

IDENTIFICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA REPORTE DE LA EVOLUCIÓN DE NUESTRA EXPERIENCIA

Dres. Jorge R. Castro,* Guillermo M. Pérez,* Carlos T. Vallejo,** Rafael R. Scuteri,****
 Mariela del C. Kugler,*** Liliana I. Ríos,***** Héctor R. Pianciola,***
 Gustavo E. Córdoba,***** Patricia M. Cabaleiro *****

Leído el 28 de julio de 2005

RESUMEN

Se presenta la evolución de la experiencia desarrollada por los autores en la identificación del ganglio centinela (GC). Los profesionales están integrando cuatro instituciones que desarrollan su actividad en el ámbito extrahospitalario.

La experiencia se desarrolló en tres etapas. En la primera, sólo se identificó el GC con colorantes vitales, siguiendo con la linfadenectomía (LA) sin tener en consideración el resultado del ganglio. Los criterios de exclusión de pacientes fueron los estándar en todos los grupos de trabajo, pero acá se eliminó también a pacientes con tumores muy cercanos a la axila o con cicatrices de la biopsia previa en la misma zona. En el primer caso porque el colorante difundía tiñendo los planos y dificultando la disección y en el segundo caso por la escasa difusión del colorante, que se quedaba retenido en la cavidad residual.

Se incluyeron 88 pacientes. El GC se identificó en 79 casos (89,7%), siendo negativo en 72 casos. En este período se obtuvo una sensibilidad baja, pero una alta especificidad (98%) y un 9% de falsos negativos. No se realizó ninguna biopsia del ganglio centinela (BGC) sin LA.

En un segundo período se comenzó a desarrollar la linfografía radioisotópica el día anterior y luego el *patent blue* en el quirófano. Este período comprendió 54 mujeres, con una identificación del GC en 53 casos (98,1%), los falsos negativos disminuyeron al 6%.

En este grupo, 16 pacientes (29,6%) recibieron BGC sin LA.

En la etapa final se utilizó la BGC como el primer método quirúrgico en mujeres con cáncer temprano de la mama, mediante la utilización de linfografía previa y *gamma probe* combinado con colorantes. Comprende 41 casos con una identificación del 100% de los GC. La BGC resultó negativa en 32 pacientes a las que no se las sometió a LA. Hubo un falso negativo (3,1%).

Los autores concluyen que la BGC es un método eficiente y de elección para estafidificar la axila en pacientes afectadas de cáncer de mama en etapas tempranas. Debe efectuarse una selección de pacientes adecuada, no transformar la BGC en *sampling* y no descuidar la vigencia de la LA.

* Cirujanos - CIEM.
 ** Oncólogo - UOC.
 *** Ginecólogos - CIEM.
 **** Patólogos - CPHP.
 ***** Medicos nucleares - FMRNyN.

La conducta no difirió mayormente con las conclusiones del Consenso 2004.
No hubo ningún caso de investigación de cadena mamaria interna.

PALABRAS CLAVE: CÁNCER DE MAMA - GANGLIO CENTINELA
Rev Arg Mastol 2005; 24(84): 208-221

SUMMARY

It is presented the development of the experience by the authors in the identification of the sentinel lymph node (SLN). The professionals integrated four institutions that develop their activity in the extrahospitable scope.

The experience was developed in three stages. In the first one SLN was only identified with vital dye, following with lymphadenectomy (LA) without having in consideration the result of the ganglion. The criteria of exclusion of patients were almost standard in all the work groups, but in this case it was also eliminated patients with tumors close to the armpit or with scars of a previous biopsy in the same area. In the first case, the dye spread dyeing the planes and making difficult the dissect, and in the second case because of the little diffusion of the dye that remained retained in the residual cavity.

Eighty-eight (88) patients were included. The sentinel node (SN) was identified in 79 cases (89.7%), being negative in 72 cases. In this period, a low sensitivity was obtained, but with a high specificity (98%) and 9% of false negatives. No sentinel lymph node biopsy (SLNB) was made without LA.

In a second period the lymphoscintigraphy took place the day before the surgery, whereas the patent blue in the operating room. This period included 54 women, with an identification of the SLN in 53 cases (98.1%), the false negatives diminished to 6%. In this group, 16 patients (29.6%) received SLNB without LA.

In the final stage the SLNB was used as the first surgical method in women with early breast cancer by means of the use of previous lymphoscintigraphy and gamma probe combined with dye. It includes 41 cases with an identification of the 100% of the SN. The SLNB turn out to be negative in 32 patients, whom were not put under the LA. There was a false negative (3.1%).

The authors conclude that the SLNB is an efficient method and of election to state the armpit in patients with breast cancer in early stages. A selection of patients must take place adapted, not transforming the SLNB into "sampling" and without neglecting the use of LA.

The conduct did not differ mainly with the conclusions of the 2004 Consensus.
There was no investigation in internal mammary chain.

