

Validación y uso de la técnica del linfonodo centinela axilar con colorante exclusivo en pacientes con cáncer de mama

Simon Bühler H^{1,2}, Hugo Rojas P^{1,2}, Daniela Cayazzo M³, Eduardo Cunill C², Gonzalo Vesperinas A³, James Hamilton S¹.

Exclusive use of blue dye to detect sentinel lymph nodes in breast cancer

Background: The use of a dye and radiocolloid to detect sentinel lymph nodes in breast cancer increases the detection rates. However the use of either method alone does not modify the false negative rate. Therefore there is no formal contraindication for the exclusive use of dye to detect nodes. **Aim:** To report a prospective analysis of the exclusive blue dye technique for sentinel node biopsy in patients with early breast cancer. **Patients and methods:** We analyzed the first 100 women with pathologically proven breast cancer who met the inclusion criteria. Patent blue dye was used as colorant. In the first 25 cases sentinel node was identified using radiocolloid and blue dye and then an axillary dissection performed. In the next 25 women, blue dye was used exclusively for detection and an axillary dissection was performed. In the next 50 cases, blue dye was used and only isolated sentinel node biopsy was performed. **Results:** In 92 of the 100 women a sentinel node was successfully detected. In the first 50 women, the false negative rate of sentinel lymph node detection was 6.9%. No complications occurred. During follow-up, lasting three to 29 months, no axillary relapse was observed. **Conclusions:** Sentinel node biopsy in patients with early breast cancer using exclusively blue dye is feasible and safe (Rev Méd Chile 2008; 136: 1015-20). **(Key words:** Breast neoplasms; Reactive blue dye; Sentinel lymph node biopsy)

Recibido el 12 de junio, 2007. Aceptado el 3 de abril, 2008.

¹Departamento de Cirugía, Unidad de Gestión Clínica del Adulto, Hospital Padre Hurtado, Santiago. ²Unidad de Patología Mamaria, Clínica Alemana de Santiago de Chile. ³Departamento de Ginecología y Obstetricia, Unidad de Gestión Clínica del Adulto, Hospital Padre Hurtado, Santiago de Chile.

La cirugía tradicional en el cáncer de mama fue mutilante. La comprensión de los mecanismos biológicos de la enfermedad ha permitido ser más conservador en el manejo local. La disección axilar de los niveles 1 y 2 sigue siendo fundamental en la estratificación y en la toma de decisiones

terapéuticas de la enfermedad. Esta técnica tiene complicaciones inmediatas y a largo plazo¹. Desde la descripción del uso del ganglio centinela en cáncer de mama por Giuliani en 1994, este concepto logró conquistar su terreno en el tratamiento del cáncer de mama precoz, siendo considerado hoy en día un procedimiento estándar²⁻³.

La mayor parte de los estudios publicados utiliza simultáneamente colorante y radiocoloide, aumentando la tasa de detección con la técnica

Correspondencia a: Dr. Simon Bühler. Esperanza 2150, San Ramón. Fono: 5461601. E mail: sbuhler@alemana.cl.

combinada, en comparación con el uso de cada método por separado. Sin embargo, la combinación de colorante y radiocoloide no influye en la tasa de falsos negativos, razón por la cual no existe contraindicación formal contra el uso exclusivo del colorante como método de pesquisa⁴⁻⁶.

En Chile el recurso de sondas gamma es caro, por lo que los hospitales públicos generalmente no cuentan con él. Nuestro trabajo pretende demostrar la factibilidad y seguridad de la técnica de colorante exclusivo en la localización del linfonodo centinela (LC) en pacientes con cáncer de mama precoz.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se seleccionó a las primeras 100 pacientes elegibles por el protocolo aprobado en el Hospital Padre Hurtado y los criterios de inclusión entre enero 2004 y enero 2007 (Tabla 1) y se dividieron en tres grupos:

Grupo 1A: Las primeras 25 pacientes operadas en un protocolo asociado con el grupo de patología mamaria de la Clínica Alemana de Santiago. Se marcó el LC con radiocoloide y azul patente. El radiocoloide fue inyectado 3 a 6 horas antes de la cirugía. El colorante fue inyectado 15 minutos antes de la incisión axilar. La identificación y extracción del LC se realizó sólo por identificación del vaso aferente y guiado por el colorante. En caso de identificar un vaso linfático aferente, se procedió a la identificación y resección del segundo LC. Después de la extracción, se comprobó con la sonda gamma la positividad radioactiva del o los LC extraídos.

