

Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama

José Francisco Gallegos-Hernández,* Martha Alicia Chávez-García,** Isaac Nájera,* Lourdes Ramírez-Ramírez,* Mario Durán-Martínez*

Recepción versión modificada 27 de noviembre del 2001; aceptación 30 de abril del 2002

Resumen

La linfadenectomía axilar es la forma estándar de tratamiento y etapificación en cáncer de mama. El mapeo ha surgido como una alternativa con menor morbilidad.

Objetivo: Conocer la sensibilidad de la inyección subareolar (ISA) de azul patente en la identificación del ganglio centinela (GC) y su valor como etapificador.

Métodos: se incluyeron en el estudio 62 pacientes con etapas I y II de cáncer de mama, sin ganglios axilares palpables. Inyección del colorante vía subareolar. Estudio transoperatorio citológico y por congelación del GC seguido de estudio definitivo con tinción H&E. Todas las pacientes fueron sometidas a linfadenectomía axilar. Se analizó: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del GC.

Resultados: Identificación del GC en 58/62 pacientes (índice de éxito de 93.5%). Media de GC encontrados: 2. Se observó GC con metástasis en estudio transoperatorio en 18/58 pacientes (31%) confirmadas en definitivo, sólo 1 paciente fue falso negativo. Doce pacientes con GC(+) presentaron metástasis en otros ganglios (66%), en las otras 6 el único sitio de metástasis fue el GC(33%). La sensibilidad/especificidad del GC es de 92.8% y 88.6%, respectivamente. El valor predictivo negativo es de 97.5% y el valor predictivo positivo 72.2%.

Conclusión: La ISA de azul patente permite la identificación del ganglio centinela en 93.5% de los casos; el estudio transoperatorio tiene sensibilidad de 92.8% y especificidad de 88.6%.

Palabras clave: Mapeo linfático, ganglio centinela, cáncer de mama.

Summary

Axillary lymphadenectomy is the standard of care in breast cancer patients. Lymphatic mapping has arisen as an alternative offering less morbidity.

Objective: To determine the success rate of subareolar blue dye injection (SM) in sentinel node (SN) biopsy and its value in axillary staging.

Methods: 62 stages I and II breast cancer patients without palpable axillary nodes received subareolar injection of blue dye; an intraoperative study of the SN was carried out. Axillary lymphadenectomy was carried out in all patients. Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were measured.

Results: In 58/62 patients (93.5%), SN was identified; 19/58(32%) patients had nodal metastases, 18 were identified in intraoperative study, and only one false negative; 12/18 patients showed metastasis in other axillary nodes (66%), in 6 (27%) the only metastasis site was SN. Sensitivity/specificity of the SN was 92.8 and 88.6%, respectively. Positive predictive value is 72.2% and negative predictive value is 97.5%

Conclusion: SAI of blue dye allows identification of SN in 93.5%; with high sensitivity. SN negative predictive value is 97.5% in this study.

Key words: Lymphatic mapping, sentinel node, breast cancer.

* Departamento de Tumores de Mama.

** Anatomía Patológica, Hospital de Oncología, CMN SXXI. IMSS.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. José Francisco Gallegos Hernández. Departamento de Tumores de Mama, Hospital de Oncología CMN SXXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores C.P. 06725, México, D.F. Tel.: 5563-94-94 E-mail.: gal61@prodigy.net.mx

Introducción

No obstante que existe una serie de factores pronóstico propios del tumor, el estado histopatológico de los ganglios axilares continúa siendo el mejor predictor de supervivencia en pacientes con cáncer de mama en etapas iniciales y la linfadenectomía axilar (LIA) el procedimiento tradicional para establecer la presencia de metástasis ganglionares.¹ Sin embargo, en pacientes con etapas I y II sin ganglios axilares palpables la posibilidad de metástasis ganglionares oculta oscila entre 10% y 40%, ello implica que aproximadamente 60% de las piezas de linfadenectomía axilar no tendrán metástasis.^{2,3}

La morbilidad de la LIA varía entre 10 y 50% debida principalmente a linfedema del brazo, disminución del arco de movilidad de la articulación glenohumeral y parestesia en la cara interna de la extremidad superior,¹ se estima que 40% de las pacientes con LIA presentarán linfedema agudo del brazo y 10% linfedema crónico, la LIA de los niveles I y II ha disminuido sólo la frecuencia de linfedema crónico a 5%.^{3,4} En síntesis, la LIA rutinaria en etapas iniciales de cáncer de mama, sin ganglios axilares palpables ofrece 40% de morbilidad y es probablemente un procedimiento innecesario en alrededor del 60% de las pacientes.

El mapeo linfático con identificación y biopsia del ganglio centinela es una técnica que nos permite etapificar a las pacientes y seleccionar a las candidatas a LIA,⁵ fue desarrollada por el Dr. Morton⁶ en felinos y llevada a cabo 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.

