

Reporte de nuestra experiencia en la identificación del ganglio centinela en cáncer de mama: comparación entre la técnica de azul patente y la técnica combinada (azul patente + tecnecio 99)

Pamela Roqué, María Cecilia Contos,* Fabián Roberto Gómez Balangione,* Sofía Belén Torres,** José Miguel Sad Larcher***

RESUMEN

Objetivo

Determinar la capacidad diagnóstica de la técnica del ganglio centinela (GC) en cáncer de mama temprano en el Hospital Privado Universitario de Córdoba.

Comparar la tasa de detección entre la técnica de azul patente y la técnica combinada (azul patente + Tecnecio 99).

Material y método

Se estudiaron 640 pacientes con cáncer de mama en las que se realizó la biopsia del GC entre los años 2008 y 2016. Fueron divididas en: *Grupo 1* (565 pacientes), en el que se utilizó solo azul patente como técnica para su identificación; y *Grupo 2* (75 pacientes), en el que se empleó la técnica combinada.

El estudio del GC se llevó a cabo con impronta citológica para el examen intraoperatorio y con hematoxilina y eosina (H/E) para el examen diferido.

Se concretó la linfadenectomía axilar (LA) en aquellos casos donde el GC fue positivo (por congelación o diferido) o bien en los que no pudo ser identificado.

* Sección de Patología Mamaria, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Privado Universitario de Córdoba (Córdoba Capital).

** Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Privado Universitario de Córdoba (Córdoba Capital).

Correo electrónico de contacto:
pameroq@yahoo.com

Resultados

La tasa de detección global del GC fue del 94% (587), siendo del 91% (514) cuando se utilizó solo azul patente y de 97% (73) con la técnica combinada.

El 18,6% (109) del total de los GC fueron positivos.

La sensibilidad de la impronta citológica del GC fue del 69,7%.

Conclusiones

La biopsia del GC es el método de elección para la estadificación axilar en el cáncer mama inicial, ya que ha demostrado ser seguro, eficaz y asociarse a una baja morbilidad.

Los porcentajes de identificación del GC ascendieron del 91% al 97% con la incorporación del Tc 99.

Al comparar con series internacionales y nacionales, no hubo diferencias significativas en cuanto a la sensibilidad y tasa de falsos negativos del método intraoperatorio.

Palabras clave

Cáncer de mama. Biopsia de ganglio centinela. Técnica combinada.

SUMMARY

Objectives

To determine the diagnostic accuracy of sentinel lymph node biopsy (SLN) in the management of breast cancer at Hospital Privado Universitario de Córdoba. To compare the detection rate between blue dye (patent blue) technique and combined technique (blue dye + radioactive colloid Tc99).

Materials and method

640 breast cancer patients treated with SLN were studied between 2008 and 2016. They were divided in 2: *Group 1*, where SLN was identified using blue dye; and *Group 2*, where a combined technique was used.

The imprint cytology was used for intraoperative examination, and the evaluation with hematoxylin and eosin (H&E) was used for the deferred examination.

An axillary lymph node dissection (ALND) was performed in positive SLN cases and when the SLN wasn't founded.

Results

Overall detection rate of SLN was 94% (587), while only 91% (514) when using patent blue, and 97% (73) when using blue dye and radioactive tracer combined.

The 18,6% (109) of all SLN were positive. The overall sensitivity of imprint cytology of SLN was 69,7%.

Conclusions

SLN biopsy is an accurate and safe technique to assess the axillary stage in our population. The identification percentage rose from 91% to 97% with the introduction of Tc 99.

It was no difference in sensitivity and false negative rate between our results and national and international data.

Key words

Breast cancer. Sentinel lymph node biopsy. Combined technique.

INTRODUCCIÓN

El estatus ganglionar axilar es el principal factor pronóstico de recurrencia y sobrevida en pacientes con cáncer de mama.^{1,2} El estudio histológico de los ganglios linfáticos es el *gold standard* para determinar el compromiso metastásico.

Anteriormente, la determinación del estado ganglionar se llevaba a cabo a través de la linfadenectomía axilar (LA). Si bien se considera que esta técnica tiene gran impacto en el control de la recurrencia y de la sobrevida cuando existe enfermedad ganglionar, está asociada a complicaciones agudas –como daño del plexo braquial y hemorragia– entre un 20-55%, y a complicaciones crónicas –como linfedema– entre un 7-56%.^{3,4}

En pacientes sin evidencia de compromiso axilar, la ejecución de una linfadenectomía axilar no implica mayor beneficio terapéutico y las expone a una morbilidad significativa.

De este modo, durante la década de 1990, surge la biopsia del ganglio centinela (BGC) destinada a reducir la extensión de la disección axilar, y aparecen las primeras publicaciones sobre su aplicación en cáncer de mama.^{5,6}

A partir de ese momento, se han publicado innumerables trabajos observacionales⁷ y seis ensayos randomizados que validan la BGC como procedimiento estándar para la estadificación axilar en pacientes con estadios iniciales de cáncer de mama y la consideran un método mínimamente invasivo, seguro, preciso y confiable, que alcanza tasas de detección mayores a 90% combinando colorantes vitales y radiocoloides (Tabla I).

