

SESIONES CIENTÍFICAS

EXPERIENCIA EN EL ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA EN CEMIC

Francisco von Stecher,* Gabriel Crimi,* Fernando Paesani,*
Andrea Papparatto,** Eduardo Ábalo *

RESUMEN

Objetivo

Determinar la capacidad diagnóstica de la técnica del ganglio centinela (GC) en el manejo de pacientes con cáncer de mama en CEMIC.

Material y métodos

El trabajo evalúa nuestra experiencia en 187 mujeres operadas de cáncer de mama, entre los años 2003 y 2009, en las que se realizó la biopsia del GC y sólo la linfadenectomía axilar (LA) posterior en casos de GC comprometido. El GC fue identificado utilizando colorante azul y un trazador radioactivo. Se recurrió a la impronta citológica para el examen intraoperatorio y a la evaluación con hematoxilina y eosina (H&E) e inmunohistoquímica (IHQ) para el examen diferido. Se realizó LA en los casos en lo que no se halló el GC o si el mismo fue positivo en el estudio intraoperatorio o diferido.

Resultados

La tasa de detección global del GC fue del 95%, siendo del 91% al utilizar sólo azul patente, y de 96,5% cuando se utilizó azul asociado a radioisótopos. El 23% del total de los GC fueron positivos. La sensibilidad total de la impronta citológica del GC fue del 75%, siendo del 92% para las macrometástasis y del 22% para las micrometástasis. Luego de una mediana de seguimiento de 27,8 meses no hubo recurrencias axilares en las pacientes con GC negativo.

Conclusión

La biopsia del GC es una técnica que evalúa el compromiso axilar con precisión y baja morbilidad en nuestra población. La baja tasa de recurrencia axilar avala al método desde el punto de vista del control local/regional de la enfermedad.

Palabras claves

Cáncer de mama. Biopsia de ganglio centinela. Micrometástasis. Recurrencia axilar.

* Departamento de Ginecología y Obstetricia, Sección Mastología.

** Servicio de Anatomía Patológica.

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno, CEMIC.

Correo electrónico para el Dr Francisco von Stecher: franvon75@yahoo.com

SUMMARY

Objective

To determine the diagnostic accuracy of sentinel lymph node biopsy (SLN) in the management of breast cancer at CEMIC.

Material and methods

This paper evaluates our experience with 187 breast cancer patients between 2003 and 2009. A SLN biopsy was performed to all patients, followed by an axillary lymph node dissection (ALND) performed only in positive SLN cases. Sentinel lymph nodes were identified using blue dye and radioactive tracer combined. We used the imprint cytology for intraoperative examination, and the evaluation with hematoxylin and eosin (H&E) and immunohistochemistry (IHC) for the deferred examination.

Results

Overall detection rate of SLN was 95%, while only 91% when using patent blue, and 96.5% when using blue dye and radioactive tracer combined. The twenty-three percent (23%) of all SLN were positive. The overall sensitivity of imprint cytology of SLN was 75%; in macrometastases cases was 92% and in micrometastases was 22%. After a median follow up of 27.8 months there were no axillary recurrences in patients with negative SLN.

Conclusion

SLN biopsy is an accurate and safe technique to assess the axillary stage in our population. The low rate of axillary recurrence validates the method from the point of view of the locoregional control of disease.

Key words

Breast cancer. Sentinel lymph node biopsy. Micrometastases. Axillary recurrence.

INTRODUCCIÓN

El factor de pronóstico más importante en los estadios iniciales del cáncer de mama es el estado de los ganglios linfáticos axilares.¹ Si bien existen diferentes factores de predicción de metástasis ganglionares (tamaño tumoral, invasión linfovascular, grado histológico, edad), hasta el momento ninguna combinación de estos factores reemplazó a la resección quirúrgica y evaluación histopatológica de los ganglios linfáticos.²

El ganglio centinela (GC) se define como el primer ganglio linfático que recibe el drenaje de linfa aferente del tumor primario y el cual tiene la mayor probabilidad de albergar metástasis.³ En los últimos años, numerosos trabajos observacionales⁴ y al menos seis ensayos *randomizados*⁵⁻¹⁰ han validado la biopsia del GC como

un método seguro, preciso y práctico, que predice el estado del resto de los ganglios axilares en los pacientes con cáncer de mama. Por consiguiente, la biopsia del GC se ha establecido como el procedimiento estándar para la estadificación axilar en pacientes con estadios iniciales de cáncer de mama.

