

IDENTIFICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA CON AZUL PATENTE NUESTRA EXPERIENCIA

Esteban Vincent,* Eduardo Vincent,* Alejandro Frizza,*
Graciela Scabuzzo,** Germana Castaño **

RESUMEN

Objetivo

Analizar la técnica de identificación del ganglio centinela en cáncer de mama utilizando colorante vital azul patente al 1%.

Material y métodos

Se analizaron 119 pacientes con sospecha clínica e imaginológica de cáncer de mama a las que se les realizó biopsia del ganglio centinela con la técnica de azul patente al 1%. El sitio de inyección del colorante vital fue areolar intradérmico y posterior masaje mamario durante 5 minutos. Los ganglios hallados fueron estudiados en forma intraoperatoria con impronta de ambas caras con hematoxilina eosina.

En los primeros 53 casos se completó la linfadenectomía axilar de primero y segundo nivel. En los restantes 66 casos sólo se realizó linfadenectomía axilar en los casos con ganglios centinela positivos.

Se analizó el porcentaje de identificación, tasas de falsos negativos y valor de predicción negativo del método.

Resultados

Entre julio de 2003 y junio de 2012 se efectuó el análisis del ganglio centinela en 119 pacientes con cáncer de mama invasivo, con tumores menores de 3 cm y axila clínicamente negativa. La edad promedio fue de 59,4 años. Los tamaños tumorales histológicos fueron menores a 3 cm.

Entre julio de 2003 y mayo de 2007 se efectuaron 53 procedimientos como curva de aprendizaje, realizándole a la totalidad de las pacientes ganglio centinela y linfadenectomía axilar de primero y segundo nivel. Entre junio de 2007 y julio de 2012 se realizó linfadenectomía axilar sólo a las pacientes ganglio centinela positivo. Se identificó el ganglio centinela en el 91,6% de los casos. En la primera etapa la tasa de hallazgo fue del 88,7% y en la segunda del 93,9%.

En el 75,4% el ganglio centinela fue negativo. La tasa de falsos negativos fue del 3,4%. El promedio de ganglios centinela extirpados fue de 1,23. El valor de predicción negativo (VPN) fue del 96,63%.

Conclusiones

La biopsia del ganglio centinela con azul patente solo, es una técnica rápida, precisa y de bajo costo para identificar las metástasis linfáticas en cáncer de mama.

* Instituto Diagnóstico, Bahía Blanca, Argentina.

** Hospital Español, Bahía Blanca, Argentina.

Correo electrónico para el Dr. Esteban Vincent: esteban.vincent@gmail.com

Hallamos una tasa de falsos negativos baja y un valor de predicción negativo aceptable dentro de los estándares internacionales.

Palabras clave

Cáncer de mama. Ganglio centinela.

SUMMARY

Objective

Analyze the identification of the sentinel node in breast cancer using the patent blue 1%.

Material and methods

We analyzed 119 patients with clinic and imaging suspect of breast cancer with the sentinel node technique with patent blue 1%. The site of application of the patent blue was intradermic areolar and mammary massage for about 5 minutes. The nodes founded were analyzed with intraoperative imprint with hematoxylin eosin stain.

In the first 53 cases axillary lymphadenectomy have been done. In the other 66 cases the axillary lymphadenectomy were done if the sentinel node was positive.

We analyzed the identification rate, false positive rate and negative predictive value.

Results

Between July 2003 and June 2012 we have analyzed sentinel node in 119 patients with invasive breast cancer, with tumors less than 3 cm and clinic negative axilla. The average age was 59, 4 years. The histology size was less than 3 cm.

Between July 2003 and May 2007 we have done 53 cases as learning curve, in all the cases we have done sentinel node and posterior axillary lymphadenectomy. Between June 2007 and July 2012 we have done the axillary lymphadenectomy only in the patients with positive sentinel node. We identified the sentinel node in the 91,6%. In the first stage the rate was 88,7% and in the second stage 93,6%.

In the 75,4% the sentinel node was negative. The false negative rate was 3,4%. The sentinel node average was 1,23. The negative predictive value (VPN) was 96,63%.

