

**ANÁLISIS DE LA EXPERIENCIA DE CINCO CENTROS NACIONALES:
860 CASOS DE GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA****Dr. Luis A. Barbera ***

Leído el 28 de noviembre de 2002

RESUMEN**Antecedentes**

En la última década la biopsia del ganglio centinela se ha convertido en un innovador y promisorio procedimiento de estadificación de la axila, en pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, existen controversias con relación a su indicación como método estándar.

Objetivo

El objetivo de esta presentación es determinar la variabilidad del procedimiento entre los diferentes centros participantes, entre las diferentes técnicas, respecto a la identificación, sensibilidad y especificidad del método.

Lugar de aplicación

Instituto Alexander Fleming (Buenos Aires); Instituto Modelo de Ginecología y Obstetricia (Córdoba); Hospital Italiano, Cátedra de Ginecología (Mendoza); Instituto de Oncología Ángel Roffo (Buenos Aires); Hospital Italiano, Breast - Clínica de la Mama (La Plata).

Diseño

Transversal, sobre métodos diagnósticos.

Material y método

Los datos fueron recolectados a través del llenado de una planilla enviada a cada participante: Dres. José Loza, René Del Castillo, Francisco Gago, Cristina Noblía y Luis Barbera. Se ingresaron 860 casos de biopsia de ganglio centinela en cáncer de mama, con técnicas con azul, *gamma probe* y combinada, entre diciembre de 1994 y julio de 2001.

* Prof. Adjunto, Cátedra "C" de Cirugía, Universidad Nacional de La Plata.
Servicio de Cirugía, Hospital Italiano de La Plata; Breast, Clínica de la Mama.

Se dividieron los casos en una primera etapa con vaciamiento axilar de rutina que incluyó 504 procedimientos y una segunda etapa con 356 casos, en la que a las pacientes con ganglio centinela negativo no se les realizó el vaciamiento axilar.

Resultados

En la primera etapa se identificó el ganglio centinela en el 93,4%, con una sensibilidad del 91,7% y un porcentaje de falsos negativos de 8,2%. La identificación del ganglio centinela en la segunda etapa fue del 98,8%. Se identificó una recurrencia axilar durante el seguimiento de las 268 pacientes sin vaciamiento axilar (0,37%).

Conclusiones

En la primera etapa no hubo diferencias en la identificación, sensibilidad y falsos negativos entre los diferentes centros analizados. La comparación de una misma técnica, empleada por diferentes centros, no mostró diferencias. Al comparar las diferentes técnicas, el porcentaje de identificación obtenido con el azul fue significativamente menor, sólo en la primera etapa.

Al comparar la primera con la segunda etapa, los porcentajes de identificación ascendieron significativamente; esta diferencia se debió al aumento en la identificación de la técnica con azul. Interpretamos que la curva de aprendizaje de la técnica con colorantes fue más prolongada.

PALABRAS CLAVE: GANGLIO CENTINELA - CÁNCER DE MAMA
Rev Arg Mastol 2003; 22(74):9-23

SUMMARY

Background

During the last decade the lymph node biopsy has become an innovative and promising staging procedure for the axilla, in breast cancer patients. Nevertheless, there are controversies around their indication as a standard method.

Purpose

The purpose of this presentation is to determine the variability of the procedure among the various participating centers, among the different techniques as to the identification, sensitivity and specificity of the method.

Implementation site

Instituto Alexander Fleming (Buenos Aires); Instituto Modelo de Ginecología y Obstetricia (Córdoba); Hospital Italiano, Cátedra de Ginecología (Mendoza); Instituto de Oncología Ángel Roffo (Buenos Aires); Hospital Italiano, Breast - Clínica de la Mama (La Plata).

Design

Transversal, on diagnostic methods.

Materials and methods

Data were collected by filling a form send to each participant: Drs. José Loza, René Del Castillo, Francisco Gago, Cristina Noblía y Luis Barbera. A biopsy of the sentinel lymph node was performed in 860 breast cancer cases with blue patent, gamma probe and combined techniques, between December 1994 and July 2001.

At the first stage, the cases were divided with customary axillary excision which included 504 procedures and at the second stage, 356 cases, in which the patients with negative sentinel lymph node did not undergo axillary excision.

Results

At the first stage, the sentinel lymph node was identified in 93.4%, with a sensitivity of 91.7% and a percentage of false negative of 8.2%. The identification of the SLN on the second stage was 98.8%. Axillary recurrence was observed during the follow-up of the 268 patients with no axillary excision (0.37%).

Conclusions

At the first stage, there were no differences in the identification, sensitivity and false negatives among the various participating centers. The comparison of a single technique, used by different centers, did not show any variations. When comparing the various techniques, the identification percentage obtained with the blue patent was significantly lower, only at the first stage.

When comparing the first and second stages, the identification percentages increased significantly; this difference was due to the increase in the identification with the blue patent. We conclude that the learning curve of the staining technique was longer.