A mediados del año 2001, se comenzó la evaluación del GC en el manejo de pacientes con cáncer de mama en el Hospital Universitario CEMIC. Luego de realizar nuestra curva de aprendizaje, en la que evaluamos el GC, y posteriormente en forma sistemática la linfadenectomía axilar (LA), independientemente del resultado del estudio intraoperatorio del GC, se comenzó a estudiar sólo el GC. El siguiente trabajo evalúa nuestra experiencia en mujeres que fueron operadas de cáncer de mama a partir del

año 2003 en el Hospital Universitario CEMIC, en donde se realizó la biopsia de GC y sólo LA posterior en caso de GC positivo.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Determinar la capacidad diagnóstica de la técnica del GC en el manejo de pacientes con cáncer de mama en CEMIC.

Objetivos específicos

- Determinar la tasa de detección de la técnica del GC.
- Determinar la tasa de falsos negativos de metástasis del estudio intraoperatorio del GC.
- Evaluar la recurrencia axilar en pacientes con cáncer de mama temprano cuyo GC resultó negativo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

El siguiente es un estudio retrospectivo de corte transversal realizado en mujeres que asisten a la Sección de Patología Mamaria del Hospital Universitario CEMIC.

Población y muestra

De un total de 327 pacientes con cáncer de mama evaluadas entre 2003 y 2009, se incluyeron en el siguiente estudio 187 pacientes (57%) con criterios de estudio de GC.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todas las pacientes con sospecha o diagnóstico histológico de cáncer invasor de mama con tumor menor o igual a 3-4 cm y axila clínica-

mente negativa, fueron sometidas al estudio del GC (T1-2 N0 M0). También fueron candidatas a la biopsia de GC las pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) extenso con mayor riesgo de microinvasión. Antes de la cirugía se realizó un consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes embarazadas, axila clínicamente positiva, tumor mayor a 4 cm y pacientes con antecedente de anafilaxia.¹¹

Procedimientos

Toda paciente con GC positivo o no identificable fue sometida a una LA completa. En los casos de GC falsos negativos del estudio intraoperatorio, la paciente fue asesorada para realizar una LA completa en un segundo tiempo. Las pacientes sometidas a una cirugía conservadora, realizaron tratamiento radiante en la mama. Posteriormente se indicó el tratamiento adyuvante (quimioterapia y/u hormonoterapia) según el resultado de los factores de pronóstico.

TÉCNICA DE DETECCIÓN DEL GC

La técnica de detección utilizada entre los años 2003 y 2005 fue el colorante vital (azul patente). A partir del año 2006 se utilizó la doble marcación con azul patente y tecnecio 99.

La linfocentellografía se realizó el día anterior a la cirugía o el mismo día (cuatro horas antes, al menos), mediante la inyección de un trazador radioactivo (coloide de gelatina de colágeno bovino o partículas de coloide de albúmina marcada con Tc 99m). La inyección se realizó periareolar (4 habones de 0,5-1,0 mCi) y se tomaron imágenes estáticas anteriores y laterales. Se realizó una marcación sobre la piel en el sitio teórico del GC. Se utilizó una sonda de detección manual (*Gamma Probe, NuclearLab*) durante el acto quirúrgico.

Se implementó entre 2-3 cm³ de azul patente al 1% inyectado a nivel subcutáneo periareolar entre 10 y 15 minutos antes de comenzar la cirugía. La identificación del GC se realizó mediante una incisión a nivel del borde inferior del vello axilar.

Se consideró GC el teñido con azul patente o aquel cuyo conducto aferente estuviera teñido, el ganglio con emisión radioactiva 2 a 3 veces mayor que la basal, el ganglio identificado por ambas técnicas y los ganglios que se palparan sospechosos durante la exploración digital intraoperatoria.¹¹

Se utilizó la impronta citológica como método para el examen intraoperatorio, con el ganglio seccionado en lonjas de 2 mm. Los extendidos se fijaron con alcohol 96% y fueron coloreados con toluidina. Si el GC era positivo, se completaba la LA. Posteriormente, se realizaba el estudio diferido del GC con hematoxilina-eosina (H&E) y la determinación de citoqueratina AE1-AE3 (CK AE1-AE3) con técnicas de inmunohistoquímica (IHQ).

