

**Disección del Ganglio Centinela (ML+DGC) axilar
para carcinoma mamario: Validación y curva de
aprendizaje del procedimiento de Mapeo Linfático**

Dr. Luís Ferbeyre Binelfa

Cirujano Oncólogo

Instituto de Enfermedades de la Mama , México, DF

IEM (FUCAM)

INTRODUCCION

El ML+DGC consiste en la inyección de una sustancia colorante generalmente azul patente o coloide radioactivo (albúmina marcada con tecnecio) en algún sitio del organismo con el objetivo de identificar durante la cirugía, el recorrido de estas sustancias a través del sistema linfático y de esta forma localizar la primera estación de relevo ganglionar para este sitio anatómico. Teóricamente este recorrido es el mismo que realizan las células tumorales al diseminarse por vía linfática hacia los ganglios, por lo tanto, la identificación de estos ganglios así como su estudio anatomopatológico permite constatar la metastización y de esta forma poder predecir con cierta precisión si en el resto de los ganglios existe o no la enfermedad.

El ML + DGC como técnica aplicada a la práctica fue descrita por primera vez por Cabañas en 1977¹ para cáncer de pene. Desde entonces la técnica ha sido asimilada por muchas instituciones y actualmente ha sido validada internacionalmente para el manejo del melanoma cutáneo y el cáncer de mama^{2, 3, 4}. Esta técnica tiene potencial para aplicación en otras localizaciones tumorales lo cual esta aun bajo investigación clínica.

El concepto de ML + DGC en cirugía de cáncer de mama se basa en el hecho de que generalmente el tumor drena de manera lógica y escalonada a través del sistema linfático desde el primer nivel axilar hacia el último. El primer ganglio que recibe la linfa (ganglio centinela) será el que con mayor probabilidad sea metastizado y si este es negativo se considera poco probable que el resto de los ganglios axilares estén afectados, y mucho menos sin un segundo, tercero, cuarto o quinto ganglio centinela está libre de metástasis^{5, 6}. La disección radical de la axila no tiene valor pronóstico en los pacientes con cáncer de mama (siendo importante solo para estadificación de la axila) lo cual presupone que la biopsia del ganglio centinela puede sustituir de manera eficaz a la disección radical de la axila en pacientes con clasificación N0 (Ausencia de ganglios axilares palpables)^{7, 8} Esto representa un procedimiento poco invasivo y que evitaría una disección radical de axila en un número significativo de pacientes disminuyendo así la morbilidad operatoria por este procedimiento (disfunción de hombro, anestesia del brazo etc) sobre todo teniendo en cuenta que alrededor del 70% de las pacientes con N0 no presentan metástasis en la disección radical de la axila^{9, 10}. Por otra parte también se pudieran reducir los errores de estadificación en el TNM postquirúrgico si en vez de analizar con pocos cortes múltiples ganglios, se analizara solo los ganglios centinelas con muchos cortes¹¹. Aunque el patrón de drenaje linfático

de la mama puede ser variable en cada cáncer, la glándula mamaria así como la piel suprayacente puede ser considerada como una unidad anatómica en la cual los linfáticos tienden a seguir las estructuras vasculares^{5,12}. De esta forma y considerando que los linfáticos dentro de un tumor tiene una estructura errática y desorganizada se prefiere la inyección subdérmica o peritumoral de la sustancia radioactiva o del colorante en vez de la inyección intratumoral. La utilización de coloides marcados con ^{99m}Tc donde la mayoría de las partículas varían de tamaño entre 100- a 200-nm son las ideales para este procedimiento. La localización del ganglio centinela a través de una sonda gamma permite al cirujano ir directamente a realizar la pequeña incisión axilar sobre el área de mayor radioactividad por la captación del radio coloide. Todos los sitios de radioactividad aumentada deber ser explorados y los ganglios estudiados de forma transoperatoria ya sea por cortes congelados o inmunohistoquímica (citokeratina) para determinar la presencia de metástasis. El éxito de esta técnica utilizando coloide radioactivo es de alrededor 94%–97% en instituciones donde el número de procedimientos es alto y se incrementa a 99% cuando se combina con la técnica del colorante de azul patente (doble técnica)^{13, 14, 15, 16}.

