

Cáncer de mama. Ganglio centinela

Dr. Elpidio Serra*

Clínica Méndez Gimón

RESUMEN

Objetivo: Dar a conocer la importancia de la biopsia del ganglio centinela como indicador del estado de la axila en el carcinoma de mama.

Método: Identificamos el ganglio centinela inyectando 4 ml de Tc99 unidos a un marcador de sulfuro coloidal solo o mezclado con 3 ó 4 ml del colorante vital isosulfan azul que conduce al ganglio para su extirpación.

Ambiente: Clínica privada Méndez Gimón.

Resultados: Operamos 32 casos de los cuales se analizaron 27 (84,4%). La edad de las pacientes varió entre 36 y 79 años. El promedio de ganglios rescatados osciló entre 13% y 14%. El grado nuclear 3 fue mayor en las mujeres más jóvenes y menor en las de mayor edad. En más de la mitad de los casos se realizó mastectomía segmentaria más disección radical de la axila.

Conclusiones: La asociación de sulfuro coloidal de Tc99 y linfazurin constituye el procedimiento de elección para la localización del ganglio centinela. La biopsia del mismo es un método efectivo y seguro para determinar el estado anatomopatológico de los ganglios axilares.

Palabras clave: Ganglio centinela. Cáncer de mama.

SUMMARY

Objective: To show the importance of sentinel node biopsy as indicator of the axilla in breast carcinoma

Method: Sentinel node was identified injecting 4 ml of Tc99 plus a colloidal sulfur marker alone or mixed with 3 to 4 ml of blue isosulfan dye that lead to the node for extirpation.

Setting: Private Clinic Mendez Gimón.

Results: Thirty two cases were operated from which 27 (84.4%) were analyzed. Age ranged from 36 to 79 years. Mean node resected ranged between 13% and 14%. Nuclear grade 3 was higher in younger women and lower in older women. In more than half of cases segmentary mastectomy plus radical axilla dissection was performed.

Conclusions: The association of Tc99 colloidal sulfur and linfazurin is the main procedure for localization of sentinel node. Node biopsy is an effective and safe method for anatomopathological determination of axillary nodes.

Key words: Sentinel node. Breast cancer.

INTRODUCCIÓN

No existe en oncología un tema que haya sido objeto de tantas modificaciones en su concepción clínica, anatomopatológica y terapéutica como el carcinoma de mama. Es tanto lo que se ha escrito sobre esta materia, que se dice, que si los médicos tuviésemos que leer todo lo que se publica al respecto, escasamente tendríamos tiempo para dedicarnos a otra actividad.

Con cierta frecuencia aparecen en la literatura médica trabajos calificados como paradigmas por sus autores, basándose en lo que filosóficamente Kuhn define como tal, que permiten explicaciones científicas de lo real en sus múltiples manifestaciones.

El tratamiento quirúrgico radical introducido por Halsted, dominó a principios de esta centuria el escenario terapéutico, considerándose para su época como la única opción. No es sino después de mucho tiempo, que esa concepción radicalista concebida en términos netamente anatómicos, se suplanta con la misma intención, con métodos más conservadores: Patey, Veronesi, Madden, Scanlon, hasta llegar a la

*Exjefe del Departamento de Patología Mamaria del "Hospital Oncológico Padre Machado".

Recibido: 20-04-99

Aceptado para publicación: 02-09-99

concepción biológica de la extensión de la enfermedad, que constituye la base de la cirugía actual, conservándose el tratamiento de la axila con un grado de agresividad variable en la extensión de los niveles ganglionares, a pesar de la acentuada morbilidad del procedimiento (1).

El tratamiento del cáncer de la mama, siguiendo las recomendaciones de la Conferencia de Consenso del Instituto Nacional de EE.UU. (2-4) se basa en el estado de los ganglios axilares. La disección axilar es el componente más importante en el tratamiento del cáncer de la mama, ya que además de calificar el estadio de la enfermedad, nos permite determinar la extensión del tratamiento, delinear la escogencia de futuras acciones terapéuticas, predecir la sobrevida, que disminuye en un 28% a 40%, cuando los ganglios están invadidos (5). Se adquiere el convencimiento que el cáncer de mama es una enfermedad curable, y que el índice de curación es tanto más alta cuanto más pequeño es el tamaño del tumor, lo que se relaciona a su vez con la invasión axilar (4-5). Esto nos induce a modificar ciertos pasos en el tratamiento, especialmente en lo atinente a este último punto, que constituye el factor más importante de morbilidad (6). Las complicaciones asociadas a su ejecución han originado muchas interrogantes, llegándose a cuestionar su uso de una manera rutinaria, en los estadios tempranos de la enfermedad. Se calcula que el 80% de los pacientes a quienes se les realiza una disección axilar, tienen complicaciones posoperatorias: seroma, edema del brazo, parestesias, plexopatía braquial, etc., amén de los problemas psicológicos que ocasionan (7). Se estima, por otra parte, que entre el 63% y el 80% se puede prescindir de su ejecución, lo que acentúa el debate sobre su uso rutinario, sobre todo si se toma en cuenta la sobrevida, morbilidad, costos, beneficios, etc. (8,10).