El seguimiento clínico de las pacientes se realizó en el consultorio de la Sección de Patología Mamaria cada 4-6 meses durante los primeros 2 años, cada 6 meses durante los próximos 3 años y luego anualmente.

Fuente de datos

La información de los sujetos se obtuvo a partir de la base de datos de seguimiento de las pacientes operadas por cáncer de mama de la Sección de Mastología de CEMIC. En caso necesario, se recurrió a la historia clínica y/o al protocolo de anatomía patológica.

Variables

- Para el análisis de la técnica de detección del GC se consideró como positivo el hallazgo intraoperatorio del mismo.
- Para el análisis de la capacidad diagnóstica

de la técnica intraoperatoria se consideró como positivo todo GC que hubiera presentado metástasis tumorales en el estudio anatomopatológico diferido (*gold standard*). No se consideró como positivo aquel GC que hubiera presentado células tumorales aisladas (CTA) identificadas por IHQ debido a que, hasta el momento, no modifica la conducta.

- Para el análisis de la recurrencia axilar se consideró como positiva la presencia de metástasis axilar confirmada por anatomía patológica.

Análisis estadístico

Se determinó tanto la tasa de detección así como la sensibilidad, la especificidad y la tasa de falsos negativos y positivos del estudio intraoperatorio. Se expresaron como porcentaje con su correspondiente intervalo de confianza 95% (IC 95%). Las variables categóricas fueron comparadas mediante un test de chi cuadrado y las continuas, mediante un test de t. Se consideraron significativas asociaciones con una $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa para el análisis epidemiológico de datos tabulados EPIDAT 3.1.

RESULTADOS

Se evaluaron 187 pacientes entre febrero de 2003 y noviembre de 2009. La edad promedio fue de 60 años (rango: 36 a 89 años). Las características de las pacientes estudiadas se pueden observar en la Tabla I.

La tasa de detección promedio del GC durante el período 2003-2009 fue del 95,19%. Debido a que desde el año 2006 se utilizó en forma rutinaria la detección con azul patente y radioisótopos, se calculó la tasa de detección para ambos períodos (2003-2005 y 2006-2009). La tasa de detección durante el primer período (azul patente) fue de 91,1% y la correspondiente

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LAS PACIENTES	
Número de pacientes	187
Edad media (años)	60 (36-89)
Tamaño tumoral promedio (cm)	1,76 (0-4)
Tamaño tumoral por estadio	
T0	7 (3,7%)
T1a	12 (6,4%)
T1b	30 (16,1%)
T1c	94 (50,2%)
T2	44 (23,5%)
Tipo histológico	
Ductal infiltrante	116 (62,0%)
Lobulillar infiltrante	24 (12,8%)
Ductal infiltrante + DIS	13 (7,0%)
DIS con microinvasión	8 (4,2%)
DIS	7 (3,7%)
Tubular	6 (3,2%)
Mucinoso	4 (2,1%)
Ductolobulillar	4 (2,1%)
Papilar	2 (1,0%)
Medular	1 (0,5%)
Apocrino	1 (0,5%)
Paget	1 (0,5%)
Grado histológico	
I	30 (16,0%)
II	100 (53,5%)
III	57 (30,5%)
Tipo de cirugía	
Tumorectomía	148 (79,0%)
Cuadrantectomía	36 (19,2%)
Mastectomía	3 (1,6%)
Receptores hormonales	
Positivos	159 (85%)
Negativos	28 (15%)
HER2/neu	
Negativo	164 (87,6%)
Positivo	23 (12,3%)
Seguimiento (meses)	27,8 (1-80)

Tabla I

al segundo período (azul patente y radioisótopos) fue de 96,4%, no observándose diferencias significativas (Tabla II).

El promedio de biopsias de GC por cirugía fue de 1,2; siendo en el primer período de 1,08 y en el segundo de 1,25 ganglios por cirugía. Del total de GC evaluados, 41 casos fueron positivos (23,1%), de los cuales 27 casos resultaron

positivos en el estudio intraoperatorio (66%) y el resto en el estudio diferido (34%). En la población GC positivo, el resto de la evaluación de la axila fue negativa en el 48,5% de los casos, siendo positiva con 1 a 3 ganglios con metástasis en el 42,5% de los casos y con 4 ganglios o más positivos en el 9% de los casos. En definitiva, en el 51,5% de los casos se encontraron más ganglios positivos, además del GC (Tabla III).