En el Instituto de Enfermedades de la Mama, la Validación de la técnica en la curva de aprendizaje para el ML + DGC consiste en la realización de 20 procedimientos consecutivos con la técnica estandarizada por parte del cirujano en entrenamiento, con el objetivo de evaluar los resultados y definir la competencia en la identificación del ganglio centinela así como la tasa de errores (falsos negativos) Para una validación satisfactoria se considera que debe existir un 90 % de identificación del ganglio centinela y menos de 10% de falsos negativos. En otros centros se preconiza la realización de hasta 40 procedimientos^{17, 18}.

La biopsia del ganglio centinela es un esfuerzo combinado de 3 especialidades médicas: medicina nuclear, cirugía oncológica y patología. La curva de aprendizaje depende de la rapidez en que los diferentes implicados desarrollen el sentido de trabajo en equipo, lo cual significa que se familiaricen con los múltiples pasos de la técnica y reconozcan y valoren la contribución de cada especialidad en todo el proceso.

Se dice que existe una relación directa entre el número de procedimientos realizados y el valor predictivo positivo de la técnica, lo cual puede variar entre 71% después de realizar menos de 40 procedimientos a 98% cuando se han realizado más de 100.

Según Orr et al la curva de aprendizaje esta completa después de realizar entre 60 y 80 procedimientos y los resultados puede variar significativamente de un cirujano a otro¹⁹. Cody et al. reportan 86% de precisión para cirujanos inexpertos comparado con 94% en aquellos con mayor experiencia^{20, 21}. Cox y colaboradores reportan una precisión de 90% después de realizar 23 procedimientos aumentando a 95% al llegar a mas de 53 operaciones llegando a la conclusión que en la medida que los cirujanos realizan los procedimientos con mayor frecuencia en el tiempo su tasa de errores disminuye²². En instituciones con experiencia en la instrucción de este tipo de técnicas se considera completa la fase de aprendizaje después de realizar alrededor de 20 a 60 procedimientos empleando radiocoloide^{19, 22}.

Otro elemento importante en la validación es la proporción de pacientes con ganglios metastásicos en la serie evaluada, lo cual deberá alcanzar entre un 20 a 30% del total. En la fase de validación de la curva de aprendizaje deberá realizarse disección axilar completa en cada uno de los pacientes.

TECNICA EMPLEADA

En el Instituto de Enfermedades de la Mama (IEM –FUCAM) se utiliza la técnica estándar de acuerdo al manual de procedimientos de la institución, con criterios siguientes:

Indicaciones

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma mamario
- Ausencia de ganglios axilares palpables
- Tumores invasores de menos de 4 cm
- Tumores “in situ” de más de 3 cm
- Que no hayan recibido quimioterapia neoadyuvante.
- Que no hayan recibido radioterapia neoadyuvante
- Que no hayan recibido cirugía previa con incisión mayor de 6 cm en el cuadrante superoexterno
- Casos seleccionados de quimio u hormonoterapia neoadyuvante pueden beneficiarse de la técnica solo bajo protocolos de investigación.