Linfoscintografía. Mapa linfático

La linfoscintografía consiste en la inyección de partículas radiactivas alrededor del tumor, que al vehicularse por los conductos linfáticos nos permiten identificar los ganglios aferentes al mismo y su localización.

Los materiales utilizados para el procedimiento pueden ser tecnecium 99 (Tc99), seroalbúmina humana con Tc99, Tc99 con estaño, etc. Las ventajas de cada uno de ellos dependen de la calidad de la emisión radiactiva (gamma, beta), del tamaño de la partícula radiactiva usada, de su vida media, de la

rapidez de su circulación, del tiempo de permanencia en el ganglio, etc. Así, el Tc99 es un emisor gamma de partículas muy pequeñas, con una vida media de 6 horas, con una dosis de radiación muy baja, tanto para el paciente como para el personal, permite repetir los estudios en un corto período de tiempo.

La albúmina de suero humano tiene partículas uniformes en su tamaño, pero tiene la desventaja de su rápida vehiculación, de permanecer poco tiempo en los ganglios, marcar a menudo al mismo tiempo 6 a 8 ganglios, de tal manera que cuando se busca el ganglio centinela, el material ha pasado a través del mismo. Por otra parte, está demostrado que cuando las partículas son más grandes, tienen tendencia a permanecer más tiempo en los linfáticos y ser fagocitados.

El yodo radiactivo y el oro, son emisores beta de más difícil manipulación. El uso de un sulfuro coloidal, unido al radioisótopo, es con el objeto de aumentar el tamaño de la partícula y hacerla menos efectiva.

El uso de Tc99, con un marcador de estaño, ha sido utilizado últimamente por los japoneses con excelentes resultados de acuerdo a trabajos presentados en el Simposio sobre cáncer de mama, celebrado en San Antonio, Texas en diciembre de 1998.

Procedimiento del mapa linfático

Hasta el momento de escribir este trabajo, tres procedimientos (con ligeras modificaciones) se han utilizado en la localización y búsqueda del ganglio centinela:

1. Inyección de Tc99 marcado con sulfuro coloidal, en la periferia del tumor o del sitio de la biopsia (11).
2. Inyección de 3-5 cm³ de isosulfan azul (lymphazurin) en la periferia del tumor o sitio de la biopsia, en partes alícuotas en los ejes horarios de las 12-3-6-9, justo antes de la preparación de la piel de la paciente para la cirugía (12-14). El masaje del sitio de la inyección, piel, tejido glandular, promueve la distribución del colorante. Se puede realizar igualmente, en el sitio donde se tomó la biopsia. Una disección cuidadosa, permite visualizar los conductos hasta el primer escalón ganglionar, representado por el ganglio centinela.
3. Combinación del colorante isosulfan azul con el Tc99. Se inyecta 1-6 horas antes de la operación, aproximadamente 450 milicurie (mci), marcados

con el azufre coloidal, seguido de la inyección de 3-4 ml de isosulfan azul. Se identifica en la axila el área de mayor radiactividad que corresponde al ganglio teñido.

Veronesi inyecta el material radiactivo, marcado con sero albúmina humana de 8-12 horas antes de la operación, a la dosis aproximada de 1 mci por vía subdérmica (15).

La visualización de los linfáticos mediante material de contraste y técnicas de medicina nuclear, se remonta a unos treinta años. No es sino recientemente, gracias al surgimiento de la linfoscintografía, y a sus técnicas de detección, que el procedimiento resurge en la exploración clínica (16,17).

La actualización y su aplicación, deriva de los estudios realizados en el melanoma, cuando Cabañas (18) introduce el concepto de ganglio centinela, y lo define como el primer eslabón ganglionar afectado en una región, permitiéndonos, en caso de negatividad, evitar extensas intervenciones quirúrgicas. Define el ganglio centinela, como el primer ganglio de una región anatómica, que recibe el drenaje linfático del sitio donde se asienta el tumor.

En 1976, Cabañas presentó el concepto de ganglio centinela en el cáncer del pene, en la Sociedad de Cirugía Oncológica de la ciudad de Nueva York. Su técnica consistía en la inyección de un colorante azul en la periferia del tumor, identificaba los conductos linfáticos teñidos, e inyectaba —previa canulación del linfático— un material de contraste. Una radiografía de la pelvis, le indicaba el primer ganglio tomado, y por la biopsia determinaba si estaban invadidos por tumor o no. Practicando la linfadenectomía al mismo tiempo, demostraba que cuando el ganglio no estaba tomado, el resto de los ganglios eran igualmente negativos, con una certeza del 90%. El 10% restante no pudo controlarse. Se establece, de esta manera, el modelo conceptual paradigmático para la investigación del ganglio centinela en tumores sólidos, para determinar el estado ganglionar de la región.