KEY WORDS: Sentinel lymph node - Breast cancer

INTRODUCCIÓN

La detección del ganglio centinela, paulatinamente se ha convertido en un innovador y promisorio procedimiento para estadificar a las pacientes con cáncer de mama. Numerosos artículos intentan objetivar el valor de predicción del análisis histopatológico del ganglio centinela para revelar la ausencia de metástasis en los ganglios axilares, sin recurrir a la disección total de la misma. Desde las primeras publicaciones sobre su aplicación en cáncer de mama por los Dres. Krag y Giuliano en los años 1993 y 1994 respectivamente,^{1,2} ya surgen las diferentes técnicas de mapeo del ganglio centinela. Con la actualización de la bibliografía internacional con-

tinúan observándose claramente estas diferencias,³⁻⁵ que también se encuentran entre los grupos que realizan la técnica en nuestro medio.

Dentro de estas diferencias técnicas, existen múltiples variantes, como ser el modo de inyección, volumen, radiofármacos, dosis de radiación, etc., que no han demostrado cambios en los resultados.^{6,7}

El objetivo de este trabajo fue determinar la variabilidad del procedimiento entre los centros y entre las técnicas, respecto a la identificación del ganglio centinela y determinar la sensibilidad y especificidad del método. Para ello, reunimos los datos de cinco instituciones nacionales, que

en forma independiente y utilizando distintas variantes técnicas han acumulado una importante experiencia. Estos datos han sido presentados en forma individual en distintos eventos organizados o auspiciados por la Sociedad Argentina de Mastología.

MATERIAL Y MÉTODO

Las instituciones participantes, con los profesionales que encabezaron cada equipo, que en todos los casos estuvieron acompañados de una lista extensa de colaboradores, se detallan en la Tabla I.

Se ingresaron casos tratados desde diciembre de 1994 hasta julio de 2001, que reunieron los siguientes criterios:

- Tumores únicos.
- $T \leq 3$ cm.
- Axila clínicamente negativa.
- Las pacientes con biopsia por escisión previa fueron incluidas.

Toda la información fue recolectada a través del llenado de una planilla enviada a cada uno de los centros. La misma se diseñó sobre la planilla de cálculo Microsoft Excel (Tabla II).

Se utilizó el test de chi cuadrado e intervalos de confianza del 95% para la estimación de las proporciones. El nivel de significación elegido fue de $\alpha = 0,05$.

Los casos fueron agrupados en dos etapas. Se incluyeron 860 casos, 504 corresponden a la primera etapa y 356 a la segunda etapa.

La primera etapa corresponde a la curva de aprendizaje de cada centro, en la que siempre el procedimiento fue acompañado del vaciamiento axilar, donde pudimos medir los porcentajes de identificación, sensibilidad y falsos negativos del método.

En la segunda etapa, todos los centros realizaron la biopsia del ganglio centinela como procedimiento estándar y ante el resultado histológico negativo para metástasis no efectuaron el vaciamiento axilar. Los datos analizados en esta segunda etapa fueron los porcentajes de identificación y las recurrencias axilares.

A través del tiempo, hubo centros que utilizaron diferentes técnicas, así encontramos cinco variantes:

- Azul.
- Azul más gamma cámara.
- Azul más gamma cámara más *gamma probe*.
- Azul más *gamma probe*.
- *Gamma probe*.

Para no dispersar la muestra y considerando que no provocaría sesgos en el análisis, las agrupamos en:

- Azul.
- *Gamma probe*.
- Combinada.

Denominamos azul al grupo de pacientes en las que se utilizaron colorantes vitales, que en estos casos siempre se trató de azul patente o de *isosulfan blue*, independientemente de que se haya realizado linfocentellografía con gamma cámara.

Denominamos *gamma probe* a la técnica realizada mediante la inyección de tecnecio 99 (^{99}Tc), y el rastreo intraoperatorio con *gamma probe*. Los radiofármacos mayoritariamente utilizados fueron gelatina de colágeno bovino y en menor medida albúmina humana.

Llamamos combinada a la técnica que asocia la inyección de colorantes y la utilización del *gamma probe*.

El mapeo linfático con linfocentellografía fue

Tabla I

Centros	Autores
Instituto Alexander Fleming (Buenos Aires).	Dr. José Loza y col.
Instituto Modelo de Ginecología y Obstetricia (Córdoba).	Dr. René Del Castillo y col.
Hospital Italiano de Mendoza; Cátedra de Ginecología.	Dr. Francisco Gago y col.
Instituto de Oncología Ángel Roffo (Buenos Aires).	Dra. Cristina Noblía y col.
Hospital Italiano de La Plata; Breast, Clínica de la Mama.	Dr. Luis Barbera y col.

Tabla II

PLANILLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS				
Primera etapa: con vaciamiento axilar	Casos	Identificación (%)	Sensibilidad (%)	Falso negativo
TOTAL				
Azul				
Azul más gamma cámara				
Azul más gamma cámara más <i>gamma probe</i>				
Azul más <i>gamma probe</i>				
<i>Gamma probe</i>				
Segunda etapa: sin vaciamiento axilar	Casos	Identificación (%)	Centinela positivo	
TOTAL				
Azul				
Azul más gamma cámara				
Azul más gamma cámara más <i>gamma probe</i>				
Azul más <i>gamma probe</i>				
<i>Gamma probe</i>				

una opción por parte de los autores.

Cuando se realizó el rastreo linfático intraoperatorio con *gamma probe*, se usaron diferentes equipos detectores de radiaciones gamma.

La inyección de los materiales se realizó en forma peritumoral o subdérmica, de acuerdo a la sistemática de cada centro.