Posteriormente se realizó disección axilar en todas ellas. Antes de iniciarla se controló con la sonda gamma que ningún otro linfonodo en la fosa axilar

captara el radiocoloide. Se definió el LC como todo nodo que captara más de 10% de las cuentas del punto caliente, vale decir el lugar de inyección del radiocoloide. En los casos de más de un linfonodo identificado, se definió como primer LC el linfonodo que más cuentas tuvo. La identificación del LC se hizo macroscópicamente, cuando se identificó un vaso linfático aferente hacia un linfonodo que acumulaba parcial o totalmente el colorante. Según protocolo, al identificar más de 3 LC, el caso se calificó de no detección.

Grupo 1B: En las siguientes 25 pacientes se usó exclusivamente el azul patente como método de marcación, se identificó el LC y se efectuó disección axilar en todas las enfermas.

Los grupos 1A y 1B fueron considerados los grupos de validación de la técnica.

Grupo 2: En las restantes 50 pacientes se aplicó el siguiente protocolo operatorio:

- Inyección de 1 mL de azul patente subareolar.
- Incisión sobre la línea axilar anterior con el fin de detectar la vía linfática aferente antes de ingresar a la fosa axilar.
- Disección del vaso linfático aferente e identificación de su trayecto hasta localizar el LC.
- Envío de LC a biopsia contemporánea sólo si es sospechoso a la palpación *ex vivo*.
- Después de la resección del LC, palpación de la fosa axilar completa y resección todo linfonodo sospechoso a la palpación y envío a biopsia contemporánea.

Se utilizó azul patente como colorante (Tabla 2).

Todas las cirugías usando sólo azul patente fueron efectuadas por el mismo equipo de cirujanos.

En caso de biopsia contemporánea, la muestra fue examinada en hematoxilina eosina en cortes aleatorios.

Tabla 1. Criterios de inclusión

Criterios de inclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Tumor único o bifocal. • Tamaño tumoral menor de 4 cm. • Axila sin compromiso tumoral clínico. • Sin antecedentes de cirugía mamaria ni axilar ipsilateral. • Consentimiento informado firmado.

Tabla 2. Características del colorante

<ul style="list-style-type: none"> • Sinónimos: E131, Food blue 5. • Descubierta en 1933 por Hudack y McMaster. • Fórmula: $C_{27}H_{31}N_2O_7S_2Na$ • Peso molecular: 58267 KD. • Puede contener As, Pb, Hg, Cd y otros metales pesados.

La biopsia diferida fue examinada en cortes seriados en 3 niveles.

El seguimiento de todas las pacientes operadas independiente de su IMC o de la técnica aplicada, se hizo de la misma forma con examen físico y por imágenes, tal como la mamografía y ecotomografía mamaria.

RESULTADOS

Todas las pacientes incluidas fueron de sexo femenino. El promedio de edad fue de 57 años (24 a 86).

Cincuenta y cinco por ciento de los tumores se ubicó en la mama izquierda. La localización del tumor está descrita en la Figura 1. Los tipos histológicos se detallan en la Tabla 3. El tamaño tumoral se detalla en la Figura 2.

En el grupo 1A se identificaron 42 LC por radiocoloide en 25 pacientes (promedio: 1,6) y 27 LC por azul (promedio: 1,08). En el grupo 1B: 32 LC en 25 pacientes (promedio: 1,28). En el grupo de validación (1A + 1B), la tasa de detección del LC fue de 94% (47/50). Hubo 16 pacientes con axila positiva. En un caso el LC fue negativo, lo que representa una tasa de falsos negativos de 5,8% (1/16). Con base en estos resultados se inició el protocolo del grupo 2.

