Rev. Chilena de Cirugía. Vol 56 - Nº 5, Octubre 2004; págs. 458-462

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Linfonodo centinela axilar en cáncer de mama ¿Somos capaces de reproducir la experiencia extranjera y así validar el método?

Drs. RODRIGO IGLESIS, RICARDO SCHWARTZ, MARCELO VELOSO, ALEX EULUFÍ, LYONEL GÓMEZ, RODRIGO VÉLEZ*

*Servicio de Cirugía, Hospital Militar de Santiago, *Unidad de Mastología, Clínica Tabancura*

RESUMEN

Introducción: El estudio biópsico del linfonodo centinela axilar ha reemplazado la disección axilar estándar en el manejo del cáncer de mama en etapa temprana en los grandes centros internacionales preocupados del tema. Esto no ha ocurrido a nivel nacional y solo se han presentado algunas series pequeñas con la intención de demostrar las técnicas e intentar así validar el procedimiento. *Objetivo:* Trabajo prospectivo para medir la tasa de detección del linfonodo centinela con el uso de colorante azul patente (Lymphazurin 1%) y determinar la sensibilidad y especificidad del procedimiento al compararlo con la disección axilar de los niveles I y II de Berg, como forma de validar el método. *Material y Método:* Desde febrero del 2000 y agosto 2003 en todas las pacientes con cáncer de mama en etapa *in situ* con microinvasión (5), T1 (75), T2 (40) con axila clínicamente negativa se intentó la biopsia del linfonodo centinela usando la técnica del colorante azul patente inyectado en el sitio de la tumorectomía previa (93), en el plexo periareolar de Sappey (19) o en ambos (8). Se consideró linfonodo centinela aquél claramente teñido o cuando los linfáticos aferentes se encontraban teñidos con el colorante. Este ganglio se procesó completo con cortes seriados para tinción de H&E estándar. En 115 pacientes se realizó disección axilar y estudio normal H&E de los ganglios encontrados. *Resultados:* En 14 de los 120 pacientes no se identificó linfonodo centinela (88,3% de éxito). De los 115 pacientes en que se disecó la axila solo se pesquisó compromiso tumoral en 35 (30,4%). El linfonodo centinela fue positivo para metástasis en 26 de los 106 pacientes en que se logró biopsiar, en 12 el compromiso era exclusivo a ese ganglio. En solo 3 de los 80 pacientes en que el linfonodo fue considerado histológicamente negativo, otro ganglio en la axila tenía tumor. Son los considerados falsos negativos. Conclusiones: En esta serie el porcentaje de detección del linfonodo centinela con azul patente es semejante al de series extensas internacionales, así como la tasa de falsos negativos, la sensibilidad y especificidad del procedimiento; por lo que concluimos que puede reemplazar la disección axilar estándar para cáncer de mama en nuestro medio.

PALABRAS CLAVES: ***Cáncer de mama, linfonodo centinela***

SUMMARY

Introduction: Sentinel lymph node biopsy has become the standard of care of early stage breast carcinoma. In Chile, there are few and small series showing this technique. *Objetives:* This is s prospective study to evaluate the rate of identification, sensibilidad and specificity of this technique using patent blue dye (lymphazurin 1%) and compare it to conventional axillary lymph node dissection of levels I y II. Patients and

Methods: from february 2000 to august 2003 we performed sentinel lymph node biopsy in patients with microinvasive carcinoma (5), T1 (75) and T2 (40) invasive carcinoma, with a N0 axilla. Patent blue dye was injected in the site of the previous extirpation carcinoma in 93 patients, periareolar in 19 and in both sites in 8 patients. A positive sentinel lymph node was considered when there was a clear staining of the node or the afferent lymphatic vessels. The pathologic study included serial sections and H&E staining. In 115 patients an axillary dissection was performed and an HE study of the lymph nodes. *Results:* In 14 out of 120 cases the sentinel lymph node was identified (88.3% success). Of the 115 patients that underwent an axillary dissection, 35 had lymph node tumoral involvement (30.4%). Sentinel lymph node was positive in 26 out of 106 successful SLN procedures, constituting the only involved lymph node in 12 cases. In 3 out of 80 histologically negative SLN another node had tumoral involvement (false negatives). Conclusions: The detection of the SLN with blue dye in this series is similar to that of larger international series, as well as the rate of false negatives, the sensibility and specificity. We therefore conclude that the SLN can replace the standard axillary dissection in the management of breast cancer.