RESULTADOS

Primera etapa (identificación)

Se analizaron los 504 casos correspondientes

a la primera etapa (curva de aprendizaje), en los que seguidamente a la identificación y extirpación del ganglio centinela se realizó en todos los casos el vaciamiento axilar.

La identificación global fue del 93,4% (471/504), 95% IC (90,9-95,4). Los porcentajes de identificación obtenidos por cada centro, independientemente de la técnica utilizada, no mostraron diferencias significativas (χ^2 4 GL=9,46; $p=0,06$) (Tabla III).

Al analizar la técnica utilizada, independientemente del centro, la identificación con azul fue del 89,4% (255/285) 95% IC (85,3-92,8). Esta

Tabla III

IDENTIFICACIÓN POR CENTROS (Primera etapa) 93,4% - 471/504					
Centro	I	II	III	IV	V
Casos	107	123	102	72	100
Identificación	88%	95%	93%	93%	98%
χ^2 4 GL = 9,46 - p = 0,06					

Tabla IV

IDENTIFICACIÓN CON AZUL (Primera etapa) 89,4% - 255/285				
Centro	I	II	III	IV
Casos	107	39	102	37
Identificación	88%	88%	93%	86%
χ^2 3 GL = 2,32 - p = 0,50				

técnica la utilizaron cuatro de las cinco instituciones, no existiendo diferencias entre las cuatro series (χ^2 3 GL = 2,32; p = 0,50) (Tabla IV).

Los procedimientos realizados sólo con *gamma probe*, llevados a cabo en dos de las cinco instituciones, mostraron un porcentaje de identificación del 98% (149/152) 95% IC (94,3-99,6), donde tampoco se encontraron diferencias significativas (χ^2 1 GL = 0,34; p = 0,56) (Tabla V).

La técnica combinada fue utilizada por dos centros, con un porcentaje de identificación del 100% (67/67) 95% IC (94,6-1,00) (Tabla VI).

La comparación de la capacidad de identificación entre las diversas técnicas, fue significativamente menor cuando se realizó sólo con azul (χ^2 2 GL = 17,26; p < 0,01) (Tabla VII).

Segunda etapa (identificación)

La serie incluyó 356 casos, donde se identificó el ganglio centinela en el 98,8% (352/356) 95% IC (97,1-99,7).

La detección positiva del ganglio centinela fue del 23,8% (84/352) 95% IC (19,5-28,7).

Tabla V

IDENTIFICACIÓN CON <i>GAMMA PROBE</i> (Primera etapa) 98,0% - 149/152		
Centro	II	V
Casos	52	100
Identificación	98%	98%
χ^2 1 GL = 0,34 - p = 0,56		

Tabla VI

IDENTIFICACIÓN COMBINADA (Primera etapa) 100% - 67/67		
Centro	II	IV
Casos	32	35
Identificación	100%	100%

No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de identificación de cada centro, independientemente de la técnica utilizada (χ^2 4 GL = 8,34; p = 0,07) (Tabla VIII).

Al comparar las diferentes técnicas, independientemente del centro, no encontramos diferencias significativas (χ^2 2 GL = 5,13; p = 0,07) (Tabla IX).

Tabla VII

IDENTIFICACIÓN: DIFERENTES TÉCNICAS (Primera etapa)			
Técnica	Azul	<i>Gamma probe</i>	Combinada
Casos	285	152	67
Identificación	89%	98%	100%
$\chi^2 2$ GL = 17,26 - p < 0,01			

Tabla VIII

IDENTIFICACIÓN POR CENTROS (Segunda etapa) 98,8% - 352/356					
Centro	I	II	III	IV	V
Casos	135	39	73	39	70
Identificación	100%	100%	96,0%	100%	98,5%
$\chi^2 4$ GL = 8,34 - p = 0,07					

Tabla IX

IDENTIFICACIÓN: DIFERENTES TÉCNICAS (Segunda etapa)			
Técnica	Azul	<i>Gamma probe</i>	Combinada
Casos	101	76	179
Identificación	97%	99%	100%
$\chi^2 2$ GL = 5,13 - p = 0,07			

Comparación entre la primera y segunda etapa (identificación)

El porcentaje de identificación ascendió de un 93,4% en la primera etapa a un 98,8% en la segunda etapa. Esta diferencia fue altamente significativa ($\chi^2 1$ GL = 14,89; p = 0,0001).

En los resultados de identificación obtenidos con cada técnica, entre la primera y segunda etapa, se observaron diferencias sólo para los procedimientos realizados con azul ($\chi^2 1$ GL = 5,43; p = 0,01) y no en los realizados con la *gamma probe* ($\chi^2 1$ GL = 0,13; p = 0,72) o la combinación de ambas técnicas ($\chi^2 1$ GL = 0,13; p = 0,72).

El Gráfico 1 muestra la diferencia de identificación entre la primera y segunda etapa, para la técnica realizada con colorantes. Podríamos

atribuir esta diferencia a la mayor duración que debe tener la curva de aprendizaje del método cuando se realiza sólo con azul (Gráfico 1).