Conclusions

The sentinel node biopsy using only patent blue is a fast technique, precise and with low cost to identify the lymphatic metastasis in breast cancer.

We have found a low false negative rate and a negative predictive value as the international standards.

Key words

Breast cancer. Sentinel node.

INTRODUCCIÓN

La disección ganglionar axilar para el cáncer de mama es un procedimiento originalmente diseñado para mejorar el control regional y la supervivencia y determinar la estadificación axilar. Este procedimiento está asociado con efec-

tos secundarios en el corto y largo plazo en un número sustancial de pacientes.^{1,2}

El manejo quirúrgico del cáncer de mama ha experimentado una evolución significativa en la última parte del siglo XX, como resultado de los cambios en el conocimiento biológico y en la presentación clínica de la enfermedad.

Durante los últimos años, el mayor énfasis de la investigación en el campo quirúrgico se focalizó en intentos de reducir la extensión de la disección axilar mediante la implementación y evaluación clínica del mapeo linfático y la denominada biopsia del ganglio centinela (BGC).

Aunque el concepto de ganglio centinela no es nuevo en el terreno de la cirugía oncológica, su aplicabilidad en el cáncer de mama fue inicialmente demostrada en 1993 por Krag et ál.³ y por Giuliano et ál.⁴ en 1994.

Desde las primeras publicaciones fueron respondidos numerosos interrogantes concernientes al empleo de esta técnica, principalmente su uso en pacientes con enfermedad multicéntrica, cirugía previa mamaria o axilar y con relación al tamaño tumoral.

Paralelamente, se perfeccionó y estandarizó la técnica de marcación y el estudio intraoperatorio del ganglio centinela, con el propósito de optimizar la tasa de hallazgos y de resolver en un solo tiempo la estadificación y el tratamiento quirúrgico de la axila.

El ganglio centinela (GC) se define como el primer ganglio linfático que recibe el drenaje de linfa aferente del tumor primario y el cual tiene la mayor probabilidad de albergar metástasis.⁵

En los últimos años, numerosos trabajos observacionales⁶ y otros ensayos *randomizados*⁷⁻¹² han validado la biopsia del GC como un método seguro, preciso y práctico, que predice el estado del resto de los ganglios axilares en las pacientes con cáncer de mama.

El objetivo de este trabajo es mostrar nuestra experiencia en la identificación del ganglio centinela en cáncer de mama temprano utilizando la técnica con azul patente al 1%, comparando dos etapas, la primera en donde realizábamos la identificación del GC y el posterior vaciamiento axilar de primero y segundo nivel (2003 a 2007), y una segunda etapa donde sólo realizamos la linfadenectomía axilar si el GC es positivo en el estudio intraoperatorio con hematoxilina eosina y cuando fue positivo en la biop-

sia diferida (2007 a 2012). Analizamos el porcentaje de identificación, tasas de falsos negativos y valor de predicción negativo del método.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se efectuó un análisis de pacientes con sospecha clínica e imaginológica de cáncer de mama en dos etapas. La primera entre julio de 2003 hasta mayo de 2007 en donde se realizó en 53 pacientes seleccionadas, una vez realizado el procedimiento de identificación del ganglio centinela, linfadenectomía axilar de primero y segundo nivel. Y una segunda etapa entre junio de 2007 y junio de 2012, que incluyó 66 pacientes, en donde sólo se completó el vaciamiento axilar en aquellas pacientes que tuvieron el GC positivo en el estudio intraoperatorio con hematoxilina eosina o un informe de metástasis ganglionar axilar en el estudio diferido.

Todas las pacientes cumplieron con los siguientes criterios de exclusión:

- Axila clínicamente positiva.
- Tamaño tumoral mayor a 4 cm o una relación entre volumen tumoral y volumen mamario inadecuada.
- Enfermedad multifocal o multicéntrica.
- Embarazo y lactancia.
- Radioterapia previa en mama y/o axila.
- Cirugías axilares previas.
- Condiciones generales que contraindiquen el método.