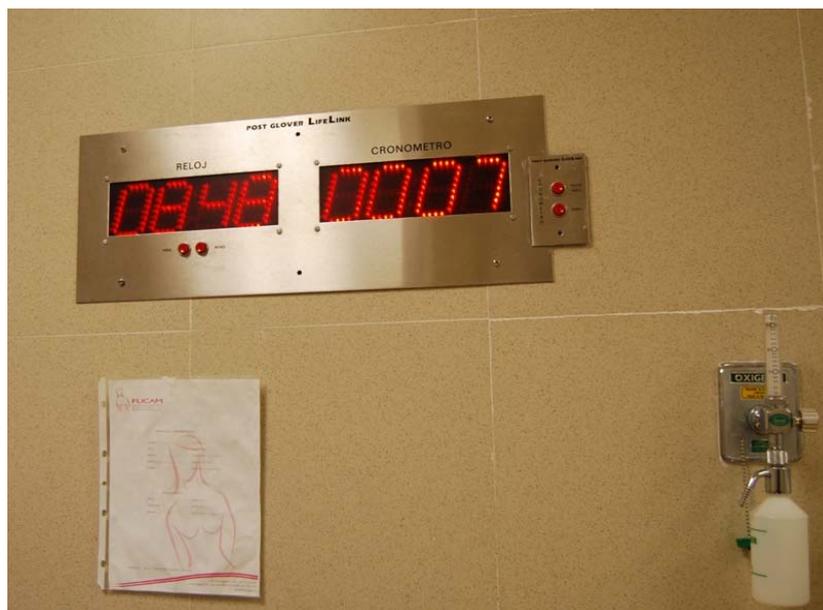
Descripción de la técnica

- Inyección de radiocoloide el día anterior a las 12 horas
- Una vez en quirófano inyección del Azul Patente subcutáneo periareolar entre el radio de las 9 y las 12. (Figura 1.)
- Espera 15 minutos para la difusión del colorante aplicando masaje en la mama, antes de comenzar la localización del ganglio centinela mediante la gamma sonda. (Figura 2.)
- Medición in vivo de la radioactividad en el tumor, cadena mamaria interna, cadena supraclavicular, y finalmente en la axila (figuras 3 , 4 y 5).
- Incisión pequeña axilar en el sitio de mayor radioactividad, si posible diseñada en continuidad con la incisión de la mastectomía para evitar 2 incisiones separadas (figura 6)
- Disección del ganglio utilizando como guía la gamma sonda y también el colorante azul, y medición in vivo de la radioactividad del ganglio.
- Exéresis del ganglio y medición ex vivo de la radioactividad del ganglio.
- Envío a patología para su estudio transoperatorio según protocolo de Anatomía Patológica para ETO del GC.

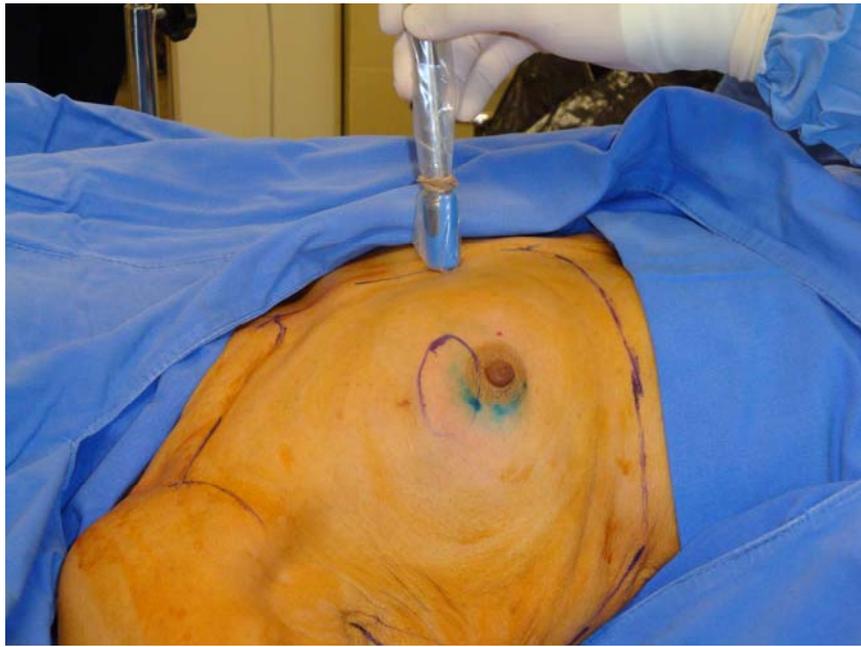
- El procedimiento se repite mientras existan ganglios con buena señal de radioactividad.
- Una vez que no exista radioactividad importante se procede al acto quirúrgico definitivo (mastectomía o procedimiento conservador y disección radical de la axilar de validación)
- Registro de la radioactividad in vivo y ex vivo de cada ganglio centinela
- Registro de la coloración de cada ganglio centinela
- Registro del resultado de la biopsia transoperatoria de cada ganglio centinela.