La aplicación y generalización de un procedimiento diagnóstico, para considerarse como estándar, tiene que establecerse en base a su sensibilidad, especificidad, valor predictivo, precisión, costos y falsos negativos (19).

El procedimiento con metodología aceptada y estandarizada para los melanomas, puede también aplicarse para el carcinoma de mama, aunque el concepto de progresión de las metástasis de los melanomas, es diferente a otros tumores sólidos,

incluidos los de mama. No existe en los melanomas micrometástasis, omisión de metástasis en el primer nivel ganglionar, etc. (20).

El factor más importante a considerar en la biopsia del ganglio centinela es el porcentaje de falsos negativos, ya que una mala interpretación del resultado, nos puede conducir a decisiones incorrectas en lo que se refiere al tratamiento. De allí la necesidad de conocer la manera de calcularlo.

Supongamos que se realizaron 100 biopsias de ganglios centinela, al mismo tiempo se practicó la disección de los niveles I y II. Se encontró que el 75% de este grupo tenían ganglios axilares negativos y el 25% positivos y sólo 3 pacientes tienen falsos negativos. Da la impresión —a primera vista— que estos resultados son muy buenos, por no decir excelentes, al interpretar que estos 3 casos representan el porcentaje de los 100 casos en estudio. Pues bien el verdadero denominador, es el número de pacientes con ganglios positivos, o lo que es lo mismo 3 de 25; luego 12% revela el verdadero porcentaje de falsos negativos. El porcentaje de falsos negativos tiene que incluirse en el porcentaje de pacientes con ganglios metastásicos que incorrectamente se hubieran considerado negativos si se realiza solamente biopsia del ganglio centinela.

La mayoría de los estudios publicados sobre biopsia del ganglio centinela, no calculan el porcentaje de falsos negativos en la forma como se ha mencionado.

Pero antes de abandonar la disección axilar a favor de técnicas más novedosas, se impone adecuarse a una serie de principios, ya que de lo contrario pueden desvirtuar el procedimiento.

No es sino después de precisar y determinar el porcentaje de falsos negativos, escogencia de los casos señalados en las indicaciones, de seguir las técnicas quirúrgicas, medicina nuclear, estudios anatomo-patológicos, experiencias multinacionales y multinstitucionales, y que una vez aceptados, es cuando la biopsia del ganglio centinela puede considerarse como un procedimiento estándar. Se considera en la actualidad, el porcentaje de falsos negativos en el orden del 11%.

El indicador pronóstico más importante en el tratamiento del cáncer de mama, es el estado de los ganglios axilares. Estudios recientes han revelado que entre el 60% y 70% de las pacientes con carcinoma de mama, tienen ganglios axilares negativos. Lo que significa que en ese porcentaje de casos, no necesitaba la operación.

Estudios realizados en Europa y Norteamérica ponen en evidencia que el ganglio centinela es un indicador preciso del estado de la axila en el carcinoma de mama, de donde se deduce que su localización y biopsia, evita la disección axilar en un porcentaje elevado de pacientes (21).

La biopsia del ganglio centinela puede ser más sensible y certera que el estudio del bloque célula ganglionar obtenido por la disección axilar estándar, ya que cuando se estudian de diez a treinta ganglios, es factible que parte de ellos no sean correctamente examinados. En cambio, cuando se focaliza la atención en el estudio de un material, donde por razones obvias se centra la atención; la equivocación es prácticamente imposible (22).

Biopsia del ganglio centinela

1. Indicaciones:

- Carcinoma de mama grado I y II
- Axila clínica y radiológicamente negativa
- Planificación para realizar una linfadenectomía axilar
- Estar preparado para desarrollar la técnica, que de una manera segura, guíe al cirujano a la localización del ganglio centinela (23).

2. Contraindicaciones absolutas:

- Ganglios axilares palpables, sospechosos de metástasis
- Multifocalidad del carcinoma de mama
- Embarazo
- Operaciones axilares previas que puedan interferir con el drenaje linfático.

3. Ventajas

- Procedimiento no invasivo, que puede realizarse con anestesia local
- Abordaje por una pequeña incisión
- Sin molestias ni complicaciones posoperatorias
- Mayor efectividad, menor costo, diagnóstico más rápido y provee una información necesaria para futuras decisiones terapéuticas, con un grado de confiabilidad del 95%.

Por todo lo antes expuesto queremos dar a conocer nuestra experiencia con la biopsia del ganglio centinela.

MATERIAL Y MÉTODOS

Técnica operatoria (24)

Treinta minutos a 8 horas antes de la operación,

se inyectan 4 ml de Tc99, unidos a un marcador de sulfuro coloidal solo, o mezclado con 3 ó 4 ml del colorante vital isosulfan azul, en partes alícuotas, en los ejes horarios de las 12-3-6-9. Algunos autores inyectan el material vía subdérmica. Con el contador gamma se explora la axila, y se busca el "punto caliente", definiéndose como tal un área localizada de radiactividad (distinta del sitio cercano a la inyección del material) con una cuenta auditiva de 25 en 10 segundos. Con un marcador indeleble se marca el sitio, y por una pequeña incisión y a 2 cm de profundidad, se extirpa el tejido célula ganglionar, que es evidente por su coloración azul, cuando se inyecta el colorante. Confiabilidad 95%.