La Sociedad Argentina de Mastología publicó, en conjunto con la Sociedad Argentina de Patología y la Asociación Argentina de Biología y Medicina

Nuclear, el primer *Consenso sobre la Biopsia del Ganglio Centinela en Cáncer de Mama* en el año 2004.¹³ En el Hospital Privado Universitario de Córdoba se inició el estudio del ganglio centinela (GC) en octubre de 2001. Luego de realizar la curva de aprendizaje, en la que se evaluó el GC y, posteriormente en forma sistemática, la LA, se comenzó a estudiar solo al primero.

El siguiente trabajo evalúa nuestra experiencia en la BGC desde la implementación de la historia clínica electrónica en nuestra Institución en noviembre de 2008, habiendo comenzado nuestros procedimientos con el empleo del azul patente solamente, para adoptar luego la técnica combinada con el radiocoloide a partir de enero de 2015.

Tabla I. Estudios randomizados prospectivos

- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NASBP B-32)⁸
- Instituto Europeo de Oncología (European Institute of Oncology randomized trial - Veronesi trial)⁹
- American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG Z0010/ Z0011)¹⁰
- Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance (ALMANAC)¹¹
- Defense Department Trial (Department of Defense multicenter breast lymphatic mapping trial)¹²

OBJETIVOS

El objetivo principal es describir nuestra experiencia (en concordancia con la evolución mencionada en la metodología empleada), reconociendo, por lo tanto, dos grupos de pacientes: a) *Grupo 1*, en el que empleamos únicamente un colorante vital (azul patente); b) *Grupo 2*, en el que se empleó una técnica combinada (asociando al colorante vital un coloide radioactivo: Tecnecio 99) con el uso de *Gamma Probe*.

Asimismo, se planteó determinar la variabilidad del procedimiento entre las diferentes técnicas respecto de la tasa de detección, sensibilidad y especificidad del estudio intraoperatorio, comparando nuestros resultados con las publicaciones nacionales e internacionales.

MATERIALES Y MÉTODO

Diseño

El presente es un estudio longitudinal, descriptivo y retrospectivo realizado en pacientes con cáncer de mama de la Sección de Patología Mamaria del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Privado Universitario de Córdoba.

Población y muestra

De un total de 683 pacientes con cáncer de mama sometidas a la técnica de ganglio centinela entre el 1º de noviembre de 2008 y el 30 de abril de 2016, se incluyeron en el este estudio 640 pacientes según los criterios que se indican.

Criterios de inclusión

- Se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico histológico de cáncer invasor de mama con tumor menor o igual a 5 cm y axila clínicamente negativa (T1-2 No Mo).
- Al igual que en otros estudios nacionales¹⁴⁻¹⁷ y tal como se muestra en algunos *reviews* internacionales,¹⁸⁻²¹ también fueron candidatas a la biopsia de GC aquellas pacientes con carcinoma ductal *in situ* (CDIS) extenso y/o de alto grado.
- Previamente a la cirugía, todas las pacientes recibieron y firmaron un consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas (debido a que el azul patente está contraindicado y no se registraron casos en los que solo se haya empleado Tc 99).
- Pacientes con axila clínicamente positiva.
- Paciente con tumor mayor a 5 cm.
- Pacientes con antecedente de anafilaxia ante la exposición al azul patente.
- Pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante.

Procedimientos

Toda paciente con GC positivo o no identificado fue sometida a una LA completa. En aquellos casos de GC falsos negativos en el estudio intraoperatorio, la paciente fue asesorada para realizar una LA completa en un segundo tiempo.

Tabla II. División de la población en dos grupos

Grupos	Técnica utilizada	Número de casos	Porcentaje
Grupo 1	Azul patente	565	88,3%
Grupo 2	Azul patente + Tc 99	75	11,7%
Total de casos		640	100%

Técnica de detección del gc

Corresponde dividir a la población en 2 grupos: a) *Grupo 1*, en el que empleamos únicamente un colorante vital (azul patente); b) *Grupo 2*, en el que se empleó una técnica combinada: la doble marcación con azul patente y Tc 99 (Tabla II).

Técnica con azul patente

1) Se inyectan 3ml de azul patente al 1% o 1ml de azul patente al 3% a nivel subcutáneo periareolar. En aquellos casos donde la paciente presenta una biopsia previa o cirugía previa, la inyección del colorante la realizamos pericatrízal intraparenquimatosa.

2) Se realiza masaje manual de la zona coloreada durante 10 minutos.

3) A los 10 minutos de la inyección del colorante, realizamos una incisión axilar a nivel de la línea de implantación pilosa del vello axilar.

4) Se realiza disección de la grasa axilar, se atraviesa la fascia y se profundiza hasta encontrar un colector y ganglio teñidos con el colorante. Se consideró gc al teñido con azul patente o a aquel cuyo conducto aferente estuviera teñido.

Técnica con radiocoloide (Tc 99)

1) Entre 4 y 24 horas previas a la cirugía, se realizó la inyección de un trazador radioactivo (coloide de gelatina de colágeno bovino o partículas de coloide de albúmina marcada con Tc 99 m) a nivel periareolar (4 habones de 0,5-1,0 mCi).

2) Se aplicaron masajes suaves en el sitio de inyección.

