

Valor del mapeo linfático en linfadenectomía D2 y ganglio centinela en cáncer gástrico

The value of sentinel lymph node dissection and D2 lymphadenectomy in gastric cancer

Ralon, Sergio¹; Puente, Guillermo¹; Barreda, Lilian¹

1: Departamento de Cirugía, Hospital General San Juan de Dios, Guatemala

Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar el valor predictivo del mapeo linfático y la biopsia del ganglio centinela en pacientes sometidos a linfadenectomía D2 por cáncer gástrico invasivo. Entre enero de 1998 y junio 2013 tuvimos 180 pacientes con cáncer gástrico sometidos a laparotomía exploratoria, de éstos, un total de 58 pacientes con cáncer invasivo operable fueron categorizados en etapas quirúrgicas T2N0M0 / T3N0M0, los cuales fueron sometidos a mapeo linfático con azul de metileno, biopsia del ganglio centinela y disección linfática D2. El ganglio centinela fue identificado en 42 / 58. Los falsos negativos fueron del 16%. El ganglio centinela fue predictivo del estado linfático en el 85%, la sensibilidad fue del 85%, y la especificidad del 100%. Este procedimiento es una buena alternativa para evaluar la selectividad de la disección de los ganglios linfáticos y disminuir la morbilidad de la linfadenectomía en el cáncer gástrico.

Abstract

The objective of this study was to assess the predictive value of sentinel lymph node dissection in patients with invasive gastric cancer undergoing D2 lymphadenectomy. From January 1998 to June 2013, 180 patients with gastric cancer underwent exploratory laparotomy, 58 of these patients were staged as T2N0M0 / T3N0M0 and underwent surgery. Methylene blue was used to identify the sentinel lymph node and performed D2 lymphadenectomy. The sentinel lymph node was identified in 42/58. 16% were false negative. The predictive value was 85% and the specificity was 100%. This procedure is a good alternative to select patients for lymphadenectomy in gastric cancer

Introducción

El concepto de mapeo linfático en neoplasias gástricas no es nuevo, fue reportado por primera vez por Weinberg y Greaney en 1950 con el objetivo específico de ver los ganglios perigastricos (1); sin embargo, la contribución más importante en el uso

clínico fue reportado por Cabañas en 1977, en pacientes con cáncer de pene; Cabañas articula los principios de la comprensión actual del concepto de ganglio linfático centinela. Demostró que el estado patológico del ganglio centinela proporciona una base racional para la linfadenectomía selectiva (2). En 1992 el mapeo linfático y la biopsia del ganglio centinela linfático intraoperatorio fue descrita por Morton en pacientes con melanoma (3), en 1994, Giuliano estableció la técnica en pacientes con cáncer de mama (4) y a partir de esa fecha se convierte en una técnica rutinaria en Centros Oncológicos mayores alrededor del mundo.

Kitagawa en la Universidad de Keio en Tokio en el año 2013 reporta altos índices de detección de ganglio centinela y mapeo linfático en la disección D2 en cáncer gástrico (25). Los autores en el año 1998 inician la experiencia en Guatemala y en Centro América del mapeo linfático en cáncer mamario y cáncer gástrico. Con el mismo concepto que postuló Cabañas en 1997, que el estado patológico del ganglio centinela puede ser predictivo del status del resto de los ganglios linfáticos, se realizó este estudio con el objetivo de la utilización del ganglio centinela en el cáncer gástrico y tener un mejor parámetro en la selección de los pacientes que necesiten una linfadenectomía extensa.

Material y métodos

Entre enero de 1998 y junio 2013 tuvimos 180 pacientes con cáncer gástrico sometidos a laparotomía exploratoria, de éstos, 58 pacientes llenaron los requisitos de inclusión de carcinoma gástrico operable invasivo (los cuales tenían que ser estadios quirúrgicos T2N0M0 / T3N0M0). Se les realizó mapeo linfático intraoperatorio con colorante azul de la biopsia del ganglio centinela y seguido por linfadenectomía D2. Excluimos a los pacientes con tumores T4, la evidencia macroscópica de invasión de nodo y la cirugía gástrica previa. La edad media de los pacientes fue de 51 años, el rango de 23 a 80 años de edad. Adenocarcinoma fue documentado antes de la operación en todos los casos por endoscopia y biopsia.