KEY WORDS: BREAST CANCER - SENTINEL LYMPH NODE

INTRODUCCIÓN

El manejo quirúrgico del cáncer de mama primario ha experimentado una evolución significativa en el último cuarto del siglo XX, como resultado de los cambios en el conocimiento

biológico y en la presentación clínica de la enfermedad. Durante la década pasada, el mayor énfasis de la investigación en el campo quirúrgico se focalizó en intentos de reducir la extensión de la disección axilar mediante la implementación y evaluación clínica del mapeo linfá-

tico y la denominada biopsia del ganglio centinela (BGC). Esta modificación en la conducta quirúrgica fue menos resistida que la cirugía conservadora.^{14,15,18}

Aunque el concepto de ganglio centinela no es nuevo en el terreno de la cirugía oncológica, su aplicabilidad en el cáncer de mama fue inicialmente demostrada en 1993 por Krag, et al.¹ Actualmente, cirujanos experimentados en realizar este procedimiento ofrecen a sus pacientes BGC con o sin disección axilar completa ulterior, y lineamientos clínicos enunciados por grupos de reconocida autoridad científica han incluido a la BGC sola como un método aceptable para estadificar la axila en situaciones clínicas apropiadas.²

Un cúmulo de investigaciones sólidas sustentan el concepto de que el ganglio centinela (GC) es el primer ganglio axilar que recibe el drenaje linfático del cáncer de mama primario y, en consecuencia, el ganglio con mayor posibilidad de albergar eventuales células metastásicas.³⁻⁵ Como contrapartida, la condición de que un GC libre de invasión metastásica (negativo) predice la ausencia de células tumorales en los restantes ganglios axilares, ha sido documentada por técnicas de inmunohistoquímica de alta sensibilidad.⁶ En consecuencia, resulta válida la hipótesis de que la BGC permitiría alcanzar información precisa sobre el estatus axilar, con menor agresión y morbilidad mínima, descartando secuelas y contribuyendo a la preservación funcional.

Luego de un debate importante, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en reconocer la superioridad de combinar un colorante vital con un coloide radioactivo para alcanzar una mayor eficacia del procedimiento. Habiendo comenzado nuestros procedimientos con el empleo del primero, para adoptar luego la técnica combinada mencionada, deseamos presentar en este reporte la evolución y resultados de nuestra experiencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Todas las pacientes incluidas en el estudio fueron tratadas por profesionales del Centro Integral de Estudios de la Mama (CIEM), dependiente de Clínica Pasteur, el Centro Privado de Patología General, Citopatología e Inmunohistoquímica, y la Unidad Oncológica del Neuquén, todas instituciones ubicadas en la Ciudad del Neuquén.

A los fines de describir nuestra experiencia (en concordancia con la evolución mencionada en la metodología empleada), corresponde reconocer tres etapas: **a)** un primer período comprendido entre junio de 2001 y agosto de 2003, en el que empleamos únicamente un colorante vital; **b)** un segundo período, entre septiembre de 2003 y septiembre de 2004, en el que se empleó una técnica asociando al colorante vital un coloide radioactivo; y **c)** el método combinado completo con el uso de *gamma probe*.

En el período inicial fueron intervenidas quirúrgicamente 188 pacientes consecutivas con diagnóstico histológicamente confirmado de carcinoma mamario, 47% de ellas con enfermedad detectada en etapa subclínica mediante biopsia radioquirúrgica. Pacientes que presentaban evidencia clínica de compromiso ganglionar axilar fueron inelegibles para una BGC, al igual que aquellas en las que existía indicación de una mastectomía radical modificada (por ejemplo, tumores mayores de 4 cm, enfermedad multifocal o antecedente de biopsia por escisión amplia) o dicho procedimiento hubiera sido consensuado con la paciente por rehusar una cirugía conservadora. También fueron excluidas pacientes embarazadas y aquellas que al momento de tener que efectuarse la BGC presentaban una complicación local de un abordaje previo (por ejemplo, hematoma) o eran portadoras de una lesión primaria ubicada en la prolongación axilar de la mama. Estos dos últimos criterios de exclusión obedecen a que en nuestras experiencias

iniciales procedíamos a la inyección del colorante vital (*patent blue*) y luego de la identificación del GC continuábamos con una disección axilar estándar que hallábamos dificultosa por la presencia del colorante en los planos de la axila, en tanto en los casos en los que la lesión había dejado una cicatriz en la prolongación axilar observamos inadecuada difusión del colorante al ganglio centinela. En esta etapa la identificación del GC fue efectuada mediante la inyección peritumoral o pericicatrizal de 5 a 7 cm³ de una solución de azul patente al 1% en solución salina normal (Azul Patente 5, Laboratorios Anedra), seguida de un suave masaje local en el área inyectada durante 5 a 10 minutos, luego de los cuales comenzábamos la disección. En todos los casos el procedimiento se completó con una disección ganglionar axilar estándar.

En el segundo período fueron intervenidas 106 pacientes consecutivas con diagnóstico histológicamente confirmado de carcinoma de mama. En esta etapa con la incorporación de especialistas en medicina nuclear de la Fundación Médica de Río Negro y Neuquén, iniciamos el empleo adicional del mapeo linfático por medio de linfografía radioisotópica con Tc-99m vehiculado por coloide bovino, efectuándose la inyección de 1 mCi en forma periareolar subdérmica el día previo a la cirugía, procediéndose luego a la inyección del colorante vital como fuera previamente descripto. Finalmente incorporamos en esta última etapa el uso del *gamma probe* Nuclearlab DGC II, utilizando el método combinado.