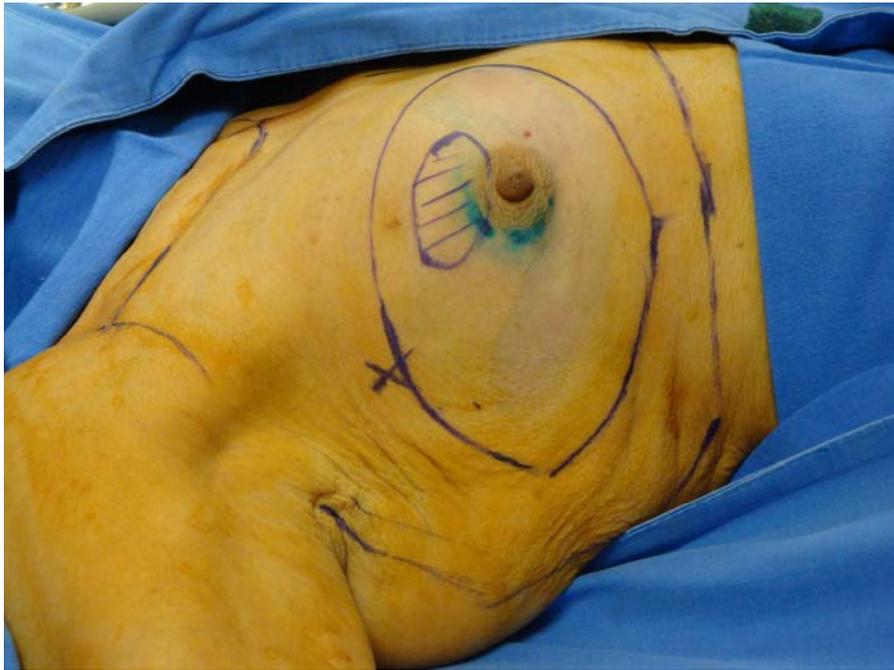


Figura 1. Inyección de azul patente en región periareolar del cuadrante superoexterno









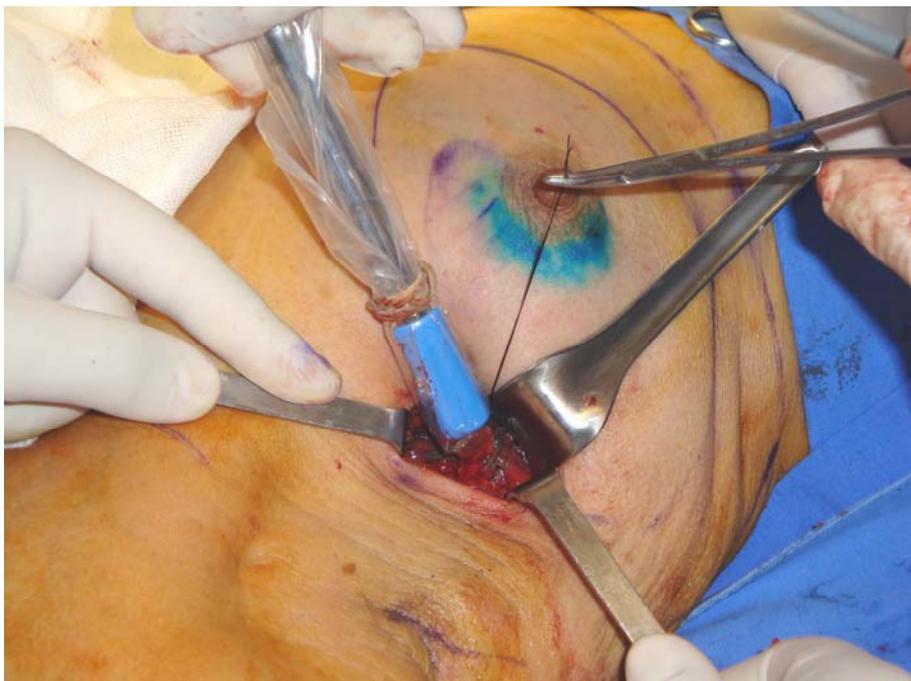
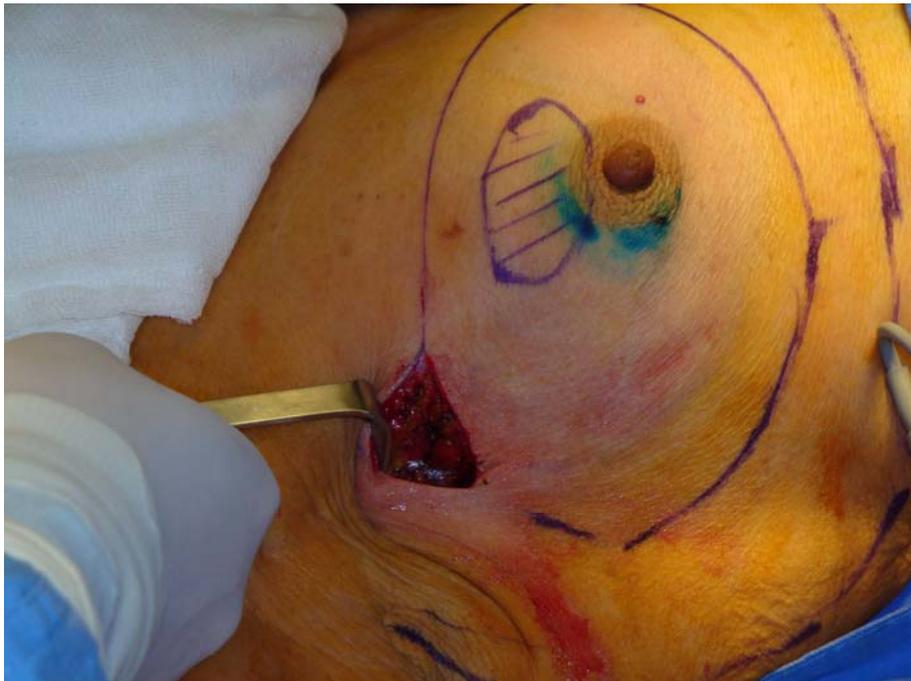