La evaluación de la capacidad diagnóstica intraoperatoria del GC se resume en la Tabla IV. De los 9 GC que resultaron falsos negativos del estudio intraoperatorio, se hallaron 2 macrometástasis (2/9) y 7 micrometástasis (7/9). Se realizó linfadenectomía axilar en un segundo tiempo en los 2 casos de macrometástasis y en 4 casos de micrometástasis, siendo en todos el GC el único ganglio comprometido. Además se observaron 5 casos de CTA. El diagnóstico de CTA se realizó en todos los casos con IHQ, siendo la evaluación con H&E negativa. Los 5 casos fueron considerados GC negativos y no fueron evaluados con vaciamiento axilar acorde a la bibliografía disponible y a las guías de recomendaciones.^{11,12} Los casos con micrometástasis que no fueron evaluadas con linfadenectomía axilar se describen a continuación. El primero corresponde a una paciente de 68 años, con un carcinoma ductal infiltrante de 0,9 cm GH2 con receptores de estrógeno y progesterona positivos, HER2/neu negativo, y un GC positivo con metástasis de 1 mm de 3 GC evaluados. El segundo trata de una paciente de 61 años con un carcinoma tubular infiltrante de 0,8 cm GH1 con receptores de estrógeno y progesterona positivos, HER2/neu negativo, y un GC positivo con metástasis de 1 mm de 2 GC evaluados. La paciente recibió radioterapia axilar. El tercero trata de una paciente de 42 años con un carcinoma ductal infiltrante de 1,8 cm, GH2, con receptores de estrógeno y progesterona positivos, HER2/neu negativo, y 1 GC positivo con metástasis de 1 mm detectado por IHQ de 2 GC evaluados.

No hubo casos de reacciones alérgicas aso-

DETECCIÓN DE GC				
Período	n	Tasa de detección	IC 95%	p
Azul	41/45	91,10%	78,70-97,03	0,48
Azul más radioisótopo	137/142	96,40%	91,80-98,70	
Global	178/187	95,19%	90,90-97,50	

Tabla II

EVALUACIÓN GC	
Promedio de biopsias de GC	1,20
Azul	1,08
Azul más radioisótopos	1,25
p	0,10
Nº de GC por procedimiento	
1 GC	136 (76,0%)
2 GC	39 (21,9%)
3 GC	3 (1,6%)
4 GC	1 (0,5%)
GC negativos	137 (76,9%)
GC positivos	41 (23,1%)
Tamaño de metástasis	
Macrometástasis	27 (65,8%)
Micrometástasis	9 (22,0%)
Células tumorales aisladas	5 (12,2%)
Resto de axila	
Negativa	16 (48,5%)
Positiva	17 (51,5%)

Tabla III

ciadas al uso del colorante. En el posoperatorio observamos 2 casos de infección de la herida quirúrgica y 1 caso de seroma.

La mediana de seguimiento de las pacientes fue de 27,8 meses (1 a 80 meses). Se registró 1 caso de recurrencia axilar en el contexto de una recurrencia mamaria, en una paciente cuyo GC había sido positivo sin presentar metástasis en el resto de los ganglios. No hubo casos de recurrencia axilar en pacientes con GC negativo. Tampoco hubo recurrencias locales ni a distancia en las pacientes cuyo GC presentó micrometástasis y no se realizó LA. En la Tabla V se resumen los eventos observados durante el seguimiento.

DISCUSIÓN

El logro de una tasa de detección del GC adecuada es uno de los puntos primordiales para la utilización como estándar en el manejo del cáncer de mama estadio inicial a la técnica de biopsia de GC.¹¹ Nuestra tasa de detección promedio durante todo el período fue de 95,19%. Dicha tasa es comparable con la descrita tanto en la literatura nacional¹³⁻¹⁵ como en la internacional.⁴ También es la recomendada por el Consenso Nacional de Biopsia de GC para abandonar la LA rutinaria.¹¹ No observamos diferencias estadísticamente significativas entre el primer período (azul patente) y el segundo (azul patente y radioisótopos). No obstante, existió una diferencia entre ambos períodos (91,0% vs. 96,5%) que creemos se debió no sólo a la utilización rutinaria del radiofármaco combinado con el colorante sino también a la mayor experiencia del grupo quirúrgico. La utilización de la vía subareolar ya ha sido validada en trabajos previos con alta tasa de detección.¹⁶⁻¹⁸ Nosotros la utilizamos para la inyección del colorante y del radiofármaco. No observamos en la linfocentellografía casos de migración hacia los ganglios de la cadena mamaria interna, lo cual ya ha sido descrito para la vía subareolar a diferencia de la vía intraparenquimatosa profunda.^{16,19} El promedio de biopsias de GC por cirugía fue de 1,2; similar al publicado por Loza J,¹⁴ y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la etapa previa y posterior a la utilización de radiofármacos. Si bien este número se encuentra por debajo del publicado por el

