

Linfonodo Centinela en Cáncer de Mama

COORDINADOR
DR. JUAN CARLOS ACEVEDO B.

INTEGRANTES
DR. MAURICIO CAMUS A,
DR. RICARDO SCHWARTZ S.

Recomendaciones

La disección axilar es la técnica estándar en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama operable.

- Si una paciente solicita o se le ofrece la técnica del linfonodo centinela, se le debe explicar el beneficio y los riesgos del procedimiento.
- Se debe informar el número de casos de biopsia del linfonodo centinela realizados por el cirujano y los porcentajes de identificación y de falsos negativos.
- Antes que el cirujano reemplace la disección axilar por la biopsia del linfonodo centinela, éste debe conocer lo publicado y las diferentes técnicas que se necesitan para realizar el procedimiento, ceñirse a protocolos definidos que consideren medicina nuclear, cirugía y anatomía patológica y realizar junto con la biopsia del linfonodo centinela la disección axilar hasta obtener porcentajes aceptables de identificación y de falsos negativos.
- Un cirujano que opere en forma infrecuente cáncer de mama no debería adoptar la técnica del linfonodo centinela.
- Si el linfonodo centinela resulta positivo o no se logra ubicar, se debe realizar la disección axilar clásica.
- La biopsia del linfonodo centinela se recomienda en tumores invasores de hasta 3 cm, carcinoma intraductal extenso o con microinvasión y con axila clínicamente negativa.
- Se recomienda utilizar los dos métodos de identificación (tinta azul más inyección de radiofármaco).

- La biopsia del linfonodo centinela está contraindicada en pacientes con linfonodos axilares palpables, cáncer localmente avanzado, tumor multifocal, cirugía o irradiación previa a la mama o axila.
- El estudio histológico se debe realizar con tinción de hematoxilina-eosina (H&E). El resultado del estudio con inmunohistoquímica para citoqueratina no debe ser considerado para la indicación de terapias adyuvantes.
- Se recomienda la participación de los cirujanos en estudios randomizados previa verificación de la factibilidad real de efectuar el procedimiento.

Introducción

En los últimos años la técnica de la biopsia del Linfonodo Centinela (LC) se ha introducido rápidamente como una alternativa a la disección axilar en el cáncer de mama operable.

Las guías clínicas sobre el manejo del cáncer de mama se basan en estudios randomizados que otorgan un Nivel de Evidencia I y II que avalan y respaldan las indicaciones y terapias señaladas. Este tipo de evidencias hoy día no las tenemos para el linfonodo centinela sin disección axilar. Hay bastantes estudios randomizados en curso que evalúan la biopsia del linfonodo centinela sin disección axilar y deberemos esperar algunos años para conocer los resultados.

La biopsia del linfonodo centinela es ampliamente usada en EE.UU y Europa. Desde el año 2000 es incorporada en estudios prospectivos en algunos centros especializados en cáncer de mama de Santiago de Chile (GOCCHI 99-01).

Esta guía se basa en publicaciones extranjeras de centros especializados, *Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer* publicado por la *Canadian Medical Association*⁽¹⁾ y en las opiniones emitidas en la reunión de expertos realizada en Filadelfia en abril del 2001⁽²⁾.

Definición

Se define como linfonodo(s) centinela(s) al primer o primeros linfonodo(s) que reciben el drenaje linfático desde el tumor. Se ubica con mayor frecuencia a nivel axilar, en la parte central del nivel I, pero también puede estar en el nivel II (detrás del pectoral menor), en el nivel III (infraclavicular), intramamario, interpectoral (Rotter), o en la cadena mamaria interna.

Disección axilar

Es la técnica estándar en el manejo quirúrgico del cáncer de mama operable.

La disección axilar permite conocer el estado histológico de los linfonodos axilares que es un factor pronóstico importante y es un parámetro a considerar para la indicación de terapias adyuvantes especialmente en tumores pequeños y además proporciona un excelente control local. Las guías clínicas sobre disección axilar publicadas en 1998 destacan: «Extirpar y realizar el estudio histológico de los linfonodos axilares debería ser el procedimiento estándar para las pacientes con cáncer de mama invasor».