RESULTADOS

En el primer período de nuestra experiencia se realizó la disección axilar según la técnica habitual hasta observar el conducto linfático teñido (o el ganglio directamente), coloreado de azul. Éste se extirpaba por separado y se continuaba la linfadenectomía enviando el material en forma diferida. A los pocos meses los patólogos comenzaron con la evaluación mediante las distintas improntas, pero los resultados informados no eran considerados al tiempo de determinar la conducta subsiguiente. No realizamos en esta etapa ningún procedimiento que se limitara exclusivamente a BGC. En la primera serie se investigó el GC en 88/188 pacientes intervenidas (46,8%). De ellas, 69% eran portadoras de lesiones T1, y 31% de lesiones T2. A su vez 78 pacientes fueron clasificadas como estadio I, en tanto 10 pacientes tenían enfermedad en estadio II. El GC fue identificado en 79 de las 88 pacientes (89,7%). La correlación entre el resultado anatomopatológico del GC y el resto de los ganglios axilares se observa en la Tabla I.

En esta primera etapa de aprendizaje, la sensibilidad del método fue baja, 54%; pero la especificidad fue alta, 98%. Como se aprecia, a los efectos de estadificar la axila, el GC resultó un falso negativo en 7 pacientes lo que significa un 9%, cifra elevada en nuestros deseos. Cuando el GC fue positivo, no hubo discordancia importante con el resto de los ganglios axilares, en tanto en una paciente resultó el único ganglio comprometido. Hubo una paciente con carcinoma

Tabla I

CORRELACIÓN ENTRE EL RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA Y EL RESTO DE LOS GANGLIOS AXILARES (n = 79)			
Ganglio centinela		Disección axilar positiva	Disección axilar negativa
GC (+)	7 (9%)	6 (7,5%)	1 (1,2%)
GC (-)	72 (91%)	7 (9,0%)	65 (82,0%)

bilateral en la que se halló el GC de cada axila negativo.

En el segundo período (09/2003 al 09/2004) fueron intervenidas 106 mujeres con diagnóstico histológicamente confirmado de cáncer de mama. De ellas, 52 pacientes no fueron aceptadas para la técnica de BGC, 25 casos por presentar lesiones no invasoras y los restantes por contraindicaciones adicionales. En esta serie no se excluyeron aquellas que presentaban tumores muy periféricos, cercanos a la axila.

Se procedió a una BGC en 54 casos identificándose el mismo en 53 pacientes (98,1%) y fue el único tratamiento axilar realizado en 16 pacientes (29,6%) las cuales fueron muy seleccionadas por su tipo histológico, tamaño tumoral, textura física. Obviamente la biopsia intraoperatoria del GC fue negativa. El rango de edad en este grupo se ubicó entre 34 y 62 años, con una media de 46 años y el tiempo de seguimiento varía de 8 a 16 meses.

Las variantes histológicas de las pacientes incluidas, se observan en la Tabla II.

En estas pacientes especialmente seleccionadas tratamos de obtener toda la información histológica de relevancia pronóstica del tumor (grado histológico y nuclear, índice de proliferación, invasión vascular o linfática, invasión perineural, estatus de los receptores hormonales, c-erb-2, necrosis, etc.) ya que todas habían sido sometidas a biopsia previa (por punción o escisión). En el caso de las lesiones in situ se había programado una mastectomía y se buscaba iden-

Tabla II

HISTOLOGÍA (n = 16)	
BGC (-) sin disección axilar posterior	
Carcinoma de Paget con CDIS	2
Ductal infiltrante pT1a	4
Ductal infiltrante pT1b	2
Ductal infiltrante pT1c	2
Lobulillar infiltrante pT1a	1
Ductolobulillar infiltrante pT1c	1
CDIS multicéntrico	2
CDIS > 3 cm GN3	1
Carcinoma secretor	1

tificar el estatus de la axila por si existía invasión en algún punto. Igual situación se presentó en un carcinoma ductal in situ de considerable tamaño que tenía márgenes comprometidos en la tumorectomía. Diferente fue el caso del carcinoma secretor,²⁹ en el que algunos autores creen no necesaria la evaluación axilar, pero nos decidimos por la BGC. En las 38 pacientes restantes en las que se continuó con la disección axilar estándar la correlación del GC con el vaciamiento se muestra en la Tabla III.

En esta segunda serie se pudo apreciar un descenso importante de los resultados falsos negativos, de 9% a 6%, siendo exacto en los GC+, donde era el único comprometido en esta serie en 3 pacientes. A partir de este momento comenzamos a investigar el GC y de acuerdo a su resultado en las distintas improntas, evitar la posterior disección axilar cuando era negativo. Llevamos realizados en esta etapa 41 procedimientos de BGC con método combinado.

Tabla III

CORRELACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA CON EL VACIAMIENTO AXILAR (n = 38)			
Ganglio centinela		Disección axilar positiva	Disección axilar negativa
GC (+)	6 (16%)	3 (9%)	3 (9%)
GC (-)	32 (84%)	2 (6%)	30 (76%)

Tabla IV

IDENTIFICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA (n = 41)		
Ganglio centinela	Disección axilar positiva	Disección axilar negativa
GC (+) 9 (21,9%)	4	5
GC (-) 32 (78,0%)		

La identificación de ganglio se concretó en todas las pacientes (100%), en un caso también hubo un carcinoma bilateral. Los resultados se observan en la Tabla IV.