Análisis de la sensibilidad y falsos negativos (primera etapa)

La sensibilidad del método, junto con el porcentaje de falsos negativos, son los datos más representativos para el análisis de los resultados de esta técnica. Estos valores pueden obtenerse del análisis de la primera etapa, que son los únicos casos de evaluación, por haberse realizado el vaciamiento axilar. De los 504 casos con vaciamiento axilar de rutina, el ganglio centinela fue positivo en 167 casos, mientras que el vaciamiento axilar identificó a 182 axilas positivas, arrojando una sensibilidad para el método del 91,7%, 95% IC (86,8-95,3) y un porcentaje

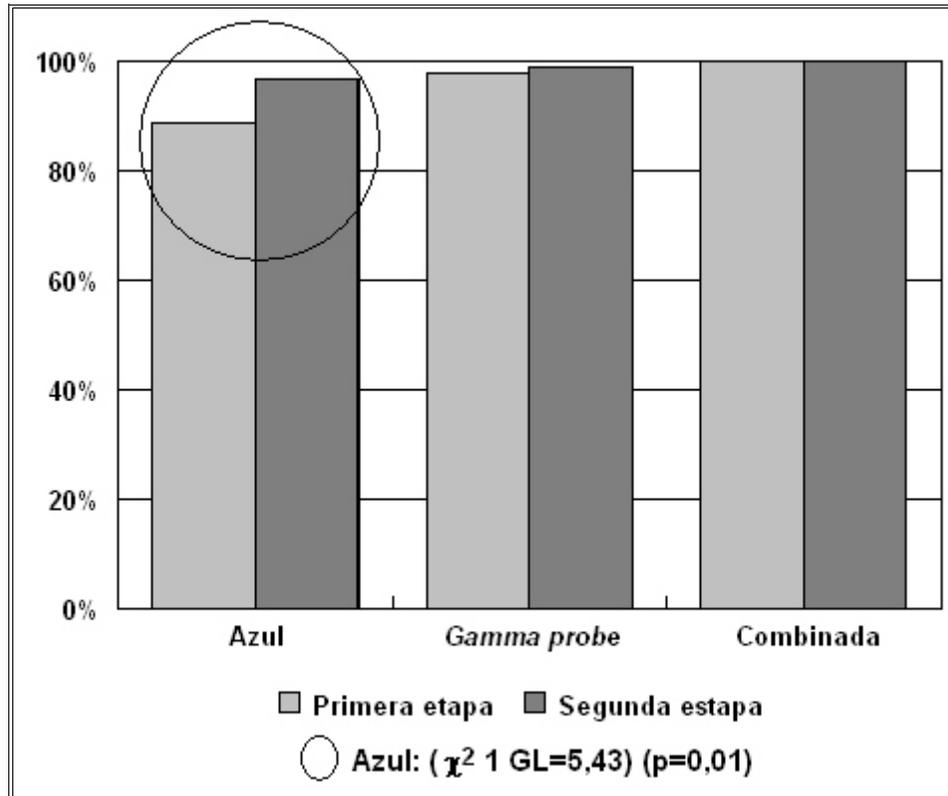


Gráfico 1. Identificación: comparación entre primera y segunda etapa.

de falsos negativos del 8,2% (15/182) 95% IC (4,7-13,2).

Al comparar los porcentajes de sensibilidad de cada uno de los cinco centros no se observaron diferencias significativas (χ^2 4 GL=2,75; $p=0,60$) (Tabla X).

Agrupados los casos de acuerdo a la técnica con la que fueron realizados, observamos que para la sensibilidad no hubo diferencias entre ellas (χ^2 2 GL=0,57; $p=0,75$) (Tabla XI).

Porcentaje total de identificación

Al analizar conjuntamente los 860 casos reunidos entre la primera y segunda etapa, el porcentaje total de identificación del ganglio centinela fue del 95,7% (823/860) 95% IC (94,1-96,9).

La detección positiva del ganglio centinela fue del 30,5% (251/823) 95% IC (27,4-33,8).

Seguimiento de los casos sin vaciamiento axilar

Con un seguimiento de 12 a 45 meses, se registró una recurrencia axilar (0,37%) entre los 268 casos que con ganglio centinela negativo no recibieron vaciamiento axilar.

DISCUSIÓN

La bibliografía sobre cada una de las tres técnicas mencionadas (azul, *gamma probe* y combinada) es muy amplia, pero en general se coincide en que la utilización de la técnica combinada debiera ser de elección.^{8,9} No obstante, existen numerosas series de grupos que utilizan exclusivamente la técnica con azul⁴ o *gamma probe*,³

Tabla X

SENSIBILIDAD POR CENTROS (Primera etapa) 91,7% - 167/182					
Centro	I	II	III	IV	V
Sensibilidad	91,7%	85,8%	94,3%	91,0%	95,4%
χ^2 4 GL = 2,75 - p = 0,60					

Tabla IX

SENSIBILIDAD: DIFERENTES TÉCNICAS (Segunda etapa)			
Técnica	Azul	Gamma probe	Combinada
Sensibilidad	93%	95%	98%
χ^2 2 GL = 0,57 - p = 0,75			

con resultados comparables.

Los resultados de este trabajo con respecto a la identificación del ganglio centinela, la sensibilidad del método y la tasa de falsos negativos, fueron equiparables con los de una revisión realizada por Cody, (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) en la que se incluyen autores como Krag, Giuliano, Veronesi, Albertini y el mismo Cody.¹⁰ Este trabajo, publicado en el año 1999, tiene la particularidad de tratarse de las series iniciales de cada autor (curva de aprendizaje), al igual que en nuestro caso.