Para una adecuada etapificación y para reducir el riesgo de recurrencia en axila clínicamente negativa los niveles I y II deberían ser extirpados⁽³⁾.

Hay estudios publicados que indican que el control locorregional afecta la supervivencia (Nivel de Evidencia I)^(4, 5).

Por otra parte hay que destacar que la disección axilar tiene reconocida morbilidad como infección, restricción en la movilidad del hombro, dolor crónico y linfedema de la extremidad, que en algunos casos llega a ser invalidante⁽⁶⁾.

Biopsia del linfonodo centinela

El mapeo linfático con biopsia del linfonodo centinela es un procedimiento desarrollado en la última década, cuyo propósito es reemplazar a la disección axilar. Para identificarlo se utiliza material radioactivo y/o tinta azul (isotulfán al 1%). Se han utilizado distintos sitios de inyección siendo los más frecuentes el parénquima mamario peritumoral, intradérmico o subdérmico en la zona del tumor o subareolar y periareolar. Estas sustancias trazadoras son captadas por el sistema linfático y el cirujano mediante una sonda manual detectora de radioactividad o disecando de manera cuidadosa el conducto linfático teñido hasta ubicar el o los linfonodos teñidos o de mayor captación. Estos linfonodos son extirpados y enviados a estudio histológico para detectar la presencia de células tumorales.

La hipótesis es que el estado histológico del LC representa el estado de los restantes linfonodos axilares. Si el LC es negativo, sugiere que los otros linfonodos axilares también son negativos y un LC positivo sugiere que pueden haber más linfonodos positivos en la axila.

Beneficios y desafíos de la biopsia del linfonodo centinela

- Si un paciente requiere o se le ofrece esta técnica, se le debe informar los beneficios

y riesgos, así como lo desconocido acerca del procedimiento.

- El paciente debe ser informado de la experiencia del cirujano y del equipo en este procedimiento, así como también de los resultados por ellos obtenidos en porcentaje de identificación del LC y en la tasa de falsos negativos. Cuando se realiza la biopsia del linfonodo centinela sin disección axilar, se debe informar a la paciente la probabilidad de metástasis axilares en relación al tamaño del tumor que ella presenta.

Beneficios

- Se extirpan generalmente 1 ó 2 linfonodos axilares, con lo cual se disminuyen en forma importante las complicaciones y morbilidad en comparación con la disección axilar clásica⁽⁷⁾. Con el incremento de la pesquisa mediante la mamografía de *screening*, se diagnostican cada vez tumores más pequeños en los cuales las probabilidades de metástasis axilares son menores⁽⁸⁾, por lo que la disección axilar en caso de linfonodos negativos no le otorga a la paciente ningún beneficio, por el contrario le agrega una morbilidad innecesaria.
- El estudio del LC(s) puede ser más acucioso, permitiendo efectuar un mayor número de cortes por LC que cuando se deben estudiar múltiples linfonodos provenientes de la disección axilar. Los estudios con inmunohistoquímica (IHQ) pueden ser realizados en 1 ó 2 LC, lo cual es impracticable y costoso efectuarlos en la totalidad de los linfonodos encontrados en la disección axilar; sin embargo el potencial beneficio de esta técnica permanece aún desconocido.

Desafíos, desventajas, puntos pendientes

Aunque el concepto de LC es simple, la realización del procedimiento es compleja. Se necesita la participación de un equipo de profesionales multidisciplinario que incluyan medicina nuclear, cirujanos de mama, patólogos y además se requiere que el equipo quirúrgico realice un período de aprendizaje en el procedimiento.