3) Se tomaron imágenes estáticas anteriores y laterales. Se realizó una marcación sobre la piel en el sitio teórico del gc.

4) Durante el acto quirúrgico, se utilizó una sonda de detección manual (*Gamma Probe*) con el fin de guiarse en la disección para localizar el o los ganglios que contuvieran radiactividad (ganglio centinela). Se consideró gc a aquel ganglio con emisión radioactiva 2 a 3 veces mayor que la basal.

5) Finalmente, se colocó la sonda en el lecho axilar para verificar la ausencia de radiactividad.

Estudio anatomopatológico del GC

Estudio intraoperatorio

- 1) Se utilizó la impronta citológica como método para el examen intraoperatorio, con el ganglio seccionado en cortes de 2 mm.
- 2) Los extendidos se fijaron con alcohol 96%.
- 3) Los extendidos fueron coloreados con toluidina.
- 4) Se observaron al microscopio y se emitió el primer informe.

Estudio diferido

- 1) Se incluyeron las piezas en parafina y se realizaron cortes de rutina coloreados con hematoxilina-eosina (H-E).
- 2) Cuando el GC no evidenció metástasis, se procedió a investigar micro-metástasis con nuevos cortes que se colorearon con hematoxilina-eosina.

Fuente de datos

La lista inicial de los sujetos se obtuvo a partir del registro de pacientes sometidas a GC por cáncer de mama según la base de datos de las fojas de Cirugía, y se cotejó esta lista con los protocolos de Anatomía Patológica.

Posteriormente, para completar los datos de cada uno de los casos, se recurrió a la historia clínica.

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

Análisis estadístico

Los datos analizados provienen de un total de n=640 pacientes sometidas a una técnica de ganglio centinela o a la técnica combinada. Como se indicó, según la técnica utilizada, se formaron dos grupos que sirvieron para el análisis estadístico comparativo: *Grupo 1*: con azul patente; *Grupo 2*: con azul patente + radiocoloide (Tc 99).

Con toda la información obtenida de las pacientes (características generales, estadios, histología tumoral, resultados de la inmunohistoquímica), se confeccionó una base de datos en un archivo tipo Excel.

Para el análisis descriptivo de las variables continuas, se calcularon los valores medios y desviaciones estándar; y para las variables cualitativas, se confeccionaron tablas con los porcentajes para cada una de las categorías. Los resultados se presentan en forma de gráficos circulares o de barra según corresponda.

Los resultados se acompañan con la aplicación de test chi-cuadrado para la comparación entre las categorías y con un test de Student para la comparación de medias, tomando como nivel de significancia un $\alpha=0,05$.

Para todos los análisis estadísticos se utilizó el soft Infostat (v.2014).

Se determinó tanto la tasa de detección del GC como la sensibilidad, la especificidad y la tasa de falsos negativos del estudio intraoperatorio. Se analizó el promedio de ganglios centinela encontrados.

RESULTADOS

Como se mencionó antes, se estudiaron 640 pacientes con cáncer de mama en las que se realizó la biopsia del GC entre noviembre de 2008 y abril de 2016.

Los casos fueron distribuidos en 2 grupos según tipo de técnica empleada para la identificación del ganglio centinela: en el 88,28% (565) de los casos se empleó únicamente un colorante vital (*Grupo 1: Azul patente*); y en el 11,72% (75) restante, se empleó una técnica combinada asociando al colorante vital un coloide radioactivo (*Grupo 2: Azul patente + Tc99*) con

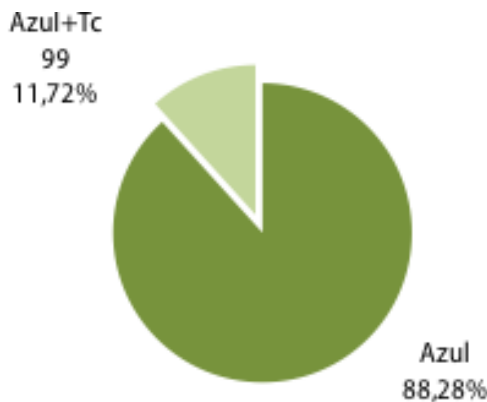
la posterior detección del GC mediante el uso de detectores de radiación portátiles (*Gamma Probe*) (Gráfico 1).

Las características generales de las pacientes estudiadas son las siguientes: (Tabla III)

- Con respecto a la *edad*, el primer grupo tuvo una edad promedio de 59,6 años ($DE=12,6$), con edades comprendidas entre los 26 y los 89 años, mientras que, en el segundo grupo, la edad media fue de 58,1 años ($DE=13,5$), con edades entre 33 y 82 años.

- Al analizar el *Índice de Masa Corporal (IMC)*, se encontró que en los dos grupos (1 y 2) prevalecen las pacientes con obesidad y sobrepe-

Gráfico 1. Distribución de pacientes según técnica utilizada (n=460)



Nota: Azul: azul patente; Tc99: Tecnecio 99.