En las personas de edad, la capacidad de los ganglios linfáticos de retener el coloide radiactivo, puede estar disminuida, debido a la invasión del ganglio linfático por tejido adiposo.

La inyección del material radiactivo debe realizarse solamente por personal autorizado con una licenciatura para el uso del mismo. El espécimen quirúrgico debe guardarse por dos o tres días antes de ser procesado por el patólogo, retardo que en ocasiones no es aceptado por muchos pacientes e incluso por el cirujano.

El material debe etiquetarse como radiactivo y colocarse en un depósito o envase protegido para evitar su manipulación por personas no expertas. El patólogo debe manejar este material en las mismas condiciones y desecharlo una vez pasado el período de radiactividad (25). La actividad cinética del material radiofarmacéutico utilizado junto con el material radiactivo no ha sido bien establecida. Esto se debe a que los investigadores continúan empleando para lograr el mapa linfático una amplia variedad de agentes radiofarmacéuticos como albúmina de suero humano, albúmina coloidal, sulfuro coloidal, fitato de estaño. Cada uno de ellos con una velocidad de difusión diferente.

El ganglio centinela no es necesariamente el más sensitivo en el mapa cinético intralinfático, aun cuando en el 92% de los casos es el nódulo más caliente.

Solamente el colorante azul puede identificar con certeza el linfático aferente, que conduce al ganglio centinela, de donde se deduce que el colorante constituye el estándar oro para la identificación del ganglio centinela.

La disección axilar constituye la causa de mayor morbilidad en el tratamiento quirúrgico del carcinoma de mama, requiriendo para su ejecución

anestesia general, mayor tiempo de hospitalización y complicaciones como trombosis de la vena axilar, pérdida de la sensibilidad en las zonas inervadas por el nervio intercosto braquial, edema del brazo, seroma, disfunción de la articulación escápulo humeral, etc.

La mastectomía parcial o segmentaria, por el contrario, no requiere hospitalización, puede realizarse con anestesia local, sin molestias posoperatorias.

El edema del brazo constituye la complicación más frecuente, con una incidencia hasta del 30%, con una media de desarrollo de unos 14 meses, pero que puede presentarse entre los 2 a 92 meses.

Todas estas complicaciones propias de la cirugía radical, se ven igualmente con los métodos conservadores actuales, de allí la necesidad de usar procedimientos que obvian esta etapa en el tratamiento. En este sentido valdría la pena considerar los grupos de pacientes en los cuales podría evitarse, e identificar aquellos con poco riesgo de metástasis axilares, en los cuales el tratamiento no se alteraría por la disección axilar. En la identificación de los pacientes con bajo riesgo de metástasis axilar, incluiríamos los tumores menores de 1 cm con riesgo calculado de 12% a 25%, los tipos histológicos de carcinoma ductal *in situ*, microinvasivo y tubular, cuya incidencia de metástasis es de 0,3% a 3,8%. Pacientes que deben recibir quimioterapia u hormonoterapia, lo cual se recomienda de una manera rutinaria en tumores mayores de 1 cm.

La disección axilar puede no ser necesaria, para inducirnos al uso de terapia adyuvante, en cambio es el indicador más confiable de riesgo de muerte por cáncer, y decimos, es un medio efectivo para prevenir la recurrencia en la axila. Está comprobado que cuando se reportan ganglios negativos en la axila en los exámenes histológicos de rutina, en el 12-15% se encuentran micro metástasis aun cuando se sabe que su significación clínica es dudosa. Hasta el momento no se han reportado estudios sobre la incidencia de fallas axilares a quienes se les haya practicado biopsia del ganglio centinela. Por otra parte no se tiene información sobre la certeza del ganglio centinela en una serie de situaciones clínicas, por ejemplo tumor multifocal en mama, o cuando una biopsia previa precede en varias semanas o días el tratamiento definitivo.

No se sabe el entrenamiento que debe tener el cirujano para realizar con seguridad y certeza la

biopsia del ganglio centinela y generalizarlo, para adoptarse como un procedimiento estándar.

Se recomienda realizar treinta biopsias del ganglio centinela, seguida de la disección axilar, con el objeto de familiarizarse con el procedimiento y establecer la conformidad de los hallazgos, especialmente cuando se usa para el mapa linfático el isosulfan azul. En la actualidad disponemos de una serie de marcadores biológicos, como son la actividad ploide y proliferativa del tumor, los receptores de estrógeno y progesterona, los proto oncogen HER2Neu, los genes supresores P53, inactivación de cromosoma y la pérdida de heterogoticidad, que nos hablan de la agresividad de la lesión que estamos tratando.

