

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

Mariela del C. Kugler,** Jorge R. Castro (†),*** Guillermo M. Pérez,*
Héctor R. Pianciola.**

RESUMEN

Introducción

La biopsia selectiva del ganglio centinela ha sustituido a la linfadenectomía sistemática en la estadificación del cáncer de mama en estadios precoces, por tal motivo la técnica debe realizarse con precisión y eficacia, siendo de fundamental importancia la influencia de la curva de aprendizaje en su correcta identificación.

Objetivo

Analizar los resultados obtenidos al aplicar la técnica del ganglio centinela en el cáncer de mama y evaluar los mismos en comparación con la fase inicial de validación del método.

Material y método

Se realizó biopsia selectiva del ganglio centinela a 468 pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario en estadio I y II, en un período que comprende desde junio de 2001 a septiembre de 2009. En una primera etapa se siguió el procedimiento utilizando la marcación ganglionar por medio de colorantes vitales y en un segundo período se incluye la gammagrafía tras inyección periareolar de coloide el día previo a la cirugía e inyección subdérmica de colorante vital y detección quirúrgica radioguiada al momento de la cirugía (método combinado). Se comparan los resultados obtenidos con la aplicación de las dos técnicas.

Resultados

La identificación y escisión quirúrgica del ganglio centinela se consiguió en 458 de los 468 casos; los 10 casos de ganglios no identificados se produjeron en la etapa de validación del método, con el uso sólo de azul patente para la identificación ganglionar y se excluyeron de la evaluación posterior. El promedio de ganglios resecados fue de 3,1 ganglios por paciente (rango 1-5). El ganglio centinela fue positivo en 101 de los 458 casos (22,05%); el vaciamiento axilar posterior reveló que dicho ganglio era el único afectado en 33 de los casos (32,67%). El ganglio centinela resultó negativo en los restantes 357 casos (77,94%), por lo que se dio por finalizado el procedimiento quirúrgico. Los falsos positivos fueron 11 casos (3,15%) y los falsos negativos fueron 19 casos (14,7%). Durante el seguimiento 2 pacientes presentaron recurrencias axilares, sin progresión a distancia.

* Cirujano, Centro Integral de Estudios de la Mama (CIEM), Neuquén.

** Tocoginecólogos, Centro Integral de Estudios de la Mama (CIEM), Neuquén.

*** Cirujano mastólogo, Centro Integral de Estudios de la Mama (CIEM), Neuquén.

Correo electrónico de la Dra. Mariela del C. Kugler: mariela.kugler@speedy.com.ar

Conclusiones y discusión

La etapa de validación del método, así como la pericia e interrelación del equipo de trabajo (médico nuclear, cirujano, anatomopatólogo) son factores determinantes para el éxito de esta técnica; la biopsia selectiva del ganglio centinela es el *standard of care* para la estadificación en estadios precoces, tiene un alto poder de predicción y menor morbilidad comparando con la linfadenectomía.

Palabras clave

Biopsia selectiva ganglio centinela (BSGC). Linfadenectomía (VAC). Etapa de validación.

SUMMARY

Introduction

The selective biopsy of the sentinel lymph node has replaced the systematic lymphadenectomy in the staging of the breast cancer in early stages, therefore the technique should be carried out with precision and efficiency, being of fundamental importance the influence of the learning curve in its correct identification.

Objective

To analyze the results obtained by applying sentinel node technique in breast cancer and assess them in comparison with the initial phase of validation of the method.

Material and method

Was carried out selective node biopsy sentinel 468 patients with diagnosis of breast carcinoma in stage I and II, in a period of time ranging from June to September 2009. At an early stage is followed the procedure using nodal dialing through dyes vital and at a second included scan after periareolar colloid injection the day before surgery and injection of dye subdermal vital and surgical detection radioguide at the time of surgery (combined method). Comparing the results obtained with the application of the two techniques.

