpables, la posibilidad de metástasis ganglionares ocultas oscila entre 10 y 40%, lo cual implica que aproximadamente 60% de las piezas de linfadenectomía axilar no tendrán metástasis^(2,3).

La morbilidad por linfadenectomía axilar varía entre 10 y 50% debido principalmente a linfedema del brazo, disminución del arco de movilidad de la articulación acromio-clavicular y parestesia en la cara interna de la extremidad superior⁽¹⁾. Se estima que 40% de las pacientes con linfadenectomía axilar presentará linfedema agudo del brazo y 10%, linfedema crónico; la linfadenectomía axilar en las pacientes con cáncer de mama en etapa I o II ha disminuido sólo la frecuencia de linfedema crónico a 5%^(3,4). En síntesis, la linfadenectomía axilar rutinaria en etapas iniciales de cáncer de mama sin ganglios axilares palpables ofrece 40% de morbilidad y es probablemente un procedimiento innecesario en aproximadamente 60% de las pacientes.

El mapeo linfático con identificación y biopsia del ganglio centinela es una técnica que permite establecer a las pacientes y seleccionar las candidatas a linfadenectomía axilar⁽⁵⁾. Desarrollado por el doctor Morton⁽⁶⁾ en felinos y llevado a cabo clínicamente en forma inicial en pacientes con melanoma cutáneo, hace posible detectar el ganglio que recibe en primer lugar la linfa de la zona problema. El estado histopatológico de este ganglio, al cual Morton llamó *ganglio centinela*, predice el estado de los demás ganglios de la zona linfoportadora.

El concepto del ganglio centinela está basado en la teoría de Halsted acerca de la diseminación secuencial del cáncer de mama y tiene dos principios básicos:

1. La existencia de un drenaje linfático ordenado y predecible.
2. La existencia y funcionamiento como filtro de las células tumorales de un primer relevo ganglionar⁽⁷⁾.

La presencia de un ganglio centinela negativo a metástasis permite establecer con seguridad a la paciente sin necesidad de efectuar linfadenectomía axilar; por otro lado, la presencia de metástasis en el ganglio centinela identifica al grupo de pacientes que se beneficiarán con la disección ganglionar axilar.

Cómo identificar el ganglio centinela

La identificación del ganglio centinela se logra inyectando en la mama un colorante para linfografía (azul patente),

un radioisótopo (Tc99) o una combinación de ambos. La mayoría de los autores sugiere la combinación de los dos métodos ya que con mayor frecuencia permite la identificación del ganglio centinela, tiene menor número de falsos negativos e identifica los sitios de drenaje linfático extra-axilar⁽⁷⁾; el sitio en el que debe inyectarse el colorante y/o coloide es aún tema de controversia.

La inyección puede ser intratumoral, peritumoral, intradérmica o subdérmica suprayacente al tumor y subareolar⁽⁸⁾. Los que proponen la inyección intratumoral o peritumoral se basan en que se identifican con precisión los sitios de drenaje extra-axilar, sin embargo, tiene la desventaja de no identificar los conductos aferentes hasta en 40% de los casos, el porcentaje de ganglio centinela localizado es menor y disminuye aún más en pacientes con antecedente de biopsia del sitio a inyectar debido a la fibrosis secundaria y a la falta de difusión del colorante^(9,10).

La utilización de las vías intradérmica y subareolar se basa en el concepto de que tanto el parénquima mamario como la piel de la glándula tienen al ectodermo como origen embriológico común, el drenaje linfático mamario parenquimatoso y dérmico confluye en el plexo subdérmico-subareolar de Sappey y drena a un mismo ganglio centinela en la axila^(10,11). Lo anterior ha sido demostrado al encontrarse el ganglio centinela azul y radiactivo cuando se inyecta el coloide intratumoralmente y el colorante vía subdérmica^(12,13).

Los estudios de los microlinfáticos de la piel han mostrado que existe una basta red linfática que inicia en los prelinfáticos capilares de la capa papilar, los cuales se interconectan con capilares en la dermis que drenan en una extensa red de colectores subdérmicos; el flujo estimado de esta red es de 2.8 cm/minuto, lo cual explica en parte por qué el ganglio centinela es más fácilmente encontrado cuando la inyección es subdérmica que cuando es intratumoral^(10,14).

El objetivo del presente artículo es conocer el valor del ganglio centinela como predictor del estado histopatológico del resto de ganglios en pacientes con cáncer de mama invasor en etapa I o II sin ganglios axilares palpables.