A mi regreso al país después de realizar el curso de linfadenectomía mínima y biopsia del ganglio centinela (julio 1996), me dediqué a contactar a colegas e instituciones que pudieran estar interesados en lo novedoso del procedimiento (hospitales oncológicos, radioterapeutas, patólogos, etc.). Envié una comunicación donde exponía sus ventajas y seguridades, sin recibir respuesta, al parecer no estaban interesados.

De tal manera que siguiendo los lineamientos aprendidos comencé a trabajar en el mismo, observando las indicaciones, contraindicaciones, realización de treinta biopsias del ganglio centinela seguido de la disección axilar, con el objeto de familiarizarme con el procedimiento y comparar los hallazgos.

De esta forma operamos treinta y dos casos, que son pocos comparados con los casos que se presentan en la actualidad, ya que desde 1998, el procedimiento ha adquirido el denominador de estándar en EE.UU. y Europa. Al comienzo usamos para el mapa linfático el isosulfan azul (lymphazurin).

La técnica operatoria que usamos es la siguiente:

- Se circunscribe la piel que recubre el tumor a 2 cm por fuera, con un marcador indeleble.
- En la parte inferior y media del vello axilar, justo en el límite con la piel, se marca una circunferencia de unos 2-3 cm de diámetro, espacio donde se va a encontrar el ganglio centinela.
- Se traza una línea que va del centro del tumor a la marcación axilar.
- Se inyectan 4 ml del colorante vital en partes alícuotas en los alrededores del tumor en los ejes horarios de las 12-3-6 y 9.
- Se da masajes 5 a 10 minutos en la zona inyectada,

con el objeto de promover la difusión del colorante.

- Se aborda la mama por una incisión arciforme siguiendo las líneas naturales de la piel conocidas como líneas de Kreisel o de Langer, que en la mama cursan concéntricas a la areola. No se diseña la piel, se aborda el tumor, que se extirpa con un margen de unos 2 cm, llegando en profundidad hasta la aponeurosis del pectoral mayor.

Se aborda la axila por una incisión de 2-3 cm y a una profundidad de 2 cm, se encuentran los conductos linfáticos teñidos que se seguirán hasta encontrar el ganglio centinela que se le enviará al patólogo para su estudio.

Las primeras series de biopsias de ganglio centinela no eran numerosas. Se debe tener presente que la intención primigenia del presente trabajo se basa en hacerle promoción al procedimiento. No es otro el propósito y deseo de este trabajo. Todos los pacientes recibieron radioterapia en el posoperatorio. El control se realizó cada tres meses y en el tiempo de observación que no llega a los tres años, no se ha observado edema del brazo, dificultad del mismo o plexopatías recidivas, entre otras. Se indicaron mamografías a los seis meses, perfil óseo, perfil hepático anual y recomendamos gammagramas en el caso de que estos exámenes resultaran alterados.

En todos los casos hemos seguido estrictamente las indicaciones y contraindicaciones, y a pesar de que en ellas están incluidas el estadio II (tumor hasta 5 centímetros), nuestro límite de tamaño tumoral es de 3 centímetros.

A todas estas pacientes se les practican una serie de marcadores tumorales, a fin de predecir la agresividad de la lesión; pero hemos observado que es la cathepsina y HER2Neu los que se relacionan más con este último.

Se dice que el HER2Neu además de ser un factor estimulador de crecimiento y diseminación de la enfermedad, juega un papel muy importante al promover la movilidad celular con capacidad para metastaziar. Además, cuando es positivo no se deben administrar ciertos agentes como el herceptin, ya que no surte ningún efecto.

RESULTADOS

Se analizaron 27 de los 32 casos operados los cuales cumplían con los requerimientos técnicos necesarios para procesarlos. Esto representa el 84% del total de pacientes.

Rango de edad: desde 36 hasta 79 años

Cuadro 1
Ganglios rescatados

Grupos etáreos	Número de casos	Promedio de ganglios rescatados %
35 a 49	10	13,1
50 a 64	8	14,6
65 a 79	9	14,3

Los casos fueron agrupados con la finalidad de establecer parámetros de comparación en cuanto a las variables aquí tratadas. Para este primer indicador, el promedio de ganglios rescatados oscila entre 13 y 14, siendo la cifra media de 14,3 ganglios rescatados, y que coincide con el grupo de edades más avanzadas (Cuadro 1).

Cuadro 2
Grado nuclear

Grupos etáreos	Número de casos	Grado nuclear		
		G1	G2	G3
35 a 49	10	0	4	6
50 a 64	8	0	4	4
65 a 79	9	1	6	2

Se establece la distribución de frecuencia en cuanto al grado nuclear. Se infiere que existe mayor incidencia de G3 en el grupo de mujeres más jóvenes. A medida que la edad es mayor, el grado nuclear tiende a desplazarse hacia medidas inferiores, registrándose hasta las dos terceras partes de los casos de mujeres mayores de 64 años con grado dos (Cuadro 2).