Results

Identification and surgical excision of ganglion sentinel was in 458 of 468 cases; 10 cases of unidentified nodes occurred during validation of the method, using only blue patent for lymph node identification and were excluded from the ex-post evaluation. Nodes resected averaged 3.1 node by patient (range 1-5). The sentinel lymph node was positive in 101 of 458 cases (22.05%), axillary emptying later revealed that the lymph node was the only affected 33 cases (32.67%). The sentinel lymph node was negative in the remaining 357 cases (77,94%), by which it was terminated by the surgical procedure. False positives were 11 cases (3.15%) and false negatives were 19 cases (14.7%). During monitoring two patients presented axillary recurrence progression to distance-free.

Discussion and conclusions

The stage of validation of the method as well as the expertise and interrelationship of the work (medical nuclear, surgeon, pathologist) team are determining factors for the success of this technique, selective biopsy of the sentinel lymph node is the standard of care for staging in early stages, has a high predictive power and less morbidity compared to lymphadenectomy.

Key words

Selective biopsy lymph node (BSGC). Sentinel lymphadenectomy (VAC). Validation stage.

INTRODUCCIÓN

El manejo quirúrgico del cáncer de mama primario ha experimentado una evolución significativa en los últimos tiempos como resultado de los cambios en el conocimiento biológico y en la presentación clínica de la enfermedad.

El tratamiento quirúrgico tradicional incluía la extirpación de los ganglios linfáticos axilares, con el fin de garantizar el control local de la enfermedad y establecer una correcta estadificación, decisivo a la hora de plantear tratamientos adyuvantes que mejoren la sobrevida de las pacientes. Numerosos estudios han puesto de manifiesto la relación directa entre la afectación ganglionar y el tamaño tumoral; se han descrito índices de afectación ganglionar en tumores menores a 1 cm entre 10% y 20%, superando el 60% cuando la lesión es mayor a 5 cm, así como una disminución de la sobrevida a 5 años entre 28% y 40% cuando hay afectación ganglionar, empeorando el pronóstico cuanto más números de ganglios estén afectados. Todo ello llevó a considerar al estado de los ganglios axilares como el factor aislado más importante para establecer el pronóstico de la enfermedad.

Por otro lado, la linfadenectomía axilar es un procedimiento quirúrgico no exento de morbilidad como linfedema, neuropatías, limitación funcional, etc., todas ellas complicaciones relacionadas con la extensión de la intervención y la aplicación de tratamientos complementarios (radioterapia).

Surgen entonces diferentes posturas con relación a la extensión de la escisión quirúrgica, basándose en la escasa incidencia de metástasis ganglionares en pacientes con tumores de pequeño tamaño (T1) y teniendo en cuenta la morbilidad de la linfadenectomía, se cuestionó si en tumores pequeños con axila clínicamente negativa es necesario efectuar una disección axilar completa. Se introduce entonces el estudio del ganglio centinela para valoración del estado axilar en cáncer de mama. Se define como ganglio

centinela el primer ganglio linfático regional que recibe la linfa de la zona donde asienta el tumor primario. Con la finalidad de precisar la localización de dicho ganglio se comienzan a utilizar métodos de tinción mediante colorantes que se eliminan por vía linfática.