Figura 6. Incisión pequeña axilar en el sitio de mayor radioactividad y localización del ganglio con gamma sonda y azul patente,

METODOS

Evaluación de pruebas diagnósticas

Sentido del Cálculo

		especificidad	sensibilidad
		Sanos	Enfermos
VPP	Prueba Positiva	A (Falsos Positivos)	B (Verdaderos Positivos)
		↓	↓
VPN	Prueba Negativa	C (Verdaderos Negativos)	D (Falsos Negativos)
			→

DEFINICIONES

Sensibilidad: Proporción de pacientes con la enfermedad donde la prueba resulta positiva. Detecta pacientes enfermos. Se calcula:

$$S = B / (B + D)$$

Especificidad: Proporción de pacientes sin la enfermedad en los que la prueba resulta negativa. Detecta pacientes sanos. Se calcula:

$$E = C / (C + A)$$

Valor Predictivo Positivo: Proporción de pruebas positivas que son verdaderamente positivas de acuerdo al criterio de verdad.

$$VPP = A / (A + B)$$

Valor Predictivo Negativo: Proporción de pruebas negativas que son verdaderamente negativas de acuerdo al criterio de verdad.

$$VPN = D / (C + D)$$

- Para la evaluación de la eficacia en la habilidad quirúrgica en la localización y disección del ganglio o ganglios centinelas (tasa de identificación) se utiliza la técnica de porcentajes.

Número total de procedimientos / Número total de procedimientos donde se logró identificar el GC x 100

APLICACIÓN DEL METODO

En la validación de la curva de aprendizaje del procedimiento de ganglio centinela lo más importante es detectar aquellos pacientes en los que el **ganglio centinela es negativo y la disección axilar completa resulta tener ganglios metastásicos**. Este es el evento con mayor impacto negativo en la validación, lo cual significa que en caso de no haber hecho la disección axilar este paciente sería considerado pN0 siendo realmente pN+. Esto debe ser comparado con el número de pacientes en los que el ganglio centinela fue negativo y el EHP de la disección radical de la axila no arrojo ganglios metastásicos, lo cual es una evidencia de la eficacia de la técnica en predecir el estado negativo de la axila a partir del estudio del ganglio centinela y así evitar una disección radical de la axila innecesaria²³.

Por otra parte existe un número de pacientes en los que la biopsia transoperatoria del ganglio centinela arroja metástasis y la disección ganglionar radical de la axila puede o no tener evidencia de otras metástasis. Este subgrupo de pacientes son útiles en la evaluación de la técnica quirúrgica de localización del ganglio, o en la validación del procedimiento de patología, pero no aportan datos útiles a la validación de la técnica en su conjunto ya que estos pacientes, al menos hasta hoy, siempre son candidatos a disección radical de la axila. Para mejorar la evaluación anatomopatológica del ganglio se ha comparado la impronta, la biopsia por congelación y la inmunohistoquímica con citoqueratina así como la combinación de estas, donde al asociar la biopsia por congelación con inmunohistoquímica se lograron resultados superiores a la impronta y comparables a la biopsia definitiva²⁴

En nuestro medio la validación de la curva de aprendizaje para el cirujano se realiza ya con personal de medicina nuclear y de patología con una gran experiencia en la técnica y el método estaría dirigido a evaluar fundamentalmente la técnica quirúrgica en 2 aspectos:

- Habilidad quirúrgica en la localización y disección del ganglio o ganglios centinelas.
- Falsos negativos (ganglios centinelas negativos de metástasis con disección axilar positiva de metástasis)

APLICACIÓN DE LAS DEFINICIONES

Criterio de Verdad: Procesamiento y reporte histopatológico de la disección radical de la axila

Verdaderos Negativos: Pacientes con GC negativos de metástasis en los que el EHP de la axila resultó negativo de metástasis

Falsos Negativos : Pacientes con GC negativos de metástasis en los que el EHP de la pieza resultó positivo de metástasis

Verdaderos Positivos: Pacientes con GC positivos de metástasis en los que el EHP de la pieza resultó positivo de metástasis

Falsos Positivos: Pacientes con GC positivos de metástasis en los que el EHP de los ganglios y de la pieza resultó negativo de metástasis.

Procedimiento satisfactorio en la localización y disección del ganglio centinela:

El/los ganglios se identificaron y estudiaros adecuadamente.

Procedimiento no satisfactorio en la localización y disección del ganglio centinela:

El/los ganglios no se lograron identificar y/o estudiar adecuadamente.

RESULTADOS

Entre agosto del 2007 y mayo del 2008 en el Instituto de Enfermedades de la Mama se realizaron 21 procedimientos de ganglio centinela por el cirujano a validar, teniendo en cuenta los criterios de inclusión antes mencionados.

El comportamiento de la muestra fue el siguiente:

Número de pacientes 20 (una paciente no incluida en la estadística realizada como caso tutorial)

Rango de edades 42 a 76 Media 55,3

Etapas clínicas

- Etapa 0 1
- Etapa I 4
- Etapa IIa 15

Etapas patológicas

- pTis pN0 1
- pT1 pN0 gc 3
- pT2 pN0 gc 8
- pT* pN+ 8
- Receptores Hormonales 14 positivos 6 negativos
- Her.2 Neu 3 positivos 17 negativos

		sensibilidad	especificidad
		Sanos	Enfermos
VPP	Prueba Positiva	A (Falsos Positivos) 0	B (Verdaderos Positivos) 8
VPN	Prueba Negativa	C (Verdaderos Negativos) 12	D (Falsos Negativos) 0

Falsos Positivos: 0

Falsos Negativos 0

De 20 procedimientos, el ganglio centinela fue identificado en la totalidad indicando una tasa de identificación de 100%. En 15 pacientes se realizó el procedimiento con doble técnica de coloide y azul patente y en 5 pacientes solo con colorante azul. En los 15 casos de doble técnica, un ganglio azul y caliente estuvo presente en el 100% (n = 15/15). El ganglio centinela fue positivo en el 40% del total (n = 8/20). La tasa de falsos negativos al correlacionar el ganglio centinela con el vaciamiento axilar fue de 0%. De forma general los ganglios centinelas constituyeron la quinta parte de la totalidad de ganglios estudiados en las disecciones axilares de validación-

Número de ganglios centinelas negativos 12 / numero de vaciamentos axilares positivos con ganglio centinela negativo 0

Número total de ganglios disecados y analizados	290
Numero de muestras enviadas que no fue tejido ganglionar sino grasa azul y caliente	1
Promedio de ganglios axilares disecados por paciente	14,5
Número total de ganglio centinelas disecados en los 20 pacientes	59
Promedio de ganglios centinela por paciente	2,95
Número de ganglios centinelas positivos	12
Número de ganglios centinelas negativos	47
Número de ganglios no centinelas positivos	3
Número de ganglios no centinelas negativos	228
Número de ganglios no azules positivos	0
Número de ganglios fríos positivos	3 (técnica simple con solo azul)
Número de ganglios no azules fríos positivos	0