Tabla III. Características generales de pacientes según las técnicas utilizadas

Variables	Categorías	Azul (n=565)	Azul + Tc99 (n=75)	p ⁽¹⁾
Edad (años)		59,6 +/- 12,6	58,1 +/- 13,5	0,3364
		69,2 +/- 14,2	70,2 +/- 14,8	0,5581
Índice de Masa Corporal (IMC)	Bajo peso: IMC <18,5	2%	0%	0,6466
	Normal: IMC = 18,5-24,99	40%	43%	
	Sobrepeso: IMC = 25-29,99	25%	27%	
	Obesidad: IMC ≥30	34%	31%	
Estadio (%)	I	87%	95%	0,034
	II	13%	5%	
Cirugía	Conservadora	85%	85%	0,864
	Mastectomía	15%	15%	

Nota: (1) Test de Student para variables continuas, y Chi-cuadrado para categóricas, con nivel de significancia $\alpha=0,05$.

Gráfico 2. Distribución de pT según tipo de técnica

p=0,0436

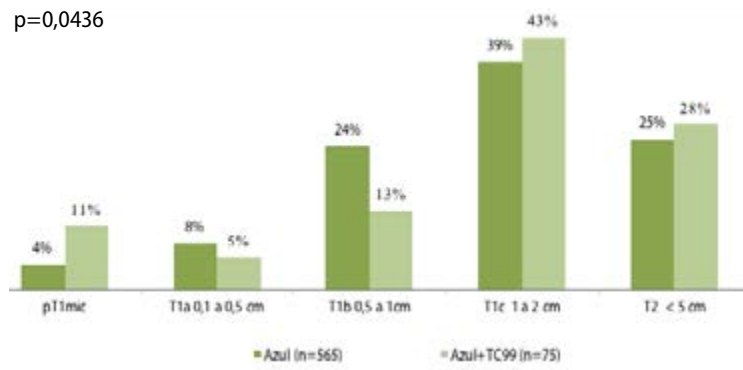
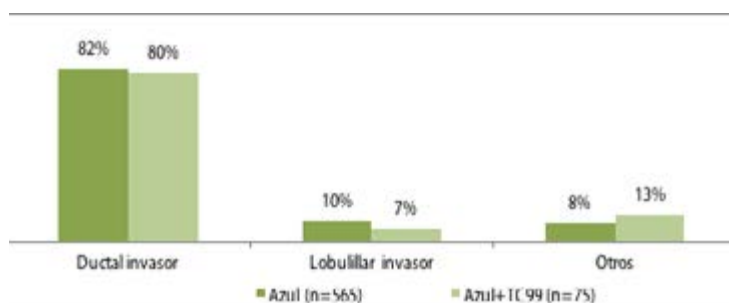


Gráfico 3. Tipos tumorales según técnica



so, con porcentajes similares. Al aplicar el test estadístico, se comprobó que estas características no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

- El porcentaje de *cirugías* conservadoras fue del 85% (544) en ambos grupos, mientras que el 15% (96) fueron mastectomías (p=0,864).

En el Gráfico 2 puede verse la distribución de los casos según el *tamaño tumoral* (pT).

El *tipo histológico* más frecuente, en ambos grupos, fue el *carcinoma ductal invasor*, con un 82% (463) del total en el Grupo 1 y un 80% (60) en el Grupo 2. Le siguió en orden el *carcinoma lobulillar invasor*, con el 10% (56) y el 7% (5) respectivamente en cada grupo. Las demás tipologías (CDIS extenso, CDIS alto grado, Mucinoso, Papilar, Medular y Tubular) se presentaron en proporciones menores al 3%. (Gráfico 3 y Tabla IV)

En cuanto a los *factores pronósticos y predictivos*, en la Tabla V pueden verse los resultados encontrados.

Análisis de la detección del gc

La tasa de detección para el *Grupo 1*, donde solo se utilizó la técnica de azul patente, fue del 91% (514) (ic 95: 88%-92%), mientras que para el *Grupo 2*, en el cual se utilizó la técnica combinada (azul patente + Tc99), fue del 97% (73) (ic 95: 91%-100%) (Gráfico 4 y Tabla VI). El análisis de estos datos determinó la existencia de una diferencia estadísticamente significativa.

El número promedio de gc extirpados por cirugía fue de 1,09 en el *Grupo 1* y de 1,12 en el *Grupo 2*.

De la totalidad de gc encontrados, 109 (18,6%) fueron positivos: 76 casos (69,7%) resultaron positivos en el estudio intraoperatorio –y todas estas pacientes fueron sometidas a LA en el mismo acto quirúrgico–; y en un 30,3% (33 casos) la positividad del gc fue descubierta

Tabla IV. Tipo histológico

Tipo de tumor	Azul (n=565)	Azul+Tc99 (n=75)	Total
Ductal invasor	82%	80%	81%
Lobulillar invasor	10%	7%	9%
CDIS extenso	2%	3%	2%
CDIS alto grado	2%	8%	4%
Mucinoso	1%	2%	1%
Papilar	1%	---	1%
Medular	1%	---	1%
Tubular	1%	---	1%
Total	100%	100%	100%

Tabla V. Factores pronósticos y predictivos

Variables	Categorías	Azul (n=565)	Azul+Tc99 (n=75)	p ⁽¹⁾
HER 2	Negativo	87%	94%	0,2135
	Positivo	13%	6%	
Ki 67 (%)		21,3 +/- 18,9	19,1 +/- 17,3	0,3366
Receptor de Estrógeno	Positivo	88%	92%	0,4294
	Negativo	12%	8%	
Receptor de Progesterona	Positivo	79%	83%	0,4294
	Negativo	21%	17%	

Nota: (1) Test de Student para variables continuas, y Chi-cuadrado para categóricas, con nivel de significancia $\alpha=0,05$.