Material y métodos

Estudio prospectivo que comprende de junio de 2000 a enero de 2002. Se incluyeron 87 pacientes con diagnóstico de cáncer ductal infiltrante de la mama en etapa I o II y sin ganglios axilares palpables, a quienes se les efectuó mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela con estudio transoperatorio del mismo. Independientemente del resultado de éste, todas las pacientes fueron sometidas a linfadenectomía axilar de los tres niveles.

En todas se infiltró en forma subdérmica y subareolar 3 ml de colorante azul patente V y después de 10 minutos se procedió a efectuar incisión axilar e identificación y disección del conducto aferente hasta localizar el primer ganglio teñido de

azul en la dirección del drenaje linfático del tumor. El ganglio fue escindido y enviado a examen transoperatorio.

El estudio transoperatorio de los ganglios centinelas localizados se realizó con citología (técnica de impronta) y al menos cuatro cortes transversales al eje mayor del ganglio, si éste fue mayor a 10 mm.

En 65 pacientes la única técnica utilizada fue la inyección de colorante, en 22 pacientes el mapeo se efectuó con colorante y radiocoloide; a este grupo, el día previo a la cirugía se le inyectó en forma intratumoral 3 mCi en 0.2 ml de solución fisiológica de nanocoloide Tc⁹⁹, y se realizó gammagrafía dinámica y estática en forma inmediata, a los 30 minutos, a las dos horas y a las cuatro horas; se identificó el sitio de drenaje y se marcó con tinta china el sitio del ganglio centinela. El día de la cirugía la radiactividad intraoperatoria fue detectada con la gammasonda Neoprobe 2000TM.

Se calculó tasa de éxito para identificación del ganglio centinela, sensibilidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y la tasa de falsos negativos, tomando como estándar de oro el resultado histopatológico de la linfadenectomía axilar.

Resultados

La media del tamaño tumoral fue de 4.3 cm; se identificó el ganglio centinela en 79 de las 87 pacientes (índice de éxito de 91%); la media de ganglios centinelas encontrados fue de 2.

El estudio transoperatorio demostró metástasis en 19 pacientes (24%); 60 de los ganglios centinelas (75%) no tuvieron metástasis. Cuatro pacientes tuvieron ganglio centinela negativo a metástasis, pero con al menos un ganglio no centinela metastásico en la pieza de disección radical de axila (falsos negativos).

Doce pacientes con metástasis en el ganglio centinela la presentaron también en otros ganglios de la pieza de disección (63%) y en siete el único sitio de metástasis fue el ganglio centinela; este hallazgo no tuvo relación con el tamaño de la metástasis en el ganglio centinela (menor o mayor de 2 mm).

La sensibilidad del estudio fue de 83%, el valor predictivo positivo de 100%, el valor predictivo negativo de 93.3% y la tasa de falsos negativos de 17%.

En el grupo de 20 pacientes sometidas a mapeo con colorante y radiocoloide la tasa de éxito para la identificación del ganglio centinela fue de 100% y no se encontraron falsos negativos, 18 pacientes tuvieron el ganglio centinela radiactivo y teñido y dos sólo radiactivo; ninguna paciente presentó ganglio centinela teñido sin radiactividad.

Discusión

El término *ganglio centinela* fue inicialmente utilizado por Cabañas en 1977, quien describió la presencia perma-

nente 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; es en 1991 cuando Morton lo retomó⁽⁶⁾. En sus estudios iniciales con gatos, Morton encontró que la linfa dérmica de determinada región drena en un primer relevo específico, no necesariamente en el mismo sitio como Cabañas había mencionado años antes, pero sí en la ruta directa de drenaje linfático. Este concepto lo aplicó en pacientes con melanoma cutáneo en quienes tenía la disyuntiva de efectuar o no linfadenectomía profiláctica; encontró que al saber si hay o no metástasis en el ganglio centinela se podía estandarizar adecuadamente a los pacientes y conocer quienes se beneficiarían con el procedimiento.

Definición

Se han formulado diversas definiciones de ganglio centinela, la primera corresponde a Morton: "primer ganglio linfático en la ruta de drenaje que recibe la linfa de la zona problema".

También se ha definido como el ganglio más cercano al tumor; lo cual no es exacto ya que ganglios más alejados del tumor pueden recibir la linfa antes que los más cercanos si no existe drenaje directo entre éstos y el tumor.