KEY WORDS: ***Breast carcinoma, sentinel limph node***

INTRODUCCIÓN

Desde hace casi una década extensos estudios han demostrado que la biopsia del linfonodo centinela (LNC) axilar de las pacientes con cáncer de mama en etapa temprana puede reemplazar e incluso mejorar el diagnóstico del compromiso metastásico ganglionar axilar cuando se la compara con la disección linfática estándar de los niveles I/II de Berg.[1,2,3,4] La biopsia de LNC es una técnica mínimamente invasiva que disminuye considerablemente la morbilidad y costo de la disección completa axilar.[5,6,7] Además una pequeña, pero crítica y representativa cantidad de tejido linfático puede ser estudiada en forma acuciosa para obtener mayor información pronóstica de la enfermedad y guiar los tratamientos adyuvantes. Sin embargo, esta útil técnica descrita en 1994 por Giuliano y cols., validada ampliamente a nivel mundial,[8,9,10,11] en Chile no ha ocurrido y solo se han presentado pequeñas series que describen el procedimiento sin el claro propósito de consolidarlo.[12,13,21,22]

Dos elementos claves han sido usados para validar la biopsia del LNC: la tasa de pesquisa y los falsos negativos. Entendido el primero como la proporción de pacientes en que se intentó la biopsia del LNC y este se localizó y extirpó. Y la tasa de falsos negativos que es la proporción de pacientes con metástasis linfáticas en los cuales el LNC fue encontrado incorrectamente negativo para tumor.[24]

Objetivo

Diseñamos un trabajo prospectivo para medir la tasa de detección del LNC axilar en cáncer de mama con el uso del colorante azul patente, así como la sensibilidad, especificidad y porcentaje de falsos negativos del método al compararlo con la disección estándar y si nuestros resultados reproducían las series extranjeras.

MATERIAL Y MÉTODO

Entre febrero del 2000 y agosto del 2003 se seleccionaron 120 pacientes (1 hombre) con cáncer de mama cuya axila era clínicamente negativa. Cinco carcinomas *in situ* extensos con microinvasión, 75 T1 y 40 T2. Las edades variaron entre 31 y 90 años con una media de 58. El diagnóstico se hizo con biopsia core 9 casos, biopsia radioquirúrgica (BRA) en 14 y biopsia intraoperatoria por congelación en el resto. El 68% de los tumores se encontraba en cuadrantes externos.

El mapeo linfático se efectuó con el colorante azul patente (Lymphazurin 1%) inyectando 4 a 5 cc, en la periferia del lecho de la tumorectomía (93 casos), en el plexo periareolar de Sappey (19 casos) o en ambos (8 casos). Se rotuló como un LNC aquel que se tiñó con el colorante o bien linfáticos aferentes se encontraban claramente teñidos y confluían a ese linfonodo. En 115 se realizó disección de los niveles I y II axilares. En 106 pacientes el procedimiento quirúrgico fue cirugía conservadora y el resto mastectomía.

El estudio histopatológico de los linfonodos se realizó en forma diferida con técnica de cortes seriados y tinción de hematoxilina-eosina clásica. El linfonodo centinela se procesó practicando cortes seriados de 3 mm, de grosor a la totalidad de la muestra y todos los cortes fueron incluidos en forma separada y teñidos con H&E. En 42 pacientes considerados negativos para tumor con esta tinción se asoció estudio con inmunohistoquímica para citoqueratina con anticuerpos monoclonales Biogenex. Se consideró un LNC positivo cuando presentaba claros focos de infiltración tumoral con la tinción H&E. También fueron considerados positi-

vos aquellos que presentaron negatividad para H&E, pero positividad con IHO (micrometástasis) a pesar de la controversia actual que despierta el tema.[14,15,16]

RESULTADOS

El LNC axilar se detectó en 106 de los 120 pacientes en que se intentó el procedimiento (88,3% de éxito). Se disecaron en promedio 1,1 LNC, con un rango entre 1 y 3. De los 115 carcinomas infiltrantes en que se hizo disección axilar estándar solo 35 tenían metástasis linfonodales (30,4%). De estos 35 el compromiso de un solo linfonodo se encontró en 17, cinco de los cuales eran micrometástasis (< 2 mm). Es notoria la diferencia cuando se compara con los 14 casos en que no se encontró LNC 6 tenían compromiso tumoral en la axila (42,8%). En los 5 CDIS el LNC era negativo para tinción H&E como para IHQ. Estas pacientes no recibieron disección axilar. Esto hace que el grupo evaluable para la técnica sea de 101 pacientes, 29 de las cuales tenían metástasis linfonodales (28,7%). En 26 de estos casos la técnica identificó correctamente los casos (verdaderos positivos). Doce de los cuales el compromiso linfático era único. En 3 de estos 29 casos el LNC no tenía células tumorales pero sí otros de los ganglios de la cadena axilar (1 de ellos solo micrometástasis). Estos casos corresponden a los falsos negativos (10,3%). El análisis estadístico del método se expone en la Tabla 1, siguiendo los criterios sugeridos por McMasters.[24] No encontramos diferencias en la pesquisa del LNC en relación al tamaño tumoral.