El término ganglio centinela fue concebido por primera vez por Gould en 1960, basado en la posición anatómica de un ganglio linfático encontrado en una disección radical de cuello durante una parotidectomía. Chiappa y col. en 1966, refirieron la existencia de centros linfáticos testiculares primarios, lo cual dio origen a múltiples estudios sobre sitios ganglionares metastásicos mediante exploración quirúrgica e histopatología. Kett en 1970, tras la administración de un medio de contraste en linfáticos mamaros, visualizados a través de una inyección areolar de colorante azul, notó la existencia de flujo desde el ganglio aislado, denominado ganglio de Sorgius, hacia los ganglios y vasos linfáticos del sistema colector situados alrededor de la vena axilar. Haagensen en 1972 demostró que los ganglios de Sorgius no eran los que presentaban con mayor frecuencia células metastásicas, pero sí los únicos involucrados en muchos casos. En 1977 Cabañas aportó la primera descripción fisiológica del ganglio centinela, refiriendo un centro linfático específico de drenaje, estableciendo que no sólo era el primer sitio de metástasis, sino que podría ser el único ganglio involucrado. En 1992 Morton y col. utilizan esta técnica para el estudio de la diseminación linfática en pacientes con melanoma, partiendo de la base de que el camino inicial de las metástasis en la mayoría de esos pacientes es la vía linfática, observaron cómo la linfadenectomía rutinaria en estadio clínico I de la enfermedad muchas veces daba resultados negativos; por tanto, plantearon la controversia de hacer o no sistemáticamente este tipo de intervención quirúrgica, ya que no aportaba beneficios y podía ocasionar numerosos problemas posoperatorios. Observaron que el ganglio centinela fue encontrado en el 82%

de los melanomas cutáneos estadio I, con una tasa de falsos negativos del 1%, sin falsos positivos. Osborne y col. indicaron que un ganglio linfático regional primario que drenaba la mama podría ser identificado y correlacionado con el estatus de los ganglios axilares. Con posterioridad Alex y Krag introdujeron la localización del ganglio centinela inoculando radioisótopos en las proximidades del tumor, inmediatamente antes de la intervención quirúrgica y utilizando intraoperatoriamente una sonda de detección de rayos gamma. En 1993 presentaron el primer estudio de ganglio centinela axilar utilizando radiocoloides con el fin de determinar el estatus ganglionar axilar para la estadificación del cáncer de mama. En su estudio utilizaron tecnecio 99, identificando el ganglio centinela en el 82% sin falsos negativos. Armando Guliano y col. en 1994 publican sus resultados utilizando colorantes, modificaron la técnica de Morton usando azul de isosulfán en 174 pacientes con cáncer de mama. Se identificó el ganglio centinela en el 66%, se encontró una sensibilidad del 88% y una tasa de falsos negativos de 6,5%. En 1996 Albertini y col. comunican el primer trabajo de linfadenectomía axilar combinando los dos métodos de localización, consiguiendo una mejora en la detección. En los últimos años numerosos estudios han demostrado que el uso de radioisótopos y colorantes permiten una detección mayor del 90%, con una tasa de falsos negativos menor del 5%, siendo la técnica de elección. En 1998 Miner utilizó un radiofármaco inyectado guiado por ultrasonido alrededor del tumor, obteniendo un valor de predicción positivo de 98%. En el mismo año el Grupo de Veronesi, en Milán, mostró las ventajas del uso del radiomarcador con la sonda gamma manual para la detección del ganglio centinela y su valor de predicción sobre la disección axilar, identificándolo en el 97,6% de los casos, con un valor de predicción positivo de 97,1% y en el 37,7% de los casos el único ganglio positivo fue el centinela.

El concepto de ganglio centinela se basa en la teoría de Halsted sobre la diseminación secuencial del cáncer de mama y tiene dos principios básicos: primero, la existencia de un drenaje linfático ordenado y predecible, de forma que como se ha descrito en un trabajo de Rosen, en los estadios iniciales de la enfermedad la incidencia de las llamadas *skip metastases* (metástasis saltadoras) es sólo del 1,6%; segundo, la existencia de células tumorales que funcionan como filtro en un primer relevo ganglionar.

El ganglio centinela ha evolucionado rápidamente y se ha convertido en una importante herramienta que evita la ejecución de procedimientos quirúrgicos de gran magnitud para una enfermedad inicial, evitando la morbilidad asociada a los mismos.

Ha transcurrido ya mucho tiempo desde la presentación de los trabajos originales, reportándose desde entonces en la literatura médica miles de estudios y ensayos prospectivos que convalidan la realización de la técnica del ganglio centinela como estándar para la estadificación de cáncer de mama en estadios precoces, con alto valor de predicción y baja morbilidad. Muchos de ellos manifiestan la influencia de la curva de aprendizaje en la correcta identificación del ganglio centinela, lo cual se ve reflejado en nuestra experiencia.

