

Artículo original

El papel de la impronta transoperatoria en la evaluación del ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama. Experiencia del Hospital de Oncología

Barroso-Bravo S,* Alvarado-Cabrero I,** Mantilla A,**
Rojas ME,** Nájera I,* Zarco G,* Gómez del Toro M*

Palabras clave

Mapeo ganglionar, BGC, impronta citológica transoperatoria.

Key words

Sentinel node, imprint cytologic.

Resumen

Antecedentes: Cuando se ha establecido como rutina el mapeo ganglionar y la BGC, la evaluación del GC es fundamental para decidir si se efectúa el vaciamiento axilar. Es aquí que la impronta citológica transoperatoria juega un papel fundamental; el objetivo del estudio fue demostrar la seguridad diagnóstica del método. **Método:** Se hizo una revisión retrospectiva de mujeres con cáncer de mama EC 0, I y II con ganglios negativos y que fueron sometidas a mapeo ganglionar y BGC con evaluación citológica transoperatoria del GC para conocer la seguridad diagnóstica de la prueba. **Resultados:** Del 1º de marzo de 2002 al 28 de febrero de 2004, se analizaron 100 casos de mujeres con cáncer de mama temprano sometidas a MG y BGC, los valores resultantes de la impronta citológica transoperatoria del GC fueron sensibilidad de 80%, especificidad de 98%, VPP 95% y VPN 93%. **Conclusiones:** Los resultados muestran que la impronta citológica transoperatoria es una prueba diagnóstica segura y útil en nuestro medio.

Summary

Background: Intraoperative diagnosis of breast cancer metastases in axillary sentinel nodes is desirable to avoid a second operation for lymphadenectomy. Imprint cytologic is a technique that is high specificity and sensitivity, the goal of this paper is to know in our hospital the security of the technique. **Methods:** A retrospective evaluation of women with early breast cancer and sentinel node imprint cytologic. **Results:** One hundred women were included. Pooled sensitivity of imprint cytologic was 80% and specificity 98%; positive predictive value was 95% and negative predictive value 93%. **Conclusion:** Imprint cytologic is a technique with good sensitivity and specificity and is the high security in our practice.

* Tumores de Mama.

** Servicio de Patología.

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Abreviaturas

EC: Etapa clínica, H&E: Hematoxilina y eosina, BGC: Biopsia de ganglio centinela
GC: Ganglio centinela, MGC: Mapeo de ganglio centinela, VPP: Valor predictivo positivo
VPN: Valor predictivo negativo

Correspondencia: Dr. Sinuhé Barroso Bravo, Servicio de Tumores de Mama, UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc Núm. 330, Col Doctores, México D.F. 56-27-69-00 extensión 22692.

Introducción

El mapeo ganglionar (MG) y la biopsia del ganglio centinela (BGC) es la innovación más importante de la última década en el manejo de cáncer de mama.¹ El principio es simple y se basa en que el ganglio centinela siendo el primer relevo ganglionar predice en forma segura cómo se encuentra el resto de ganglios axilares; si es negativo a metástasis los ganglios no centinelas son negativos y si es positivo a metástasis algún ganglio no centinela puede ser metastático también, siendo obligada entonces la disección axilar.^{2,3}

La disección de ganglios axilares es el estándar de manejo en el cáncer invasor de mama operable, ya que como resultado de la disección axilar se logra control local e información pronóstica útil para una etapificación más detallada y para decidir tratamiento adyuvante, en los casos en que los ganglios linfáticos resultan negativos, la disección ganglionar axilar representa un procedimiento sin beneficio y es cuando la disección de ganglios axilares se asocia con morbilidad que incluye principalmente al linfedema, daño neurológico al plexo braquial y alteración de la función del miembro torácico.⁴⁻¹²

Por lo tanto el MG y BGC ofrece la oportunidad de reducir la morbilidad quirúrgica al evitar disecciones axilares en los casos con ganglios centinelas negativos y de identificar los casos con ganglios positivos donde la disección axilar tiene utilidad práctica, así que la identificación de presencia o ausencia de metástasis en el ganglio centinela es crucial para tomar la decisión de realizar o no una disección axilar.¹³⁻¹⁹

Existen dos técnicas útiles para evaluar el GC durante la cirugía, una de ellas es el examen de corte congelado del que se ha descrito una sensibilidad de 44-100% y especificidad cercana al 100%.²⁰⁻²⁸ Sin embargo este método es lento, caro y destruye más tejido. El otro método es la impronta citológica que es más simple, ocupa menos tiempo y se hace con mayor facilidad en nuestro medio. El objetivo del presente estudio fue definir la seguridad de la impronta citológica transoperatoria del ganglio centinela como prueba diagnóstica en nuestro medio.