En el grupo 2 (50 pacientes), la disección axilar completa se realizó en 20 casos por las siguientes razones:

- No detección del centinela: 5
- Positividad clínica intraoperatoria: 7
- Reoperación por LC positivo: 5
- Otros: 3

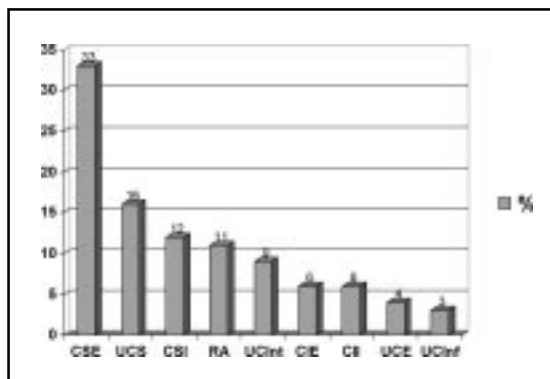


Figura 1. Localización del tumor.

Una paciente presentaba patología cardiaca concomitante que hizo recomendable no exponerla a una segunda cirugía. En dos casos no fue posible realizar la biopsia rápida de un LC que, según protocolo, requerían el estudio. En estas tres pacientes ni el LC ni los restantes ganglios axilares resultaron positivos en la biopsia diferida.

La detección global del LC fue exitosa en 92 de 100 pacientes. Hubo tres casos de no detección en los grupos 1A y 1B y cinco casos en el grupo 2 (Tabla 4).

Reportamos en total 29 pacientes con metástasis nodal axilar:

- LC positivo en biopsia diferida (grupo 2): 5
- LC positivo clínicamente durante la cirugía (grupo 2): 5
- Axila positiva y no detección del LC (grupo 2): 3
- Pacientes operadas dentro del grupo 1A y 1B: 16

La sensibilidad de la técnica evaluada en los grupos IA y IB se detalla en la Tabla 5.

Cinco pacientes requerían una segunda intervención por positividad del ganglio centinela en biopsia diferida (Tabla 6).

Tanto en el grupo 1a como en el grupo 1b hubo un falso negativo. Las características de estas pacientes están resumidas en la Tabla 7.

En 7 pacientes se decidió vaciar la axila durante el mismo acto quirúrgico por positividad clínica del LC. De éstas, 5 tenían la axila positiva, una paciente sólo el centinela, 4 pacientes con la axila comprometida con más de 2 linfonodos positivos. Esas 4 pacientes tenían todas un IMC sobre 35. En 2 pacientes la axila resultó ser negativa.

De las 27 pacientes con LC positivo histológicamente, 11 sólo presentaban compromiso de este ganglio. En las 16 restantes hubo, además, compromiso de otros linfonodos axilares (Tabla 8).

Tabla 3. Tipo histológico

Tipo	%
• Ductal invasor	90
• Lobulillar	4
• Mucinoso	2
• Medular	1
• Papilar	1
• Paget	1
• Ductal <i>in situ</i>	1

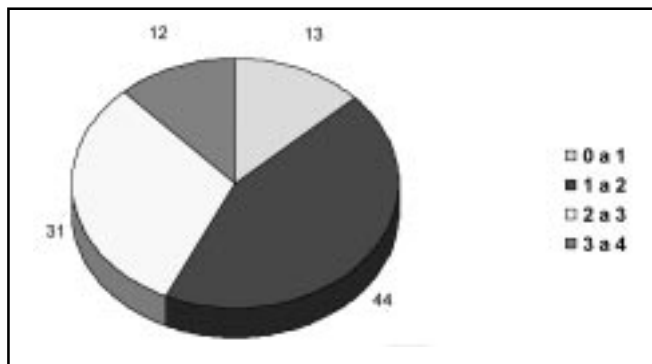


Figura 2. Tamaño del tumor en cm (%).