Con TAC abdominal se realizó la estadificación preoperatoria. Todos los pacientes fueron sometidos a laparotomía y estadificación quirúrgica para asegurar que eran candidatos para el estudio, se utilizaron 5 ml de colorante azul (azul de metileno) inyección peritumoral transmural subseroso; comenzado la disección del epiplón desde el colon transversal y entonces buscando el ganglio centinela (10-15 minutos después de la inyección) seguido de una disección de ganglios linfáticos rutinaria del nivel D2. La

sensibilidad se calculó con las fórmulas estadísticas Bayesianas las cuales describen como el número de casos dividido por el número total de casos más el número de casos negativos falsos. Falso negativo fue el número de pacientes con ganglios centinelas negativos entre todos los casos con afectación ganglionar. No hicimos uso de secciones congeladas de ganglios centinelas. Todos los ganglios, centinela y no centinela fueron procesados para histología por seccionamiento en serie de hematoxilina y eosina.

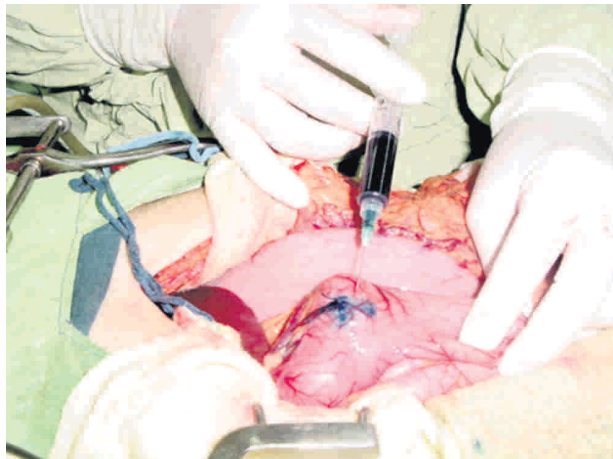


Foto 1:

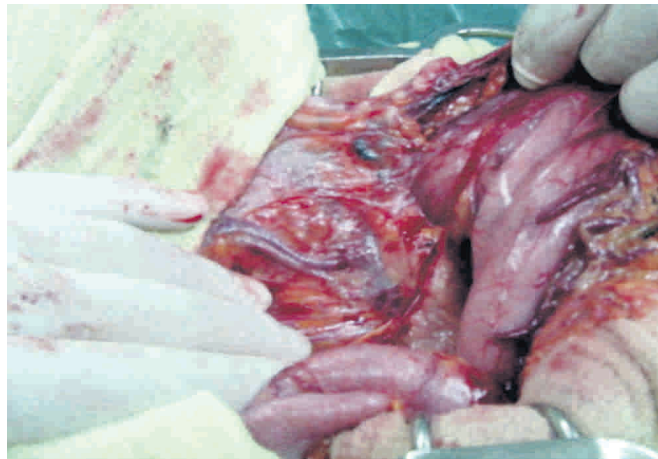


Foto 2:

Resultados

Todos los casos fueron operados por dos cirujanos jefes (SR y GP en Hospital General San Juan de Dios), 40 pacientes fueron sometidos a gastrectomía subtotal y 18 gastrectomía total. 54% fueron del tipo Carcinoma Difuso 46% de tipo Intestinal. 46% eran tumores del antro, 34% del cuerpo y 20% del fondo. El ganglio centinela fue identificado en 42 de 58 pacientes. El ganglio centinela se encontró en el nivel 3 (curvatura menor) en 4 pacientes, en el nivel 4 (curvatura mayor) en 8, en el nivel 5 (suprapilóricos) en 8, en el nivel 6 (infrapilórico) en 8, en el nivel 1 (cardial derecho) en 8, en el nivel 8 (cardial izquierda) en 8, y en el nivel 7 (gástrica izquierda) en 8.