Material y métodos

En el Servicio de Tumores de Mama y de Patología del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, del 1º de

marzo de 2002 al 28 de febrero de 2004 en forma retrospectiva revisamos 100 casos con cáncer de mama EC 0, I y II con ganglios negativos, sometidos a MG y BGC con sonda gamma y/o azul patente y que tuvieran examen transoperatorio reportado con impronta citológica del GC. El método estadístico es el de evaluación de una prueba diagnóstica.

Impronta citológica transoperatoria

El o los ganglios fueron recibidos en fresco, seccionados en varios niveles a intervalos de 2 a 3 mm; en el o los ganglios menores de 2 mm se cortaron en dos mitades; a cada una de las rebanadas obtenidas se le realizó una impronta citológica, las laminillas resultantes se fijaron en alcohol y tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E), el resultado de la impronta se correlacionó con el reporte definitivo para determinar índices de seguridad de la prueba.

Resultados

Se revisaron 100 casos de mujeres con cáncer de mama, edad promedio de 55 años (32 a 88); EC 0 (5), EC I (21), EC IIA (66), EC IIB (8). Se reportó el resultado definitivo de GC 26% (26/100) de casos positivos y 74% de casos negativos (74/100). En los resultados de la impronta transoperatoria hubo 21 casos de verdaderos positivos, 73 casos de verdaderos negativos, 1 caso falso positivo y 5 casos de falsos negativos para un resultado final de la prueba diagnóstica de sensibilidad de 80%, especificidad de 98%, valor predictivo positivo (VPP) de 95% y valor predictivo negativo (VPN) de 93% (Cuadro 1).

Con respecto al único caso falso positivo, en una segunda vista se observó que varios grupos de macrófagos fueron interpretados como células neoplásicas. En relación a los casos falsos negativos éstos no tuvieron características especiales que se correlacionaran con la falla en el diagnóstico transoperatorio, ya que la edad, tipo histológico, tamaño del tumor o la etapa clínica no se relacionaron, es importante señalar que en 4 de los 5 casos falsos negativos el grupo de células metastásicas midió 1.5 mm (micrometástasis) (Cuadro 2).

Si observamos la variedad histológica, la mayoría de falsos negativos y el único caso de falso positivo ocurrieron en casos con carcinoma ductal infiltrante, por lo que la variedad lobulillar u otras variedades histoló-

gicas no tuvieron influencia en hallazgos de falsos negativos o falsos positivos (Cuadro 3).

El tamaño del tumor se relacionó con mayor número de casos con ganglios positivos pero no tuvo relación con los casos falsos negativos (Cuadro 4).

Conclusiones

La evaluación histológica del GC durante el mapeo ganglionar es muy importante porque es indispensable para tomar la decisión de hacer o no la disección

axilar. Los casos reportados negativos durante la operación y positivos posteriormente equivalen a una segunda operación que incrementa los costos del tratamiento y provocan ansiedad en las pacientes. Es opinión generalizada cuando un GC resulta con metástasis en el reporte histopatológico definitivo, la conducta debe ser completar la disección axilar aunque éstas sean micrometástasis.^{29,30}

La evaluación del GC con impronta transoperatoria, por ser menos cara, más rápida y con índices de seguridad adecuados la hace una técnica ideal de uso en nuestro medio donde los costos deben cuidarse, sin embargo para hacerla parte de la práctica cotidiana debemos de mostrar cómo funciona como prueba diagnóstica para validarla.

Los resultados obtenidos muestran a la impronta transoperatoria como una prueba bastante confiable, con un VPP y VPN adecuados, por lo que concluimos que en nuestro medio la impronta transoperatoria es una prue-

CUADRO 1. CORRELACIÓN DE CASOS CON IMPRONTA TRANSOPERATORIA Y ESTUDIO PATOLÓGICO DEFINITIVO.