Tabla 4. Características de las pacientes con falla de detección del LC

Edad	IMC	Tamaño (mm)	Axila (+/total)	Inv. Linfática	Grado	Ubicación
44	33	5	0/18	no	2	CIED
61	37	20	1/15	no	2	CIED
64	31	18	1/20	sí	2	CSEI
43	31	25	2/22	sí	3	CIII
56	37	15	0/19	sí	2	CSEI
51	34	30	0/13	sí	2	CSII
52	32	18	0/23	sí	2	CSEI
71	26	25	2/9	sí	3	RAD

Tabla 5. Sensibilidad de la técnica del linfonodo centinela

Grupo	Detección LC / Total	Axila (+)	Falsos (-) / Total	Sensibilidad
I A	24/25	6	0/6	100%
I B	23/25	10	1/10	90%

Tabla 6. Características de las pacientes con LC positivo en biopsia diferida

Edad	Tamaño (mm)	Axila (+/total)	Inv. Linfática	Grado	Ubicación
61	18	2/15 (*)	no	3	CSEI
61	17	11/16 (&)	no	3	USEI
64	28	1/14 (#)	no	2	CIII
43	25	1/9 (#)	no	2	CSII
56	16	1/7 (#)	no	2	RAI

(*): ambos LC positivos. (&): un LC positivo. (#): sólo el LC positivo.

Tabla 7. Características de las pacientes con falsos negativos del LC

Edad	IMC	Tamaño (mm)	Axila (+/total)	Inv. Linfática	Grado	Ubicación
73	22	12	5/14	sí	3	CSEI
74	34	30	2/21	sí	3	UCSD

Tabla 8. Características de las pacientes con LC positivo exclusivo (LC + A -) vs LC y otros linfonodos positivos (LC + A +)

	LC (+) A (-)	LC (+) A (+)
Casos (número)	11	16
Edad (promedio de años)	55	57
Grado histológico 3 (n/total)	1/11	5/16
Tamaño tumoral (mm)	21,1	20,5
Invasión linfovascular (n/total)	7/11	15/16

Se efectuaron 96 mastectomías parciales y 4 mastectomías totales. Las totales fueron por poco volumen mamario y ubicación retroareolar del tumor (1) y por componente *in situ* extenso (3).

En un seguimiento de 14 meses (6-36) no ha habido recurrencia axilar, lo que concuerda con la literatura⁷.

No hubo complicaciones intra ni postoperatorias. No observamos tampoco reacciones alérgicas a la sustancia colorante, como se ha descrito en otras publicaciones⁸.

Ninguna paciente operada por LC exclusivo necesitó un drenaje axilar. El tiempo promedio de hospitalización de las pacientes operadas con LC exclusivo fue de 24 horas (6-34).

DISCUSIÓN

Este trabajo es el mayor trabajo realizado en Chile con la técnica de azul exclusivo y demuestra la factibilidad y la seguridad del uso apropiado de la detección del ganglio centinela sólo con colorante.

La tasa de detección del LC descrita en nuestro trabajo es mayor a 90% y la de falsos negativos de 5,8%, lo que corresponde a lo publicado en la literatura internacional⁸. Esto justifica el uso rutinario de esta técnica dentro del protocolo establecido en nuestra institución.

La alta tasa de LC positivo en nuestra serie se explica por dos motivos:

1. Incluimos a nuestra serie pacientes con linfonodos palpables en la axila y lo justificamos de la siguiente manera: En una población de control en policlínico de patología mamaria, más de 50% de las pacientes sin lesión maligna en la mama tiene un linfonodo palpable en la axila, especialmente al lado izquierdo. Eso se explica por una parte por la vacuna BCG y por otra parte por las características de nuestra población en las comunas sur de Santiago. Mientras el examinador (mastólogo) no catalogara el hallazgo axilar como altamente sospechoso, la paciente fue elegible por cirugía con linfonodo centinela.
2. Incluimos a la serie pacientes cuya axila no era examinable. Este ítem no aparece en ningún estudio publicado, sin embargo nos parece digno de mencionar y de definir. Como descrito en las características de nuestras pacientes más de 20% tenía un IMC sobre 35. Los autores opinan que en estas pacientes una correcta evaluación por examen físico de la axila no es posible. Decidimos incluir estas pacientes sabiendo que, finalmente, varias de ellas iban a tener una disección axilar clásica por positividad clínica con axila abierta, o con LC positivo. De hecho, en 4 pacientes con IMC sobre 35, la axila resultó ser positiva a la

palpación abierta y se decidió la disección completa durante el mismo acto quirúrgico.