Gráfico 4. Tasa de detección del gc según la técnica utilizada

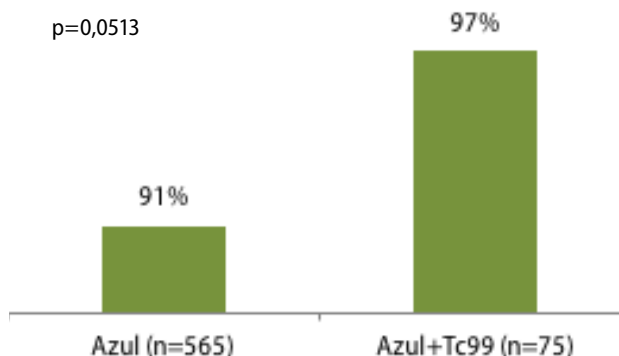


Tabla VI. Evaluación de gc según técnica

Variables	Categorías	Azul (n=565)	Azul+Tc99 (n=75)	p(1)
Detección de ganglios centinela (GC)	Sí	91%	97%	0,0513
	No	9%	3%	
Nº ganglios centinelas		1,09 +/- 0,57	1,12 +/- 0,46	0,6350
Vaciamiento axilar (VAC)	Sí	20%	27%	0,1839
	No	80%	73%	
Nº ganglios positivos del VAC		1,0 +/- 3,2	0,79 +/- 2,86	0,5734

Nota: (1) Test de Student para variables continuas, y Chi-cuadrado para categóricas, con nivel de significancia $\alpha=0,05$.

mediante el estudio diferido con H/E –en estos casos el manejo consistió en realizar la LA en un segundo tiempo.

Dentro del grupo de pacientes que fueron sometidas a LA, se encontraron otros ganglios comprometidos en un 53% (79 casos): un 24% con 1 a 3 ganglios comprometidos; y más de 3 ganglios comprometidos en los casos restantes.

Evaluación de la capacidad diagnóstica del estudio intraoperatorio del gc

La Tabla VII refleja lo que concierne a la sensibilidad y especificidad del estudio intraoperatorio del GC, así como las cifras correspondientes a valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

En 17 casos el resultado del estudio intraoperatorio del GC fue diferido por el patólogo (no concluyente). Luego, ante el estudio definitivo con H/E, 11

Tabla VII. Capacidad diagnóstica del estudio intraoperatorio del GC

	Total
Sensibilidad	69,72% (IC 95%: 55-88%)
Especificidad	100% (IC 95%: 99-100%)
Valor predictivo positivo	100% (IC 95%: 98-100%)
Valor predictivo negativo	94% (IC 95%: 89-98%)

de ellos fueron informados como negativos y 6 como comprometidos, 5 de los cuales se describen con macrometástasis y solo uno con la presencia de micrometástasis.

Dentro de los 33 casos de GC falsos negativos, se describen 4 casos de micrometástasis y un caso de células tumorales aisladas en tránsito (CTA). A través de distintos estudios aleatorizados (International Breast Group 23-01, ACOSOG Z0010 y NSABP-B 32), se determinó que el hallazgo de las micrometástasis y de las CTA tiene un valor pronóstico poco significativo. En estos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a recurrencias locales, axilares y a distancia, ni en la sobrevida local y sobrevida libre de enfermedad entre las pacientes sometidas a linfadenectomía axilar y aquellas en las que solo se realizó control. De este modo, ante estos resultados, se decidió no modificar la conducta terapéutica ya realizada y eludir la linfadenectomía axilar.

DISCUSIÓN

Ya pasaron más de 20 años desde que la biopsia del GC fue utilizada por primera vez en pacientes con cáncer de mama.^{7, 8, 14, 15} A partir de ese momento, más de 1.500 estudios han sido publicados y se han desarrollado grandes ensayos prospectivos (Tabla I).

Estos conceptos desarrollados por Giuliano, Krag, Veronesi y Cox,^{7, 8, 16-19} aún vigentes según el consenso de ASCO de 2014,²⁰ fueron incorporados prontamente en nuestro medio, y los primeros reportes de Loza y col.²¹⁻²³ y Noblía y col.^{14, 24} incentivaron la incorporación del método por parte de diferentes grupos en el país.