La técnica se efectuó de la siguiente manera: el día de la cirugía, bajo anestesia general se efectúa la inyección periareolar intradérmica de 3 cm³ de azul patente al 1%. Luego se realiza masaje mamario durante 5 minutos. Se procede a realizar la tumorectomía ampliada o segmentectomía con la consiguiente biopsia por congelación del nódulo mamario. Si el resultado es positivo y cumple con los criterios de inclusión se realiza una incisión de aproximadamente 2 a 3 cm en el límite inferior de la implantación del

vello axilar, perpendicular al borde externo del músculo pectoral mayor. Consideramos ganglio centinela a aquel teñido con el azul patente, aquel no teñido, pero cuyo conducto aferente muestra tinción y aquellos ganglios que se palpan vecinos al sitio del ganglio teñido. El o los ganglios centinela hallados son estudiados con hematoxilina-eosina (H&E) y se realiza impronta de ambas caras del corte medial para su estudio histopatológico intraoperatorio.

Se analizó la tasa de detección del ganglio centinela. Se calcularon la tasa de falsos negativos y el valor de predicción negativo del método. Se analizó el promedio de ganglios centinela hallados.

RESULTADOS

En el período comprendido entre julio de 2003 y junio de 2012, se analizaron 119 procedimientos de identificación del ganglio centinela en cáncer de mama temprano, con la técnica de azul patente. Se dividió el estudio en dos etapas. La primera comprendida entre julio de 2003 y mayo de 2007 en donde se realizaron 53 procedimientos de identificación del GC con azul patente al 1% y posterior linfadenectomía axilar de primer y segundo nivel. Y una segunda etapa en donde se efectuaron 66 procedimientos, realizándose solamente la linfadenectomía axilar en aquellas pacientes que presentaban metástasis en el GC.

La edad promedio de las pacientes fue de 59,4 años (rango de 28 a 82 años).

Los tamaños tumorales histológicos de la población analizada fueron menores a 3 cm (Tabla I).

El porcentaje de identificación del GC varió entre la primera y segunda etapa del estudio (Tabla II).

En los casos que el GC no fue hallado se realizó linfadenectomía axilar de I y II nivel.

En el 75,4% de los casos el GC fue negativo. La tasa de falsos negativos fue del 3,4% (4 de

pT	n	%
pT1b	55	46
pT1c	53	45
pT entre 2,1 y 3,0 cm	11	9

Tabla I. Tamaños tumorales histológicos.

Primera etapa (2003-2007)	88,7% (47/53)
Segunda etapa (2007-2012)	93,9% (62/66)
Promedio	91,6% (109/119)

Tabla II. Porcentaje de identificación del GC.

119). El promedio de ganglios centinela extirpados fue de 1,23; siendo de 1,1 en la primera etapa y 1,4 en el segundo período. El valor de predicción negativo fue de 96,63%.

No hubo casos de reacciones alérgicas asociadas al uso del colorante vital.

DISCUSIÓN

El logro de una tasa de detección del GC adecuada es uno de los puntos primordiales para la utilización como estándar en el manejo del cáncer de mama estadio inicial.¹³

Nuestra tasa de detección promedio durante todo el período fue de 91,6%, comparable con lo descrito en la literatura nacional,¹⁴⁻¹⁸ como en la internacional.⁶ Observando que en la primera etapa fue de 88,7% y en la segunda etapa del 93,9% producto de la experiencia adquirida en el conocimiento anatómico de la localización del GC.

Utilizamos la técnica de inyección intradérmica subareolar validada en trabajos previos con alta tasa de detección.¹⁹⁻²¹ La inyección intradérmica mejora la eficacia del azul patente, ya que el transporte por los linfáticos de la piel es más rápida y confiable que en el parénquima mamario.²²

El GC fue detectado siguiendo el canalículo linfático azul hacia el primer ganglio axilar, identificando el o los ganglios teñidos con el colorante y extirpando los ganglios linfáticos macroscópicos adyacentes al ganglio con colorante o al

canalículo linfático.

Está generalmente aceptado que se requieren aproximadamente 30 casos de biopsia de ganglio centinela más linfadenectomía axilar completa, para que un cirujano sea competente en la técnica del GC, y la experiencia del cirujano es el mejor factor de predicción para obtener un resultado satisfactorio.²³

Numerosos trabajos han reconocido a la impronta citológica como un método eficaz de estudio intraoperatorio del GC con altas tasas de sensibilidad y especificidad,^{24,25} por lo que nos inclinamos por utilizar esta técnica por sobre la biopsia por congelación intraoperatoria del ganglio, ya que es más costosa, requiere mayor tiempo y no deja demasiado tejido remanente para el estudio diferido.