Tabla 1

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA RELACIÓN LNC-DISECCIÓN AXILAR ESTÁNDAR

	n	*%*
Total procedimientos LNC	120	100
Identificación LNC	106	88,3
Casos evaluables	101	
Axilas con metástasis linfáticas	29	28,7
Axilas sin metástasis linfáticas	77	
Verdaderos positivos (VP)	26	
Falsos negativos (FN)	3/29	10,3
Sensibilidad (VP/VP+FN)	26/29	89
Valor predictivo positivo	26/26	100
Valor predictivo negativo	77/80	96

DISCUSIÓN

En importantes centros referentes en cáncer de mama la técnica de biopsia del LNC axilar ha reemplazado a la disección axilar completa en la estadificación de la enfermedad en etapa temprana al disminuir significativamente morbilidad y costos, y probablemente mejorar la pesquisa de la microenfermedad al examinar en forma exhaustiva un solo linfonodo y no 20 ó 30 como en la disección estándar, aunque la técnica continúa siendo evaluada en grandes estudios multicéntricos.[25,26,27]

Existe consenso en que el asunto principal para validar esta técnica y reemplazar la disección axilar de los niveles I y II es la tasa de falsos negativos más allá de la disminución de morbilidad y costos mencionada anteriormente.[23] Actualmente la tasa de falsos negativos generalmente aceptada para la disección estándar es de 2 a 3%, teniendo como explicación las llamadas “skip metastases”, que al comprometer directamente el nivel III de Berg no serían extirpados.[28] Si bien es cierto que pocas series extranjeras históricas se acercaron a estas cifras con similar modalidad de la técnica y las nacionales publicadas casi triplican estos porcentajes (Tabla 2),[8,9,20,21,22] nos parece que con estos números debemos validar la técnica ya que si la aplicamos en forma rigurosa en casos seleccionados se pueden disminuir las disecciones axilares en un 60%, ya que 30% de las pacientes tendrá axila comprometida y la tasa de fracaso en la detección del LNC será de 10%.

La aparición del método linfocintigráfico como forma de mejorar la tasa de detección del LNC y disminuir los falsos negativos, asociándola al método del colorante ha entusiasmado a muchos autores, sin embargo, el significativo aumento del costo del procedimiento hace difícil masificarlo en nuestro medio.[19,29] Por otro lado, esta clara mejoría de los resultados ha sido cuestionada.[30]

Aunque se ha abandonado la disección axilar en el CDIS dado su bajo porcentaje de positividad (< 1%) la situación puede prestarse a dudas en lesiones extensas y con microinvasión.[23] Esto mo-

Tabla 2

COMPARACIÓN DE DIFERENTES SERIES DE LNC CON TÉCNICA DE AZUL PATENTE

Estudio	*n*	*GC*	*Técnica*	*S*	*E*	*VPP*	*VPN*	*FN*
Giuliano	174	66	Tinción	88	100	100	94	12
Giuliano	107	93	Tinción	100	100	100	0	
Guenther	145	71	Tinción	90	100	100	96	10
GOCCHI	140	90	Tinción	82	100	100	92	18
Hosmil '02	59	88	Tinción	82	99	96	94	18
HCUC	71	89	Tinción	83	100	100	91	17
Hosmil '03	120	88	Tinción	10	89	100	96	10

tivó la biopsia del LNC en 5 pacientes de nuestra serie como acción única.

Si se usan técnicas estadísticas para comparar la precisión de la biopsia del LNC *vs* disección axilar estándar para diferentes tamaños tumorales[31,32] se puede concluir que estos dos procedimientos de estadificación son similares, por lo que concluimos que la biopsia del LNC con azul patente debe reemplazar la disección de los niveles I y II de Berg con los consiguientes beneficios para nuestras pacientes.