MATERIAL Y MÉTODO

Todas las pacientes incluidas fueron tratadas por profesionales del Centro Integral de Estudios de la Mama (CIEM), dependiente de Clínica Pasteur, ubicada en la Ciudad del Neuquén.

Se efectuó un estudio longitudinal, descriptivo y retrospectivo, en el cual se incluyó a un total de 468 pacientes, todas con diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama T1 y T2, sin evidencia clínica de afectación ganglionar ni de extensión sistémica y pacientes con carcinoma in situ extenso y de alto grado, a las cuales se les efectuó biopsia selectiva de ganglio centinela, en

un período comprendido entre junio de 2001 y septiembre de 2009.

Se separó a las pacientes en dos grupos, uno las que fueron intervenidas quirúrgicamente entre los meses de junio de 2001 y junio de 2004, denominada en adelante fase de validación del método, en la cual se efectuaba biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) y se completaba linfadenectomía (VAC) sistemáticamente, sin tener en cuenta el diagnóstico patológico intraoperatorio del ganglio (127 pacientes). Éste se extirpaba por separado y se continuaba la linfadenectomía enviando el material en forma diferida. En esta etapa se excluyó a las pacientes embarazadas y a las que presentaban una complicación local de un abordaje previo (por ejemplo, hematoma o cicatrices) o eran portadoras de una lesión primaria ubicada en la prolongación axilar de la mama.

Un segundo grupo constituido por las pacientes que fueron intervenidas quirúrgicamente entre los meses de junio de 2004 y septiembre de 2009, en el cual se efectuó biopsia selectiva de ganglio centinela y vaciamiento axilar sólo en las pacientes con diagnóstico intraoperatorio de ganglio centinela (GC) positivo. A diferencia del grupo anterior se incluyó a pacientes que presentaban lesiones primarias ubicadas en la prolongación axilar de la mama, 2 pacientes con cirugías previas en la axila, pacientes con un GC previo en la misma axila, 25 pacientes con cáncer bilateral metacrónico con un GC investigado, 4 pacientes con cáncer bilateral sincrónico con los dos ganglios GC investigados y a un GC investigado en cáncer masculino (341 pacientes).

El primer grupo estaba comprendido por 127 pacientes. En esta etapa la identificación del GC fue efectuada mediante la inyección peritumoral o pericicatrízal de 5 a 7 cm³ de una solución de azul patente al 1% en solución salina normal (azul patente 5, Laboratorios Anedra), seguida de un suave masaje local en el área inyectada durante 5 a 10 minutos, luego de los

cuales comenzábamos la disección. Se identificaba y se procedía a la escisión del ganglio teñido y a posteriori en todos los casos el procedimiento se completó con una disección ganglionar axilar estándar. A 16 pacientes operadas a fines de este período también se le efectuó linfografía radioisotópica con inyección de coloide radioactivo dentro de las 24 horas antes a la intervención quirúrgica. Posteriormente se realizó la disección axilar, según la técnica habitual, hasta observar el conducto linfático teñido o el ganglio directamente, coloreado de azul. Éste se extirpaba por separado y se continuaba la linfadenectomía enviando el material en forma diferida.

En el segundo grupo de 341 pacientes se adicionó al mapeo linfático por medio de linfografía radioisotópica con Tc-99m vehiculado por coloide bovino, efectuándose la inyección de 1 mCi en forma periareolar subdérmica el día previo a la cirugía, procediéndose luego a la inyección del colorante vital intraoperatorio, como fuera previamente descrito, y mediante el uso del *gamma probe* Nuclearlab DGC II, se procedía a la escisión del o los ganglios que emitían señal. Utilizando el método combinado, a diferencia del grupo anterior, se completaba la linfadenectomía axilar sólo si la biopsia intraoperatoria efectuada con técnica de impronta citológica del ganglio era positiva. A partir de ese momento comenzamos a investigar el GC y de acuerdo a su resultado en las distintas improntas, evitar la posterior disección axilar cuando era negativo.

