

BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA NEGATIVO SIN LINFADENECTOMÍA AXILAR POSTERIOR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO

Dres. J. Loza,* F. Coló,* M. Galich,** A. Maciel,*** E. Domenichini,* M. Viniegra,* J. Nadal,* M. del C. Alak,**** R. Chacón *

Leído el 25 de septiembre de 2003

RESUMEN

Objetivos

Evaluar recurrencia axilar y morbilidad en pacientes con cáncer de mama temprano, sometidas a linfadenectomía del ganglio centinela sin disección axilar posterior cuando el mismo fue negativo.

Pacientes y métodos

Entre septiembre de 1998 y agosto de 2003, pacientes con cáncer de mama con tumores hasta 3 cm y axila clínicamente negativa, fueron incluidas en un nuevo protocolo en nuestra Institución y en la práctica privada. El ganglio centinela (GC) fue identificado usando colorantes vitales y un trazador radioactivo, combinados. El GC fue examinado por impronta citológica intraoperatoria y estudio diferido seriado con hematoxilina y eosina (HyE) e inmunohistoquímica (IHQ) cuando el examen intraoperatorio fue negativo. Cuando el GC estaba libre de enfermedad no se realizó la disección axilar. Si la impronta citológica intraoperatoria del GC resultó positiva, se completó la disección axilar en el mismo acto operatorio o en un segundo tiempo si fue positivo el estudio diferido.

Resultados

Ingresaron en este estudio 287 pacientes (1 bilateral). El porcentaje de identificación fue del 98,2% (283/288) y 55/283 pacientes (19,4%) fueron GC positivos. Estas pacientes fueron sometidas a disección axilar en el mismo acto operatorio si el estudio anatomopatológico intraoperatorio fue positivo o en un segundo tiempo si el estudio diferido mostró compromiso ganglionar. Fueron GC negativos 228/283 (80,5%) pacientes y no se realizó linfadenectomía axilar. El promedio de GC removidos fue 1,22 (DS \pm 0,65). Durante un período de seguimiento medio de 28 meses (rango 1-62), se presentaron 5 eventos asociados al cáncer de mama; se detectó una

* Instituto Médico Alexander Fleming

** Laboratorio de Patología CEPACIT

*** Laboratorio de Patología Dr. Lema

**** Departamento de Medicina Nuclear. Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento.

recurrencia axilar (0,4%) a los 26 meses, un segundo tumor en la misma mama a los 42 meses, una metástasis supraclavicular a los 13 meses y metástasis en hígado y pulmón a los 15 meses. Dos pacientes fallecieron, una por causa tumoral (por progresión de enfermedad, sin enfermedad axilar), a los 18 meses y una por causa no tumoral (suicidio) a los 5 meses. Se presentaron 5 complicaciones posoperatorias menores, 1 infección, 1 fístula serosa, 2 flebitis y un pequeño seroma. Una paciente presentó una zona de hipoestesia en región escapular.

Conclusiones

La baja incidencia de recurrencias axilares y de morbilidad después de la biopsia del ganglio centinela sin disección axilar posterior confirman la hipótesis de que es un procedimiento seguro, confiable y promisorio en pacientes con cáncer de mama temprano y axila clínicamente negativa.

PALABRAS CLAVES: CÁNCER DE MAMA - BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA
RECURRENCIA AXILAR
Rev Arg Mastol 2004; 23(78):26-36

SUMMARY

Objective

To evaluate the axillary recurrence and morbidity rates in breast cancer (BC) patients with a negative sentinel lymph node (SLN) who did not have an axillary lymph node dissection (ALND).

Patients and Methods

Between September 1998 and August 2003, patients with primary BC less than 3 cm and clinically negative axilla, were entered into this prospective study. SLNs were identified using blue dye and radioactive tracer combined. SLN were examined by standard hematoxylin and eosin (H&E) and immunohistochemistry (IHC) staining. In SLN positive patients ALND was performed either immediately (if imprint cytology was positive for metastasis) or secondary if H&E or IHC were positive. If SLN were tumor free, no further ALND was performed.

