

## GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA

### Experiencia de 11 años del Servicio de Ginecología del HIBA

Corrao F, Lorusso C, Orti R, Guixá H, Wernicke A, Pesce K,  
Allemand C, Marcos F, Veronesi J, Testa R

---

#### RESUMEN

##### Objetivo

El objetivo de este trabajo es presentar la experiencia en ganglio centinela (GC) del Sector Patología Mamaria del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires en 11 años (junio 1997-junio 2008).

##### Material y métodos

Se evaluaron retrospectivamente las historias clínicas de las pacientes operadas por cáncer de mama estadio I y II con axila clínicamente negativa. Hasta julio del 2009 hemos efectuado 1.032 procedimientos; 147 procedimientos que conforman el período de aprendizaje y mejoramiento del método, siempre seguida la biopsia del GC de vaciamiento axilar (06/1997-12/2001), y 885 en los cuales no se efectuó linfadenectomía axilar al resultar negativo el GC. A los fines de tener un seguimiento adecuado de la población analizamos 638 procedimientos realizados en 630 pacientes.

##### Resultados

El tamaño tumoral promedio en carcinoma invasor fue 12 mm (2-36 mm). El ganglio centinela se halló en 623 casos (tasa de detección 97,64%). El promedio de ganglios obtenidos por procedimiento fue 1,86 (rango 1-5). De los 623 casos de GC hallado, 90 casos (14,4%) mostraron compromiso tumoral en el GC [76 casos de macrometástasis (84,44%), 13 casos micrometástasis (14,4%), y 1 caso de células tumorales aisladas (1,1%)]. En 42 de 44 casos (95,45%) de metástasis masiva en el GC, hubo ganglios no centinela comprometidos. Esto mismo se observó en 25 de 32 casos de macrometástasis sin compromiso masivo (78,12%) y en 3 de 13 casos de micrometástasis (23,07%). En la impronta intraoperatoria, 14 casos resultaron ser positivos en el estudio diferido [FN 15,55% (IC 95%: 8,7-25,0)]. El VPN de la impronta intraoperatoria de nuestra casuística fue 97,44% (IC 95%: 95,6-98,5). El VPP 100% (94,5-100). La sensibilidad de la impronta operatoria fue 84,44% (IC 95%: 75,57-90,05). Se registró una recaída axilar al año de la cirugía con ganglio centinela negativo (0,18%) con una media de seguimiento de 46 meses (12-84 meses).

##### Conclusiones

La impronta intraoperatoria resulto ser un método confiable en la predicción de la histología del centinela con un VPN del 97,44% IC 95%: 95,6-98,5). La recidiva axilar fue un evento excepcional en nuestra experiencia (1/533 pacientes con GC negativo). La biopsia del GC, no sólo es un método adecuado de estadifica-

ción, sino que permite además un excelente control local de la axila, con una tasa de recurrencias regionales similar a la obtenida con el vaciamiento axilar convencional.

**Palabras clave**

Cáncer de mama. Ganglio centinela.

**SUMMARY**

**Objective**

The goal of this paper is to present the experience in the use of sentinel node over 11 years, by the Breast Pathology Branch of the Hospital Italiano of Buenos Aires (June 1997-June 2008).

**Material and methods**

The medical records of the patients operated for breast cancer stage I and II with clinically negative axillary nodes were reviewed in retrospect. Up to July 2009, 1,032 procedures have been done. The first 147 procedures are considered part of the learning curve and improvement of the method, which is why the sentinel biopsy was always followed by axillary lymphadenectomy (June 1997 through December 2001). The latter 885 procedures were not followed by lymphadenectomy, upon finding of a negative sentinel biopsy. We analyzed 638 procedures, performed in 630 patients.