RESULTADOS

En la primera serie se investigó el GC en 127/278 pacientes intervenidas quirúrgicamente (45,68%). El GC fue identificado en 117 casos de las 127 pacientes (92,12%); las 10 pacientes en las cuales no se logró la identificación se las excluyó a posteriori del grupo de estudio. La correlación entre el resultado anatomopatológico

Ganglio centinela		Dissección axilar positiva	Dissección axilar negativa
GC+	13 (11,1%)	9 (69,20%)	4 (30,76%)
GC-	104 (88,8%)	9 (8,65%)	95 (91,34%)

Tabla I (n=117)

del GC y el resto de los ganglios axilares se observa en la Tabla I.

En la primera etapa de aprendizaje, la sensibilidad del método fue baja, 57%, pero la especificidad fue alta, 98,9%. Como se aprecia, a los efectos de estadificar la axila el GC resultó falso negativo en 9 pacientes, cifra elevada en nuestros deseos, y falso positivo en 1 paciente, con un valor de predicción negativo del 91,34% y un valor de predicción positivo del 95,65%. Por otro lado, en 3 pacientes el ganglio centinela fue el único ganglio comprometido (23%).

En la segunda etapa se investigó el GC en 341/493 pacientes intervenidas, con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma mamario (69,16%). El GC fue identificado en las 341 pacientes (100%), de las cuales resultaron positivos en 88 pacientes (25,8%) a las que se les efectuó linfadenectomía axilar estándar. En esta etapa la sensibilidad del método fue del 89,79% y la especificidad del 96,19%. La correlación entre el resultado anatomopatológico del GC y el resto de los ganglios axilares se observa en la Tabla II.

En la correlación entre el estudio anatomopatológico intraoperatorio y el diferido del ganglio centinela, se constataron 10 falsos positivos y 10 falsos negativos; los últimos fueron reintervenidos y sometidos a linfadenectomía estándar,

con un valor de predicción positivo del 88,63% y un valor de predicción negativo del 96,04%. En tanto que de las 88 pacientes a las que se le efectuó el VAC en 30 casos (34%) el GC fue el único afectado.

Del análisis global de las 468 pacientes seleccionadas para la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela, la identificación y escisión quirúrgica del mismo se consiguió en 458 casos; los 10 casos no identificados se produjeron en la etapa de validación del método, con el uso de la técnica de azul patente como único método de identificación ganglionar y se excluyeron del grupo. El promedio de ganglios resecados fue de 3,1 ganglios por paciente (rango 1-5). El ganglio centinela fue positivo en 101 de las 458 pacientes (22,05%), el vaciamiento axilar posterior reveló que dicho ganglio era el único afectado en 33 casos (32,67%). El ganglio centinela resultó negativo en los restantes 357 casos (77,94%), por lo que se dio por finalizado el procedimiento quirúrgico. Los falsos positivos fueron 11 casos (3,15%) y los falsos negativos fueron 19 casos (14,7%), de los cuales gran parte se dieron en la etapa de validación del método, lo cual explica nuestra baja sensibilidad en esta primera etapa. Durante el seguimiento 2 pacientes presentaron recurrencias

Ganglio centinela		Dissección axilar positiva	Dissección axilar negativa
GC+	80 (25,80%)	78 (88,63%)	10 (11,36%)
GC-	253 (74,19%)		

Tabla II (n=341)

axilares, sin progresión a distancia. No hemos realizado ninguna investigación de GC en cadena mamaria interna.