Results

Two hundred eighty seven patients (one bilateral) were included in this prospective study. SLN identification ratio was 98.2% (283/288). Fifty-five of 283 patients (19.4%) had positive SLN, and a complete ALND. Two hundred and twenty eight of 283 (80.5%) patients had negative SLN and no further ALND was performed. The mean removed SLN was 1.22 (SD \pm 0.65) with a median follow up of 28 months. Three recurrences (axilla, breast and supraclavicular node) and five minor complications were observed. Two patient died. One with tumor progression without axillary recurrence (18 months) and one died by non-tumor related cause (suicide) at 5 months.

Conclusions

The low axillary recurrence rate and morbidity after SLNB without ALND in SLN negative BC patients supports the hypothesis that SLNB is an accurate, safe and

promising procedure in BC patients with small tumors and negative axilla.

KEYWORDS: BREAST CANCER - SENTINEL NODE BIOPSY - AXILLARY RECURRENCE

INTRODUCCIÓN

El principal indicador de pronóstico de recurrencias y sobrevida en pacientes con cáncer de mama (CM) es el estado de los ganglios axilares.^{1,2} La disección de la axila para evaluar dicho estado, está asociada a complicaciones agudas entre el 20% y el 55% e índices de linfedema crónico del 7% al 56%.³⁻⁸ El objetivo de la linfadenectomía axilar (LA) en CM es esencialmente diagnóstico y de pronóstico. Cuando existe enfermedad ganglionar, la remoción de los ganglios axilares puede ser terapéutica y contribuir a la curación quirúrgica de las pacientes. Por el contrario, cuando están libres de enfermedad, su valor terapéutico actualmente está cuestionado. Este grupo de pacientes probablemente no se beneficia con la disección axilar y es expuesta sin necesidad a la significativa morbilidad de la misma. Por otro lado, la historia natural del CM ha cambiado sustancialmente gracias al *screening* mamográfico, y el promedio del tamaño tumoral ha disminuido, y como consecuencia, la mayoría de las pacientes presentan actualmente axila negativa.⁹

En los últimos años numerosos estudios han demostrado que la biopsia del ganglio centinela (BGC), basada en un principio simple, es un método mínimamente invasivo y confiable para determinar el estado de los ganglios axilares en pacientes con cáncer de mama axila clínicamente negativa.¹⁰⁻²⁶

Actualmente la BGC sin LA posterior, si el GC es negativo, ha sido ampliamente aceptada en importantes centros del mundo, y hoy es de uso prácticamente rutinario en pacientes seleccionadas. Una encuesta reciente del Fellow of the American College of Surgeons reportó que el

77% de los encuestados realizan la linfadenectomía del GC en el manejo de pacientes con CM²⁷ a pesar de la carencia de datos a largo plazo de los ensayos controlados *randomizados* actualmente abiertos²⁸⁻³² (Tabla I).

No obstante, la BGC es causa de debate y algunos autores se resisten a considerar a este procedimiento como estándar, hasta la conclusión de dichos estudios. La principal crítica a este procedimiento se relaciona con los GC falsos negativos y su consecuencia, la recurrencia axilar.

En relación a lo anterior, importantes instituciones mundiales ya han publicado estudios con resultados de pacientes sometidas a BGC sin LA cuando el GC estaba libre de enfermedad.³³⁻⁴⁵

OBJETIVOS

Evaluar recurrencia axilar y morbilidad en las pacientes sometidas a BGC sin LA posterior cuando el GC fue negativo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Un nuevo protocolo de tratamiento del cáncer de la mama fue iniciado en nuestra institución y en la práctica privada en septiembre de 1998, que incluyó el uso de la BGC en pacientes con cáncer invasor de mama en estadios tempranos (T hasta 3 cm), axila clínicamente negativa. Pacientes con carcinoma ductal in situ (DIS) extenso que requirieron mastectomía también fueron candidatas a la BGC. El ingreso de pacientes requirió la firma de un consentimiento informado. No ingresan pacientes mayores de 80 años, aquellas con tumores multicéntricos o embarazadas. A pacientes con GC libre de enfermedad no se les realizó disección axilar. Si el estudio intra-

Tabla I

ESTUDIOS <i>RANDOMIZADOS</i> PROSPECTIVOS
<ul style="list-style-type: none"> • National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NASBP B-32).²⁸ • American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG Z0010 Y Z0011).²⁹ • Instituto Europeo de Oncología.³⁰ • Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance (ALMANAC).³¹ • Defense Department Trial.³²

operatorio del GC resultó positivo, se completó la LA en el mismo acto operatorio o en un segundo tiempo, si fue positivo en el estudio diferido. Pacientes sometidas a cirugía conservadora recibieron tratamiento radiante en la mama. Según las características del tumor primario recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia y/o terapia hormonal.