Otros investigadores lo han definido como el primer ganglio que se hace visible en la linfogammagrafía preoperatoria. Este concepto es parcialmente cierto: en ocasiones existe más de un ganglio centinela con conductos linfáticos aferentes diferentes, alguno difunde el colorante o coloide en forma más rápida y se manifiesta primero, lo cual no implica que los que lo captan después no sean centinelas; si tomásemos este concepto como cierto dejaríamos sin estandarizar a varias pacientes.

Por ello, el concepto más aceptado es el de Morton: será considerado ganglio centinela todo aquel que en vía directa de drenaje linfático del tumor, capte el colorante y/o presente cuentas elevadas de radiactividad en el gammagrama transoperatorio⁽¹⁵⁾.

Linfadenectomía axilar para decidir tratamiento sistémico

A pesar de los continuos esfuerzos para definir el mejor y menos invasivo factor pronóstico en cáncer de mama, la disección axilar continúa siendo la mejor forma de estadificación de las pacientes con enfermedad localizada⁽¹⁶⁾, sin embargo, no puede ser considerada la única ya que 25 a 35% de las pacientes sin ganglios axilares metastásicos mueren por enfermedad sistémica en los 10 primeros años del diagnóstico. Por ello, la decisión de terapia adyuvante sistémica no depende exclusivamente de la presencia de ganglios metas-

tásicos; factores como el propio tamaño tumoral, el grado histológico y nuclear, el estado de los receptores y la invasión linfática y vascular, identifican pacientes con alto riesgo de metástasis sistémicas aun sin ganglios axilares metastásicos. La revisión de *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*⁽¹⁷⁾, que incluyó 69 estudios y 36,000 pacientes, encontró 7% de mejoría en la supervivencia en pacientes sin ganglios metastásicos que reciben quimioterapia sistémica, de tal manera que la linfadenectomía axilar ya no es necesaria para decidir el tratamiento sistémico y el mapeo linfático se presenta como una adecuada alternativa de etapificación con menor morbilidad⁽¹⁸⁾.

Sitio de la inyección

Todavía existe controversia en decidir cuál es el mejor sitio de inyección, intratumoral o subdérmica. Diversos estudios^(1,7,8) han demostrado que no existe diferencia en el número de ganglios centinelas identificados ni en el porcentaje de falsos negativos, sin embargo, la técnica subdérmica permite con mayor frecuencia identificar el ganglio centinela, y ha permitido concluir que el drenaje linfático mamario es específico por región y no por el sitio en el que se encuentra el tumor.

Conclusiones

El estado histopatológico del ganglio centinela permite predecir el estado del resto de ganglios axilares. La capacidad de identificarlo podría evitar la linfadenectomía axilar en 70% de las pacientes con etapas iniciales del cáncer de mama, sin disminuir el control regional y evitando morbilidad innecesaria.

La asociación de colorante y radiocoloide incrementa la tasa de éxito y disminuye el índice de falsos negativos.

Referencias

1. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:345-350.
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;189:183-194.
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, Querrey 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 Surg 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, Kroon BBR. History of sentinel node and validation of the technique. *Br Can Res* 2001;3:109-112.
8. Keshtgar MRS, Waddington WA, Lakhani SR, Ell PJ. Injection techniques. In: Keshtgar MRS, editor. *The sentinel node in surgical oncology*. Berlin: Springer; 2000. pp. 193.
9. Reutgers E, Jansen L, Nieweg OE, de Vries J, Cshafford K, Kroon BBR. Technique of sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:316-319.
10. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés-Olmos RA, Kroon BBR. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg* 2001;192:399-409.
11. Kern KA. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg* 1999;189:539-545.
12. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
13. Borgstein PJ, Meijer S, Pipjers R. Intradema blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999;349:1668-1669.
14. Kam PCA, Thompson JF, Uren RF. Microanatomy and physiology of the lymphatic system. In: Nieweg OE, Essner R, Reintgen DS, Thompson JF, editors. *Lymphatic mapping and probe applications in oncology*. New York: Marcel Dekker; 2000. pp. 1-22.
15. Nieweg OE, Jansen L, Valdés-Olmos RA, Rutgers EJTh, 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.
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. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352:930-942.
18. Kroon BBR, Jansen L, Rutgers E, Nieweg O. The future of lymphatic mapping and sentinel node biopsy. In: Nieweg OE, Essner R, Reintgen DS, Thompson JF, editors. *Lymphatic mapping and probe applications in oncology*. New York: Marcel Dekker; 2000. pp. 359-369.