**Results**

The average tumoral size in invasive carcinoma was 12 mm (2-36 mm). The sentinel node was found in 623 of 638 cases (detection rate 97.64%). The average number of nodes obtained by procedure was 1.86 (range 1-5). From the 623 cases of sentinel nodes found, 90 cases (14.4%) showed tumoral invasion: of these, 76 cases (84.44%) were macroscopically evident, 13 cases (14.4%) were micrometastases, and 1 case (1.1%) showed isolated atypical cells. In 42 of 44 cases of massive sentinel node metastases (95.45%), we also found tumor affected non-sentinel nodes. The same situation was observed in 25 of 32 cases of macrometastases without massive invasion (78.12%) and in 3 of 13 cases of micrometastases (23.07%). Fourteen cases resulted positive for tumor invasion in deferred pathology studies, with a negative intraoperative imprint [FN 15.55% (95%CI: 8.7-25.0)]. The negative predictive value and the positive predictive value of the intraoperative imprint in our experience was 97.44% (95% CI: 95.6-98.5) and 100% (94.5-100) respectively. The sensitivity of the intraoperative imprint was 84.44% (95%CI: 75.57-90.05). Only one axillary recurrence was registered, one year from surgery with a negative sentinel node biopsy (0.18%) after a mean follow-up of 46 months (12-84 months).

**Conclusions**

The intraoperative imprint turned out to be a reliable method for the prediction of the sentinel histology with a NPV of 97.44% (95%CI: 95.6-98.5). Axillary recurrence was an exceptional event in our experience (1/533 patients with negative sentinel node). The sentinel node biopsy is not just an adequate staging method, it also allows excellent local axillary control, with a regional recurrence rate comparable to the one obtained by conventional axillary lymphadenectomy.

**Key words**

Breast cancer. Sentinel node.

## INTRODUCCIÓN

En la última década la biopsia del ganglio centinela (GC) se ha convertido en *gold standard* de la estadificación de la axila. Numerosos estudios mostraron una excelente tasa de hallazgo y una aceptable proporción de falsos negativos con relación al estado de la axila.

Desde las primeras publicaciones,<sup>1,2</sup> a principios de la década del noventa, fueron respondidos numerosos interrogantes concernientes al empleo de esta técnica, principalmente su uso en pacientes con enfermedad multicéntrica, cirugía previa mamaria o axilar y con relación al tamaño tumoral. Paralelamente, se perfeccionó y estandarizó la técnica de marcación y el estudio intraoperatorio del ganglio centinela, con el propósito de optimizar la tasa de hallazgos y de resolver en un solo tiempo la estadificación y el tratamiento quirúrgico de la axila. Algunos interrogantes, como la necesidad del vaciamiento axilar en los casos de centinela positivo,<sup>3</sup> la investigación del centinela en quimioterapia neoadyuvante<sup>4</sup> y la importancia biológica de las micrometástasis,<sup>5</sup> entre otros, serán dilucidados por protocolos de investigación actualmente en curso.

El objetivo de este trabajo es presentar la experiencia en GC del Sector Patología Mamaria del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires en 11 años (junio 1997-junio 2008). Será relatada la experiencia en la validación del método, la evolución en la tasa de detección del GC y la correlación del mismo con el resto de la axila (datos presentados en la SAM en 2000 y 2005),<sup>6,7</sup> la tasa de falsos negativos de la impronta operatoria y su relación con el tamaño de la metástasis en el GC, el tipo histológico y el método mediante el cual fue hallada la misma; también analizaremos la relación existente entre el tamaño de la metástasis en el GC y el estado del resto de la axila. Asimismo, se reportarán las recaídas axilares y la sobrevida de la población estudiada.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se efectuó la evaluación retrospectiva de las historias clínicas de las pacientes operadas por cáncer de mama estadio I y II con axila clínicamente negativa en el período comprendido entre junio de 1997 y junio del 2008.

Entre junio 1997 y Agosto 2000 se efectuaron 72 procedimientos, utilizándose solamente colorante (azul de metileno/azul patente) para la marcación del GC. La tasa de hallazgo en esta serie fue de 77,8% y la de falsos negativos (GC negativo/axilas positivas) de 14,2%.