Para identificar al GC utilizamos colorantes vitales (azul patente al 3-5% o *isosulfán* al 1%) y un trazador radioactivo (solución de gelatina de colágeno bovino o albúmina humana marcadas con 400-500 μ Ci de Tecnecio 99^m) combinados. En la mayoría de los casos se obtuvieron imágenes previas con cámara gamma convencional. Entre 2 y 24 horas antes de la cirugía se inyectan 3-5 ml del radiotrazador, peritumoral. Con una sonda de detección manual durante el acto operatorio, se localiza el punto de mayor emisión. Entre 10 y 15 minutos previos a la disección del GC inyectamos entre 3 y 5 ml del colorante vital, peritumoral (si el diagnóstico fue realizado por punción histológica) o en las paredes de la tumorectomía. Usamos la inyección subareolar del radiofármaco cuando el tumor se localiza en el cuadrante superior externo (CSE), cercano a la axila, ya que la extensión de la zona de emisión alcanza a la axila, lo que impide la localización del ganglio con linfoscintigrafía o con la sonda manual. Se realiza una incisión transversal en axila de 2-3 cm, en el punto de mayor radioactividad detectado por la sonda manual, se disecciona la grasa axilar y se identifica el ganglio azulado y emisor. La radioactividad del ganglio se mide in vivo y ex vivo. El estudio anatomopatológico in-

traoperatorio del GC fue realizado por impronta citológica. Cuando el GC es negativo en el estudio intraoperatorio, es sometido a un estudio diferido con cortes seriados cada 0,5 mm, con HyE e IHQ: test de citoqueratina con un cóctel de queratina de alto y bajo peso molecular (KC2). Desde agosto 2001 no realizamos LA a pacientes con GC HyE negativo e IHQ positivo.

RESULTADOS

Entre septiembre 1998 y agosto 2003 ingresaron en este estudio 287 pacientes con cáncer de mama, 286 mujeres, (una con tumor bilateral sucesivo) y un varón (288 procedimientos).

El GC fue identificado en 283/288 (porcentaje de Identificación: 98,2%). El promedio de GC removidos fue 1,22 ($DS \pm 0,65$). En 55 pacientes (19,4%) el GC fue positivo. Estas pacientes fueron sometidas a disección axilar en el mismo acto operatorio, si el estudio anatomopatológico intraoperatorio informó compromiso ganglionar o en un segundo tiempo, si el estudio diferido fue positivo (32 y 23 respectivamente).

En 228 pacientes (80,5%) el GC fue negativo. Estas 228 pacientes son la base del presente estudio. El seguimiento medio fue de 28 meses (rango 1-59). Las características clínico-patológicas de las pacientes son reportadas en la Tabla II.

Hubo 5 eventos asociados al cáncer de mama (Tabla III).

Dos pacientes recurrieron local-regionalmen-

Tabla II

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS	
Total pacientes	287
SEXO	
Femenino (1 bilateral)	286
Masculino	1
Edad media (rango)	57 (28-80)
Total procedimientos	288
Porcentaje de Identificación	98,2% (283/288)
Promedio de GC removidos	1,22 (DS ± 0,65)
GC negativos	228 (80,5%)
GC positivos	55 (19,4%)
TAMAÑO TUMORAL	
1a	24 (11%)
1b	75 (33%)
1c	111 (49%)
2	18 (8%)
Tumores no palpables	93/228 (40,7%)
HISTOLOGÍA TUMORAL	
Ductal	125 (55%)
Lobulillar	37 (16%)
DIS con microinvasión	18 (8%)
Tubular	23 (10%)
Papilar	5 (2%)
Neuroendocrino	1 (0,4%)
Ductolobulillar	8 (4%)
Mucoide	3 (1%)
Túbulo-lobulillar	5 (2%)
DIS extenso	2 (1%)
Medular	1 (0,4%)
TIPO DE CIRUGÍA	
Cirugía conservadora	219 (96%)
Mastectomía	9 (4%)
RECEPTORES HORMONALES	
Positivos	190 (83,7%)
Negativos	37 (16,3%)
No determinado	1
Seguimiento medio (meses)	28 (1-59)