Hubo en esta serie un falso positivo, o sea 1/9 (11,1%), diagnosticado en la biopsia diferida, hallándose entonces que el GC+ fue el único en 4 casos, y en los otros casos positivos se hallaron entre 1 y 6 ganglios más que estaban comprometidos.

También tuvimos un falso negativo, 1/32 (3,1%) completándose la disección axilar en un segundo tiempo, donde se hallaron 3 ganglios más con compromiso. Esta paciente presentaba un carcinoma lobulillar infiltrante de 8 mm, T1b, del cuadrante inferior interno (CII) de mama derecha GN2, RE(+), RP(+), Erb-2(-), posmenopáusica.

Si sumáramos todos los casos en que la BGC no fue continuada con LA, entre la segunda y última etapa, son 48 mujeres, habiendo un solo falso negativo, el porcentual del mismo es 2%.

Tratamos siempre de reseca el/los GC identificados haciendo una extracción muy pequeña, para que no se arrastren ganglios vecinos, pero con suficiente tejido adiposo para que el patólogo pueda manejar el material.

No hemos realizado ninguna investigación de GC en cadena mamaria interna.

DISCUSIÓN

Han transcurrido ya más de 10 años desde que el mapeo linfático y la BGC fueron empleados por primera vez en pacientes con cáncer de mama.^{1,4} Desde entonces, más de 1.500 estudios han sido reportados en la literatura médica referidos a tales procedimientos y grandes ensayos prospectivos se encuentran en marcha, cuyos resultados no estarán disponibles hasta dentro de varios años. Pese a ello, grupos científicos de referencia como el National Comprehensive Cancer Network en los Estados Unidos y la Saint Gallen International Consensus Conference en Europa, han establecido en sus lineamientos de conductas terapéuticas sugeridas que la BGC es una alternativa aceptable a la disección rutinaria de los niveles axilares I y II, en pacientes con cáncer de mama temprano sin evidencia clínica de compromiso ganglionar. Estos conceptos desarrollados por Giuliano, Krag, Veronesi, Cox,^{4,26-28,30,31} fueron rápidamente asimilados en nuestro medio, y los primeros reportes de Loza y col.,^{17,19-21} Noblía y col.,¹⁶ estimularon la creciente incorporación del método por parte de diferentes grupos, entre los que nos incluimos.

Casi unánimemente los reportes coinciden en la baja morbilidad del procedimiento, que algunos han llegado a considerar insignificante. Ronkä y col.³⁶ publicaron una evaluación de 83 pacientes comparando la morbilidad entre BGC y LA a las 2 semanas, 3, 6 y 12 meses; utilizando el examen clínico y la autoevaluación de las pa-

cientes, encontraron una obvia diferencia significativa en la morbilidad de la funcionalidad del hombro, la sensibilidad y el riesgo de linfedema, concluyendo al año de operadas que la morbilidad de la BGC es insignificante. Existen controversias respecto del valor de las micrometástasis ganglionares detectadas en la biopsia diferida, sobre todo en aquellas detectadas por medio de inmunohistoquímica (citoqueratina). Algunos tienden a completar la disección,³⁷ mientras otro grupo en concordancia con sus oncólogos, optan por tratamientos sistémicos. Hay protocolos iniciados en este tema aún cuando la BGC haya sido positiva.³²⁻³⁵ Nos hemos encontrado con micrometástasis en la biopsia diferida con hematoxilina-eosina en dos ocasiones; como había más ganglios en el material remitido que eran negativos y las pacientes por su edad iban a recibir tratamiento sistémico adyuvante, no actuamos más sobre la axila. En un caso que resultó falso negativo con método combinado, completamos la disección axilar a los pocos días. Nuestros patólogos efectúan la valoración de citoqueratina, pero sus resultados no son considerados al tiempo de decidir conductas ulteriores, sólo estamos reuniendo la información con fines de investigación.

Cabe notar, sin embargo, que a pesar de la rápida y creciente integración del mapeo linfático y de la BGC dentro de las estrategias estándar de diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, quedan aún áreas de controversia relativas a su utilización ante circunstancias definidas. Así, por ejemplo, la axila clínicamente positiva (ganglios axilares palpables) ha sido generalmente considerada una contraindicación absoluta para la BGC. Actualmente, cuando hay metástasis ganglionares axilares documentadas mediante una biopsia por aspiración con aguja fina, el consenso es realizar una disección de los niveles I y II. Pese a ello algunos cirujanos parecieran dispuestos a realizar una BGC junto con la exéresis de los ganglios palpables en pacientes con axila clínicamente positiva sin confirmación de

las metástasis por punción. La razón de esto es la notoria inexactitud de la valoración clínica de la axila⁷ y el hecho de que muchas veces una adenomegalia palpable representa sólo una reacción fisiológica a la biopsia mamaria. Aun cuando todavía no hay datos publicados que avalen este enfoque, el procedimiento pareciera ser teóricamente seguro.