Posteriormente comenzamos a utilizar el método combinado (azul patente y tecnecio). Hasta diciembre de 2001, una vez hallado el GC se procedía sistemáticamente a realizar un vaciamiento axilar de niveles I y II. La mejoría en la tasa de hallazgo (94,6%), así como en la tasa de falsos negativos con relación a la axila (4,6%), nos indujo entonces a proponer la biopsia del GC como el tratamiento de elección en las pacientes con cáncer de mama estadio I y II con axila clínicamente negativa.

Hasta la fecha (julio 2009) hemos efectuado 1.032 procedimientos; 147 casos que conforman el período de aprendizaje y mejoramiento del método, siempre seguida la biopsia del GC de vaciamiento axilar (06/1997-12/2001), y 885 procedimientos en los cuales no se efectuó linfadenectomía axilar al resultar negativo el GC. De éstos, analizaremos los procedimientos realizados hasta junio 2008 (638 procedimientos), a los fines de tener un seguimiento adecuado de la población en estudio.

La técnica del ganglio centinela se lleva a cabo de la siguiente manera: aproximadamente 12 horas antes de la cirugía se efectúa la inyección peritumoral de Dextran 30 marcado con tecnecio 99 en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires. En el momento de la cirugía, se inyectan entre 3 y 4 cm<sup>3</sup> de azul patente al 1%. Los sitios de inyección varían entre subareolar, peritumoral y areolar

intradérmico; el más frecuentemente usado es el primero. En cuanto al radiocoloide, el modo de inyección más empleado es el peritumoral. En tumores cercanos a la axila, la inyección se hace subareolar con el fin de evitar que la señal de radiación del sitio de inyección interfiera con aquella proveniente de la axila. Luego de inyectar el colorante se realiza un suave masaje en el sitio de inyección y se espera aproximadamente 10 minutos para comenzar la cirugía. Buscamos el GC mediante una incisión de 3 cm a nivel del límite inferior de la inserción pilosa del vello axilar, perpendicular al borde externo del músculo pectoral mayor. Para tumores de la hemimama superior y/o cuadrante superior externo, abordamos la axila por la incisión de la tumorectomía. Destacamos que en aquellos casos en los cuales la radioactividad en la axila es notoria, aun antes de efectuar la incisión, evitamos la inyección del colorante. Consideramos GC a aquel que haya captado el colorante y/o el radiocoloide, aquel no teñido, pero cuyo conducto aferente muestra tinción, a el o los ganglios que captan un 10% o más de la radioactividad detectada en el ganglio testigo; también tomamos como ganglio centinela a todo ganglio palpable y sospechoso hallado en la exploración intraoperatoria vecina al sitio de los centinela identificados por alguno de los métodos mencionados.

Los ganglios hallados se remiten a Anatomía Patológica, son teñidos con H-E y se realiza una impronta de ambas caras del corte medial para su examen intraoperatorio. Se realiza estudio de inmunohistoquímica con citoqueratina en los casos de carcinoma lobulillar invasor, por la similitud de sus células con los linfocitos y en todo caso de duda diagnóstica del patólogo.

El estudio de esta cohorte de 638 casos consistió en el análisis de la tasa de detección del GC, de la tasa de falsos negativos de la impronta y el valor de predicción negativo y positivo de la misma. Se registró el promedio de GC obtenidos por procedimiento y la correlación del tipo

de metástasis en el GC con los falsos negativos y con el compromiso tumoral de los ganglios axilares no centinela. Se investigaron las recaídas regionales de las pacientes no sometidas a vaciamiento axilar y la sobrevida global de todas las pacientes.

## RESULTADOS

En el período entre enero 2002 y junio 2008 se efectuaron 638 procedimientos en 630 pacientes, 622 mujeres y 8 hombres. Ocho pacientes presentaron cáncer bilateral sincrónico.

La edad promedio fue 59 años (rango 27-84 años).

Se efectuaron 601 cuadrantectomías y 37 mastectomías.