COMENTARIO DEL COMITÉ EDITORIAL

Los revisores de ése trabajo consideran necesario manifestar que las conclusiones de los autores, en el sentido de que "la biopsia del LNC con azul patente debe reemplazar la disección de los niveles I y II de Berg", aún no constituye estándar a nivel internacional. Además, para llegar a un nivel de confiabilidad apropiada, debe superarse la curva de aprendizaje, con más de 120 pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institutes of Health consensus conference. Treatment of early stage of breast cancer. JAMA 1991; 265: 391-5.
2. Fisher B, Ravdin RG, Asuman *et al:* Surgical adyuvant, quemoterapy in cancer of the breast: result of a decade of investigation. Ann Surg 1968; 337: 56.
3. Bonadonna G, Velagusa P, Moliterni A *et al:* Adjuvant quemotherapy cyclophosphamide, metrotrexate and fluoruracil in node positive breast cancer: the result of twenty year follow-up. N Engl J Med 1995; 332: 901-6.
4. White RE, Vezeridis MP, Konstadoulakis M *et al:* Therapeutic options and results for the management of minimally invasive carcinoma of the breast: influence of axillary dissection for treatment of T1a and T1b lesions. J Am Coll Surg 1996; 183: 575-82.
5. Cabanes PA, Salamon RJ, Vilcoq JR et al: Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. Lancet 1992; 339: 1245-8.
6. Laeson D, Weinstein M, Goldberg I *et al:* Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patient with stage I-II carcinoma of the breast with primary radiotherapy. Int J Radiot Oncol Biol Phys 1986; 12: 1575-82.
7. Mustafa IA, Bland KI: Indications for axillary disection in T1 breast cancer. Ann Surg Oncol 1986; 5: 4-8.
8. Guliano AE, Jones RC, Brennan M et al: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 2345-50.
9. Giuliano AE, Kirgan D, Guenther JM: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994; 22: 391-401.
10. Veronesi U, Paganelli U, Galimberti V *et al:* Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. Lancet 1997; 349: 186-7.
11. Albertini JJ, Liman GH, Cox C *et al:* Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA 1996; 276; 18128-22.
12. Schwartz R, Iglesis R, Gómez L: Ganglio centinela en cáncer de mama infiltrante con axila clínicamente negativa. Comparación con disección axilar completa. Rev Chil Cir 2001; 53: 578-81.
13. Acevedo J: Biopsia del ganglio centinela como alternativa a la disección axilar en el cáncer de mama con axila clínicamente negativa. Rev Méd Clin Condes 2000; 11: 125-33.
14. Iglesis R, Sandoval R, Schwartz R: Análisis histopatológico del ganglio centinela. Técnica y resultados. Rev Chil Cir 2002; 54: 380-3.
15. Trojani M, de Mascarel I, Bonichon F *et al:* Micrometastases to axillary lymph node from carcinoma of breast: detection by inmunohistochemestry and prognostic significance. Br J Cancer 1987; 55 303-6.
16. Rossen PP, Saigo, Braun DW *et al:* Axillary micro and macrometastasis in breast cancer. Ann Surg 1981; 194: 585-91.
17. Krag DN, Ashikaga T, Harlow, Weaver DL: Development of sentinel node targeting technique in breast cancer patient. Breast J 1998; 4: 67-74.
18. Lymphatic mapping in the treatment of breast cancer. Cox C, Haddad F, Bass S et al. Oncology 1998; 12: 1283-98.
19. Haigh P, Brennan M, Giuliano A: 3rd Annual Joint Cancer Conference of Florida Universities, Florida, 1999.
20. Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR: Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in community managed care setting. Cancer J Sci Am 1997; 3: 336-40.
21. Gómez L, schwartz R, Iglesis R *et al:* Biopsia de ganglio centinela axilar en cáncer de mama. Rev Chil Cir 2003; 55: 255-8.
22. Camus A, León R, Goñi E *et al:* Linfonodo centinela en cáncer de mama con el uso de tinta azul: ¿Estamos preparados para esta técnica reemplace a la disección axilar? Rev Chil Cir 2003; 55: 335-41.
23. Silverstein MJ, Rosser RJ, Gibsson ED: Axillary lymph node dissection of intraductal breast carcinomas is it indicated? 1987; 59: 1819-24.
24. McMasaters KM, Giuliano AE, Ross MI *et al:* Sentinel-limph-node biopsy for breast cancer-not yet the standard of care. N Engl J Med 1998; 339: 990-5.
25. Cox CE, Salud CJ, Harrington MA: The role of selective sentinel lymph node dissection in breast cancer. Surg Clin North Am 2000; 1759-77.
26. Clarke D, Khonji NI, Mansel RE: Sentinel node biopsy in breast cancer: Almanac Trial. World J Surg 2001; 25: 819022.
27. Krag DN, Harlow S, Weaver D, Ashikaga T:

Radilabeled sentinel node biopsy: Collaborative Trial with the NCI. Wordld J Surg 2001; 25: 823-8.
28. Rosen PP, Lesser MI, Kinne DW, Beattie EJ: Discontinuous or “skip” metastases in breast carcinoma: analysis of 1228 axillary dissection. Ann Surg 1983; 197: 276-83.
29. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V: Sentinel node biopsy to avoid axillary disection in breast cancer with clinically negative lymph node. Lancet 1997; 349: 1864-67.
30. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM *et al:* Preoperative lymphocintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. Ann Surg 2000; 231: 724-31.
31. Wong JH: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. University tool or comunity practice? Surg Clin North Am 2000; 80; 1281-30.
32. Gemignani MI, Borgen PI: Is there a role for selective axillary disecction in breast cancer? World J Surg Clin North Am 2001; 25: 809-18.