Uno de los puntos primordiales para considerar la utilización de la BGC como estándar en el manejo del cáncer de mama en estadios iniciales es lograr una tasa de identificación adecuada.¹³ La tasa de detección promedio de nuestra muestra total fue de 94%. Esta cifra es comparable con lo mencionado tanto en la literatura nacional (Noblía y col.: 98%;¹⁴ Barbera y col.: 93,4%;²⁵ Loza y col.: 98,2%;¹⁵ y Von Stecher y col.: 95%²⁶) como en la internacional (Veronesi y col.: 97,5%;²⁷ y Giuliano y col.: 96,35%⁷), Además, es superior a la tasa enunciada en el *Consenso Nacional de Biopsia de GC* para abandonar la LA rutinaria, donde se recomienda un índice de identificación del 85%.¹³

Observamos una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Para el *Grupo 1*, donde solo se utilizó azul patente, la tasa de identificación fue del 91% (514), mientras que para el *Grupo 2*, en el cual se utilizó la técnica combinada (azul patente + Tc99) fue del 97% (73). Por ello deci-

mos que, en nuestra experiencia, la incorporación del radioisótopo mejora la identificación del GC. La bibliografía sobre cada una de las técnicas (azul patente, *Gamma Probe* y combinada) es extensa, pero en general coincide en que la utilización de la técnica combinada debiera ser de elección.^{28, 29}

El promedio de GC extirpados por cirugía fue de 1,105, similar al publicado por Loza,¹⁵ pero inferior al publicado por el metaanálisis de Kim, cuyo número promedio fue de 1,92 (1,0 a 4,1).³⁰ No se encontraron diferencias estadísticamente entre ambos grupos.

Es conocido que tanto la sensibilidad del método como el porcentaje de falsos negativos son los datos más representativos para el análisis de los resultados y la seguridad de esta técnica. Si bien la sensibilidad del estudio intraoperatorio en nuestro trabajo (69%) fue ligeramente más baja que la de otros estudios publicados en nuestro medio,^{27, 28, 33} la tasa de FN (5,74%) arrojó una cifra comparable a las publicaciones citadas anteriormente. Un metaanálisis de 2005 que evalúa la impronta citológica intraoperatoria informó una sensibilidad diagnóstica del 63%.³²

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.³³⁻³⁵ En nuestro trabajo, de los 33 casos de falsos negativos, 3 correspondían a carcinoma lobulillar y 4 de ellos fueron micrometástasis.

En referencia al hallazgo de micrometástasis en el GC, desde los resultados del IBCSG 23-01 en el año 2013, dejó de efectuarse la LA, ya que ese estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a recurrencias locales o a distancia a los 5 años.³⁶

En lo que respecta a efectuar la técnica del GC en CDIS, las guías internacionales son claras al recomendar la concreción del mismo cuando la paciente es sometida a mastectomía.³⁹ No sucede lo mismo con el manejo del CDIS con cirugía conservadora. Recientemente, las discusiones planteadas han sugerido que algunos casos de CDIS (core biopsia) con alto riesgo de encontrar componente invasor en el estudio definitivo de anatomía patológica podrían beneficiarse de la realización del GC. En pacientes con CDIS extenso (> 2cm) de alto grado que van a cirugía conservadora, podría considerarse realizar siempre GC si el equipo multidisciplinario con el que se trabaja estuviera de acuerdo.^{40, 41} Se incluyeron 33 pacientes con CDIS extenso y de alto grado, lo cual corresponde a un 5,1% del total de la muestra. Solo en 3 de ellas (9% de los CDIS y 0,46% del total de la muestra) se encontró GC positivo –2 casos correspondieron a micrometástasis–. Tal como se menciona en el estudio de Noblí y col., varias publicaciones describen la presencia de metástasis en GC ante CDIS puro: Pendas 6%, De More 12%, Lara 13%.¹⁴

En la serie hubo en total 109 pacientes con ganglios centinela positivos (congelación más diferido). En el 53% (57) de estos casos, se encontraron otros ganglios comprometidos en la linfadenectomía axilar, un porcentaje ligeramente superior al encontrado por Isetta y col. en su trabajo realizado en 2012 (39%).³⁷

En contrapartida, en 52 de estos casos (47%) los ganglios del vaciamiento fueron negativos. Estos datos apoyan la tendencia actual de no realizar linfadenectomía axilar en pacientes sin determinados factores de riesgo.³⁸ De acuerdo con el protocolo del ACOSOG Z0011, aquellas pacientes con T1-T2 No clínico con hasta 2 GC positivos, tumorectomía con márgenes libres, a las cuales se les realiza radioterapia y tratamiento adyuvante, no obtienen un beneficio adicional con la linfadenectomía axilar en lo que concierne a la recurrencia locorregional, axilar, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. De este modo, las guías de ASCO 2014, ESMO 2014 y NCCN 2015 recomiendan considerar eludir la linfadenectomía en estos casos seleccionados de pacientes que cumplen con los criterios anteriormente mencionados.

Finalmente, es importante destacar que, el camino recorrido por la BGC a lo largo de estos años refleja una tendencia en la evolución de la evaluación de la axila hacia conductas cada vez menos invasivas. Esto ha determinado la aparición de protocolos como AMAROS y EORTC, donde a pacientes T1 y T2 con axila clínicamente negativa y GC comprometido se las aleatorizó a LA *versus* radioterapia axilar. Como fue publicado, no se encontró diferencia en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Debido a los resultados de estos protocolos y a la utilización de la biología molecular en la determinación del tratamiento adyuvante, se nos plantea si realmente es una necesaria la información que nos aporta el GC.

CONCLUSIONES

La comparación entre ambos grupos demostró un ascenso en el porcentaje de identificación del GC de un 91% a un 97% con la incorporación del Tc 99 y su detección mediante el *Gamma Probe*, diferencia que se considera estadísticamente significativa.