Resultaron carcinomas invasores 624 casos (97,8%) y 14 casos (2,2%) CDIS.

El tamaño tumoral promedio en carcinoma invasor fue 12 mm (rango 2-36 mm).

El ganglio centinela se halló en 623 casos (tasa de detección 97,64%). En los casos en que el GC no fue hallado se efectuó vaciamiento axilar de niveles I y II. En 3 casos (20%) la axila resultó positiva.

El promedio de ganglios obtenidos por procedimiento fue 1,86 (rango 1-5).

De los 623 casos de GC hallado, 90 casos (14,4%) mostraron compromiso tumoral en el GC.

El cuanto al tamaño de la metástasis en el GC se encontraron 76 casos de macrometástasis (84,44%), 13 casos de micrometástasis (14,4%), y 1 caso de células tumorales aisladas (1,1%). Los casos de macrometástasis fueron divididos en dos grupos: aquellos que presentaban compromiso masivo del ganglio, eventualmente con perforación de la cápsula (44 casos), y los que presentaban macrometástasis, sin compromiso masivo (32 casos) (Cuadro I).

Se analizó el estado del resto de la axila con relación al tamaño de la metástasis del GC. En 42 de 44 casos (95,45%) de metástasis masiva

Tipo de metástasis	n	%
Macrometástasis con compromiso masivo	44/90	48,8
Macrometástasis sin compromiso masivo	32/90	35,5
Micrometástasis	13/90	14,4
ITC	1/90	1,1

**Cuadro I.** Tipo de metástasis en el ganglio centinela.

Metástasis del ganglio centinela	Resto axila +	
	n	%
Masiva (44)	42	95,45
Macrometástasis (32)	25	78,12
Micrometástasis (13)	3	23,07
ITC (1)	0	0
p<0,001		

**Cuadro II.** Relación del tamaño de la metástasis en ganglio centinela y ganglio no centinela +.

Impronta	Estudio diferido	
	+	-
+	76 (VP)	0 (FP)
-	14 (FN)	533 (VN)
	90 (Total +)	533 (Total -)
	623 (Total GC)	

**Cuadro III.** Relación de impronta intraoperatoria y estudio diferido.

hubo ganglios no centinela comprometidos. Esto mismo se observó en 25 de 32 casos de macrometástasis sin compromiso masivo (78,12%) y en 3 de 13 casos de micrometástasis (23,07%) (Cuadro II).

En la impronta intraoperatoria, 14 casos resultaron ser falsos negativos [tasa de falsos negativos 15,55% (IC 95%: 8,7-25,0)]. La revisión del tamaño de la metástasis en estos casos mostró 1 caso de células aisladas, 9 casos de micrometástasis y 4 casos de macrometástasis. En 6 ocasiones el diagnóstico de la metástasis fue por inmunohistoquímica (42,8%).

El valor de predicción negativo de la impronta intraoperatoria de nuestra casuística fue 97,44% (IC 95%: 95,6-98,5). El valor de predicción positivo 100% (94,5-100).

La sensibilidad de la impronta operatoria fue

84,44% (IC 95%: 75,57-90,05) (Cuadro III).

La media de seguimiento de las pacientes fue de 46 meses (12-84 meses). Se registró una recaída axilar al año de una cirugía con ganglio centinela negativo (0,18%). Dos pacientes fallecieron por cáncer de mama en el periodo analizado, ambas con axila positiva inicialmente.

## DISCUSIÓN

Nuestra tasa de hallazgo es alta (97,6%) y similar a la reportada en el trabajo publicado en 2005 (94,6%) y en la literatura internacional.<sup>8</sup>

La baja proporción de axilas positivas en nuestra casuística (14,4%), obedece a las características de nuestra población; habitualmente se trata de pacientes que se presentan al momento del diagnóstico con tumores pequeños, muchas

veces no palpables (TT promedio: 12 mm).