	H&E definitivo positivo	H&E definitivo negativo	Total
Impronta positiva	21	1	22
Impronta negativa	5	73	78
Total	26	74	100

CUADRO 2. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON RESULTADOS FALSOS NEGATIVOS.

Edad	Histología	Tamaño mm	Estadio	Micrometástasis	Macrometástasis
38	Ductal	1	I	+	-
88	Lobulillar	35	IIA	+	-
36	Ductal	15	IIA	+	-
48	Ductal	15	IIA	-	+
51	Ductal	24	IIA	+	-

CUADRO 3. CORRELACIÓN DE VARIEDAD HISTOLÓGICA, IMPRONTA Y RESULTADO DEFINITIVO DE PATOLOGÍA.

Histología	No.	Impronta (+)	Impronta (-)	H&E (+)	H&E (-)	Falsos (+)	Falsos (-)
Ductal	76	19	57	22	56	1	4
Lobulillar	11	2	9	3	8	0	1
Ductal <i>in situ</i>	5	0	5	0	5	0	0
Mucinoso	3	0	3	0	3	0	0
Apocrino	2	0	2	0	2	0	0
Medular	1	0	1	0	1	0	0
Micropapilar	1	1	0	1	0	0	0
Papilar	1	0	1	0	1	0	0

CUADRO 4. CORRELACIÓN DEL TAMAÑO DEL TUMOR CON IMPRONTA Y RESULTADO DEFINITIVO DE PATOLOGÍA.

Tamaño mm	No.	Impronta (+)	Impronta (-)	H&E (+)	H&E (-)	Falsos (+)	Falsos (-)
Tis	5	0	5	0	5	0	0
0-10	9	1	8	1	8	1	1
11-20	37	4	33	6	31	0	2
21-30	26	9	17	10	16	0	1
31-40	16	4	12	5	11	0	1
41-50	7	4	3	4	3	0	0

CUADRO 5. COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE LA IMPRONTA TRANSOPERATORIA DE GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA.

Sitio	Casos	Sensibilidad %	Especificidad %	VPN %	VPP %
Royal Adelaide Hospital, Australia ³¹	53	81	53	—	—
Army Medical Center, Tacoma, USA ³²	71	47	100	—	100
Duke University Medical Center, USA ³³	133	56	100	88	100
Hospital de Oncología, México	100	80	98	95	93
Roswell Park Cancer Institute, Buffalo NY USA ³⁴	150	54	100	—	—

ba diagnóstica segura, ya que si comparamos nuestros resultados con algunos otros centros, observamos que estamos en el promedio de lo publicado en la literatura³¹⁻³⁴ (Cuadro 5).

Estos hallazgos reafirman que la impronta transoperatoria es un método adecuado como prueba diagnóstica del estatus del GC, que permite con gran seguridad decidir realizar o no la disección ganglionar axilar con un número mínimo de reoperaciones. Es importante considerar que la seguridad del método se debe a una amplia experiencia del equipo en el mapeo ganglionar y BGC en cáncer de mama.

El uso de inmunohistoquímica adicional a la impronta transoperatoria probablemente incrementa la seguridad de la prueba porque detecta micrometástasis y en nuestros resultados cuatro de cinco casos falsos negativos fueron micrometástasis. Sin embargo resulta muy cara y todavía se desconoce el significado clínico y biológico exacto de un grupo aislado de células presentes en el GC.³⁵