Cuadro 3
Grado histológico

Grupos etáreos	Número de casos	Grado histológico			
		G0	G1	G2	G3
35 a 49	10	0	0	4	6
50 a 64	8	0	0	4	4
65 a 79	9	1	1	6	1

CÁNCER DE MAMA

En este cuadro se muestra la distribución de los grados histológicos por grupo etáreo (Cuadro 3). La relación que se establece es inversa. La mayoría de casos de alto grado histológico (G3) se ubican en el grupo de mujeres de menor edad. A medida que la edad aumenta el grado histológico tiende a ubicarse en niveles más bajos.

Cuadro 4
Receptores de hormonas

Grupos etáreos	Número de casos	Estrógeno					
		G0	G1	G2	G3	Positivo	Negativo
35 a 49	10	2	0	0	1	7	0
50 a 64	8	0	0	1	1	6	0
65 a 79	9	2	0	0	0	7	0

Grupos etáreos	Número de casos	Progesterona					
		G0	G1	G2	G3	Positivo	Negativo
35 a 49	10	2	0	1	0	7	0
50 a 64	8	2	0	1	0	5	0
65 a 79	9	2	0	0	0	7	0

Los casos positivos son los de mayor peso en cuanto a los receptores de hormonas. En ambos casos, tanto para el estrógeno como a la progesterona. En ambos receptores, más del 70% de las pacientes estudiadas, resultó ser positivo. La siguiente mayoría resultó ser G0. No hubo presencia de casos negativos ni de G1 en el grupo de las 27 pacientes estudiadas.

Cuadro 5
Estadio

Grupos etáreos	Número de casos	Estadio	
		E1	E2
35 a 49	10	7	3
50 a 64	8	6	2
65 a 79	9	6	3

El estadio E1 fue preponderante e independiente de la edad de las pacientes (Cuadro 5). Su distribución resultó ser uniforme y mayoritaria para toda la muestra. El 70% de los casos arrojó el mencionado indicador.

Cuadro 6
Tratamiento aplicado

Tratamiento aplicado	Grupos etáreos		
	35 a 49	50 a 64	65 a 79
MS + DRA	1	0	1
MS + DRA (MD)	4	3	3
MS + DRA (MI)	2	3	1
MSD (MD)	1	0	0
Cuadrantectomía (MD)	1	0	0
Cuadrantectomía (MI)	0	1	0
MR (MI)	0	0	1
MSI (MI)	0	0	1
MSI + DRA (MI)	0	0	1
MS + DRA (BM)	0	1	1
MS + DRA (BS)	1	0	0
Total	10	8	9

MS + DRA: mastectomía segmentaria más disección radical de la axila. Variantes: (MD), mama derecha, (MI) mama izquierda.

MSD (MD): mastectomía segmentaria derecha, en la mama derecha.

MSI (MI): mastectomía segmentaria izquierda, en la mama izquierda.

MR (MI): mastectomía radical, mama izquierda.

MSI + DRA (MI): mastectomía segmentaria izquierda más disección radical de la axila, mama izquierda.

MS + DRA (BM): mastectomía segmentaria más disección radical de la axila, bilateral metacronos.

MS + DRA (BS): mastectomía segmentaria más disección radical de la axila, bilateral sincronos.

Más de la mitad de los casos se les realizó mastectomía segmentaria más disección radical de la axila (MS + DRA (MD) o (MI)). Hubo más casos en los que la disección fue aplicada a la mama derecha para las mujeres más jóvenes, mientras que, independientemente del tipo de tratamiento, la presencia de la lesión en la mama izquierda parece ser más frecuente en las mujeres de mayor edad. Cuadro 6.

El 60 % de los resultados de las biopsias para el grupo de pacientes de menor edad fue ductal infiltrante. Dos de las pacientes (20%), dieron lobular infiltrante bilateral, mientras que la minoría de casos resultó ser perteneciente a casos de variantes de la modalidad ductal infiltrante. Cuadro 7.

Cuadro 7
Resultados de las biopsias
Grupo de edad: 35 a 49 años

Biopsia	Grupo etáreo 35 a 49
Ductal infiltrante	6
Lobular infiltrante bilateral	2
Ductal infiltrante c/ área de comedos	1
Ductal poco diferenciado	1
Total	10

Cuadro 8
Grupo de edad: 50 a 64 años

Biopsia	Grupo etáreo 50 a 64
Ductal infiltrante	4
Túbulo papilar	1
Ductal infiltrante c/ área de comedos	1
Ductal poco diferenciado	2
Total	8

Al igual que en el caso anterior la presencia mayoritaria de biopsias de resultado ductal infiltrante sigue siendo notoria en este grupo. La biopsia con resultado ductal poco diferenciado representa el segundo grupo de mayor peso, en los casos de pacientes de edades comprendidas entre 50 y 64 años. Cuadro 8.