En un alto porcentaje de pacientes con GC positivo se hallaron metástasis en el resto de la axila (77,7%). Esta cifra resultó ser superior a la presentada en la literatura; en el metaanálisis presentado por Kim y Giuliano en 2006 fue de 48,3%.<sup>9</sup> Esta discrepancia podría atribuirse al alto porcentaje de macrometástasis de nuestros casos de ganglio centinela positivo y, dentro de este grupo, a una alta proporción de ganglios comprometidos masivamente y con perforación de su cápsula. En muchos de estos casos el aspecto macroscópico del ganglio centinela es sospechoso, y ante la casi certeza de tener que efectuar una linfadenectomía, obviamos la búsqueda de otros ganglios centinela, que podrían ser algunos de los reportados como no centinela positivos. De acuerdo a lo esperado, el riesgo de presentar metástasis en el resto de la axila aumentó significativamente con el tamaño de la metástasis del ganglio centinela (88,1% para macrometástasis y 23,07% para micrometástasis).

Nuestra proporción de pacientes con resto de axila positivo en ocasión de micrometástasis en el GC coincide con la observada por Viale y col.<sup>11</sup>

El 23,07% de las pacientes que presentaron micrometástasis tuvieron compromiso ganglionar en ganglios no centinela, acorde a lo publicado en la literatura.<sup>10,11</sup> Este hallazgo, sugiere la conveniencia de la linfadenectomía axilar sistemática en este subgrupo de pacientes. Dada la evidencia que se dispone, creemos que actualmente la linfadenectomía no debiera ser omitida, excepto en el marco de un protocolo de investigación.

Numerosos trabajos han reconocido a la impronta citológica como un método eficaz de estudio intraoperatorio del ganglio centinela, con sensibilidad y especificidad reportadas por Rubio y col.<sup>12</sup> de 96% y 100%, respectivamente y por Chicken y col.<sup>13</sup> de 73% y 100%. Esta técnica tiene ventajas sobre la biopsia por congela-

ción intraoperatoria, ya que esta última es más costosa, consume mucho tiempo y principalmente no deja tejido remanente para el estudio diferido.

La sensibilidad de la impronta intraoperatoria y su alto valor de predicción negativo, sumado a nuestro bajo porcentaje de pacientes con GC negativo, nos permiten confiar en esta modalidad de estudio, dado que fue muy baja la proporción de pacientes que debieron ser reintervenidas por presentar un falso negativo (14/623; 2,2%). Destacamos que 10 de 14 casos de falso negativo consistieron en metástasis menores de 2 mm (micrometástasis), y en 6 casos el diagnóstico se hizo por inmunohistoquímica.

La recidiva axilar fue un evento excepcional en nuestra experiencia, lo cual coincide con lo publicado en la literatura.<sup>14-16</sup> Sólo 1 de 533 pacientes con GC negativo, presentó una recaída axilar al año de la cirugía. Este bajo porcentaje (0,18%) demuestra que la biopsia del GC, no sólo es un método adecuado de estadificación, sino que permite además un excelente control local de la axila, con una tasa de recurrencias regionales similar a la obtenida con el vaciamiento axilar convencional. Consideramos fundamental, para el cumplimiento de este objetivo, la realización de un importante período de aprendizaje que permita al equipo de trabajo lograr una baja tasa de falsos negativos del ganglio centinela, con relación a la linfadenectomía axilar.

## REFERENCIAS

1. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-339.
2. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1994; 220: 391-398.
3. Olson JA Jr, Mc Call LM, Beitsch P, Whitworth PW, et al. Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer pa-