El volumen de operaciones efectuadas por el equipo de cirujanos especialistas en cirugía mamaria parece ser un factor importante para la identificación del LC. En la primera serie de 124 pacientes, Giuliano y cols^(9, 10) el LC fue identificado en el 52%, en el 70% de su segunda serie de 50 pacientes y en la tercera serie de 100 casos, el LC fue identificado en el 94%. En sus últimos 160 casos, sólo hubo 1 caso en que no identificaron el LC. En el estudio publicado por Morrow y cols⁽¹¹⁾, la probabilidad por cirujano de encontrar el LC fue del 73% en los primeros 10 casos y del 91% después de 30 casos. Cox y cols⁽¹²⁾ publica que un cirujano que realiza la técnica 1 ó 2 veces por mes tiene un éxito en identificar el LC en el 82% de los casos, y aquellos que tienen 3 a 6 casos por mes obtienen 90% de identificación y cuando operan más de 6 casos por mes tienen 97% de éxito. El estudio multicéntrico de Mc Masters y cols⁽¹³⁾ incluyó 2.148 pacientes con cáncer de mama T₁ y T₂ en que se utilizó el método del radiocoloide y tinta azul en 90% de los casos. Este estudio demostró que cuando el cirujano había realizado más de 20 casos de biopsia de LC, se producía una mejoría significativa en los resultados. Las tasas de identificación del LC mejoraron de 91,7% a 96,7% y los falsos negativos se redujeron de 9% a 1,9% en los cirujanos que realizaron más de 20 procedimientos, comparados con los que realizaron entre 1 y 20 procedimientos.

Desde enero de 1991 a diciembre del 2000, fueron publicados 53 estudios en los cua-

les se identificaba el LC y al mismo tiempo se realizaba la disección axilar incluyendo un total de 9.303 pacientes^(9,11,13,15). No son estudios randomizados, algunos son prospectivos y otras serie retrospectivas (Nivel de Evidencia IV y V). En el análisis de estos estudios el LC fue considerado el «test diagnóstico» y el estado histológico del LC (presencia o ausencia de enfermedad) el «*gold standard*». El valor predictivo positivo y especificidad fueron siempre 100% (ningún falso positivo). En un estudio el LC fue el único linfonodo positivo en el 9% de los casos, mientras que en otro estudio el LC fue el único positivo en el 77% de los casos⁽¹⁶⁾.

La tasa de falsos negativos se calcula considerando el número de casos en que el LC fue negativo habiendo linfonodos positivos en el resto de la axila, dividido por el total de casos en los cuales el estudio de los linfonodos axilares fue positivo para metástasis. El rango de falsos negativos publicados va desde 0% al 22,2%. Como el resultado del LC es usado para decidir terapias adyuvantes los falsos negativos debieran ser en lo posible cercano a 0%.

El potencial efecto de la biopsia del LC sobre el control local a nivel axilar y la sobrevida global debe ser considerado. Sabemos que sin disección axilar la recurrencia es alta, del 28% a 10 años⁽³⁾. Aunque la biopsia del LC no es el equivalente a no tratamiento de la axila (como son los casos de linfonodos positivos no informados en la disección axilar), no hay información a largo plazo de recurrencia axilar en los cuales el LC fue negativo y por lo tanto no se trató la axila. Además, la erradicación de la enfermedad axilar como puede ocurrir con la disección axilar, puede afectar la sobrevida. Este concepto está respaldado por los resultados que demuestran que un efectivo control locoregional (radiación a pared torácica, axila y áreas de la mamaria interna después de disección axilar) en mujeres que recibieron terapia adyuvante, puede mejorar la sobrevida (Nivel de Evidencia I)^(4,5).

Condiciones necesarias para el uso rutinario de la técnica de la biopsia del linfonodo centinela

Antes de reemplazar la disección axilar por la biopsia del linfonodo centinela como procedimiento estándar –no existe el *Gold standard* sobre el número de casos que deberían ser hechos con disección axilar, por esto recomendamos seguir los criterios de la *American Society of Breast Surgeons* y del *American College of Surgeons Oncology Group*⁽¹⁸⁾– el cirujano debería:

- Operar 30 casos con LC seguida de disección axilar, con un 85% de identificación del LC y 5% o menos de falsos negativos.
- De los 30 casos, al menos 10 deberán tener metástasis en la axila.
- Se pueden realizar menos de 30 casos de LC en el contexto de un estudio randomizado en el cual el control de calidad sea monitoreado por un agente externo.