Si la utilidad de la biopsia del ganglio centinela es predecir el estado de la axila, para que en el caso de ser negativo exceptuar del vaciamiento axilar a estas pacientes, es imprescindible realizar una curva de aprendizaje protocolizada, donde se demuestre un alto porcentaje de identificación del ganglio centinela, con un bajo porcentaje de falsos negativos.

No hay unanimidad en la extensión de la curva de aprendizaje, porcentajes de identificación y de falsos negativos que deben lograrse. El Consenso de la American Society of Breast Surgeons,¹¹ y el American College of Surgeons Oncology Group,¹² propone un mínimo de 30 pro-

cedimientos seguidos del vaciamiento axilar, con un porcentaje de identificación superior al 85% y una tasa de falsos negativos menor al 5%.

Con respecto a la duración de la curva de aprendizaje, los trabajos oscilan entre los 20 y 150 procedimientos.¹³⁻¹⁵

El promedio de casos incluidos en las curvas de aprendizaje de los cinco centros analizados fue de 100,8 casos con un rango de 72 a 123.

El American College of Surgeons publicó los resultados de una encuesta realizada entre sus miembros,¹⁶ donde un significativo número de cirujanos realiza la técnica del ganglio centinela abandonando el vaciamiento axilar luego de una muy limitada experiencia. El 28% de estos encuestados abandonó el vaciamiento luego de 10 casos o menos. Los autores muestran preocupación ante esta situación, al comparar estos datos con los porcentajes de falsos negativos obtenidos en la etapa inicial de las curvas de aprendizaje.

En una reciente publicación de Cox y col. (2001), se sugiere la importancia no sólo de la curva de aprendizaje, sino también del mantenimiento del entrenamiento para la obtención de

buenos resultados.¹² Para ello, analizan el volumen de casos mensuales realizados por cada cirujano, una vez finalizada la curva de aprendizaje. Demuestran mejores resultados cuando los cirujanos realizan más de seis procedimientos mensuales.

Otro dato importante lo aportan las primeras publicaciones de grupos de pacientes con ganglio centinela negativo, a los que no se les realizó el vaciamiento axilar.^{8,17-20} Estos trabajos suman más de 1.000 casos, en los que se informa una sola recurrencia axilar. Esta es la única forma de evaluar posibles fracasos de la técnica una vez abandonado el vaciamiento axilar.

En esta serie, entre los 268 casos con ganglio centinela negativo a los que no se les realizó el vaciamiento axilar, con un seguimiento de 12 a 45 meses, se registró una recurrencia axilar (0,37%).

CONCLUSIONES

- No hubo diferencias en la identificación del ganglio centinela entre los diferentes centros analizados.
- La comparación de una misma técnica, empleada por diferentes centros, no mostró diferencias.
- Las técnicas que utilizan *gamma probe* mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la identificación del ganglio centinela, en la primera etapa.
- Al comparar la primera con la segunda etapa, los porcentajes de identificación ascendieron del 93,4% al 98,8%, esta diferencia se debió al aumento en la identificación de la técnica con azul. Interpretamos que la curva de aprendizaje de la técnica con colorantes fue más prolongada.
- No encontramos diferencias significativas en la sensibilidad del método entre los centros, las técnicas y comparando los resultados con series internacionales. Lo mismo ocurrió al

analizar la tasa de falsos negativos.

Encontramos características comunes en los cinco centros, como fue el desarrollo ordenado de sus programas de introducción de la técnica del ganglio centinela, conformando equipos de trabajo interdisciplinarios, que se guiaron por las normas de los grupos o instituciones internacionales reconocidas por su trabajo.

Las cinco instituciones completaron su curva de aprendizaje, que incluyó el vaciamiento axilar completo y el análisis de sus resultados.

Creemos que desarrollando todos estos pasos y rigiéndose por criterios estrictos, la técnica del ganglio centinela es un procedimiento seguro, que puede aplicarse en forma rutinaria en la estadificación axilar de las pacientes con cáncer de mama.

REFERENCIAS

1. Krag D, Weaver D, Alex J, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2:335-340.
2. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391-401.
3. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 368-373.
4. Nos C, Fréneaux P, Guilbert S, et al. Sentinel lymph node detection for breast cancer: Which patients are best suited for the patent blue dye only method of identification? *Ann Surg Oncol* 2001; 8:438-443.
5. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276:1818-1822.
6. Mc Carter M, Yeung H, Yeh S, et al. Localization of the sentinel node in breast cancer: Identical results with same-day and day-before isotope injection. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:682-686.
7. Bauer TW, Spitz FR, Callans LS, et al. Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:169-176.
8. Cox C, Bass S, Reintgen D. Techniques for lymphatic

- mapping in breast carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1999; 8:447-468.
9. Cody HS, Fey J, Akhurst T, et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: Univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:13-19.
 10. Cody HS 3rd. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Oncology* (Huntingt). 1999; 13:25-34.
 11. The American Society of Breast Surgeons: Revised Consensus Statement on guidelines for performance of sentinel lymphadenectomy for breast cancer. News Release, August 25, 2000.
 12. Cox C, Salud C, Cantor A, et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 593-600.
 13. McMasters 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. Orr RK, Hoehn JL, Col NF. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer: practical considerations. *Arch Surg* 1999; 134:764-767.
 15. Tanis PJ, Nieweg OE, Hart AA, Kroon BB. The illusion of the learning phase for lymphatic mapping. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:142-147.
 16. Lucci A, Kelemen P, Miller C, et al. National practice patterns of sentinel lymph dissection for breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2001; 192:453-458.
 17. Giuliano A, Haigh P, Brennan M, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2553-2559.
 18. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37:454-458.
 19. Svhrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, et al. Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2001; 77:165-170.
 20. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 2001; 88:1639-1643.