Cuadro 9
Grupo de edad: 65 a 79 años

Biopsia 65 a 79	Grupo etáreo
Ductal infiltrante	5
Ductal infiltrante c/áreas mucinosas	1
Ductal infiltrante doble primario	1
Ductal infiltrante c/ áreas cribiformes	1
Ductal poco diferenciado	1
Total	9

Más de la mitad de los casos estudiados correspondientes a este grupo etáreo arrojaron idéntico resultado que los otros dos grupos de edades, lo que indica uniformidad en cuanto a este criterio. El resto de los casos se distribuyeron equitativamente entre cuatro tipologías distintas. Cuadro 9.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se describen de una manera general, conceptos sobre el primer escalón de drenaje linfático de la axila de pacientes con cáncer de mama, y determinaron cómo su condición anatomopatológica predice con sobrada exactitud el estado ganglionar de la región. Por una pequeña incisión abordamos y extirpamos esta formación que se ha dado en llamar ganglio centinela, cuyo estudio histológico revela en el 95% de los casos la situación anatomopatológica del resto ganglionar de la región.

Generalmente se confunde la linfoscintigrafía con biopsia del ganglio centinela. En el primer caso, la intención es marcar todos los ganglios de una región, mientras que en el segundo caso, se marca solamente el primer ganglio del drenaje linfático, usando productos radiofarmacéuticos que deben tener como características: reabsorción completa y rápida, retención por corto período de tiempo en el ganglio marcado, económico, sin peligro de radiación, de fácil adquisición y confiable (26).

De los indicadores pronósticos inmunohistoclinicos (edad del paciente, tamaño del tumor, adenomegalias axilares, grado nuclear, tipo histológico, receptores hormonales, catepsina, HER2Neu, etc.), ninguno es más importante que el estado de los ganglios axilares. Los problemas que acarrear su disección son los causantes de toda la morbilidad del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, complicaciones que pueden aparecer hasta años después de realizada, a tal punto que algunos autores la consideran una operación obsoleta (27).

Estudios recientes han revelado que entre el 60% y el 70% de los pacientes con carcinoma de mama, tienen ganglios axilares negativos, lo que significa que en ese porcentaje de casos, no se necesitaba la operación.

Estudios realizados en Europa y Norteamérica, ponen en evidencia que el ganglio centinela es un indicador preciso del estado de la axila en el carcinoma de mama, de lo cual se deduce que su localización y biopsia, evita la disección axilar en un porcentaje elevado de pacientes.

La biopsia del ganglio centinela, puede ser más sensible y certera que el estudio del bloque céloganglionar obtenido por la disección axilar estándar, ya que cuando se estudian de 10 a 30 ganglios, es factible que parte de ellos no sean correctamente examinados. En cambio, cuando se focaliza la atención en el estudio de material, donde por razones obvias se centra la atención, la equivocación es prácticamente imposible (22,28).

El concepto sustentado por Fisher y col. (29) de considerar la invasión ganglionar como indicativa de enfermedad sistémica, y que la disección axilar sólo existe una vivencia sustancial de que su práctica produce un excelente control de la enfermedad, que se evidencia en una mejoría de la sobrevida (30,31). Por otra parte, la recomendación de aplicar quimioterapia u hormonoterapia, en tumores de un centímetro o más, soporta la posición de Fisher y col. (29).

Los partidarios de la disección axilar enfatizan que el estado de los ganglios axilares, es el factor más importante de predicción pronóstica, ya que además de producir un control regional de la enfermedad axilar, elimina la enfermedad microscópica, sin necesidad de usar quimioterapia (32).

Los oponentes de la disección axilar, sostienen que la sobrevida depende del desarrollo de metástasis a distancia, lo cual, en la mayoría de los pacientes, no depende de ella (33,34).

A esto se añade que la muestra axilar es poco confiable, si se compara con la disección axilar completa, y se asocia con un alto porcentaje de falsos negativos y metástasis a los niveles II y III, con omisión del nivel I.

Todas estas controversias nos indican el valor pronóstico independiente del estado de la axila en las pacientes con cáncer de mama, ya que al no saber el estado de los ganglios, no se puede conocer la extensión de la enfermedad, no planificar el tratamiento que depende de ese conocimiento.

La proposición de dar quimioterapia adyuvante a las pacientes con cáncer de mama, cualquiera que sea el estudio, puede ser un argumento a favor de no tocar la axila, pero no debemos olvidar que tal conducta puede inducir a un incremento en la morbilidad (leucemia, daños cardíacos, etc.) (35).

La eliminación de la disección axilar y la evaluación del ganglio centinela, es un método rápido, efectivo y eficiente para definir si el resto de los ganglios axilares no tienen enfermedad macro y microscópica.

Concluimos que:

- La asociación de sulfuro coloidal de Tc99 y linfazurin, constituyen el procedimiento de elección para la localización del ganglio centinela.
- La biopsia del ganglio centinela es un método efectivo y seguro para determinar el estado anatomopatológico de los ganglios axilares, para lo cual se recomienda que el cirujano que realiza el procedimiento debe estar preparado para ejecutar una disección axilar en caso de que sea necesario.
- Se debe motivar al patólogo sobre la importancia que tiene el estudio para que ponga el mayor interés y la mayor dedicación, con el objeto de reducir al mínimo los falsos negativos.
- Ser cuidadosos en el manejo del material radiactivo a pesar de la vida media del Tc99. La nueva ley que va a ser promulgada sobre el uso de sustancias radiactivas, contempla la prohibición a los proveedores de suplir este tipo de materiales a quienes no aparecen registrados para llenar las condiciones estipuladas para el manejo de ese tipo de sustancias.