Este procedimiento no se recomienda en embarazadas, en pacientes alérgicas a las sustancias trazadoras y en tumores multicéntricos. No se considera contraindicación cuando existe biopsias percutáneas o quirúrgicas recientes, la presencia de prótesis, la reducción mamaria y la existencia de dos tumores en una misma área.

Hay series de casos que muestran que el porcentaje de identificación del LC está en relación al volumen quirúrgico^(9,12) (Nivel de Evidencia V). Desde ahí se desprende la recomendación de que el cirujano que no opera frecuentemente cáncer de mama no debería realizar la técnica del LC.

Estudio histológico

Se recomienda el estudio histológico con tinción de hematoxilina-eosina y no el análisis con inmunohistoquímica (citoqueratinas), la positividad de este último no es por ahora un

factor a considerar en la indicación de terapias adyuvantes.

Estudios en marcha

Muchas preguntas esperan respuesta acerca del LC. Citaremos algunos protocolos que pretenden dar respuesta: ¿Cuál es el efecto sobre la sobrevida y el control local? ¿Es necesaria la disección axilar o terapias adyuvantes en LC positivo detectado por IHQ solamente? ¿Cuál debe ser la conducta con el LC ubicado en la cadena mamaria interna? ¿Conducta a seguir cuando el LC es positivo para metástasis?

El *Estudio del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-32*, incluirá 4.000 pacientes con cáncer de mama operable. Este estudio randomiza las pacientes con LC negativo a observación o disección axilar y disección axilar en caso de LC positivo para metástasis o cuando éste no es identificado. El objetivo de este estudio es determinar el porcentaje de control local a largo plazo, sobrevida, morbilidad y determinar el riesgo de enfermedad sistémica en pacientes con axila negativa.

En dos estudios dirigidos por el *American College of Surgeons Oncology Group* (Z 0010 y Z 0011), 7600 mujeres son randomizadas. Las pacientes con LC negativo, estudiado sólo con H&E, posteriormente se les efectúa IHQ, para ver el potencial poder metastizante al LC y muestra de médula ósea sin conocimiento por parte del investigador. El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia y significado de la IHQ positiva para micrometástasis en LC, médula ósea o ambos, con H&E negativa para metástasis en cáncer de mama etapa I y II A y determinar el riesgo de recurrencia local. La base para este protocolo es que el estudio de los linfonodos axilares se ha hecho con H&E que han servido para establecer los tratamientos adyuvan-

tes y un objetivo secundario es determinar la morbilidad que produce la biopsia del LC.

Resumen del Consenso de Filadelfia realizado entre el 19-22 de abril del 2001⁽²⁾

- El LC se puede localizar en axila en el nivel I, II, III, intramamario, interpectoral o mamaria interna.
- Existe suficiente experiencia en T₁ y T₂.
- Se requiere a lo menos identificarlo en el 95% de las pacientes.
- La tasa de falsos negativos debe ser menor al 5%.
- La disección axilar no es necesaria cuando el LC es negativo para metástasis.
- Se recomienda usar ambas técnicas de localización (tinta más radioisótopos) cuando el cirujano se inicia en la técnica. Los cirujanos experimentados utilizan una o ambas técnicas de identificación.
- Sitio de la inyección: Peritumoral, subcutánea y / o intradérmica.
- Cuando se utiliza la inyección intradérmica puede no identificarse los LC ubicados en la mamaria interna u otros no axilares.
- La sonda manual de detección de radioactividad es más sensible que la linfocintigrafía en ubicar los linfonodos radioactivos.
- Los cirujanos necesitan aprender la técnica, deben efectuar la identificación del LC y además disecar la axila, hasta obtener a lo menos un 95% de identificación con una tasa de falsos negativos menor al 5%.
- Se debe contar con un equipo de profesionales multidisciplinario formado por médicos especialistas en medicina nuclear, cirujanos de mama, radiólogos y anatomopatólogos.
- Se recomienda realizar de 20 a 30 casos concomitantes con la disección axilar.