DEBATE

Dr. Casanello: Pertenezco al Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata, es mi primera participación en la reunión y quería felicitar

al autor por el trabajo y hacer alguna pregunta. Usted en su primer diapositiva nombró la experiencia de Krag que fue un estudio multicéntrico de Estados Unidos donde se incluyeron más de 400 pacientes. Krag en ese trabajo mencionó que el ganglio centinela en el 11% de los casos no está en el nivel 1 de la axila y que en el 6-7% de los casos no estaba en la axila, o sea no estaba en el nivel 2, ni en el nivel 3, ni en el nivel 1; sino que fue localizado en la mamaria interna, ganglios intramamarios, tiroides, etc. Ya que ustedes tienen un estudio muy numeroso, quería saber si usted ha estudiado un poco la localización del ganglio centinela fuera del nivel 1 que es donde habitualmente se lo busca.

Dr. Barbera: Este trabajo se limitó exclusivamente al análisis de los ganglios, al mapeo linfático en la axila. El mapeo linfático previo con gamma cámara no fue realizado por todos los autores. Pero algunos de ellos han identificado ganglios en otra parte que no sea la axila. Con respecto a la axila yo creo que no tiene importancia el nivel, dado que si la detección es en la axila cualquiera sea el nivel se lo puede encontrar. Pero, en forma personal, nosotros no utilizamos el mapeo linfático con gamma cámara, así que no puedo conocer si fueron hacia otras cadenas regionales.

Dr. Müller Perrier: Me adhiero también a las felicitaciones, muy buen trabajo. Hay un tema que me parece que es fundamental, que es la fórmula utilizada para determinar los falsos negativos. Yo quisiera preguntar si las fórmulas utilizadas por todos los centros coincidieron, sobre todo en el denominador. ¿Cuál fue el denominador en la fórmula utilizada, el total de las axilas o el total de las axilas positivas?

Dr. Barbera: Cuando hablamos de sensibilidad y falsos negativos, encontramos que de los 504 casos el ganglio centinela había sido positivo en 167 casos. Las axilas fueron positivas en 182 casos. Esa fue la diferencia que recogimos;

no de la cantidad de ganglios centinela tratados sino los ganglios centinela positivos con axilas positivas.

Dr. Loza: Yo quiero felicitar al Dr. Barbera. Cuando yo escuché este trabajo hace unos meses atrás, lo estimulé para que presentara esto que me pareció muy interesante ante la Sociedad de Mastología y sigo pensando que es realmente de mucha importancia. Es cierto también, que después que el Dr. Barbera concluyó su trabajo, hubo presentaciones de otros grupos importantes del país que dieron sus informes con resultados más o menos semejantes. El Dr. Ignacio Mc Lean presentó en la Academia su experiencia. En el reciente Congreso Argentino de Cirugía, el Dr. Montesinos también presentó una importante cantidad de casos con resultados semejantes. Es decir, que en el país está pasando lo que pasó en todo el mundo, este procedimiento cada vez tiene más adeptos. Así que reitero mis felicitaciones al Dr. Barbera y espero que sea considerado miembro titular de nuestra Sociedad.

Dr. Barbera: Gracias Dr. Loza. Es verdad, me adhiero a lo de los trabajos, y el del último Congreso de la Asociación Argentina de Cirugía, que fue el relato oficial, fue un relato excelente.

Dr. Ferreira: Yo también quiero adherirme a la felicitación del trabajo, sobre todo cómo ha sido encarado. Me parece sumamente interesante y seguramente luego que lo leamos de nuevo en la revista, vamos a sacar conclusiones sumamente interesantes. Yo quería hacer un comentario con respecto al tema. Nosotros todavía estamos en la curva de aprendizaje; en este momento en la 1ª Cátedra de Ginecología de Córdoba tenemos ya más de 100 casos. Pero en nuestra humilde experiencia, les quiero comunicar que nosotros continuamos con el método combinado y justamente los análisis más importantes los hacemos de los 80 casos sobre método combinado. ¿Por qué?, porque a pesar de que noso-

tros utilizamos la técnica con el azul similar a la que utilizaba Cox (porque nosotros estuvimos en Tampa aprendiéndola), tenemos un porcentaje que va entre un 15% y un 20% de ganglios centinelas que no son teñidos con el azul; estamos hablando incluso en la axila. No sólo la problemática de que puede estar en un lugar extra axilar, sino de que a veces no se tiñen a pesar de ser centinelas, es decir, de responder al *gamma probe*. Entonces, me llama un poco la atención los últimos resultados de la segunda etapa con azul, que se haya elevado tanto el nivel de identificación. Nosotros también hemos encontrado en los 80 casos que tenemos bien estudiados con método combinado, de que en un porcentaje aproximadamente de un 40% son 2 ganglios; o sea, es más de 1 ganglio y no siempre los 2 ganglios están teñidos con el azul y también no siempre los 2 ganglios están muy cerca uno de otro. Tenemos más de 30 casos de uno solo y el resto pueden ser 3; y 1 ó 2 casos de 4 casos de ganglios centinela. Entonces, me parece que por lo menos en nuestra experiencia vamos a continuar todavía con la técnica combinada, si bien creemos que comparando, el *gamma probe* es muy superior al azul sólo.