CAPACIDAD DIAGNÓSTICA INTRAOPERATORIA DE GC			
	Total	Macrometástasis	Micrometástasis
Sensibilidad	75% (IC 95%: 59-90)	92% (IC 95%: 81-100)	22% (IC 95%: 0-55)
Especificidad	100% (IC 95%: 99-100)	100% (IC 95%: 99-100)	100% (IC 95%: 99-100)
Valor de predicción positivo	100% (IC 95%: 98-100)	100% (IC 95%: 98-100)	100% (IC 95%: 75-100)
Valor de predicción negativo	94% (IC 95%: 89-98)	98% (IC 95%: 96-100)	95% (IC 95%: 91-99)

Tabla IV

EVENTOS DESFAVORABLES EN EL SEGUIMIENTO	
Recurrencia local/regional	
Mama ipsilateral	7 (3,7%)
Ganglionar axilar	1 (0,5%)
Ganglionar supraclavicular	0
Pared tórax	0
Tumor mama contralateral (CDIS)	2 (1,0%)
Metástasis a distancia	4 (2,0%)
Otras neoplasias	2 (1,0%)
Muerte	
Causa tumoral	1 (0,5%)
Causa no tumoral	1 (0,5%)
CDIS: Carcinoma ductal in situ.	

Tabla V

metaanálisis de Kim T,⁴ cuyo número promedio fue de 1,92 (1,0 a 4,1), hasta el momento no hubo recurrencias axilares que puedan sugerir una "subevaluación" axilar.

La evaluación anatomopatológica exhaustiva del GC trae como consecuencia el diagnóstico de metástasis cada vez más pequeñas. Existen diferentes publicaciones que informan un aumento en la detección de micrometástasis de hasta el 10% desde el comienzo del estudio detallado del GC, el cual se traslada a un aumento similar en las pacientes con axila positiva,²⁰⁻²² Uno de los problemas que se presenta es la sensibilidad relativamente baja para el diagnóstico intraoperatorio de las micrometástasis. Un meta-

análisis reciente que evalúa la impronta citológica intraoperatoria informó una sensibilidad diagnóstica del 63%, que aumentaba de 22% (para micrometástasis) a 81% (para macrometástasis), pero con evidente heterogeneidad en los trabajos incluidos.²³ De todas maneras, diferentes trabajos publicados encuentran tanto las micrometástasis como el carcinoma lobulillar como los factores determinantes de los falsos negativos de la evaluación intraoperatoria del GC.²²⁻²⁵ La sensibilidad del estudio intraoperatorio en nuestro trabajo fue del 75%, siendo de 92% para las macrometástasis y de 22% para la micrometástasis. Las recomendaciones actuales son claras acerca de la necesidad de realizar LA ante la presencia tanto de macro como de micrometástasis detectadas por H&E en el GC.^{1,10} La posibilidad de encontrar ganglios no centinela comprometidos va de un 50% en las macrometástasis a un 20-30% en las micrometástasis, aproximadamente.²⁶⁻²⁸ En nuestra experiencia, el compromiso de ganglios no centinela fue del 48,5%, de los cuales un solo caso correspondió a una paciente con micrometástasis. En tres oportunidades decidimos no realizar LA en pacientes con micrometástasis en el GC, las cuales fueron descriptas previamente. En un análisis multivariado se han identificado tres factores patológicos que se asocian en forma significativa a un riesgo mayor de hallar más metástasis en ganglios no centinela: tamaño de la metástasis

del GC (detección sólo por IHQ, micro y macro-metástasis); tamaño tumoral; y presencia de invasión linfovascular.^{1,29-33}