El promedio de ganglios centinelas disecados fue de 2 y el total de ganglios disecados en la disección D2 varió de 14 a 60. El ganglio centinela fue identificado en 42 de 58 casos. Los falsos negativos fueron del 16%, el ganglio centinela fue predictivo del estado linfático en el 85%, la sensibilidad fue del 85%, y la especificidad del 100%. La mortalidad operatoria fue del 7%. En dos casos tuvimos deshicencia del muñón duodenal, los dos manejados con drenaje duodenostomía, uno de ellos falleciendo por sepsis abdominal. un caso de reoperación por obstrucción del asa eferente; y una deshicencia de la anastomosis gastroyeyunal.

Discusión

Incluso hoy día, sigue habiendo un debate considerable sobre el uso de una linfadenectomía extensa comparada con la linfadenectomía limitada de los ganglios linfáticos perigástricos en cáncer gástrico (5,6,7,8). En los casos de cáncer de pene, melanoma y carcinoma de mama, el uso de ganglio centinela proporciona un uso racional de la linfadenectomía selectiva (2,3,4,9). Este estudio mostró la primera experiencia en nuestro centro tratando de demostrar que en el cáncer gástrico es posible utilizar el mismo concepto de biopsia del ganglio centinela y su uso racional en la disección de los ganglios selectivamente. En nuestra Unidad tenemos 18 años de uso rutinario de la linfadenectomía D2 para el cáncer gástrico operable de acuerdo con las directrices de la sociedad japonesa de investigación para el cáncer gástrico JRS GC (10). sin embargo aún hay varios estudios que muestran un aumento de la morbilidad y tiempo quirúrgico en pacientes con linfadenectomía extensa (11, 12). Este estudio proporciona evidencia de la secuencia de la propagación del cáncer gástrico a los Ganglios D1 y D2. El mapeo linfático con colorante azul es fácil, barato y no es necesario un periodo de aprendizaje como en el cáncer de mama (13), El ganglio teñido de azul es fácil de identificar.

En los casos de cáncer de mama y melanoma varios colorante se han utilizado; Azul Isosulfan se usa más comúnmente en los Estados Unidos y el azul de patente en Europa. Algunos investigadores han usado el azul de metileno con malos resultados (13), pero en nuestros casos no tuvimos problemas con este colorante azul. No tenemos experiencia en cancer gástrico con el uso de tecnecio 99m y la cirugía guiada por sonda gamma; probablemente en el caso de cáncer gástrico tendría ventajas sobre nuestro método de ganglios identificados en los niveles D2 y D3, como lo han demostrado los estudios japoneses (25).

Nuestro estudio demostró que el estado del ganglio centinela podría permitir una linfadenectomía selectiva (D2 / D3) evitar la morbilidad y el aumento del tiempo quirúrgico. En el presente estudio, el ganglio centinela fue identificado en 42/58 pacientes y fue predictivo del estado de los ganglios linfáticos en el 85%; contamos con 8 casos de falsos negativos y 0 de falso positivo. Tal vez los casos de fracaso en identificar el ganglio centinela se debieron de inyección inadecuada de colorante azul o el momento apropiado para iniciar la disección. En el cáncer de mama los casos de falsos negativos se han reportado por metástasis ganglionar, mapeo sub óptimo o alteraciones en las rutas de los ganglios de drenaje (13). Otros problemas con el manejo del ganglio centinela es el tipo de tinción patológica; con el uso de la tinción inmunohistoquímica de citoqueratina la tasa de ganglios centinela aumenta en comparación con las técnicas convencionales (tinción hematoxilina-eosina); con el uso de técnicas de biología molecular tales como RT-PCR se puede aumentar la tasa de verdaderos linfáticos positivos (14,15). En el futuro tal vez será posible utilizar la sección de congelados del ganglio centinela para seleccionar qué pacientes necesitan una linfadenectomía ampliada en cáncer gástrico; en ese caso para mejorar la fiabilidad del diagnóstico intraoperatorio se podría utilizar una técnica para inmunostaining rápida con un marcador citoqueratina según lo informado por Chilosi et al. (16) Otros han reportado la utilización de preparaciones de citología de impresión en el ganglio centinela como buen método para el diagnóstico intraoperatorio que se utiliza para la evaluación de los márgenes quirúrgicos (17). La mayoría de los casos el ganglio centinela fue identificado en el lugar perigástrica D1 en el 84%, nivel 1 (cardial derecha) en 8, nivel 2 (cardial izquierda) en 4, nivel 3 (curvatura menor) en 4, el nivel 4 (curvatura mayor) en 8, el nivel 5 (suprapilóricos) en 8, el nivel 6 (infrapilórico) en 8; pero en el 16% del ganglio centinela fue identificado en el nivel 7 alrededor de la arteria gástrica izquierda (Ganglios D2) Figura 1., que fue en los casos del tumor localizado cerca de la curvatura y la pared