No encontramos diferencias significativas en lo que respecta a la sensibilidad y tasa de falsos negativos del método intraoperatorio de estudio del GC comparando nuestros resultados con series internacionales y nacionales.

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°4). *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. Wamuth M, Bowen G, Ghu L *et al.* Complications of axillary lymph node dissections for carcinoma of the breast. *Cancer* 1998; 83: 1362-1368.
5. Osborne M, Payne J, Richardson V. The preoperative detection of axillary lymph node metastases in breast cancer by isotope imaging. *Br J Surg* 1993; 70: 141-4.
6. Krag D, Weaver D, Alex J, Faribank J. Surgical resection and radiolocation of the sentinel node in breast cancer using a Gamma Probe. *Surg Onc* 1993; 2: 335-40.
7. Giuliano A, Kirgan D, Guenther J, Morton D. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
8. 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.
9. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, Veronesi P, Intra M, Maisonneuve P, Zueca F, Gatti G, Mazzarol G, De Cicco C, Vezzoli D. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010; 251: 595-600.
10. 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.
11. Clarke D, Khonji NI, Mansel RE. Sentinel node biopsy in breast cancer: ALMANAC trial. *World J Surg* 2001; 25 (6): 819-22.
12. Shivers S, Cox C, Leight G, Beauchamp D, Blumencranz 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.
13. Sociedad Argentina de Mastología. Reunión Nacional de Consenso 2004. Biopsia de ganglio centinela. *Rev Arg Mastol* 2005; 24 (83): 84-92.
14. Noblía C, Cresta Morgado C, González E *et al.* 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.
15. Loza J, Coló F, Galich M *et al.* 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.
16. Giuliano AE *et al.* Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 155: 2345-2350.
17. 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.
18. Veronesi U *et al.* Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph node. *Lancet* 1997; 349: 1864-1867.
19. Krag D. Minimal invasive staging for breast cancer. Clinical experience with sentinel lymph node biopsy. *Semin Oncol* 2001; 28: 229-235.
20. Lyman G, Temin S, Edge S, Newman L, Giuliano A *et al.* Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2014; 32.
21. Loza J y col. Biopsia del ganglio centinela. Una nueva alternativa en el manejo quirúrgico del cáncer de mama. *Oncología Clínica* 1999; IV (1): 144-147.
22. Loza J, Coló F y col. La biopsia del ganglio centinela en cáncer de la mama. Resultado de un estudio de 106 pacientes. *Rev Arg Mastol* 2000; 19 (64): 181-197.
23. Loza J, Coló F y col. Biopsia del ganglio centinela. Una técnica para evitar la linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama axila negativa. *Rev Arg Mastol* 1996; (49): 202-211.
24. Noblía C, Cresta Morgado C y col. Ganglio centinela en cáncer de mama. Experiencia del Instituto de Oncología Ángel Roffo, UBA. *Rev Arg Mastol* 1999; (61): 317-331.
25. Barbera L. 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.

26. Von Stecher F, Crimi G, Paesani F, Papparatto A, Ábalo E. Experiencia en el estudio del ganglio centinela en cáncer de mama en CEMIC. *Revista Argentina de Mastología* 2010; 29 (105): 276-285.
27. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997 Jun 28; 349 (9069): 1864-7.
28. Cox C, Bass S, Reintgen D. Techniques for lymphatic mapping in breast carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1999; 8: 447-468.
29. Cody HS, Fey J, Akhurst T *et al*. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: Univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 13-19.
30. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006 Jan 1; 106 (1): 4-16.
31. Mural J, Stigliano J, Prieto C, Rossi C, Barreda A, Marrone M, Lombardo D, Alberghina L. Experiencia en la identificación del ganglio centinela. Consideraciones observacionales didácticas del entrenamiento en un hospital público en 10 años. *Revista Argentina de Mastología* 2012; 31 (113): 327-336.
32. Tew K, Irwing L, Matthews A. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 1068-1080.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Galimberti V, Cole B, Zurrada S, Viale G *et al*. IBCSG 23-01 randomised controlled trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases. *Lancet Oncol* 2013 April; 14 (4): 297-305.
37. Isetta JAM, Candás GB, García AM, Uriburu JL, Vuoto HD y col. Factores de predicción del compromiso ganglionar axilar no centinela en casos de ganglio centinela positivo. *Revista Argentina de Mastología* 2012; 31 (113): 403-413.
38. Giuliano AE, McCall LM, Beitsch PD *et al*. ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 No Mo breast cancer who have a positive sentinel node. *J Clin Oncol* 2010; 28: 18s (suppl; abstr CRA506).
39. Lyman G, Temin S, Edge S, Newman L, Turner R, Weaver D, Benson A, Bosserman L, Burstein H, Cody H, Hayman J, Perkins C, Podoloff D and Giuliano A. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2014 may; 32 (13).
40. Chehade H, Headon H, Wazir U, Abtar H, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy indicated in patients with a diagnosis of ductal carcinoma in situ? A systematic literature review and meta-analysis. *The American Journal of Surgery* 2017; 213: 171-180.
41. Miller M, Kyrillos A, Yao K, Kantor O, Tseng J, Winchester D, Shulman L. Utilization of Axillary Surgery for Patients With Ductal Carcinoma In Situ: A Report From the National Cancer Data Base. *Annals of Surgical Oncology* 2016, october; 23 (10): 3337-3346.