REFERENCIAS

1. Kilkenny III, John W. Addressing the axilla in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5(4):299-300.
2. NIH consensus conference. Treatment of early stage breast cancer. *JAMA* 1991;4:265-391.
3. Ruffin WK, Stacey-Clear A, Younger J, Hoover HC jr. Rationale for routine axillary dissection in carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1995;51:180-245.
4. Balch CM, Singletary SE, Bland KI. Clinical decision-making in early breast cancer. *Ann Surg* 1993;25:207-217.
5. Bonadona G. Karnofsky Memorial Lectures: Conceptual and practical advances. The management of breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;7:1380-1397.
6. Haagensen CD. Treatment of curable carcinoma of the breast. *Inst J Radiol Oncol Biol Phys* 1977;2:975-980.
7. Hladink M, Hucheroft S, Temple W, Schnurr BE. Arm function after axillary dissection. A pilot study to provides parameter estimates. *J Surg Oncol* 1992;50:47-52.
8. Morrow M. Axillary dissection, when and how radical? *Semin Surg Oncol* 1996;12:321-327.
9. White RE, Vezerides MP, Konstandoulakis M, Cole BF, Wanebo HJ, Bland KI. Therapeutic options and results for the management of minimally invasive carcinoma of the breast: Influence of axillary dissection treatment of T1a and T1b lesions. *J Am Coll Surg* 1996;183:575-582.

10. Silverstein MJ, Glersin ED, Waissman JR, Senofsky GM, Colburn WJ, Gamagani D. Axillary node dissection for T1a breast carcinoma. *Cancer* 1994;73:664-667.
11. Decker PJ. Axillary dissection in breast cancer. When, why, how much and how long? Another operation soon to be extinct? *Surg Oncol* 1992;48:217-219.
12. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M. Sentinel lymphadenectomy and breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-2350.
13. Giuliano AE, Kirgum DM, Guenther JM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-398.
14. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995;222:394-499.
15. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V. Can axillary dissection be avoided in breast cancer? *Lancet* 1997;349:1864-1867.
16. Gray JH. Reaction of lymphatic vessel to the spread of cancer. *Br Surg* 1939;26:462-495.
17. Sayeg E, Brooks T, Sacher E, Bush F. Lymphangiography of the retroperineal lymph node through the inguinal route. *J Urol* 1963;89:106-110.
18. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
19. Kelly M, Mc Masters, Giuliano AE, Ross Merrick I, Reintgen DS. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer not yet the standard of care. *N Engl J Med* 1998;339(14):900-994.
20. Carter CL, Allen C, Hensen DE. Relation of tumor size lymph nodes status and survival in breast cancer. *Cancer* 1989;63:161-187.
21. Kjaergaard G, Blickert-Toft M, Andersen BV. Danish Breast Cancer Cooperative Group: Probability of false negative nodal staging in conjunction with partial axillary dissection in breast cancer. *Br J Surg* 1985;72:365-367.
22. Anderson BO, Austin-Seymour MM, Gralow JR. A multidisciplinary approach to locoregional management of the axilla for primary operable breast cancer. *Vancor Control J4* 1997;(6):491-499.
23. Cady B. Is axillary lymph node dissection necessary in routine management of breast cancer? No. *En: De Vita* V, Hellman S, Rosemberg SA, editores. *Important advances in Oncology*. Filadelfia: Lipincot-Raven; 1996.p.251-265.
24. Krag DN, Weaver DL, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gama probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-340.
25. Graversen HP, Blicher-Toft M, Andersen JA. Breast cancer: Risk of axillary recurrence in node negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur Surg Oncol* 1998;14:407-412.
26. Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, Weaver DL. Development of sentinel node. Targeting technique in breast cancer patients. *Breast J* 1998;4(2):67-74.
27. Morrow M. Axillary dissection: An obsolete operation. *Breast J* 1998;4(5):330-335.
28. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg S, Shriver C. The sentinel node in breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339(14):941-946.
29. Fisher B, Wolmark N, Redmond C, Gerhardt M. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histology and carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:765-767.
30. Sosa JA, Diener West M, Gussort I. Association between extent of axillary node dissection and survival patient with stage in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:140-149.
31. Albertini JJ, Gary H, Lyman MDH, Cox Ch, Yeatman T, Balducci L, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:22.
32. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical esoction and radio localization of the sentinel lymphanode in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-339.
33. Alex JE, Krag DN. Gamma probe-guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993;2:137-143.
34. Haffy BG, Ward B, Pather P. Reappraisal of the role of axillary lymph node dissection in conservative treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(2):691-700.
35. Morton DL, Wen DR, Wong JH. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for the early stage. *Melanoma Arch Surg* 1992;127:392-399.