Otro motivo de controversia era el sitio de la inyección del trazador, inclusive dependiendo de su técnica se pueden no identificar GC en la cadena mamaria interna. Pelosi, et al. realizaron un estudio comparativo sobre las diferentes formas o lugares para inyectar el marcador, el cual les demostró mejores resultados con la inyección subdérmica periareolar.²²

Respecto al empleo del mapeo linfático y BGC en tumores mamarios multicéntricos, en tal sentido existe evidencia creciente indicando que la mama tiene un drenaje linfático predecible, y que el sitio de inyección de los agentes trazadores dentro de la mama podría no ser crítico para la detección exacta del ganglio centinela. Embriológicamente, la glándula y los linfáticos mamarios desarrollan como extensiones radiales del brote mamario central retroareolar. La mayor parte del drenaje linfático mamario pasa a través del plexo subareolar y luego se dirige a la cuenca axilar. La identificación de este patrón impulsó la especulación de que las inyecciones dérmicas o subareolares podrían ser enfoques racionales para el mapeo linfático. La demostración de que diferentes sitios de inyección de los trazadores en la mama se relacionan con igual grupo de ganglios centinela que representan el drenaje primario de la glándula en su totalidad, ha dado fundamento al empleo del mapeo linfático en pacientes con tumores multicéntricos. En general, los estudios reportados hasta el momento apoyan la validez y seguridad de la BGC en este subgrupo.⁸⁻¹⁰

También resulta de interés el rol potencial de

la BGC en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS). Por definición, esta entidad se caracteriza por su incapacidad para metastatizar y, en esencia, su tratamiento se dirige primariamente a impedir el desarrollo ulterior de un cáncer invasor. En este contexto, una disección axilar parece inapropiada. Sin embargo, algunas mujeres con diagnóstico de carcinoma ductal in situ tienen en realidad presencia de microinvasión y, aunque la frecuencia reportada es baja, algunas llegan a presentar enfermedad diseminada. Parece difícil justificar el empleo de una BGC en aquellos casos en los que el CDIS es tratado mediante una escisión amplia que permita la valoración minuciosa del espécimen a fin de descartar la microinvasión, y en tales ocasiones la BGC podría ser realizada exclusivamente en aquellos raros casos en los que se detecta tal componente invasor. Sin embargo, en pacientes que serán tratadas con una mastectomía, la posibilidad de realizar una BGC se perderá y si la evaluación histológica detecta la microinvasión deberá procederse a un tratamiento estándar de la axila. En una serie relevante reportada por Yen y col.¹¹ del M. D. Anderson Cancer Center sobre 399 pacientes con diagnóstico de CDIS, fue detectada microinvasión en 20%. Un 35% de dicho grupo fue sometido a una BGC y en 10% de ellas el GC se hallaba comprometido por tumor. Básicamente los resultados de este estudio y otros conducidos en centros de referencia,¹² apoyan la conducta de no realizar rutinariamente una BGC en pacientes con CDIS, pero es correcto plantearla ante pacientes que van a ser sometidas a una mastectomía o que son consideradas de alto riesgo de albergar enfermedad invasora.

Finalmente, una breve referencia merece el empleo de la BGC en pacientes embarazadas. Es sabido que el cáncer de mama es el principal tipo tumoral observado durante el embarazo, con una incidencia de 1 en 3.000. En este grupo de pacientes, la evaluación axilar se realiza por medio de una disección estándar. Actualmente no hay estudios publicados relativos a la seguridad

del empleo del Tc-99m para identificación del GC en pacientes embarazadas, pero un estudio para evaluar la dosis absorbida potencial por el embrión o feto fue recientemente completado en el M. D. Anderson Cancer Center, y según sus resultados la dosis máxima potencialmente absorbida durante un mapeo linfático empleando 2,5 mCi de Tc-99m se calcula entre 12 a 23 veces menor a la dosis umbral reportada como capaz de efectos adversos fetales asociados a la exposición a radiación ionizante.^{13,23} En consecuencia, de acuerdo a dichas valoraciones iniciales, el empleo del mapeo linfático con Tc-99m en embarazadas resultaría seguro. Sin embargo, la exactitud del método en virtud de los cambios fisiológicos de la mama durante el embarazo, resta por ser determinada.

Siguen abiertas muchas polémicas, por el tiempo de seguimiento, que es corto. Loza y col. publicaron en nuestro medio la serie más amplia sin LA luego de BGC,²⁵ con resultados satisfactorios.

Una presentación más completa y extendida en tiempo, fue realizada por Naik, Fey, et al.²⁴ del Sloan Kettering Cancer Center sobre recurrencia axilar (RA) luego de la investigación de GC. Fue realizada sobre 4.008 casos de cáncer invasor unilateral (se excluyeron mastectomías profilácticas, carcinoma bilateral, CDIS, carcinoma inflamatorio) con una media de seguimiento de 31 meses (rango 7-75 meses); dividiendo las pacientes en cuatro subgrupos, aportaron los datos que muestra la Tabla V.

La cohorte demuestra una recurrencia axilar de 10 casos (10/4008), un 0,25%. En esos 10 ca-

Tabla V

BGC (-) con LA	326
BGC (-) sin LA	2.340
BGC (+) con LA	1.132
BGC (+) sin LA	210

sos, en 3 pacientes (0,07%) la RA fue única, en 4 pacientes (0,1%) la RA coincidió con recurrencia en la mama, y en otras 3 pacientes (0,07%) fue con progresión a distancia.