Dr. Barbera: Lo de la técnica combinada, si bien no es tampoco la que usamos nosotros, es la técnica que adhieren casi todos. Como una anécdota, hace exactamente un mes se me rompió el equipo de *gamma probe* en el quirófano. Así que pedimos *patent blue* que era lo que habíamos intentado hacer antes, pero nos había decepcionado. *Patent blue* no había, así que inyectamos azul de metileno pensando que íbamos a hacer el vaciamiento axilar, y lo encontramos muy fácil. Desde esa vez hasta ahora estamos utilizando el *patent blue* porque el equipo hay que enviarlo a Estados Unidos para repararlo. La verdad es que estoy sorprendido con la facilidad que lo estamos encontrando, con una técnica que cuando habíamos empezado en el año 1997 me decepcionó. Yo creo que debe tener muchísimo que ver la curva de aprendizaje.

Dr. Xynos: Trabajo en el Hospital Privado de Mar del Plata. Quiero felicitar al autor porque en realidad es un trabajo muy interesante que nos ayuda a todos. Lo que quería mencionar es que la curva de aprendizaje es muy variable, como se ve en los números que se dan: 15, 20. Nosotros somos lentos, debemos llevar 220 casos hechos, más o menos, y en los primeros 60 andábamos en el 60%; después fuimos mejorando al 80%. En los últimos 60 casos hemos llegado al 96% usando el *isosulfan blue*, porque es lo único que tenemos. Reconocemos las posibilidades de la *gamma probe* pero la verdad es que no está a nuestro alcance. Por lo tanto, creo que las curvas de aprendizaje son variables y que como todas las cosas en medicina, esto que parece una técnica muy sencilla tiene mucho que ver la experiencia. Estos 220 casos los hemos hecho entre los dos, y la realidad es que hemos ido mejorando al punto que, como le acabo de decir, usamos solamente eso.

Dr. Bernabó: Nuevamente, también felicitar por el trabajo. Simplemente queríamos hacer un aporte. Nosotros también en el Hospital Británico tenemos 200 casos hechos, solamente lo hacemos con azul patente; y un comentario, nuestra tasa de falsos negativos es del 8%. Nuestra curva de aprendizaje ha sido más larga, porque somos varios en el Servicio que desarrollamos esta técnica. Justamente considerábamos que esa tasa de falsos negativos del 8% no nos permite tomar todavía una actitud de no hacer vaciamiento axilar. Eso me llama un poquito la atención porque me pareció ver una de las diapositivas en que más o menos con una cifra similar, se toma conducta con la axila.

Dr. Barbera: No, no es exacto lo que dijo el Doctor.

Dr. Borghi: Quería hacer un comentario con respecto a la inquietud del colega de Mar del Plata, en relación a la ubicación de los ganglios en los distintos niveles. Creo que tiene que ver

también con la curva de aprendizaje. En la estadística de Giuliano, que es muy importante, él encuentra los ganglios centinelas en el segundo nivel en un 23%. En una estadística personal con más de 100 operadas exclusivamente con *gamma probe*, yo lo encuentro en el 19%. Eso tiene que ver porque a veces el *gamma probe* debe introducirse más de 7 cm dentro de la axila para encontrar el ganglio; lo cual me imagino que esto, trasladado al azul, justifica por qué son los errores que se encuentran en esas circunstancias. Además, están las dificultades que pueden tener los que recién empiezan a entrenarse con este método para encontrar ganglios a alturas, que son a veces más complicadas. Si bien uno se va dando cuenta en la medida que junta experiencia que el ganglio está siempre en el mismo sitio, hay veces que no es así.

Dr. Ítala: No soy yo el que le va a contestar, pero le haría la pregunta al Dr. Gori para que toda la audiencia conozca dónde es su experiencia personal y cuántos cirujanos actúan en el grupo suyo.

Dr. Borghi: Mi experiencia la realizo fundamentalmente en el Instituto Quirúrgico del Callao donde estoy a cargo del Departamento de Patología Mamaria. La experiencia es únicamente personal mía, trabajo yo solo. Trabajo habitualmente con la misma gente que son mis compañeros del Hospital de Clínicas, pero los más de 100 casos míos, son personales. No utilizo el azul; creo que depende de la calidad del equipo que uno usa. Si el equipo es bueno y tiene buena capacidad para colimar, tiene buena ganancia, se pueden modificar los niveles de sensibilidad, creo que uno puede encontrar los ganglios en casi todas las circunstancias sin tener que recurrir al azul. La prueba está en que cuando el ganglio fue identificado mediante la linfocentellografía, que utilizamos absolutamente de rutina, porque no concebimos que se haga ganglio centinela sin linfocentellografía, es lo único que permite saber si el ganglio está afuera de la axila.