te, una en axila a los 28 meses y otra en la mama a los 42 meses. La primera fue una paciente de 43 años con un carcinoma de 3 mm (T1a) con focos de microinvasión, grado nuclear III, asociado a DIS extenso sin márgenes en la biopsia radioquirúrgica. En un segundo tiempo se realizó ampliación de los márgenes y BGC. Ambas fue-

ron negativas. Los receptores hormonales para estrógeno fueron positivos (80%) y negativos para la progesterona. C-erbB2 fue positivo. Se indicó radioterapia y tamoxifeno adyuvante. A 28 meses se detectó una adenopatía axilar cuya biopsia reveló una macrometástasis con invasión de la cápsula y tejido graso circundante, se

Tabla III

EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA	
Recurrencia axilar	1 (0,4%) a los 28 meses
Recurrencia en mama (Segundo tumor)	1 (0,4%) a los 42 meses
METÁSTASIS A DISTANCIA	
Supraclavicular, a los 13 meses	1
Pulmón e hígado, a los 15 meses	1
MUERTES	
Causa tumoral	1 (progresión enfermedad) 18 meses
Causa no tumoral	1 (suicidio) a los 5 meses
COMPLICACIONES	
Infección herida operatoria	1
Fístula serosa	1
Seroma	1
Flebitis	2
Alteraciones sensibilidad	1 (hipoestesia zona escapular)
Cáncer de ovario	1 a los 16 meses. Vive c/enfermedad.
Cáncer de páncreas	1 a los 27 meses. Vive s/enfermedad.

completó la disección axilar, 13 ganglios libres de enfermedad. Una mamografía y estudios de extensión fueron normales. La paciente recibió 4 ciclos de doxorubicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m², además radioterapia sobre axila (50 Gy). Actualmente vive sin enfermedad.⁴⁶

La segunda paciente fue sometida a una cuadrantectomía por microcalcificaciones sospechosas en CSE de mama derecha. Se trataba de un DIS de 3 cm de extensión con un área de microinvasión. El GC fue negativo y los receptores hormonales fueron positivos. Recibió radioterapia en volumen mamario y tamoxifeno. A los 42 meses se detectó un tumor mamario por mamografía en otro cuadrante. Se realizó una mastectomía radical modificada y se informó metástasis axilares en 4 de 14. Recibió quimioterapia y radioterapia en axila. Actualmente vive con enfermedad.

Dos pacientes presentaron enfermedad a distancia, una de ellas metástasis supraclavicular homolateral a los 13 meses, tratada con radioterapia en hueco supraclavicular y quimioterapia,

vive con enfermedad y otra con enfermedad hepática y pulmonar a los 15 meses.

Dos pacientes fallecieron; una por progresión de enfermedad a los 18 meses y la segunda por causa no tumoral (suicidio) a los 5 meses.

Dos pacientes presentaron tumores primarios extramamarios, una cáncer de ovario y la otra de páncreas.

Cinco pacientes presentaron complicaciones menores en el posoperatorio inmediato. Una celulitis en la herida operatoria, que requirió antibióticos, una fístula serosa que curó espontáneamente a los 15 días, un seroma posoperatorio inmediato que requirió una punción evacuativa y dos flebitis.

Una paciente a los 6 meses de seguimiento presentó una alteración de la sensibilidad (hipoestesia) en zona escapular.