Sensibilidad

$$S = B / (B + D) = 8 / 8 + 0 \times 100 = 100\%$$

Sensibilidad de 100%

La especificidad no es un parámetro útil en la evaluación del ganglio centinela ya que los falsos positivos son en la práctica casi imposibles y en todo caso evaluarían la calidad del trabajo de patología. Por otra parte la presencia de ganglios positivos en la disección del ganglio centinela obliga a realizar la disección radical de la axila y aunque en esta no existan otros ganglios positivos la indicación es correcta, al menos hasta este momento, por lo tanto esto no cambiaría la conducta terapéutica quirúrgica^{12, 13, 17, 23}. En la actualidad se buscan factores pronósticos o variables que nos permitan obviar la disección axilar en casos seleccionados de ganglio centinela positivo, pero esto no es la practica estándar y se realiza solo en estudios de investigación controlados²⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
2. Gallegos JF, Chávez MA, Melhado OA. Periareolar blue dye injection for lymphatic mapping in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9(1) S62, Suppl.
3. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:345-2350.
4. Schwartz GF. Clinical practice guidelines for the use of axillary sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast: current update. *Breast J*. 2004 Mar-Apr;10(2):85-8
5. 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.
6. Kam PCA, Thompson JF y Uren RF. Microanatomy and physiology of the lymphatic system. In: Nieweg OE, Essner R, Reintgen DS y Thompson JF editores. *Lymphatic mapping and probe applications in oncology*. Ed. Marcel Dekker Inc. New York. 2000.pp 378.
7. Lang JE, Liu LC, Lu Y, Jenkins T, Hwang SE, Esserman LJ, Ewing CA, Alvarado M, Morita E, Treseler P, Leong SP. Prognostic implications of positive nonsentinel lymph nodes removed during selective sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Breast J*. 2009 May-Jun;15(3):242-6
8. Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen D. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. 1999;189:183-194.
9. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet*. 1990 Jun 30;335(8705):1565-8.
10. 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. Editores. *Lymphatic mapping and probe applications in oncology*. Marcel Dekker Inc. New York. 2000.pp378.
11. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg*. 1997 Jan;225(1):126-7.
12. Chagpar AB, McMasters KM. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: from investigational procedure to standard practice. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2004 Oct;4(5):903-12.
13. Borgstein PJ, Meijer S, Pipjers R. Intraderma blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999; 349:1668-69.
14. 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.
15. Gallegos JF, Melhado OA, Chávez MA y cols. Linfadenectomía radioguiada del ganglio centinela en cáncer de mama. *Cirug* 2002;70(5).
16. Keshtgar MRS, Waddington WA, Lakhani SR, Ell PJ Injection techniques. In: *The sentinel node in surgical oncology*. Keshtgar MRS. Editor. Springer. Berlin. 2000, pp193.
17. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés-Olmos RA, Rutgers Ejth, Kron BBR. History of sentinel node and validation of the technique. *Br Can Res* 2001;3:109-12.

18. Clarke D, Newcombe RG, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group. The learning curve in sentinel node biopsy: the ALMANAC experience. *Ann Surg Oncol.* 2004 Mar;11(3 Suppl):211S-5S.
19. Orr RK, Wheeler KL, Barrineau DD, Hird RB. Improvement in sentinel node biopsy results in a teaching community hospital: results of a multidisciplinary quality improvement program. *Am J Surg.* 2008 Oct;196(4):569-71.
20. Cody HS 3rd. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: indications, contraindications, and new directions. *J Surg Oncol.* 2007 May 1;95(6):440-2.
21. Cody HS 3rd. The sentinel node concept: a critique of the critique. *Breast.* 2006 Oct;15(5):571-4.
22. Cox CE, Salud CJ, Cantor A, Bass SS, Peltz ES, Ebert MD, Nguyen K, Reintgen DS. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg.* 2001 Dec;193(6):593-600
23. Kern KA. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg.* 1999;189:539-545.
24. Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Lucci A, Hwang RF, Kuerer HM, Babiera G, Ames FC, Feig BW, Ross MI, Singletary E, Hunt KK, Bedrosian I. A prospective study comparing touch imprint cytology, frozen section analysis, and rapid cytokeratin immunostain for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *Cancer.* 2009 Apr 1;115(7):1555-62.
25. Barranger E, Coutant C, Delpech Y, Uzan S, Morel O. What's new in sentinel node biopsy? *Bull Cancer.* 2007 Jul 1;94(7):692-4.

Correspondencia a:

Dr. Luis Ferbeyre Binelfa

Especialista Oncólogo

Cirujano de Cabeza y Cuello

Hospital Amerimed (American Hospitals) Despacho 102

Plaza Las Americas, Cancún , Quintana Roo, Mexico

Tels 998 881 3423/3440/3400 ext 205

luisferbeyre@yahoo.com.mx