El factor más importante al momento de valorar la seguridad de la biopsia del GC es la tasa de falsos negativos, ya que supone un fracaso del procedimiento que puede conducir a establecer una estadificación incorrecta, a no realizar un tratamiento adecuado y en consecuencia a favorecer la recurrencia axilar como a distancia. Un metaanálisis publicado recientemente de 48 trabajos observacionales (14.959 pacientes) con un seguimiento medio de 34 meses informó una tasa de recurrencia axilar de 0,3%.³⁴ En el presente estudio hubo una recurrencia axilar en el contexto de una recurrencia mamaria a los 18 meses de la cirugía. La paciente presentó en la primera cirugía el GC positivo, por lo que se realizó una LA con el resto de los ganglios negativos. No hubo casos de recurrencia axilar en pacientes con GC negativo. La tasa de recurrencia axilar fue de 0,5% con un seguimiento medio de 27 meses. El período de seguimiento relativamente breve es una de las críticas potenciales a estos trabajos. Kanter y col. publicaron, en el año 2005, su experiencia con un seguimiento medio de 5 años y una tasa de recurrencia de 2,7%.³⁵ En el año 2009 se publicó un metaanálisis de trabajos *randomizados* contemporáneos donde se evaluó el impacto del vaciamiento axilar en el control local y la sobrevida en pacientes con estadios tempranos (tumor 3 cm) y axila clínicamente negativa.³⁶ Si bien la tasa de recurrencia axilar fue mayor en el grupo que no realizó LA (1,5-3,0%), no se observaron diferencias significativas en la sobrevida global de ambos grupos, a diferencia del metaanálisis previo de Orr publicado en 1999.³⁷ Probablemente los resultados de los trabajos *randomizados* (NSABP-B 32, ACOSOG) luego de un seguimiento prolongado, nos indiquen con mayor certeza qué implicancia tiene la biopsia del GC negativo sin LA en la recurrencia axilar y en la sobrevida global.

CONCLUSIÓN

En conclusión, estimamos que la biopsia del GC es una técnica que estadifica el compromiso axilar con precisión y baja morbilidad en nuestra población. La baja tasa de recurrencia axilar avala al método desde el punto de vista del control local/regional de la enfermedad.

Agradecimiento

Agradecemos al Dr. Hugo Krupitzki por el asesoramiento estadístico y al Sr. Hugo Corradini por su colaboración en el área de medicina nuclear.

REFERENCIAS

1. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-7720.
2. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-2350.
3. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-466.
4. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106: 4-16.
5. Krag DN, Anderson SJ, Julien TB, 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: 881-888.
6. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-553.
7. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4312-4321.

8. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg* 2008; 247: 207-213.
9. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 599-609.
10. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, et al. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 1001-1007.
11. Reunión Nacional de Consenso de Biopsia de Ganglio Centinela en Cáncer de Mama. 2004. Buenos Aires. Argentina.
12. van Deurzen CH, de Boer M, Monnikhof, et al. Non-sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(22): 1574-1580.
13. Barbera LA. Análisis de la experiencia de cinco centros nacionales: 860 casos de ganglio centinela en cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 2003; 22(74): 9-23.
14. Loza J, Coló F, Galich M, et ál. Biopsia del ganglio centinela negativo sin linfadenectomía axilar posterior en pacientes con cáncer de mama. Estudio observacional prospectivo. *Rev Arg Mastol* 2004; 23: 26-36.
15. Noblía C, Cresta Morgado C, González E, et ál. Ganglio centinela en cáncer de mama. Actualización de resultados de protocolos de investigación del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. *Rev Arg Mastol* 2004; 23(80): 242-256.
16. Kern KA. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg* 2002; 195(4): 467-75.
17. Kern KA. Breast lymphatic mapping using subareolar injections of blue dye and radiocolloid: illustrated technique. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 545-550.
18. Tuttle T, Colbert M, Christense M, et al. Subareolar injection of 99m Tc facilitates sentinel lymph node identification. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 77-81.
19. Povoski SP, Olsen JO, Young DC, et al. Prospective randomized clinical trial comparing intradermal, intraparenchymal and subareolar injection routes for sentinel lymph node mapping and biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1412-1421.
20. van der Heiden-van der Loo M, Bezemer PD, Henipman A, et al. Introduction of sentinel node biopsy and stage migration of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(7): 710-4.
21. Maaskant AJ, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, et al. Stage migration due to introduction of the sentinel node procedure: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113(1): 173-9.
22. Cox C, Centeno B, Dickson D, et al. Accuracy of intraoperative imprint cytology for sentinel lymph node evaluation in the treatment of breast carcinoma. *Cancer* 2005; 105: 13-20.
23. Tew K, Irwing L, Matthews A. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 1068-1080.
24. Creager AJ, Geisinger KR, Shiver SA, et al. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic breast carcinoma by imprint cytology. *Mod Pathol* 2002; 15: 1140-1147.
25. Motomura K, Nagumo S, Komoike Y, et al. Intraoperative imprint cytology for the diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. *Breast Cancer* 2007; 14: 350-353.
26. Cox CE, Kiluk JV, Riker AI, et al. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 261-8.
27. Viale G, Maiorano E, Prunerì G, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; 241(2): 319-325.
28. McCready DR, Yong WS, Ng AK, et al. Influence of the new AJCC breast cancer staging system on sentinel lymph node positivity and false-negative rates. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 873-875.
29. Turner RR, Chu KU, Qi K, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000; 89: 574-581.
30. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, et al. Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 145-149.
31. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: A multicenter study. *Arch Surg* 2001; 136: 563-568.
32. Rivers AK, Griffith KA, Hunt KK, et al. Clinicopathologic features associated with having four or more metastatic axillary nodes in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(1): 36-44.
33. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement --Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(12): 1814-22.