Ninguna paciente en el seguimiento refirió dolor ni alteraciones de la sensibilidad en axila o

Tabla IV

PUBLICACIONES DE GC NEGATIVO SIN DISECCIÓN AXILAR				
Autor	Seguimiento medio (meses)	Número de pacientes	Recurrencia axilar	Período
1. Giuliano y col. ³³	39	67	0	1995-97
2. Veronesi y col. ^{34,35}	46	285	0	1996-99
3. Shrenk y col. ³⁶	22	83	0	1996-00
4. Roumen y col. ³⁷	24	100	1	1997-00
5. Reitsamer y col. ^{38,39}	21	333	0	1999-02
6. Chung y col. ⁴⁰	26	208	3	1998-01
7. Hansen y col. ⁴¹	39	238	0	1995-98
8. Guenther y col. ⁴²	32	46	0	1996-01
9. Haid y col. ⁴³	25	57	0	1998-00
10. Badgwell y col. ⁴⁴	24	159	0	1998-99
11. Blanchard y col. ⁴⁵	28	685	1	1997-01
12. Serie actual	28	228	1	1998-03

limitaciones de la movilidad, ni edemas del brazo. Ninguna paciente requirió quinesioterapia posoperatoria. El promedio de internación fue de 6 horas.

DISCUSIÓN

Actualmente la crítica principal a la BGC está referida al porcentaje de GC falsos negativos y su consecuencia, la recurrencia axilar. Existe una amplia literatura basada en estudios fase I y II (linfadenectomía del GC con disección del resto de los ganglios axilares) que han demostrado la seguridad y confiabilidad de este procedimiento.⁴⁻²⁰ Un estudio multicéntrico de la Universidad de Vermont reporta un porcentaje de falsos negativos del 11,4% (rango 0-29%).⁴⁷

Dos metaanálisis recientes concluyen que el porcentaje de falsos negativos de la BGC fue del 5,1% y 8%, respectivamente.^{48,49}

¿Será éste el porcentaje de recurrencias axilares esperadas en pacientes GC negativo a las que no se realice la disección axilar? La respuesta a este interrogante a partir de los estudios reportados hasta la fecha nos permite ser optimis-

tas en cuanto al valor de este procedimiento. Dichos estudios han informado recurrencias axilares entre el 0% y el 1,4% con un seguimiento medio entre 22 y 46 meses (Tabla IV).

En el presente estudio hubo 1 recurrencia axilar en 228 pacientes con GC negativo (0,4%). Este fallo ocurrió a los 28 meses. En cuanto a la paciente que recurrió en mama, interpretamos que se trató de un segundo tumor primario, por el hecho de presentarse en un cuadrante alejado del primero y por el intervalo de presentación (42 meses). Resaltamos que la paciente que falleció por progresión de la enfermedad, no presentó enfermedad axilar.

Las conclusiones de nuestro estudio, coincidentes con el resto de las publicaciones, muestran que hasta la fecha, los porcentajes de recurrencia están por debajo de los publicados para la disección total de la axila, en un seguimiento medio de 28 meses. Un importante número de nuestras pacientes han sobrepasado los dos, tres y cuatro años de operadas.

Una crítica potencial a nuestro estudio es el período de seguimiento relativamente breve y es

posible que pueda presentarse un mayor número de recurrencias regionales. No obstante, los resultados, cuando se los compara con los obtenidos después de la disección axilar formal o radioterapia axilar,⁵⁰ son altamente promisorios, y al igual que la mayoría de los autores de importantes centros mundiales, creemos que este procedimiento va a ser validado por los estudios *randomizados* en curso.

Boer y col. en un reciente estudio mostraron que la recurrencia axilar después de una linfadenectomía axilar completa es de 1% (59/4.669 pacientes) en un intervalo promedio de 2-6 años.⁵¹

Para Newman y col. el intervalo medio de presentación de las recurrencias axilares, después de la disección axilar, es de 19 meses,⁵² mientras Fischer y col. concluyen que tres cuartos de las pacientes con recurrencias axilares, las desarrollan dentro de los dos primeros años.⁵³

En cuanto a la morbilidad posoperatoria, estudios de Veronesi y col.,³⁵ Haid y col.,⁴³ Blanchard y col.⁴⁵ y Schijven y col.⁵⁴ demostraron una significativa disminución de la morbilidad de la BGC sin disección axilar, comparada con la clásica linfadenectomía.