posterior menor. Este caso puede que justificó la disección D2 en el tumor en la pared posterior de que el primer drenaje linfático se encuentra en los ganglios linfáticos segundo escalón y no a la cadena D1. En Japón, como reporta el profesor Maruyama y colegas la linfadenectomía D2 se realiza de forma rutinaria y la morbilidad y mortalidad operatoria es baja (18), tienen más de 40 años de experiencia en este procedimiento (10) y es el estándar de tratamiento quirúrgico en cáncer gástrico (19,20). Sin embargo, varios estudios como el grupo de Sudáfrica, el grupo en Hong Kong y el estudio holandés han demostrado el aumento de la morbilidad, mortalidad, duración de la hospitalización, las necesidades de transfusión y tiempo de operatorio más largo (21). Debido a estos informes algunos centros abogan por el uso de la linfadenectomía selectiva dependiendo de la evaluación de los ganglios macroscópicamente sospechosos (23,24), pero el problema es que incluso los pequeños ganglios de menos de 3 mm pueden estar afectados como se informa por Noguchi y colegas (25).

Por esta razón el tamaño de los ganglios es una mala parámetro para seleccionar qué pacientes necesitan extensa linfadenectomía. Hay que tomar en cuenta la relación estadística del estudio en relación a en relación al valor predictivo en una prueba clínica, que debería de ser mínimo del 80%. Para ser valedera al momento de tomar una decisiones clínicas, claro que todo depende del punto de corte para que no se entremezclen los resultados. En el caso específico de la linfadenectomía en cancer gástrico el problema de la prueba de ganglio centinela falso negativo es que teóricamente nos orienta a no realizar la disección ganglionar cuando en realidad si la necesita el paciente. Este detalle hace que a pesar del análisis estadístico los resultados deben de ser evaluados en relación a cada caso y determinar en el transoperatorio si el paciente la necesita o no en base a otros datos tales como invasión transmural o estatus macroscopico ganglionar. En este pequeño estudio todos los pacientes que fueron candidatos se les realizo la disección D2, que ha sido la política del servicio en los últimos 20 años. En la planificación de estudios posteriores tratando de analizar el estudio transoperatorio habría que tomar estos datos para la validación de decisiones operatorias futuras y evitar disecciones ganglionares extensas. Con esta serie pequeña inicial presentamos una alternativa, el ganglio centinela en el cáncer gástrico como parámetro en el uso de la linfadenectomía D2 selectivo. Como conclusión final, el uso de ganglio centinela y el mapeo linfática en el cáncer gástrico es relativamente un metodo facil y barato para conocer el estado de los ganglios linfáticos gástricos.

Si esta técnica demuestra en el futuro con series más grandes tener una alta sensibilidad será una buena alternativa, con una menor morbilidad / mortalidad que realizar rutinariamente una disección D2 de ganglios linfáticos gástricos.