- tients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3530-3535.
4. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy. Systematic review and meta analysis. *Acad Radiol* 2009; 16: 551-563.
  5. De Boer M, van Deurzen CH, van Dijk JA, Borm GF, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(7): 653-63.
  6. Lorusso C, Orti R, Corrao F, Guixa H, Testa R. Ganglio centinela en cáncer de mama: su detección y correlación anatomopatológica. Informe preliminar. *Rev Arg Mastol* 2000; 19(65): 297-307.
  7. Lorusso C, Orti R, Corrao F, Guixa H, Cohen Imach G, Testa R. Ganglio centinela en el cáncer de mama: su detección y correlación anatomopatológica. Experiencia de 8 años en el Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires. *Rev Arg Mastol* 2005; 25(86): 18-26.
  8. Krag DN, et al. Technical outcomes of sentinel lymph node resection and conventional axillary lymph node dissection in patients with clinically node negative breast cancer: results from the NSABP B 32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8(10): 881-888.
  9. Kim T, Giuliano A, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in early stage breast cancer: a meta analysis. *Cancer*; 106(1): 4-16.
  10. Houvenaeghel A, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of non sentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1814-1822.
  11. Viale G, Maiorano E, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; 241: 319-325.
  12. Rubio IT, Korourian S, Cowan C, Krag DN, et al. Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1988; 5: 689-694.
  13. Chicken DW, Kocjan G, Falzon M, Lee AC, et al. Intraoperative touch imprint cytology for the diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 572-576.
  14. Veronesi U, et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel node: a follow up of 3548 patients. *Eur J Cancer* 2009; 45(8): 1381-1388.
  15. Bulte CS, et al. Axillary recurrence rate after tumor negative and micrometastatic positive sentinel node procedures in breast cancer patients: a population based multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2009;

35(1): 25-31.

16. van der Ploeg IM. Axillary recurrence after a tumor negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: a systematic review and meta analysis. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(12): 1277-1284.

## DEBATE

Dr. Bernardello: Hay dos cosas que me llaman la atención. Primero, la cantidad de axilas positivas importantes cuando había macrometástasis; entonces, uno piensa si realmente estaban bien catalogadas como clínicamente negativas, por eso le hicieron centinela. No es momento de pensar, que dadas esas diferencias, habría que ocuparse un poco más de la ecografía en la axila. Lo segundo que me llama la atención, y que le pasa a todos, es que cuando hay micrometástasis tienen un 20% de otros ganglios positivos. O sea, que cada 5 pacientes que operaron en esas circunstancias, 4 casos no tenían nada. Entonces, ahí habría que pensar si no hay que empezar a trabajar con los nomogramas, porque aunque queden 20% de positivos, la evolución futura no da tanta cantidad de recurrencias locales/regionales. Son dos hechos que me interesó comentarlos.

Dr. Corrao: Con relación a las probabilidades de axilas clínicamente positivas, eran pacientes que no tenían clínicamente un compromiso axilar franco. Si bien ahora podemos llegar a ser un poco más permisivos en algunos casos que creo que no entraron en esta casuística, nos podemos permitir que en algún caso de ganglio palpable aunque no dudoso, podemos optar por hacer una punción previa para ver si a la paciente le vamos a hacer un vaciamiento o si puede llegar a ser candidata a ganglio centinela; eso lo empezamos a usar un poco después de los casos presentados. En general, eran pacientes con axila clínicamente negativa. A nosotros también nos llamó la atención el caso del compromiso masivo, sobre todo en los casos de macrometástasis con compromiso masivo al resto de la axila, donde más del 95% estaba comprometido.