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 existencia y funcionamiento como filtro de las células tumorales de un primer relevo ganglionar.⁷ La presencia de un GC negativo a metástasis nos permite etapificar con seguridad a la paciente sin necesidad de efectuar LIA, por otro lado la presencia de metástasis en el GC identifica al grupo de pacientes que se beneficiarán con la disección ganglionar axilar.

¿Cómo identificar al ganglio centinela?. La identificación del GC se logra inyectando en la mama un colorante para linfografía (azul patente), un radioisótopo (Tc99) o una combinación de ambos, la gran mayoría de los autores sugiere la combinación de los dos métodos ya que permite la identificación del GC con mayor frecuencia, tiene menor número de falsos negativos e identifica los sitios de drenaje linfático extraaxilar;⁷ el sitio en el que debe de ser inyectado el colorante y/o coloide es aún

tema de controversia, puede ser intratumoral, subdérmico suprayacente al tumor, intradérmico o subareolar.⁸ La vía intratumoral tiene la desventaja de que es menor el porcentaje de GC localizados y disminuye aún más en pacientes con antecedente de biopsia mamaria.^{9,10}

Las vías intradérmica, subdérmica y subareolar se basan 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 confluyen en el plexo subdérmico-subareolar de Sappey y drenan a un mismo GC en la axila,^{10,11} esto ha sido demostrado al encontrar el GC azul y radiactivo cuando se habían inyectado el coloide intratumoralmente y el colorante por vía subdérmica.^{12,13}

Los estudios de los microlinfáticos de la piel han demostrado que existe una vasta red linfática que inicia en los capilares prelinfáticos 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/min, lo cual explica, en parte, porqué el GC es encontrado más fácilmente cuando la inyección es subdérmica que cuando es intratumoral.^{10,14}

El objetivo del presente artículo es conocer la sensibilidad del colorante azul patente inyectado por vía subdérmica y subareolar para la identificación del GC, y el valor de éste como marcador del estado histológico de los demás ganglios axilares.

Material y métodos

Estudio prospectivo iniciado en junio de 2000 en el Departamento de Tumores de Mama del Hospital de Oncología del CMN SXXI, IMSS.

Hasta junio de 2001 habían sido incluidas 62 pacientes con diagnóstico de cáncer ductal infiltrante de la mama en etapas I y II sin ganglios axilares palpables, a todas se les practicó mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela con estudio transoperatorio del mismo. En todas se infiltraron 3 cc de colorante azul patente V en forma subareolar y después de un compás de espera de 10 minutos se procedió a efectuar incisión axilar e identificación del conducto linfático aferente y disección del mismo hasta el ganglio teñido de azul el cual fue extirpado y enviado a estudio transoperatorio. En todas las pacientes se realizó disección axilar de los tres niveles, además de la resección necesaria en el sitio del tumor mamario.

Estudio histológico del ganglio centinela:

- a. Transoperatorio: Si el ganglio era menor a 10 mm, se realizó corte longitudinal a la mitad en el sitio del hilio, si macroscópicamente se observaba neoplasia se realizaba citología por aposición (impronta);

si no la había se realizó citología por raspado de ambas caras.

Si el ganglio era mayor a 10 mm se realizaron cortes seriados con 3-5 mm de intervalo con citología por raspado de cada una de las caras y tinción H&E.

- b. Estudio definitivo. Cada uno de los cortes realizados en transoperatorio se incluyeron en parafina, se realizaron cortes de 3 mm de espesor en tres diferentes niveles de cada fragmento incluido, lo cual implicó el muestreo de la totalidad del ganglio.

La tinción se realizó con hematoxilina y eosina.

No se realizó inmunohistoquímica.

Se calcularon: la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del ganglio centinela.

Resultados

Se han incluido 62 pacientes con cáncer de mama ductal infiltrante, etapas I y II, sin ganglios axilares palpables, con media de edad de 48 años. La media de tamaño tumoral es de 4.3 cm.

Se identificó al GC en 58/62 pacientes (frecuencia de detección de 93.5%); la mediana de GC identificados fue de 2 con rango de 1 a 5. En 19/58 (32.7%) pacientes se encontraron metástasis ganglionares, en 18 de ellas el diagnóstico se realizó en el estudio transoperatorio (ETO), sólo hubo un falso negativo. En 39 pacientes (67.2%) no se encontraron metástasis ganglionares ni en el GC ni en los demás ganglios axilares.

Un paciente con GC negativo en el ETO tuvo metástasis en el estudio definitivo (falso negativo) y metástasis en otros ganglios axilares.

Doce pacientes con metástasis en el GC presentaron metástasis 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).

La sensibilidad del GC para predecir metástasis en el resto de ganglios axilares es de 92.8% con especificidad de 88.6%. 57/58 pacientes (98%) fueron adecuadamente etapificadas con el procedimiento.