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

El estado de los ganglios axilares es un indicador de pronóstico y terapéutica importante en el cáncer de mama, de ahí la relevancia de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), ya que se considera un método de estadificación seguro, menos invasivo y con menor morbilidad que la linfadenectomía axilar. Por lo tanto, debe ser la técnica de elección para el estudio de los ganglios de la axila en las pacientes con estadios iniciales de la enfermedad. Por tal motivo nuestro propósito fue analizar la técnica y evaluar nuestros resultados. Aunque las características del tumor y los marcadores moleculares están contribuyendo al mejor entendimiento de la biología del cáncer de mama, el estatus axilar prevalece como el mayor indicador de pronóstico de la supervivencia global.

En los trabajos publicados que cuentan con mayor número de casos estudiados, se ha manifestado la influencia de la curva de aprendizaje en la correcta identificación del ganglio centinela, recomendando la realización de linfadenectomía axilar reglada a continuación de la obtención del ganglio/s, hasta la optimización del procedimiento, lo cual ha sido corroborado por nuestro grupo.

En nuestro caso hemos comprobado que la utilización del método combinado, linfografía radioisotópica preoperatoria y uso de azul patente conjuntamente con sonda gamma manual intraoperatoria, ha aumentado significativamente la identificación del ganglio centinela, llegando al 100% con esta técnica, sin haber presentado ningún tipo de complicación de las habitualmente reportadas (alergias al contraste, etc.) por la aplicación de la misma.

No obstante, cabe resaltar que si bien logramos mejorar la sensibilidad del método luego de

la curva de aprendizaje, nos pesa la elevada tasa de falsos negativos que obtuvimos, si bien hasta el 47% de ellos se dieron en esta primer etapa, sigue siendo muy elevada en comparación con otros trabajos publicados (0-15,5%) y está muy alejada de lo que se considera ideal (menor al 5%). A pesar de ello, en el período de seguimiento de las 458 pacientes sólo dos de ellas presentaron recidivas, las cuales fueron axilares sin evidencias de compromiso a distancia, representando un 0,43% de recurrencias axilares. Esta tasa se correlaciona con la de otros trabajos publicados luego de efectuar BSGC (0,0-0,8%) y sigue siendo inferior a la reportada para la linfadenectomía convencional (2-3%). Pensamos que quizás pueda tener gran importancia en el análisis de los falsos negativos la presencia de micrometástasis, sin dejar de sopesar el tratamiento adyuvante indicado y la relevancia real de la enfermedad subclínica, lo cual escapa del objetivo del presente trabajo, pero que será motivo de revisión.

Con la aplicación de la BSGC luego de la etapa de validación, se evitó efectuar linfadenectomía al 74,19% de las pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama en estadios iniciales, con la consiguiente menor morbilidad y un alto poder de predicción.

Concluimos que la etapa de validación del método, así como la pericia e interrelación del equipo de trabajo (médico nuclear, cirujano, anatomopatólogo) son factores determinantes para el éxito de esta técnica. La biopsia selectiva del ganglio centinela es el *standard of care* para la estadificación en estadios precoces, tiene un alto poder de predicción y menor morbilidad, comparada con la linfadenectomía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-40.

2. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52: 1551-1557.
3. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, et al. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; 66: 136-138.
4. Wilking N, Rutqvist LE, Carsteasen J, et al. Prognostic significance of axillary nodal status in primary breast cancer in relation to the number of resected nodes. *Acta Oncol* 1992; 31: 29-35.
5. Veronesi U, Paganelli G, Galimbari V, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-1867.
6. Hansen NM, Grube BJ, Giuliano AE. The time has come to change the algorithm for surgical management of early breast cancer. *Arch Surg* 2002; 137: 1131-5.
7. Krag DN, Harlow S. Current status of sentinel node surgery in breast cancer. *Oncology* 2003; 17: 1663-6.
8. Nieweg OE, Van Rijk MC, Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA. Sentinel node biopsy and selective lymph node clearance – impact on regional control and survival in breast cancer and melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 631-4.
9. Blanco I, Moriyón C, Gómez R, Díez MA, Platero D, Pelletán J, et al. Localización del ganglio centinela en cáncer de mama. Inyección periareolar del radiocoloide. *Rev Esp Med Nucl* 2004; 23: 96-102.
10. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-53.
11. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 983-90.
12. Vijayakumar V, Boerner PS, Jani AB, Vijayakumar S. A critical review of variables affecting the accuracy and false-negative rate of sentinel node biopsy procedures in early breast cancer. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 395-405.
13. Aarsvold JN, Alazraki NP. Update on detection of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 116-28.
14. Piñero A, Giménez J, Merck B, Vázquez C, Grupo de Expertos. Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senología Patolog Mama* 2007; 20: 16-20.
15. Loza J, Coló F, et ál. La biopsia del ganglio centinela en cáncer de la mama. Resultado de un estudio de 106 pacientes. *Rev Arg Mastol* 2000; 19(64): 181-197.
16. Loza J, et al. Negative sentinel node biopsy without lymphadenectomy on breast cancer patients. A prospective observational study. *Rev Arg Mastol* 2004; 23(78): 26-36.
17. Ronkä R, von Smitten K, et al. One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. *Breast* 2005; 14: 28-36.
18. Reunión Nacional de Consenso: Biopsia de Ganglio Centinela en Cáncer de Mama. Buenos Aires. 2004.
19. Hernández Muñoz, Barros, Del Castillo. Ganglio Centinela en Mastología. Ed. Panamericana 2005.
20. Shen P, Glass EC, DiFronzo LA, Giuliano AE. Dermal versus intraparenchymal lymphoscintigraphy of the breast. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 241-8.
21. Ortega M, Vidal-Sicart S, Zanón G, Pahisa J, Santamaría G, Velasco M, et ál. Estudio comparativo de las diferentes vías de administración del radiotrazador para la localización del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Esp Med Nucl* 2004; 23: 153-61.
22. Povoski SP, Olsen JO, Young DC, Clarke J, Burak WE, Walker MJ, 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: 1412-21.
23. Piñero-Madrona A, Nicolás-Ruiz F, Galindo-Fernández PJ, Illana Moreno J, Canteras-Jordana M, Parrilla-Paricio P. Aspectos técnicos de interés en la localización de drenajes linfáticos en la biopsia del ganglio centinela del cáncer de mama. *Cir Esp* 2007; 81: 264-8.
24. Luini A, Galimberti V, Gatti G, Arnone P, Vento AR, Trifiro G, et al. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89: 159-63.
25. Zavagno G, Carcoforo P, Franchini Z, Renier M, Barutta L, De Salvo GL, et al. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 715-20.
26. Sanli Y, Berberoglu K, Turkmen C, Ozmen V, Muslu-manoglu M, Igci A, et al. The value of combined peritumoral and subdermal injection techniques for lymphoscintigraphy in detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Clin Nucl Med* 2006; 31: 690-3.
27. Sanjuán A, Vidal-Sicart S, Zanón G, Pahisa J, Velasco M, Fernández PL, et al. Clinical axillary recurrence after sentinel node biopsy in breast cancer: a follow-up study of 220 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 932-6.

28. Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF, Brinkmann EM, Bilimoria MM, Barrera E, et al. Axillary recurrence after sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 34-40.
29. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005; 41: 231-7.
30. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy of breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection. A follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004; 240: 462-8.
31. Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo LA, Giuliano AE, Collins JC, Grube BL, et al. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg* 2003; 138: 52-6.
32. Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, et al. A. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases. *Ann Surg* 2005; 241: 152-8.
33. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel node. *Ann Surg* 2005; 241: 319-25.
34. Bolster MJ, Peer PG, Bult P, Thunnissen FB, Schapers RF, Meijer JW, et al. Risk factors for non-sentinel lymph node metastases in patients with breast cancer. The outcome of a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 181-9.
35. Swenson KK, Mahipal A, Nissen MJ, Tuttle TM, Heaton K, Rally RM. Axillary disease recurrence after sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 1834-9.
36. Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM, Bruggink ED, Strobbe LJ. Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 29-33.
37. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Pigatto F, Veronesi P, Robertson C, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 454-8.
38. Zavagno G, Del Bianco P, Koussis H, Artioli G, Carro P, De Salvo GL et al. Clinical impact of false negative sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 620-625.