do. La explicación que podemos dar es que muchas veces cuando tenemos casos con centinela con metástasis y perforación, ya es una axila que si bien en consultorio nos impresionaba negativa, cuando uno la está operando, en una semiología intraoperatoria, ya ve que es una axila comprometida. Entonces, puede ser que algunos casos se nos hayan pasado y puede ser que en esa casuística de no centinela haya en realidad algunos centinela que hayamos olvidado de buscar, porque ya sabíamos que íbamos a vaciamiento o porque el ganglio que ya habíamos mandado a anatomía patológica era lo suficientemente sospechoso como para saber que íbamos a terminar en una linfadenectomía; ésa es la explicación que le encontramos a ese número. Con relación a los números de resto de axila, son absolutamente variables y no sé hasta que punto tienen peso, porque cuando uno está leyendo revisiones dice para macrometástasis se encontró resto de ganglio no centinela comprometido, en un porcentaje que va desde el 20% al 79%; entonces, se encontró de todo. Con lo del 79% me sentí un poco alentado a decir que hay otros a los que les pasó lo mismo. Por otro lado, con relación a este tema, me parece que de todos modos en caso de macrometástasis es unánime la indicación de hacer un vaciamiento axilar. Entonces, no es un tema tan controvertido el porcentaje que podemos encontrar de resto de axila comprometida, porque, por ahora, el cuestionamiento ante qué conducta tenemos que tomar en caso de ganglio centinela positivo correría un poco más para micrometástasis. Pero en el caso que encuentre una metástasis grande ya tendríamos que hacer una linfadenectomía de todos modos. Entonces, este dato de ganglios no centinela comprometidos es a lo fines de presentarles el trabajo, pero no creo que influya en la decisión de tener que tomar una conducta. En cuanto a las micrometástasis, tuvimos un número parecido a lo que presenta la literatura.

Dr. Loza: Hay una cosa que no me quedó claro, cuando ustedes describen los falsos nega-

tivos. Cuando se hace un estudio o se establece como forma de decidir si se hace o no una linfadenectomía, que es en base al ganglio centinela, los falsos negativos uno los sabe cuando en el seguimiento aparecen las recurrencias axilares, no en base a los ganglios no centinela positivos, porque si no hacemos la linfadenectomía la única forma y se determina así, es falso negativo cuando en el seguimiento aparece una recurrencia axilar. Ustedes tuvieron una sola recurrencia axilar. Entonces quiere decir que la tasa de falsos negativos, cuando ustedes establecieron como decisión de no hacer la linfadenectomía, realmente es muy baja, está mucho más allá de lo que se lee en la literatura. Nosotros mismos en más de 800 ó 900 casos, tenemos 4 recurrencias axilares, que también es baja, pero lo que no entendí es cómo toman ustedes el término de falsos negativos.

Dr. Corrao: En realidad con relación a los falsos negativos lo pude haber confundido. Tuvimos un primer período donde nosotros estábamos validando el método, donde lo que queríamos ver era la tasa de hallazgo y falsos negativos; que eran los que usted menciona y que eran con relación a la axila. En un primer momento esos falsos negativos fueron del 14%. Cuando hicimos el método combinado, ese porcentaje de falsos negativos bajó al 4%; falsos negativos con relación a centinela negativo axila positiva; o sea, nosotros seguíamos haciendo el vaciamiento axilar. Cuando tuvimos el 4% de falsos negativos, nos pareció un número más que aceptable como para adoptar el ganglio centinela como técnica. Entonces, a partir de ahí nuestros falsos negativos, los que yo terminé nombrando acá que tuvimos, esos 14 casos, que fue el 15,5%, ya no son falsos negativos del método con relación a la axila, sino que son falsos negativos de la impronta operatoria; o sea, impronta negativa - diferido positivo. Eso quiero que quede bien claro. En los casos de validación que fueron los que presentamos entre 1997 y 2001, que la última presentación nuestra fue del



2005, tenemos una casuística hasta diciembre del 2001 que lo hacíamos con axila, ahí estamos hablando de falso negativo del método del ganglio centinela, no de impronta, y ahí llegamos a ese 4%. A partir de ahí, cuando ya no hacemos vaciamiento axilar, no podemos saber cómo está siguiendo nuestra evolución porque ya adoptamos como método que no le íbamos a vaciar la axila, porque el número que habíamos tenido era bueno como para sentirnos que estábamos trabajando responsablemente. Entonces, el falso negativo que yo les consigno ahora, es un falso negativo de la impronta operatoria. Se trató de 14 casos que fueron impronta negativa y el diferido positivo.

Dr. Ábalo: Quería preguntar con respecto a lo que mencionó como una recurrencia ganglionar. ¿El tiempo de esta recurrencia es como para considerar que esto fue una persistencia ganglionar o quizás la recurrencia apareció tardíamente como para pensar que fue una verdadera recurrencia?