Bibliografía

- Giuliano AE. Current status of sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 52S-55S.
- Krag D. Minimal invasive staging for breast cancer: Clinical experience with sentinel lymph node biopsy. *Semin in Oncol* 2001; 28(3): 229-235.
- Miltenburg DM, Millar C, Karamlov TB, Brunicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84: 138-142.
- Cantin J, Scarth H, Levine M, Hugi M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. *Can Med Ass J* 2001; 165(2): 166-173.
- Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceeding of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast. April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 13: 2542-2553.
- Practice Guideline in Oncology 2003. *Guideline Index Breast Cancer*. National Comprehensive Cancer Network.
- Fisher B, Redmon C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312: 674-81.
- Renolleau C, Merviel P, Clough KB, Asselain B, Campana F, Durand JC. Isolated axillary recurrences after conservative treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 617-21.
- Cabares PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, Durand JC, Forquet A, Gautier C et al. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. The Breast Carcinoma Collaborative Group of the Institute Curie. *Lancet* 1992; 339: 1245-1248.
- Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; 66: 136-8.
- Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer* 1996; 76: 1491-1512.
- Morrow M. Role of axillary dissection in breast cancer management. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 233-4.
- McIntosh SA, Purushotham AD. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 1347-56.
- Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.
- Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Kasugai T, Nagumo S, Noguchi S et al. Sentinel node biopsy in breast cancer patient with clinically negative lymph nodes. *Breast Cancer* 1999; 6: 259-62.
- Bass SS, Lyman GH, McCann CR, Ku NS, Berman C, Durand K, Bolano M, Cox S, Salud C, Reintgen DS, Cox CE. Lymphatic Mapping and sentinel lymph node biopsy. *Breast J* 1999; 5: 288-295.
- Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 67S-70S.
- Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Muffed F, Climber VS, Shiver C, Feldman S, Kaminski R, Gad M, Kuhn J, Harlow S, Bewitch P. The sentinel node in breast cancer a multimember validation studies. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-946.
- O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, Borgen PI, Cody HS. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 423-427.
- Rubio IT, Korourian S, Cowan C, Krag DN, Colvert M, Klimberg VS. Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 689-94.
- Van Diest PJ, Torrens H, Borgstein PJ, Pijpers R, Bleichrodt RP, Rahusen FD, Meijer S. Reliability of intraoperative frozen section imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999; 35: 14-18.
- Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Kasugai T, Nagumo S, Noguchi S, Koyama H. Intraoperative sentinel lymph node examination by imprint cytologic and frozen sectioning during breast surgery. *Br J Surg* 2000; 87(5): 597-601.
- Gulec SA, Su J, O'Leary JP, Stoller A. Clinical utility of frozen section in sentinel node biopsy in breast cancer. *Am Surg* 2001; 67: 529-532.
- Chou SH, Borsky SH, Chang HR. Clinicopathologic analysis of sentinel lymph node mapping in early breast cancer. *Breast Journal* 9(3): 153-62.

25. Chao C, Wong SL, Ackerman D, Simpson D, Carter MB, Brown CM, Edwards MJ, Mc Master KM. Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182(6): 609-15.
26. Van der Loo EM, Sastrowjoto SH, Brill H, van Krimpen C, de Graaf PW, Eulderink F. Less operation required due to perioperative frozen section examination of sentinel nodes in 275 breast cancer patients. *Nederlands Tijdschrift van Geneeskunde* 2001; 145(4): 1986-91.
27. Henry-Tillman R, Korourian S, Rubio I, Johnson A, Mancino AT. Intraoperative touch preparation for Sentinel Lymph Node Biopsy: a 4 year Experience. *Annals of Surgical Oncology* 2002; 9(4): 333-339.
28. Weiser MR, Montgomery LL, Susnik B, Tan LK, Borgen PI, Cody HS. Is routine intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer worthwhile? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 651-655.
29. Liang WC, Sickle-Santanello BJ, Nims TA. Is a completion axillary dissection indicated for micrometastases in the sentinel lymph node? *Am J Surg* 2001; 182(4): 365-8.
30. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999; 229: 536-541.
31. Bochner MA, Farshid G, Dodd TJ, Kollins J, Gill PG. Intraoperative imprint cytologic assessment of the sentinel node for early breast cancer. *World J Surg* 2003; 27(4): 430-2.
32. Mullenix PS, Carter PL, Martin MJ, Steele SR, Scott CL, Walts MJ, Beitler AL. Predictive value intraoperative touch preparation analysis of sentinel lymph nodes for axillary metastases in breast cancer. *Am J Surg* 2003; 185(5): 420-4.
33. Shirov SA, Creager AJ, Geisinger K, Perrier N, Shen P, Levine EA. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes by imprint cytologic for cancer of the breast. *Am J Surg* 2002; 184: 424-427.
34. Kane JM 3rd, Edge SB, Winston JS, Watroba N, Hurd TC. Intraoperative pathologic evaluation of a breast cancer sentinel lymph node biopsy as a determinant for synchronous axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 361-367.
35. Salem AA, Douglas-Jones AG, Sweetland HM, Newcombe RG, Mansel RE. Evaluation of axillary lymph nodes using touch imprint cytologic and immunohistochemistry. *Br J Surg* 2002; 89: 1386-1389.