La mayor cantidad de estos eventos se dio en mujeres con tratamientos no convencionales como BGC (+) sin LA posterior (1,4%) y en los otros tres subgrupos la RA fue del 0,18%.

Concluyen en su reporte que la RA con o sin LA es un raro evento. Utilizan método combinado e informan un 0,5% de reacción alérgica al isosulfán y una exposición trivial al Tc-99.

No dejan de considerar que hace falta más seguimiento.

Es de observar que los casos incluían pacientes con carcinomas hasta T3.

CONCLUSIONES

1. Hemos desarrollado por etapas la identificación de GC, con resultados satisfactorios.
2. Se ha comportado como un método de elección para las pacientes afectadas de cáncer de la mama en etapa temprana.
3. Sin conocer los resultados del Consenso Nacional 2004, nuestros métodos y conducta no se alejan de las pautas allí recomendadas.
4. La selección de pacientes fue muy cuidada.
5. La resección reducida de el/los GC identificados es para no desvirtuar el método, que de BGC se transforme en *sampling*.
6. El entusiasmo que produce esta nueva técnica no debe hacernos descuidar que la LA tiene vigencia en muchos casos.
7. El poder llegar a desarrollar este método lleva implícita una labor previa, a veces de muchos años, en lo más importante que es la detección precoz del carcinoma mamario.

REFERENCIAS

1. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, 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. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Meeting highlights: Updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3357-3365.
3. Burke E, Cody H. What is the role of axillary dissection with small invasive breast cancer? Experience in 965 patients. 1979-1993. 9th International Congress on Breast Diseases, 1996; 1:215.
4. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel node lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391-401.
5. Stanley E, et al. Breast conservation without axillary lymphadenectomy for breast cancer. 9th International Congress on Breast Diseases, 1996; 1:215.
6. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, et al. Histopathological validation of the sentinel node hypothesis in breast cancer. *Ann Surg* 1997; 226:271-278.
7. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152:765-772.
8. Mertz L, Mathelin C, Marin C. Subareolar injection of Tc99m-sulphur colloid for sentinel node identification in multifocal invasive breast cancer. *Bull Cancer* 1999; 86:939-945.
9. Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001; 357:122.
10. Fernandez K, Swanson M, Verbanac K, et al. Is sentinel lymphadenectomy accurate in multifocal and multicentric breast cancer? Proceedings of the 55th Annual Cancer Symposium of the Society of Surgical Oncology 2002; S9:S16, (abstr.29).
11. Yen T, Mirza N, Hunt K, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: A guide to the selective carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:93, (abstr.P31).
12. Pandas S, Dauway E, Giuliano AE, et al. Sentinel node biopsy in duct carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:15-20.
13. Kuerer H, Newman L. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for breast cancer: development and resolving controversies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1698-1704.
14. Burke E, Cody H. What is the role of axillary dissec-

- tion whit small invasive breast cancer? Experience in 965 patients. 1979-1993. 9th International Congress on Breast Diseases, 1996; 1:215.
15. Stanley E, et al. Breast conservation without axillary lymphadenectomy for breast cancer. 9th International Congress on Breast Diseases, 1996; 1:215.
 16. Noblía C, Cresta Morgado C y col. Ganglio centinela en cáncer de mama. Experiencia del Instituto de Oncología Ángel Roffo, U.B.A. *Rev Arg Mastol* 1999; (61): 317-331.
 17. Loza J y col. Biopsia del ganglio centinela. Una nueva alternativa en el manejo quirúrgico del cáncer de mama. *Oncología Clínica* 1999; IV(1):144-147.
 18. Enma Saiz, Tonkel R, et al. Infiltrating breast carcinoma lest than 0,5 centimeters. Is lymph node dissection necessary? *Cancer* 1999; 85:2206-2211.
 19. Loza J y col. Biopsia del ganglio centinela. Una nueva alternativa en el manejo quirúrgico del cáncer de mama. *Oncología Clínica* 1999; IV(1):144-147.
 20. Loza J, Coló F y col. La biopsia del ganglio centinela en cáncer de la mama. Resultado de un estudio de 106 pacientes. *Rev Arg Mastol* 2000; 19(64):181-197.
 21. Loza J, Coló F y col. Biopsia del ganglio centinela. Una técnica para evitar la linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama axila negativa. *Rev Arg Mastol* 1996; (49):202-211.
 22. Pelosi E, Bello M, et al. Sentinel lymph node detection in patients with early-stage breast cancer: comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injections techniques. *J Nucl Med* 2004; 45:220-225.
 23. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, Rossi A, Smeets A, Galimberti V, Luini A, Tosi G, Paganelli G. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(9):1348-51.
 24. Naik A, Fey J, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection. *Ann Surg* 2004; 240:462-471.
 25. Loza J, et al. Negative sentinel node biopsy without lymphadenectomy on breast cancer patients. A prospective observational study. *Rev Arg Mastol* 2004; 23(78):26-36.
 26. Krag DN, Weaver DL, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2:235-340.
 27. Giuliano AE, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 155:2345-2350.
 28. 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.
 29. Bland K, Copeland III, E. The Breast: comprehensive management of benign and malignant diseases. W B Saunders Co. 1991; 1:270-271.
 30. Veronesi U, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph node. *Lancet* 1997; 349:1864-1867.
 31. Krag D. Minimal invasive staging for breast cancer. Clinical experience with sentinel lymph node biopsy. *Semin Oncol* 2001; 28:229-235.
 32. Wenche R, Bohler P, et al. Occult metastases in axillary lymph nodes as a predictor of survival in node-negative breast carcinoma with long-term follow-up. *Breast J* 2004; 10(3):174-180.
 33. M. Noguchi Surgical Centre. Therapeutic relevance of breast cancer micrometastases in sentinel lymph nodes. *Br J Surg* 2002; 89:1505-1515.
 34. Bruce Mann G, Buchanan M, et al. High incidence of micrometastases in breast cancer sentinel nodes. *Aust NZ J Surg* 2000; 70:786-790.
 35. Branagan G, Hughes D, et al. Detection of micrometastases in lymph nodes from patients with breast cancer. *Br J Surg* 2002; 89:86-89.
 36. Ronkä R, von Smitten K, et al. One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. *Breast* 2005; 14:28-36.
 37. Reunión Nacional de Consenso. Biopsia de ganglio centinela en cáncer de mama. Buenos Aires, 2004.