Dr. Barbera: Con respecto al mapeo linfático, también es un tema del cual en la bibliografía existen muchísimos trabajos donde no realizan mapeo linfático. Yo creo que el concepto está en qué se hace si el ganglio linfático está en otro lugar, por ejemplo mamaria interna. Si el protocolo es analizar el ganglio de la mamaria interna me parece perfecto. Pero por ejemplo, en nuestro caso donde no tratamos la mamaria interna, entonces no nos pareció que sea tan importante el mapeo linfático preoperatorio.

Dra. Noblía: Me adhiero a las felicitaciones, me pareció un trabajo excelente. Yo quería solamente comentar que en el Instituto Roffo donde trabajo y donde estamos desarrollando la técnica, siempre hacemos linfografía radioisotópica. Hemos visto un porcentaje de identificación de ganglios extra axilares en un 15% de las pacientes que migran a mamaria interna. A nosotros nos parece importante hacer la linfografía radioisotópica porque creemos que el futuro va a ser también investigar la cadena mamaria interna. Cosa que en este momento en el Instituto lo estamos haciendo. No podemos hablar de estadística porque recién exploramos 5 mamas internas, así que realmente son muy pocas pacientes, no podemos hablar de experiencia. Pero creemos que en el futuro todos vamos a tener que explorar la cadena mamaria interna por la nueva clasificación también del TNM que se va a implementar a partir del año que viene.

Dra. Oliva: Desde el punto de vista de las imágenes me parece importante, digamos que hay un 10% de subestadificación descrita en la literatura, si no estoy desactualizada, en cuanto al porcentaje de metástasis en cadena mamaria interna, que son metástasis que no van a la cadena ganglionar axilar, que es lo habitual. Es importante conocer este porcentaje y saber identificarlo, porque estamos subestadificando pacientes y sometiendo a tratamientos insuficientes. Por eso, aparte del ganglio centinela, me parece muy importante lo que aportó la Dra. Noblía de

conocer cuántos ganglios centinela realmente están en la cadena mamaria interna y estudiarlos en un futuro. Porque desde el punto de vista de las imágenes, salvo con tomografía computarizada, no hay algún método para identificarlos. Nosotros hemos trabajado bastante en querer encontrar ganglios agrandados en la cadena mamaria interna y es imposible. Así que creo que con este sistema de trabajo vamos a poder elevar la cura de las pacientes, identificando la subestadificación.

Dr. Barbera: Lo que es probable es que el mapeo linfático puede derivar a la cadena mamaria interna, pero no es el 10% de eso, pero que la mamaria interna va a ser positiva. Primero, es bastante raro que sea la mamaria interna positiva con la axila negativa; así que el porcentaje que quedaría exclusivamente para las pacientes con mamaria interna positiva no pasa del 3% al 4%. Este sería el porcentaje que se beneficiaría. De todos modos, estoy de acuerdo que seguramente si esto verdaderamente va a cambiar el pronóstico de las pacientes, deberá entrenarse con la técnica. Pero por ahora nosotros no la realizamos.

Dra. Oliva: Si no fue analizada la cadena mamaria interna desde el punto de vista anatómico, ¿cómo está tan seguro del porcentaje de subestadificación?

Dr. Barbera: No lo digo por nuestra experiencia. Este es un trabajo que hizo Veronesi hace ya mucho años, donde analizó la cadena mamaria interna en todas las pacientes. Fue un protocolo donde hizo la extirpación de la cadena mamaria interna y ahí analizó en todos los casos y el porcentaje, que es el que yo conozco, fue el de ese estudio.

Dr. Ítala: Me voy a permitir hacer un comentario final. Lo felicito Dr. Barbera y les quiero contar a los que no saben que cuando se presentó este trabajo, con el que él optó para Miembro

Titular, le hicimos corregir justamente el nombre. Porque era un análisis de varios centros, que algunos los conocemos aunque no estén identificados. Se identificaron, por supuesto, en la presentación de 860 casos. Yo creo que ha hecho un buen análisis; se han discutido los distintos puntos de los centros que tienen experiencia. Los que hablaron evidentemente son gente que tiene experiencia en muchos casos. Yo creo que este es un ejemplo para lo que quiere hacer la Sociedad, que ya inició el año pasado. En una revista, el Dr. Loza transmitió a ustedes lo que la Sociedad quería; es decir, nos vamos juntando. Nuestra experiencia es muy pequeña, por eso no podemos hablar todavía bajo ningún punto de vista. Lo hemos iniciado hace muy poco y no podemos hablar todavía. Pero ya hay gente que

puede hablar porque tiene más de 100 casos y presentaciones importantes; ya han sido escuchadas en la Sociedad. Entonces, invitamos a todos los grupos que tengan el número de casos de aprendizaje ya determinado, y que tengan algunos resultados, a que presenten en la Sociedad esos resultados; e invitamos a los que quieran aprender de los centros más entrenados, que puedan presentarse en los centros entrenados, que es un poco la traducción del documento que leyó el Dr. Loza. Quedan todos invitados y de alguna forma la Sociedad no va a hacer una auditoría, pero va a ser la que rija en forma central a todos esos centros a los cuales se van a ir sumando los que después ingresemos en ellos de acuerdo al número de casos. Muchas gracias Dr. Barbera.