En nuestro estudio la morbilidad posoperatoria fue notablemente inferior a la observada después de la LA rutinaria; en el posoperatorio inmediato el dolor fue controlable con analgésicos comunes y sólo registramos en el posoperatorio inmediato complicaciones menores: una infección de la herida operatoria; una fístula serosa en una paciente obesa, que cerró espontáneamente a los pocos días; un pequeño seroma que requirió una punción evacuativa; y dos flebitis.

A largo plazo, 6 meses, una paciente refiere una zona de hipoestesia en región escapular. No registramos alteraciones de la sensibilidad en axila, dolor, limitaciones en la movilidad del brazo ni edemas y ninguna necesitó ayuda quine-

sioterápica.

CONCLUSIONES

Actualmente la disección del GC parece ser una opción segura y eficaz para pacientes con CM temprano. Provee un óptimo control regional y excelente sobrevida y está asociada a una baja morbilidad. Sin embargo, creemos que son necesarios estudios multicéntricos *randomizados* prospectivos como los actualmente en curso (ACSOG Z0010, ACSOG Z0011, NSABP B-32, ALMANAC y otros) para corroborar los hallazgos de nuestro estudio y similares, publicados hasta la fecha y otorgarle validación a este promisorio procedimiento.

La aplicación exitosa de la BGC en la cirugía del CM permitirá la eliminación de la disección axilar convencional en al menos el 75% de las pacientes con estadios tempranos.⁵⁵

REFERENCIAS

1. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24.740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-187.
2. Fisher ER, Sas R, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Project for Breast Cancer (protocol N^o4). *Cancer* 1984; 53:712-723.
3. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, et al. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; 66:136-138.
4. Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, et al. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg* 1986; 73:580-584.
5. Gerber L, Lampert M, Wood C, et al. Comparison of pain, motion, and edema after modified radical mastectomy vs local excision with axillary dissection and radiation. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 21:139-145.
6. Maunsell E, Brisson J, Deshenes L, et al. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Can J Surg* 1993; 36:315-316.
7. Hladiuk M, Huchcroft S, Temple W, et al. Arm function after axillary dissection for breast cancer: a pilot study to provide parameter estimates. *J Surg Oncol* 1992; 50:47-52.
8. Wamuth M, Bowen G, Ghu L, et al. Complications of axillary lymph node dissections for carcinoma of the

- breast. *Cancer* 1998; 83:1362-1368.
9. Cady B, Stone MD, Schuler JG, et al. The new era in breast cancer: invasion, size and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996; 31:301-308.
 10. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-340.
 11. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel node lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391-401.
 12. 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.
 13. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R, et al. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1997; 349:1668-1669.
 14. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2345-2350.
 15. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph node. *Lancet* 1997; 349:1864-1867.
 16. Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer J Sci Am* 1997; 3:336-340.
 17. Pijpers R, Hoekstra OS, Collet GJ, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium 99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997; 38:366-368.
 18. Roumen RM, Valkenburg JG, Geuskens LM, et al. Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:495-502.
 19. Galimberti V, Zurrada S, Zucali P, et al. Can sentinel node biopsy avoid axillary cancer patients? *Breast* 1998; 7:8-10.
 20. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; 186:275-283.
 21. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998; 86:423-427.
 22. Barnwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:126-130.
 23. Offodile R, Hoh C, Barsky SH, et al. Minimally invasive breast cancer staging using lymphatic mapping with radiolabeled Dextran. *Cancer* 1998; 82:1704-1708.
 24. Flett MM, Going JJ, Stanton PD, et al. Sentinel node localization in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1998; 85:991-993.
 25. Crossin JA, Johnson AC, Stewart PB, et al. Gamma probe guide resection of the sentinel node in breast cancer. *Am Surg* 1998; 64:666-669.
 26. Loza J, Coló F, Sporn V. La biopsia del ganglio centinela en cáncer de la mama. Resultados de un estudio de 106 pacientes. *Rev Arg Mastol* 2000; 19(64):181-197.
 27. Lucci A, Kelemen PR, Miller C, et al. National practice patterns of sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2001; 192:453-8.
 28. Harlow S, Krag D. Sentinel lymph node- Why study it: Implications of the B-32 study. *Semin Surg Oncol* 2001; 20:224-229.
 29. Grube BJ, Giuliano AE. Observation of the breast cancer patient with a tumor-positive sentinel node: implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Semin Surg Oncol* 2001; 20:230-237.
 30. Zurrada SM. Early results of sentinel node biopsy randomized trial in T1N0 breast cancer. *Ann Surg Oncol Suppl.* 9. 55th Annual Cancer Symposium. Denver, CO. March 2002. Abstract 69.
 31. Clarke D, Khonji NI, Mansel RE. Sentinel node biopsy in breast cancer: ALMANAC trial. *World J Surg* 2001; 25(6):819-22.
 32. Shivers S, Cox C, Leight G, Beauchamp D, Blumenkrantz P, Ross M, Reintgen D. Final results of the Department of Defense multicenter breast lymphatic mapping trial. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(5):428-9.
 33. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2553-9.
 34. Veronesi U, Galimberti V, Pigato F, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 454-8.
 35. 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.
 36. Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, et al. Follow up sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2001; 77(3):165-70.
 37. Roumen R, Kuijt G, Liem I, et al. Treatment of 100 patients with sentinel node -negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 2001; 88:1639-1643.
 38. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, et al. Sentinel node biopsy alone without axillary lymph node dissection - follow up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. *Ann Surg Oncol Suppl.*10:560. 56th