DEBATE

Dr. Ítala: Muy buen trabajo Dr. Castro, lo felicito. Evidentemente lo ha dicho bien, han sido sucesivas etapas en que han ido agregando hasta llegar a los tres métodos. Le hago tres preguntas. Hasta qué tamaño de ganglio operaban en su serie; yo no lo vi, a lo mejor se me pasó. En la anatomía patológica dijo que usaban la citología, y qué medición de molécula usaban cuando ya emplearon el tecnecio.

Dr. Castro: Con respecto a la primer pregunta, creo que se refiere al tamaño del tumor no del ganglio. En general preferimos no extendernos más allá de los 25 mm; más allá no nos animamos, salvo que tengamos una estirpe histológica ya conocida como un carcinoma medular, que puede tener 2 ó 3 centímetros y la axila todavía no estar comprometida. Usamos únicamente la hematoxilina eosina. Los patólogos en alguna ocasión utilizan citoqueratina por curiosidad de ellos. Usamos tecnecio 99 y no tengo acá presente el tamaño de las nanopartículas que utilizan nuestros radioisotopistas, pero general-

mente el vehículo es el difosfast.

Dr. Loza: Quería felicitar al Dr. Castro y a su grupo por su trabajo. Conocía el esfuerzo que vienen haciendo desde hace ya muchos años. Han hecho un entrenamiento serio y progresivo, eso se ha visto en los resultados que han obtenido en el trabajo de validación y por supuesto en esta serie terapéutica. Creo que sin duda esta serie del Dr. Castro y colaboradores va a enriquecer la literatura nacional con respecto a este procedimiento.

Dr. Castro: Gracias Dr. Loza.

Dr. Allemand: Le quería preguntar en los casos que tuvieron los falsos negativos reales, si el tratamiento adyuvante hubiera cambiado sin tener el dato del compromiso axilar.

Dr. Castro: ¿En los casos de falsos negativos?

Dr. Allemand: En las pacientes que tuvieron falsos negativos y luego la axila era positiva, ¿esas pacientes hubieran recibido tratamiento adyuvante igual por las características del tumor primario o se hubieran excluido del tratamiento adyuvante por ser axilas negativas?

Dr. Castro: Muchas hubieran obviado el tratamiento adyuvante. Otras hubieran ido al tratamiento adyuvante igual, por los protocolos que utilizaban en consenso con los oncólogos, sobre todo en pacientes premenopáusicas, muy abundante en número por la población joven que tiene la zona. En otros casos la quimioterapia adyuvante estaba decidida previamente, porque ya teníamos un HER-2 positivo que condicionaba la quimioterapia.

Dr. Müller Perrier: También lo felicito y le quiero preguntar: ¿para los tumores no palpables, tenían confirmación histológica previa por *core* o hacían biopsia radioquirúrgica antes?

Dr. Castro: La mayoría fueron por biopsia radioquirúrgica. Por *core biopsy* son muy pocas; no hay muchos centros para *core biopsy* en Neuquén. Hay un solo grupo que lo hace y la demora es muy larga, de 4 a 6 semanas para tener un resultado, cuando en ese período tenemos el caso resuelto.

Dr. Coló: Felicidades Dr. Castro. En la primera etapa ustedes tuvieron un 9% de falsos negativos, en la segunda etapa incorporaron la linfografía axilar isotópica y pasaron del 9% al 6%. Nuestra experiencia, y en general en todas partes del mundo, es que la linfografía axilar isotópica sin el uso de *gamma probe* no modifica los números. Yo creo que tal vez lo que sucedió es que ustedes completaron la curva de aprendizaje y en la segunda etapa los números fueron distintos porque la experiencia de ustedes fue mejor.