Bibliografía / Bibliography

1. Weinberg, J., Greaney E.M.: Identification of regional lymph nodes by means of avital staining dye during surgery of gastric cancer. *Surg Gynecol Obstet.* 90:561-567, 1950
2. Cabañas, R.M.: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 39:456- 466,1977
3. Morton, D., Wen D-R., Wong J., et al.: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 127:392-399,1992
4. Giuliano, A.E., Kirgan, D.M., Guenther, JM., et al.: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 3:391-401, 1994
5. Robertson, CS., Chung, S.C.S., Woods, S.D.S., Griffin, S.M., Raimes, S.A., Lau, J.T.F., Li, A.K.C.: A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3. Total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg.* 220:176, 1994
6. Shiu, M.H., Moore, E., Sanders, M., Huvos, A., Freedman, B., Goodbold, J., Chaiyiphruk, S., Wesdorp, R., Brennan, M.F.: Influence of the extense of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. *Arch Surg.* 126: 1469, 1991
7. Dent, D.M., Madden, M.V., Price, S.K.: Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg.* 75: 110, 1988
8. Keller, E., Stutzer, H., Heitman, K., Bauer P., Gebbensleben, B., Rohde, H.: German Stomach Cancer TNM Study Group. Lymph node staging in 872 patients wit carcinoma of the stomach and the presumed benefit of lymphadenectomy. *J Am Coll Surg.* 178:38, 1994
9. Krag, D., Weaver, D.L., Alex, J.C., Fairbank, J.T.: Surgical resection and radiolocalization of sentinel lymph node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol.* 2:235, 1995
10. Japanese Research Society of Gastric Cancer.: The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg.* 11:127 1981
11. Bonekamp , J.J., Songun,I., Hermans, J., Sasako, M., Welvaart, K., Pukker, J.T.M., Et al.: Randomized comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet.* 345:745, 1995
12. Roder, J.D., Bonenkamp, J.J., Craven, J.,Van de Velde, C.H.J., Sasako, J., Boutcher, K., Stein, H.J.: Lymphadenectomy for gastric cancer in clinical trials: update. *World J Surg.* 19:546 1995
13. Cserni, G., Boross, G., Baltas, B.: Value of axillary sentinel nodal status in breast cancer. *World J Surg.* 24: 344 2000
14. Rodier, J.F., Janser, J.C., David, E., Barlier-Pagel, C., Ghnassia, J.P., Velten, M.: Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *Int. J. Oncolo.* 11:894, 1997
15. Rodier, J.F., Routiot T., Et al.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy of operable breast cancer. *World J Surg.* 24: 1223, 2000
16. Chilosi, M., Lestani,m., Pedron, S.: A rapid inmunostaining method for frozen sections. *Biotech.Histochem.* 69:235, 1994
17. Klimberg, V,S., Westbrook, K.C., korourian, S.R.: Use of touch preps for diagnosis and surgical margins in breast cancer. *Proceedings from Annual Cancer Symposia, Society of Surgical Oncology.* March 1996
18. De aretxabala, X., Konishi, K., Yonemura ,Y., Ueno, K., Yagi M., Noguchi, M., Miwa, K., Miyazaqui, I.: Node dissection in gastric cancer. *Br J Surg.* 74:770, 1987
19. Maruyama, K., Gunven, P., Okabayashi, K., Sasako, M., Kinoshita, T.:Lymph node metastases of gastric cancer. *Ann Surg.* 210:596, 1989
20. Mahehara, Y., Okuyama, T., Moriguchi, S., Orita, H., Kusumoto, H., Korenaga, D., Sugimuchi , K.: Prophylactic lymph node dissection in patients with advanced gastric cancer promotes increased survival time. *Cancer.* 70:392, 1992
21. Bonenkamp, J.J., Van de Velde, J.H., Sasako, M., Hermans, J., Et al.: R2 compared with R1 resection for gastric cancer: Morbidity and mortality in a prospective, randomized trial. *Eur J Surg.* 158:413, 1992
22. Okamura, T., Tsujitani. S., Korenaga, D., Haraguchi, M., Baba, H., Hiramoto, Y., Sugimachi , K.: Lymphadenectomy for cure in patients with early gastric cancer and lymph node metastasis. *Ann J Surg.* 155:476, 1988
23. Keller, E., Stutzer, H., Heitmann, K., Bauer, P., Gebbensleben, B., Rohde, H.: German stomach Cancer TNM Study Group. Lymph node staging in 872 patients with carcinoma of the stomach and the presumed benefit of lymphadenectomy. *J Am Coll Surg.* 178:38, 1994
24. Noguchi, Y., Imada, T., Matsumoto, A., Et al.: Radical surgery for gastric cancer : a review of the Japanese experience. *Cancer.* 64:2953, 1989
25. Yuko Kitagawa, Hiroya Takeuchi, Et al.: Sentinel Node Mapping for Gastric Cancer: A Prospective Multicenter Trial in Japan . *J Clin Oncol* 31:3704- ©-2D3710. 2013