En consecuencia, 60% (30 de 50) de las pacientes en las que se intentó realizar la técnica del LC no requirió disección axilar, lo que es inferior a lo publicado en la literatura, pero es plenamente concordante con el porcentaje real de pacientes que logramos identificar en un estadio precoz de su enfermedad.

En nuestra institución decidimos no examinar al LC en biopsia contemporánea y lo justificamos de la siguiente manera:

- La tasa de falsos negativos en biopsia contemporánea es relevante, y varía en la literatura publicada entre 2 y 10%, dependiendo de la técnica utilizada⁹. La posibilidad de utilizar inmunohistoquímica en biopsia contemporánea no parece practicable en nuestra realidad.
- Además, la probabilidad de encontrar micro-metástasis en biopsia contemporánea es cuestionable¹⁰.

Establecimos en nuestro protocolo que el LC se manda a biopsia contemporánea sólo si es positivo a la palpación *ex vivo*. Todas nuestras pacientes han sido informadas de la posibilidad de una segunda intervención en caso de resultar positivo el LC en biopsia diferida.

El seguimiento de las pacientes con IMC > 35 o con axila clínicamente difícil de evaluar debía incluir estudio por imágenes de ese territorio.

El análisis de las dos pacientes que dieron falsos negativos del LC demostró que en ambos casos el tumor estaba en el cuadrante superior, y que ambas tenían la axila con linfonodo palpable al examen físico preoperatorio. Además tenían características tumorales como la invasión del espacio linfovascular y una baja diferenciación histológica, características que vemos con mayor frecuencia en pacientes con axila positiva.

Pensamos que nuestro protocolo está bien adaptado a nuestra población y que su respeto estricto mantendrá una baja tasa de falsos negativos. Los falsos negativos en nuestra serie ocurrieron después de la serie de validación inicial, y no tuvieron consecuencias porque se aplicaron los criterios del protocolo y se realizó la disección axilar completa en el mismo acto quirúrgico.

Concluimos que la técnica descrita es segura desde el punto de vista oncológico y quirúrgico. Es aplicable con una infraestructura básica, siendo fundamental un entrenamiento adecuado del equipo humano que la aplica.

Agradecimientos

Quiero agradecer en forma particular al Prof. Dr. W. Simon, Jefe de la Unidad de Ginecología y Obstetricia de la Clínica Robert Bosch, Stuttgart, quien desde 1996 hasta 2003 me enseñó el arte de la Mastología y desde 1998 inició y me adiestró en la técnica del linfonodo centinela.

REFERENCIAS

1. LANGER I, GULLER U, BERCLAZ G, KOECHLI OR, SCHAEER G, FEHR MK ET AL. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection. A multicenter study on 659 patients. *Ann Surg* 2007; 245: 452-61.
2. GIULANO AE, KIRGAN DM, GUENTHER JM, MORTON DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-8.
3. MANSER RE, FALLOWFIELD L, KISSIN M, GOYAL A, NEWCOMBE RG, DIXO JM 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.
4. MORROW M, RADEMAKER AW, BETHKE KP, TALAMONTI MS, DAWES LG, CLAUSON J ET AL. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999; 126: 714-22.
5. KERN KA. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 539-45.
6. MEYER-ROCHOW GY, MARTIN RC, HARMAN CR. Sentinel node biopsy in breast cancer: validation study and comparison of blue dye alone with triple modality localization. *ANZ J Surg* 2003; 73: 815-8.
7. MATHÉLIN C, SALVADOR S, GUYONNET JL. Axillary lymph node recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007; 36: 253-9.
8. MANSOURI R, CHICKEN DW, KESHTGAR MR. Allergic reaction to patent blue dye. *Surg. Oncol* 2006; 15: 58.
9. BASS SS, COX CE, REINTGEN DS. Learning curves and certification for breast cancer lymphatic mapping. *Surg Oncol Clin N Am* 1999; 8: 497-509.
10. CHAO C, WONG SL, ACKERMANN D, SIMPSON D, CARTER MB, BROWN CM ET AL. Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182: 609-15.