Dr. Castro: Es muy probable que así haya sido, pero también remarcamos la incorporación de la linfografía, porque "medio que sacamos pecho", ya al tener un poco identificada la zona donde podía estar el futuro centinela.

Dr. Dávalos Michel: Le quisiera hacer dos preguntas. Se ha discutido mucho si en los tumores del cuadrante superior externo, prolongación axilar, está indicado el ganglio centinela; yo creo que sí. La primera pregunta es, ¿dónde hace la inyección del azul o del radio coloide? La segunda pregunta es, cuando tuvo los falsos negativos del ganglio centinela, ¿cuántos ganglios positivos había en la linfadenectomía axilar?

Dr. Castro: En la primera etapa, donde descubrimos los tumores que estaban muy próximos a la axila, fue simplemente porque nos interesaba poder ubicar bien el ganglio centinela y la inyección que hacíamos en ese momento peritumoral, nos teñía toda la zona y no veíamos nada más que azul en todos los planos. Ahora que tenemos tumores en la prolongación axilar

hacemos el ganglio centinela, la inyección se hace periareolar subcutánea. En cuanto a la otra pregunta, cuando nos guiamos por lo que decía el patólogo en la impronta intraoperatoria, lo presentamos, dijimos que encontramos 4 ganglios más en la linfadenectomía.

Dra. Noblía: Lo felicito al Dr. Castro por el trabajo, me pareció muy bueno. Quería hacerle dos preguntas que, quien sabe, no entendí bien. Una es, que en la primera etapa (yo creo haber leído y escuchado que usted dijo que tenían un solo ganglio positivo) el ganglio centinela fue el único positivo, y me parece un porcentaje muy bajo, porque en general tanto en la literatura internacional como en la nacional, aproximadamente un 50% de los ganglios centinela son el único positivo. La segunda pregunta es, que usted dijo que en las mastectomías no hacían ganglios centinela. Quiero saber si usted nunca hace en las mastectomías ganglios centinela o solamente cuando son mastectomías por carcinomas multicéntricos.

Dr. Castro: La primer serie lo que nos dio fue uno. La segunda serie lo que nos dio fue mitad y mitad (fueron 6 y 6 ó 3 y 3, no recuerdo bien en este momento). En las mastectomías generalmente no hacemos, salvo que sea un carcinoma ductal in situ multicéntrico, que va a ir a mastectomía, que le hacemos la identificación del ganglio centinela por si hubiera después microinvasión, conocer ya el estatus de la axila. En general, las mastectomías que nosotros realizamos son porque los tumores son grandes o son estadios avanzados, que han tenido quimioterapia previa. Si el tumor mide más de 25 mm, aunque dicen hasta 3 cm, retaceamos un poco la indicación de centinela.

Dr. Ávalos: Dr. Castro lo felicito por el trabajo. Lo que quería preguntarle (discúlpeme, creo que lo dijo y a lo mejor no me quedó claro) si en los ganglios hematoxilina eosina negativos, usan la citoqueratina o no.

Dr. Castro: No, se hace la impronta de todos los ganglios y son teñidos con hematoxilina eosina. El ganglio que nos dio la sorpresa es el que fue un falso positivo. Así lo consideramos, porque después en la biopsia diferida con hematoxilina eosina y ahí le hicieron citoqueratina, pero por cuenta propia de los patólogos, no hallaron células tumorales. Eso nos había desconcertado mucho porque las células que se ven en las imágenes de la impronta son bastante feas. Inclusive por relación personal que hay con el Dr. Rosai, se le envió material en consulta, pensando que nos iba a aclarar la situación. Nos contestó en términos que nos dejaron desubicados, porque él dice que no sabe citología, que las células que aprecia son muy feas y que él es un humilde his-topatólogo.

Dr. Bernardello: Primero quiero expresar nuestro orgullo porque un hombre que se formó como cirujano en el Servicio del Dr. Uriburu haya llegado donde llega. Segundo, le quiero preguntar, si después de este primer período con tumores hasta 25 mm, no debe seguir adelante mientras el tumor sea mayor, pero el examen relativamente fácil manual de la axila dé negativo.

Dr. Castro: Creo que sí Dr. Bernardello, porque esto es como cuando empezamos a hacer cirugía conservadora. Primero nos limitamos a tumores muy pequeños y después nos animamos con más grandes. Creo que el límite de 3 cm dispuesto por el consenso hasta ahora es bastante razonable. Un poco son las pautas que nosotros nos hemos fijado, antes que saliera el consenso.

Dra. Pedernera: El Dr. Rosai, como buen argentino, tiene muy buen humor como respuesta. Puede ocurrir que por la impronta citológica de células neoplásicas, que no podemos demostrar histológicamente en la inclusión en parafina, porque estamos hallando una submicrometástasis, que tuvimos la suerte de encontrarla en la impronta y no corroborarla en la histología. Una

cosa es un extendido directo celular y otra cosa es la inclusión en parafina donde los cortes dependen de 1 a 3 micros de espesor. Con respecto a la inquietud de los patólogos de hacerle la citoqueratina, es cuando uno ve semejantes cé-

lulas en la impronta citológica, estamos obligados a hacer cortes seriados del material donde hubo la sospecha. A veces concluimos con que es una submicrometástasis, hallazgo histológico; cosa por la que felicito a los patólogos.