DEBATE

Dr. Barbera: La pregunta es si discutieron el número de ganglios, creo que fueron 11 ganglios centinela positivos. ¿Falsos positivos?

Dra. Kugler: Sí, eso fue lo que más nos llamó la atención. Consideramos con los patólogos que el estudio del ganglio centinela se hacía con la impronta citológica y en un principio ellos consideraron micrometástasis; tuvieron dudas respecto al análisis de la célula, en vez de diferirlo como se hizo posteriormente. Al no poder expedirse ante la duda, lo informaron como positivo. Actualmente no se realiza eso, si tienen la duda lo difieren.

Dr. Elizalde: Nos llamó la atención.

Dra. Kugler: A nosotros también.

Dr. Elizalde: No entendía muy bien qué falso positivo; prácticamente no existe.

Dr. Martín: Me llamó la atención 5 a 7 cm³ de azul patente, es demasiado.

Dra. Kugler: Tengo acá en material y métodos. Está diluido en solución salina al 1%; una parte de azul por cada 100 de solución salina.

Dr. Martín: Sí, uno pone el 1%, 2% o 3% de azul patente, igual me parece que es mucho 7 cm³. Me parece que con 3 cm³ alcanza.

Dra. Kugler: Yo no lo puse, lo hicimos así desde un comienzo y seguimos con la técnica en este período. En la actualidad, personalmente utilizo 3 cm³ cuando participo como cirujana. Cuando son ayudantes, somos tres personas que trabajamos conjuntamente en cirugía, ellos siguen utilizando de 5 a 7 cm³. Nunca tuvimos ningún efecto adverso con el azul patente. Están descritas reacciones alérgicas, incluso *shock*, pero nunca tuvimos. Insisto, mis colegas siguen utilizando esa cantidad. Aclaro algo, seguimos utilizando el método combinado porque la sensibilidad del resultado es 100% de la identificación, con respecto al seguimiento, personal-

mente, nosotros tomamos el mismo día a la paciente cuando es tratamiento conservador o de tumorectomía y ganglio centinela. Las intervenciones las hacemos a la mañana muy temprano y aproximadamente a las 15:00 horas si está en condiciones la paciente se va de alta. A las 48 horas se le hace el control y no hay absolutamente nada de azul en el lugar de la inyección, que uno ve en el día de internación.

Dr. Coló: Dos comentarios, el primero es con respecto al sitio de inyección. En la actualidad y desde el año 2009, el sitio de inyección que nosotros utilizamos es subareolar en el plexo de Sappey, con lo cual nos permite la identificación del ganglio centinela en tumores multicéntricos y lesiones más extensas. Con lo que respecta al volumen, inicialmente nosotros utili-

zamos un volumen mayor y una concentración mayor; fue la época que más reacciones alérgicas tuvimos. En la actualidad vamos disminuyendo la concentración y el volumen. Hoy en día el 1% con muy poco volumen; 1 o 2 cm³ son suficientes para identificar el ganglio centinela. A mayor volumen, mayor concentración, mayor reacción alérgica.

Dra. Kugler: Sí, estoy de acuerdo.

Dr. Elizalde: Si me permite una humilde sugerencia. Si trabajan tres cirujanos, en un mismo centro, y los tres actúan distinto, ¿no sería bueno que se pongan de acuerdo?

Dra. Kugler: Sí, seguro. Lo que pasa es que ellos siguen diciendo que no hay que desvirtuar el método original que fue de 5 a 7 cm³. Así que yo respeto a mis colegas.