La sensibilidad de la impronta citológica intraoperatoria y su alto valor de predicción negativo, junto con nuestro bajo porcentaje de falsos negativos, nos permite confiar en esta modalidad de trabajo.

CONCLUSIONES

La biopsia del ganglio centinela con azul patente 1% es una técnica rápida, simple, precisa y de bajo costo para identificar las metástasis linfáticas en cáncer de mama.

Respetando la curva de aprendizaje del método obtuvimos resultados aceptables y competentes. Hallamos un alto porcentaje de identificación, una tasa de falsos negativos baja y un valor de predicción negativo aceptable dentro de los estándares internacionales.

REFERENCIAS

1. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomized trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95: 279-93.
2. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3657-63.
3. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-340.
4. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel node lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
5. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-466.
6. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106: 4-16.
7. Krag DN, Anderson SJ, Julien TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 881-888.
8. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-553.
9. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4312-4321.
10. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg* 2008; 247: 207-213.
11. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 599-609.
12. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, et al. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 1001-1007.
13. Reunión nacional de consenso de biopsia de ganglio centinela en cáncer de mama. Buenos Aires, Argentina, 2004.
14. Barbera LA. Análisis de la experiencia de cinco centros nacionales: 860 casos de ganglio centinela en cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 2003; 22(74): 9-23.

15. Loza J, Coló F, Galich M, et ál. Biopsia del ganglio centinela negativo sin linfadenectomía axilar posterior en pacientes con cáncer de mama. Estudio observacional prospectivo. *Rev Arg Mastol* 2004; 23: 26-36.
16. Noblía C, Cresta Morgado C, González E, et al. Ganglio centinela en cáncer de mama. Actualización de los resultados de protocolos de investigación del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. *Rev Arg Mastol* 2004; 23(80): 242-256.
17. Von Stecher F, Crimi G, Paesani F, et ál. Experiencia en el estudio del ganglio centinela en cáncer de mama en CEMIC. *Rev Arg Mastol* 2010; 29(105): 276-285.
18. Corrao F, Lorusso C, Orti R, et ál. Ganglio centinela en cáncer de mama. Experiencia de 11 años del Servicio de Ginecología del HIBA. *Rev Arg Mastol* 2010; 29(102): 33-42.
19. Kern KA. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg* 2002; 195(4): 467-475.
20. Kern KA. Breast lymphatic mapping using subareolar injection of 99 m Tc facilitates sentinel node identification. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 77-81.
21. Tuttle T, Colbert M, Christense M, et al. Subareolar injection of 99m Tc facilitates sentinel lymph node identification. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 77-81.
22. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg* 2000; 232(1): 81-89.
23. Bass SS, Cox CE, Reintgen DS. Learning curves and certification for breast cancer lymphatic mapping. *Surg Oncol Clin N Am* 1999; 8: 497-509.
24. Rubio IT, Korourian S, Cowan C, Krag DN, et al. Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1988; 5: 689-694.
25. Chicken DW, Kocjan G, Falzon M, Lee AC, et al. Intraoperative touch imprint cytology for the diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 572-576.

DEBATE

Dr. Martín: ¿Ustedes inyectaban el azul y después hacían la biopsia del nódulo por congelación?

Dr. Vincent: En general, sí.

Dr. Martín: En algunos casos les daba que el nódulo era negativo y habían inyectado el azul patente.

Dr. Vincent: Si teníamos una duda previa, hicimos primero la biopsia por congelación y después la inyección e igual identificamos el ganglio.

Dr. Martín: ¿No tenían diagnóstico previo por punción, en general?

Dr. Vincent: En general no. Recién ahora lo estamos incorporando.

Dr. Castaño: ¿Hicieron alguna correlación, aunque no es el tema del trabajo, entre los falsos negativos y la histología, los lobulillares o los ductales?

Dr. Vincent: No, no la tenemos hecha.