- Annual Cancer Symposium. Los Angeles, CA. March 2003. Abstract 66.
39. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, et al. Sentinel node biopsy alone without axillary lymph node dissection – follow up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(3):221-3.
 40. Chung M, Steinhof M, Blake C. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2002;184:310-314.
 41. Hansen NM, Grube BJ, Giuliano AE. The time has come to change the algorithm for the surgical management of early breast cancer. *Arch Surg* 2002; 137:1131-1135.
 42. Guenther JM, Hansen NM, Di Fronzo LA, et al. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg* 2003; 138(1):52-6.
 43. Haid A, Koberle-Wuhrer R, Knauer M, et al. Morbidity of breast cancer patients following complete axillary dissection or sentinel node biopsy only: a comparative evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 73(1):31-36.
 44. Badgwell BD, Povoski SP, Abdessalam SF. Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10(4):376-80.
 45. Blanchard K, Donohue J, Reynolds C, et al. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg* 2003; 138:482-488.
 46. Loza J, Coló F, Nadal J, et al. Axillary recurrence after sentinel node biopsy for operable breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(8):897-8.
 47. Krag DN, Weaver DL, et al. The sentinel node in breast cancer a multicenter validation trial. *N Engl J Med* 1998; 339:941-946.
 48. Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84:138-42.
 49. Kim T, Agboola O, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in breast cancer: a meta-analysis [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:15.
 50. Chua B, Ung O, Boyages J. Competing considerations in regional nodal treatment for early breast cancer. *Breast J* 2002; 8:15-22.
 51. de Boer R, Hillen HF, Roumen RH, et al. Detection, treatment and outcome of axillary recurrence after axillary clearance for invasive breast cancer. *Br J Surg* 2001; 88:118-22.
 52. Newman LA, Hunt K, Cuchholz T, et al. Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180:252-6.
 53. Fischer B, Redmond C, Fischer ER, et al. Ten years results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312:674-81.
 54. Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:341-50.
 55. Krag D. Minimal invasive staging for breast cancer: Clinical experience with sentinel lymph node biopsy. *Semin Oncol* 2001; 28:229-235.

DEBATE

Dr. Ítala: Hace poco cuando relatamos con el Dr. Aníbal Núñez De Pierro las conclusiones del consenso de St. Gallen, en una de ellas decía respecto al ganglio centinela que una contraindicación eran los tumores de la prolongación axilar. ¿Ustedes piensan lo mismo? Por supuesto en los casos en que utilizan la sustancia radioactiva.