En el cuadro I se muestra la distribución y relación de pacientes entre resultado transoperatorio del ganglio centinela y estudio histológico definitivo de la pieza de linfadenectomía axilar

Conclusiones

En el presente estudio, la inyección subareolar del colorante azul patente V permitió la identificación del GC en el 93.5% de los casos, la sensibilidad de la prueba es de 92.8% y la especificidad de 88.6% con valor predictivo negativo de 97.5%.

Cuadro I. Relación de pacientes con estudio transoperatorio de GC y resultado del análisis histológico de la pieza quirúrgica (disección axilar). N=58 pacientes

Histología de la pieza quirúrgica		
Estudio transoperatorio del ganglio centinela	Metástasis en otros ganglios axilares	Ausencia de metástasis axilares
Metástasis	13	5
Sin metástasis	1	39
Total	14	44

Los resultados en la presente serie muestran que el mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela es un método seguro en la etapificación ganglionar de pacientes con cáncer de mama. Así mismo permitiría evitar la mayoría de las disecciones axilares (68.9% en la presente serie) y etapificar adecuadamente a las pacientes (98% en esta serie) sin ofrecer la morbilidad de la disección axilar.

Discusión

El término de GC fue utilizado inicialmente por Cabañas en 1977, él observó la presencia permanente, 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. En 1991 Morton⁶ retoma este concepto en sus estudios iniciales con gatos, encuentra 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. Aplica este concepto en pacientes con melanoma cutáneo en los cuales tenía la disyuntiva de efectuar o no linfadenectomía profiláctica y encuentra que al saber si hay o no metástasis en el GC se podía etapificar adecuadamente a los pacientes y evitar exponerlos a morbilidad innecesaria.

Definición: Se han hecho diversas definiciones del GC, la primera corresponde a Morton, quien dice que es el 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; esto no es cierto ya que ganglios más alejados del tumor pueden recibir la linfa antes que los más cercanos si no existe entre éstos y el tumor drenaje directo. Otros han definido al GC como el primer ganglio que se hace visible en la linfogammagrafía preoperatoria, sin embargo, este concepto es parcialmente cierto ya que en ocasiones existe más de un GC con conductos linfáticos aferentes diferentes, alguno de ellos difunde el colorante y/o coloide en forma más rápida

manifestándose primero, sin embargo esto no implica que los que lo captan después no sean centinelas; si tomásemos este concepto como cierto subetapificaríamos a algunas pacientes.

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

LIA 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 etapificación 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 metastásicos, factores como el propio tamaño tumoral, el grado histológico y nuclear, el estado de receptores y la invasión linfática y vascular identifican pacientes con alto riesgo de metástasis sistémicas aun sin ganglios axilares metastásicos; la revisión de la EBCTCG¹⁷ que incluye 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 LIA 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: Aún existe controversia en decidir cuál es mejor sitio de inyección, intratumoral o subdérmica; diversos estudios^{1,7,8} han demostrado que no existe diferencia en el número de GC identificados ni en el porcentaje de falsos negativos, sin embargo, la técnica subdérmica permite identificar con mayor frecuencia el GC 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

En el presente estudio, la inyección subareolar del colorante azul patente V permitió la identificación del GC en el 93.5% de los casos, la sensibilidad de la prueba es de 92.8% y la especificidad de 88.6% con un valor predictivo negativo de 97.5%.

Los resultados en la presente serie muestran que el mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela es un método seguro para la etapificación ganglionar de pacientes con cáncer de mama. Asimismo permitiría evitar la mayoría de las disecciones axilares (68.9% en la presente serie) y etapificar adecuadamente a las pacientes (98.8% en esta serie) y evitar morbilidad de la disección axilar.

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. 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, 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 y cols.** 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.** 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 EJth, Kron BBR.** History of sentinel node and validation of the technique. *Br Can Res* 2001;3:109-112.
8. **Keshtgar MRS, Waddington WA, Lakhani SR, Eil PJ.** Injection techniques. In: *The sentinel node in surgical oncology.* Keshtgar MRS. Editor. Springer. Berlin. 2000. pp193.
9. **Reutgers EJTh, Jansen L, Nieweg OE, de Vries J, Cshrafford Koops, Kroon BBR.** Technique of sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:316-319.
10. **Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes 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, Pijpers R.** Intraderma blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999;349:1668-1669.
14. **Kam PCA, Thompson JF y Uren RF.** Microanatomy and physiology of the lymphatic system. In: Nieweg OE, Essner R, Reitgen DS and Thompson JF editors. *Lymphatic mapping and probe applications in oncology.* Marcel Dekker Inc. New York. 2000. pp378.
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 EJTh, 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.* Marcel Dekker Inc. New York. 2000. pp378.