Dr. Corrao: Es muy reciente. En ese caso, era un caso mío, yo me quedé con la impresión que probablemente haya sido una persistencia, porque cuando la operamos tenía una axila con más de un ganglio. Era una recaída clínicamente notoria, y al tener tan poco tiempo, un año de operada y con el tratamiento, tengo que pensar que podría ser una persistencia y que fue un falso negativo.

Dr. Ábalo: La otra cosa que quería preguntar es, ¿por qué al agregar el radioisótopo al azul, que era lo que usaban al principio, les disminuye los ganglios para centinela positivos? Usted dijo que al principio cuando le agregaron la detección con el tecnecio disminuyeron los falsos negativos. No entiendo por qué. Porque usted con eso lo único que está haciendo es mejorar la técnica de detección del ganglio centinela.

Dr. Corrao: Una puede ser que cuando incluimos el tecnecio mejoramos notoriamente el porcentaje de hallazgos, pero también ya venía-

mos desde hacía bastante tiempo haciendo ganglio centinela y veníamos mejorando en ganglio centinela. Creo que también tiene que ver no sólo el agregado del tecnecio, sino también parte de la curva de aprendizaje que tuvimos todos en el hallazgo. Veníamos con el azul solo, nos facilitó un poco más el tecnecio y mejoramos el hallazgo. Los falsos negativos pienso que disminuyeron. Lo atribuimos a dos cosas, una puede ser la mayor experiencia que estamos teniendo en el equipo con los patólogos y en la evaluación de todos los ganglios. El estudio de todos los ganglios es un procedimiento nuevo para todos y lo fuimos haciendo todos juntos. Creo que cuando ya teníamos el tecnecio se podían estudiar mejor y tener menos falsos negativos. La otra cosa, que también está citado en la literatura, es que el método combinado puede llegar a reducir el porcentaje de falsos negativos porque al haber ganglios que sean azules y ganglios que hagan ruido con el tecnecio, puede ser que esa variedad y el hecho de tener más ganglios para realizar biopsia reduzca la tasa de falsos negativos. Esa es la otra explicación posible a la reducción que tuvimos. Entonces, primero nuestra curva de aprendizaje tanto de cirujanos como del patólogo; segundo, que le agregamos el otro método que nos permitió encontrar claramente el ganglio centinela; y tercero, que el método combinado nos permitía tener otros ganglios centinela, que con un método solo a lo mejor se pasaba.

Dr. Gori: Honestamente le digo, pueden hacer muchos trabajos con los datos presentados. Es decir, son demasiados datos para un trabajo. De cualquier manera me parece muy interesante. Con respecto a los falsos negativos, es un tema que hoy ya no vamos a poder saberlos porque no hacemos más linfadenectomías y si pensamos que los falsos negativos son de las axilas que recaen nos estamos equivocando y mucho. Porque en el mundo la cantidad de falsos negativos reales con linfadenectomía hecha, oscila entre el 4% y el 9%; ése es el valor del fal-

so negativo. Y el último metaanálisis de recaídas a muchos años de axilas negativas con ganglio centinela negativo es del 0,3%, mucho más baja. En el último trabajo de Veronesi, de este año, sobre 3.800 pacientes axilas negativas con ganglio centinela negativo, ellos haciendo ecografía encontraron 0,9%, mucho menor que 4% a 9%. Por lo tanto, es lógico pensar, y todos piensan de esa manera en deducción, que hay muchas axilas positivas que nunca tendrán expresión

clínica. Es decir, hay muchos falsos verdaderamente negativos que nosotros no lo sabemos y no van a tener expresión clínica. Esto viene a cuento de algunas discusiones que habíamos tenido durante mucho tiempo, en las cuales las clasificaciones anatómicas tienen que ir perdiendo valor para empezar a tener otras clasificaciones que son las clasificaciones biológicas, que son las que van a determinar el pronóstico de la enfermedad.