Dr. Loza: La ubicación del tumor para realizar este procedimiento, para nosotros no es una contraindicación. Puede ser una dificultad para poder hallarlo con los procedimientos que tenemos para detectarlo. Pero, lo mencionamos en el trabajo, en esa situación las inyecciones de los marcadores de identificación las hacemos en la zona subareolar. Que el tumor esté más cerca o más lejos de la axila no significa mayor o menor riesgo de metástasis en la axila. Así que el único problema para nosotros es encontrarlo, pero lo superamos utilizando la vía subareolar.

Dr. Novelli: Evidentemente del trabajo que presenta el Dr. Loza surgen un sinnúmero de preguntas, pero a mí me quedaron dos. Una de ellas simplemente por curiosidad estadística y otra por curiosidad de concepto de ustedes. La de curiosidad estadística es en aquellas pacientes que tenían ganglio centinela positivo y ustedes hicieron linfadenectomía axilar, si marcaron niveles de axila en ganglios comprometidos; es decir, si hubo *skip* metástasis o no, para hablar de la confiabilidad del método. La pregunta conceptual, me pareció entender que usted decía que cuando es negativo para hematoxilina y eosina, y positivo para citoqueratina ustedes no hacen linfadenectomía axilar. Quiere decir que no le

dan valor a la posible micrometástasis.

Dr. Loza: Con respecto a la primera pregunta, no hacemos la división por niveles. Creemos que no tiene utilidad para el manejo posterior de las pacientes; solamente tendría interés de investigación y no es en este momento el objetivo nuestro, así que no dividimos por niveles. De cualquier forma le comento que en un enorme porcentaje, más allá del 50%, el ganglio centinela en esas 55 pacientes fue el único positivo. En cuanto a la segunda pregunta, cuando nosotros comenzamos a hacer este protocolo de investigación hacíamos la linfadenectomía, aun cuando la hematoxilina eosina era negativa y la inmunohistoquímica nos daba positiva. A veces operábamos pacientes con células vistas por la inmunohistoquímica, que realmente no se sabe si son importantes para la evolución de la paciente. Por presión también o comentarios del grupo de Giuliano hacia nosotros, que decían que no tiene sentido que en pacientes con hematoxilina eosina negativos decidan la linfadenectomía en base a la inmunohistoquímica. No hay todavía pruebas de qué es lo que va a pasar. Entonces decidimos a partir de "esas presiones", no hacer más linfadenectomía solamente con la inmunohistoquímica positiva.

Dr. Borghi: Quisiera hacer algún comentario sobre aspectos no considerados de este tema. A mí me preocupa, no por el trabajo de ustedes, sino también por el mío personal que incluye una serie de casi 150 ganglios centinela opera-

dos con sonda radioguiada de tumores menores de 2 cm, en los cuales el hallazgo anatomopatológico de los ganglios nuestros no supera el 20% de positivos. Para no extender el comentario más allá de lo breve, en el último trabajo de Veronesi de hace semanas atrás, exactamente en el Lancet, ellos dicen que cuando hacen la disección axilar completa encuentran un 32% de ganglios positivos; y cuando estudian el centinela un 35%. Quiere decir, que a nuestros trabajos les está faltando entre un 10% y 15% de ganglios positivos, en tumores aparentemente comparables entre sí. Entonces, dado que esto tiene aspectos muy importantes de la calidad vinculados con el trazador, el sitio de inyección, la manera en que se hace el estudio anatomopatológico, ¿podemos nosotros pasar esa etapa a no extirpar todos los ganglios hasta que tengamos claro dónde está el 10-15% que nos está faltando?

Dr. Loza: La impresión que yo tengo es que estamos recorriendo un camino de investigación. Seguramente en este momento estamos ignorando muchas cosas, pero creo que lo importante es que el objetivo nuestro y de muchos, no solamente acá en el país sino en el mundo, de hacer esto es tratar de descubrir todas esas cosas que no sabemos todavía y que el día de mañana podamos con fundamento entonces hacer que este procedimiento sea verdaderamente aceptado o no. Pero creo que en este momento hay muchas cosas que no se conocen y seguramente van a comenzar a aparecer muchas cosas controversiales que se van a ir aclarando.