34. van der Ploeg I, Nieweg OE, van Rijk RA, et al. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(12): 1277-1284.
35. de Kanter AY, Menke-Pluymers MM, Wouters M, et al. 5-years follow-up of sentinel node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(3): 282-286.
36. Sanghani M, Balk E and Cady B. Impact of axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients. A systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2009; 115: 1613-1620.
37. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival-a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 109-116.

DEBATE

Dr. Allemand: Cuando se refiere a la paciente que excluyeron de linfadenectomía axilar con micrometástasis detectada por inmunohistoquímica, ¿se hizo la inmunohistoquímica y luego se hizo la hematoxilina-eosina?

Dr. von Stecher: No, se hizo la hematoxilina-eosina y ahí apareció la micrometástasis que no se había visto.

Dr. Allemand: De acuerdo al protocolo esa paciente tampoco hubiera sido sometida a linfadenectomía, porque estaba prohibido el uso de la inmunohistoquímica; así que esa paciente hubiera sido excluida, aun en un ensayo B32.

Dr. Corrao: Quería felicitarlo por el trabajo, que me parece está muy bueno. Quería preguntar con relación al estudio de inmunohistoquímica si lo hacen, como creo que entendí, para todo ganglio centinela negativo, ¿cuál es el hallazgo que tienen? Nosotros en nuestro centro,

en general lo reservamos, salvo para dudas que tenga el patólogo en algún caso o solamente para los casos de carcinoma lobulillar, por la confusión que podría tener el parecido de las células tumorales con las ganglionares, pero no se hace de rutina. Yo quería preguntarle si se descubrieron muchos casos de metástasis por inmunohistoquímica en todos los que hicieron de rutina.

Dr. von Stecher: Se hace de rutina siempre que el ganglio centinela haya sido negativo para hematoxilina-eosina. Lo que obtuvimos fueron, por un lado los 5 casos de células tumorales aisladas, los 5 casos fueron detectados por inmunohistoquímica, que no nos ha modificado la conducta. El caso que comentamos anteriormente, era la paciente con una micrometástasis que se detectó por inmunohistoquímica.

Dra. Frahm: Con este tema de que si las células tumorales aisladas las vemos con inmunohistoquímica o las vemos con hematoxilina-eosina y demás, yo creo que los estudios a la larga nos van a avalar qué es lo que decimos los patólogos. Las células tumorales aisladas están, se vean sólo por inmunohistoquímica o se vean por hematoxilina-eosina, es con distinta coloración; hay que considerar que están. No porque se vean sólo con inmunohistoquímica hay que dejarlas de considerar. Lo que pasa es que al patólogo le resulta mucho más sencillo evaluarlas con las técnicas de inmunohistoquímica. Pero esa diferencia de que si se ven con hematoxilina-eosina o con inmunohistoquímica la vamos a tener que ir descartando; tenemos que ir acostumbrándonos a que hay células tumorales aisladas, se evalúen con cualquiera de las dos técnicas.