DEBATE

Dr. Coló: Muchas gracias, doctora. Queda a consideración el trabajo de la doctora Roqué de Córdoba.

Dr. Cortese: Muy buen trabajo, doctora. Si me permite una acotación, es verdad que, si quiero comparar dos métodos, esto tiene cierto sesgo porque estoy comparando un método que hice previamente y un método que estoy haciendo ahora. Quizás los operadores no fueron los mismos y, si fueron los mismos, cuando agregué el segundo método ya tenía más experiencia, con lo cual quizás no fue por el agregado del otro método sino por la experiencia. Más allá de eso, el trabajo me gustó mucho.

Dra. Roqué: Sí, un poco me lo planteé como tema para realizarlo. Porque tenemos una casuística bastante grande y bien documentada por la historia clínica electrónica y no había trabajos precedentes; yo empecé mi curva de aprendizaje con el azul solo y sentí mucho el cambio cuando tuvimos el tecnecio. Entonces, me pareció importante poder ver si todos habían observado ese mismo efecto. Pero sí, es verdad que quizás tenga mucho que ver con eso de diferentes cirujanos y diferente tiempo al momento en el que se relevó la información.

Dr. Cortese: Me resulta interesante comparar cómo varía la tasa de detección, en qué época del año.

Dra. Roque: Es verdad. Cuando entran los residentes, por ejemplo.

Dr. Cortese: Cuando el residente recién cambia de año y empieza con la nueva técnica o cuando ya está más avezado.

Dr. Coló: ¿Alguna otra pregunta, algún comentario? Le quiero preguntar al doctor Barbera. Yo sé que ustedes en La Plata utilizan solamente tecnecio. ¿Cuándo y por qué abandonaron el azul?

Dr. Barbera: En realidad nunca lo usamos. Solamente lo usamos –y todavía lo seguimos

haciendo– cuando en el mapeo preoperatorio vemos que no capta bien el tecnecio; ahí inyectamos el azul periareolar. Pero, desde que hicimos la curva de aprendizaje en el '99, usamos el tecnecio solamente.

Dr. Coló: Algunos comentarios. Usted mencionó que en el Consenso del año 2004 se indicó que, para poder hacer un ganglio centinela, tiene que tener 85% de identificación. En aquel momento pensamos que era importante tener la curva de aprendizaje. Hoy a nadie se le va a ocurrir volver a hacer ganglio centinela y después la linfadenectomía a ver si estoy capacitado para hacerlo o no. En realidad a veces basta con ver cinco, ver dos y hacer uno; esa curva de aprendizaje hoy en día se reduce muy rápidamente. Nosotros tuvimos la experiencia de iniciar con azul. Fue difícil porque no teníamos antecedentes ni a quién preguntar cómo se hacía. Inicialmente inyectábamos mayor volumen porque habíamos escuchado que esto dilataba más los linfáticos y llegaba mucho mejor. Usábamos el azul al 5%. Lo único que logramos fue más reacciones alérgicas. Utilizábamos varios cambios desde el punto de vista de la molécula del radioisótopo, pasando por azul patente, isosulfán y distintos tipos de colorantes. Hoy en día se puede hacer perfectamente bien un ganglio centinela solamente con azul. Nosotros tenemos por arriba del 95% con azul. Creo que el *Gamma Probe* y la utilización de radioisótopo lo que facilita es la curva de aprendizaje. Es mucho más fácil apoyar el *Gama Probe* en la axila y decir “el ganglio centinela está acá abajo” que estar buscando tal vez un poco más a ciegas. Pero no es necesario ni indispensable tener un *Gamma Probe* para hacer un ganglio centinela. Creo que en cualquier lugar, con un frasquito de azul patente se puede tener acceso si hace una experiencia en un ganglio facilito. Creo que, además, hay un tema, usted lo men-

cionó recién: es el estudio diferido del ganglio centinela. Vamos al cambio y el cambio va a estar a partir de la reunión de consenso. Estamos trabajando, todavía no salió. Creo que va a ser diferente. Estamos exigiéndole al patólogo que nos diga en muy pocos minutos si el ganglio es positivo o negativo. Hay veces que el patólogo dice “veo células”, y nosotros hacemos un vaciamiento axilar; y resultó ser una micrometástasis o resultó que en el ganglio, en el estudio diferido –como muy bien lo dice–, hay algunas células tumorales aisladas: y, si a esa paciente le

hubiésemos hecho el estudio diferido, le habiésemos ahorrado la linfadenectomía axilar en el primer tiempo. Creo que es muy importante poder definir qué hacer con la paciente con el estudio diferido y analizar en ese momento la característica del tumor, del ganglio, la edad de la paciente, el tamaño tumoral. Seguramente no es lo mismo tener un tumor menor de 2 cm, que tener un tumor de 4,5 cm o de 5 cm –si bien el Z11 incluye hasta 5 cm–, porque los riesgos de tener ganglio no centinela son mucho mayores para el paciente. Muchas gracias, doctora.