- Para establecer en forma rutinaria la biopsia del LC, el cirujano debe operar o participar en la cirugía de 3 a 6 casos por mes.

En resumen

La biopsia del LC estaría indicada en:

- a) Axila clínicamente negativa.
- b) Tumor invasor hasta 3 cm.
- c) Carcinoma intraductal extenso
- d) Carcinoma intraductal con microinvasión.

No se recomienda en embarazadas, alergia a las sustancias trazadoras y en tumores multicéntricos.

No es contraindicación:

- Biopsias quirúrgicas o percutáneas recientes.
- Prótesis mamarias.
- Reducción mamaria
- Dos tumores en una misma área.

Bibliografía

1. Jacques Cantin, Hugh Scarth, Mark Levine, Maria Hugi, for Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer; CMAJ 2001;165(2):166-73.
2. Gordon F. Schwartz, MD,MBA, Armando E. Giuliano, MD,Umberto Veronesi, MD and the Consensus Conference Committee. Proceedings of the Consensus Conference on the role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast April 19-22,2001, Philadelphia, PA, USA. The Breast Journal, Volumen 8, Number 3, 2002: 126-138.
3. Steering Committe on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer:4. Axillary dissection. CMAJ 1998; 158(3 Suppl):S22-6. Available: www.cma.ca/cmaj/vol-158/issue-3/breastcpg/index.htm.

4. Overgard M, Hansen PS, Overgard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Cancer Cooperative Group 82 b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-55.
5. Overgard M, Jensen MB, Overgard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-8.
- 6.- Harris SR, Hugi MR, Olivotto IA, Levine M, for the Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *CMAJ* 2001;164:191-9.
7. Schrenk P, Rieger R, Shaniyeh A, Wayand W. Morbidity following lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-14.
8. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.
9. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-60.
10. In: Roses DF, editor. Breast cancer. Philadelphia: Churchill Livingstone;1999.p.253-8.
11. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, et al. Learning sentinel biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999;126:714-22.
12. Cox CE, Bass S, McCann C, Wang J, Bolano M, Durand K, et al. Learning curves for sentinel lymph node mapping breast cancer base on surgical volume analysis. Society of Surgical Oncology meeting; 2000 Mar 16-19; New Orleans.
13. MacMasters KM, Wong SL, Chao C et al: Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: A model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 2001;234: 292-300.
14. Crossin JA, Johnson C, Stewart PB, Turner WW. Gamma-probe-guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg* 1998;7:666-9.
15. Ilum L, Back M, Olsen KE, Kryh D, Berg V, Axelsson CK. Sentinel node localization in breast cancer patients using intradermal dye injection. *Acta Oncol* 2000;39:423-8.
16. Martin RC, Edwards MJ, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown, et al. Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multi-institutional study. For the University of Louisville Breast Cancer Study Group. *Surgery* 2000; 128:139-44.
17. Cody HS. Management of the axilla in early stage breast cancer: will sentinel node biopsy end the debate. *J Surg Oncol* 1999;71:137-9.
18. American Society of Breast Surgeons. Revised consensus statement on guidelines for performance of sentinel lymphadenectomy for breast cancer. 2000 Aug 25.
19. Dowlatshahi K, Fan M, Bloom KJ, Spitz DJ, Pavel S, Snider HC Jr. Occult metastases in the sentinel nodes of patients with early stage breast cancer. *Cancer* 1999;86:990-6.
20. Braun S, Pantel K, Muller P, Janni W, Hepp F, Kentemichi CR, et al. Cytokeratin positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II or III breast cancer. *N England J Med* 2000;342:525-33.