

DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA

EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "LUIS RAZETTI".

EMILIO MARTIRENÉ, JORGE HIGUERAY, JOSÉ CARLOS RODRÍGUEZ, DUARTE RODRÍGUEZ, RICARDO PAREDES HANY, LUIS BETANCOURT

SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "LUIS RAZETTI", CARACAS, VENEZUELA.

PREMIO "Dr. VICTOR BRITO"

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la efectividad del ganglio centinela en predecir el estado ganglionar de la axila en pacientes con cáncer de mama. **PACIENTES Y MÉTODOS:** Se incluyeron 31 pacientes consecutivas del Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología "Luis Razetti" entre febrero y diciembre 2000, con tumores menores de 5 cm y axila clínicamente negativa. Se inyectaron 2 ml de azul patente, en forma peritumoral, veinte minutos antes de acto operatorio, procediendo luego a reseca el ganglio centinela. En todos los casos se completó la linfadenectomía axilar. **RESULTADOS:** El ganglio centinela fue identificado en 80% de los casos, el 32% de la muestra tuvo axila positiva, hubo un falso negativo (12,5%). El centinela fue el único ganglio positivo en 62,5% de los pacientes. La sensibilidad del método fue de 87,5%, el valor predictivo negativo de 94,4% y el valor global de la prueba de 96%. El corte congelado se realizó en el 52% de los casos siendo concluyente en el 77%, representando una sensibilidad y especificidad del 100%. Los efectos secundarios registrados fueron la coloración azulada de la piel y las orinas. No se observaron complicaciones de índole mayor. **CONCLUSIONES:** La determinación del ganglio centinela es adecuada para predecir el estado axilar, siendo el azul patente como único agente, medianamente efectivo en colorear el ganglio centinela.

PALABRAS CLAVE: Ganglio centinela, cáncer de mama, azul patente.

SUMMARY

OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness of the sentinel lymph node in predicting the ganglionic state of the armpit in patients with breast cancer. **PATIENTS AND METHODS:** Thirty one consecutive patients from the department of Breast Pathology from the Instituto Oncologico "Luis Razetti" were included between February and December 2000, all of them had tumors smaller than 5 cm and clinically negative axillary nodes. Blue Patente-V was injected peritumoral twenty minutes before the procedure, proceeding then to identify and remove the sentinel lymph node, the axillary dissection was completed in all the patients. **RESULTS:** The sentinel lymph node was identified in 80% of the patients, the 32% had positive axillary nodes, and there was one false negative (12.5%). The sentinel was the only positive node in 62.5% of the patients. Sensibility of the procedure was 87.5%, the negative predictive value of 94.4% and the overall accuracy of 96%. The frozen section was performed in 52% of the procedures and it was conclusive in 77%, with a sensibility and specificity of 100%. The adverse effects were represented by dyeing of the skin and urine, major complications were not observed. **CONCLUSIONS:** The sentinel node biopsy is an accurate method to predict the axillary's status, the Blue Patente-V when used alone has moderately success rate to stain the sentinel lymph node.

KEY WORDS: Sentinel lymph node, breast cancer, blue patente-V.

Recibido: 15/08/2001 Revisado: 10/10/2001
Aceptado para publicación: 15/11/2001

Correspondencia: Dr. Emilio Martiriné
Servicio de Vías Digestivas, Instituto de Oncológica
"Luis Razetti", Calle Real de Cotiza, San José, Caracas,
Venezuela. e-mail: martirene@cantv.net

INTRODUCCIÓN

La linfadenectomía axilar forma parte del tratamiento estándar del cáncer de mama, debido a la invaluable información que se obtiene al conocer el estado ganglionar, que permite la estadificación del paciente para predecir el comportamiento de la enfermedad y decidir el tratamiento adyuvante. Sin embargo, el procedimiento ocasiona cierta morbilidad que no estaría justificada en aquellos pacientes cuyos ganglios axilares van a resultar negativos.

En la búsqueda de un método tan efectivo como la disección linfática en predecir el estado ganglionar y a la vez preciso, es decir, que permita reseca sólo el tejido enfermo, surge el concepto del ganglio centinela, introducido por primera vez por Cabanas en 1969⁽¹⁾ y aplicado al cáncer de mama en la década de los 90 por Krag⁽²⁾ y Giuliano⁽³⁾.

El ganglio centinela es, en teoría, el primero en recibir el drenaje linfático del área del tumor, por tanto si éste no es portador de enfermedad metastásica, el resto de la cuenca ganglionar debe ser igualmente negativo; si esto fuese cierto, entonces se podría omitir la disección axilar, evitando así la morbilidad que ésta acarrea.

En la última década, la detección del ganglio centinela ha demostrado ser tan precisa como la linfadenectomía en determinar el estado ganglionar axilar en los pacientes con cáncer de mama. El objetivo de este trabajo es evaluar la efectividad del ganglio centinela en predecir el estado ganglionar de la axila en pacientes con cáncer de mama en el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología "Luis Razetti" (IOLR) de Caracas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron todas las pacientes que acudieron al Servicio de Patología Mamaria del IOLR entre febrero y diciembre de 2000, con diagnóstico de cáncer de mama estadios clínicos I y IIA, según la AJCC⁽⁴⁾. A todas se les realizó examen físico, mamografía, histología del tumor, ecosonografía abdominal, radiología de tórax y rutina de laboratorio para corroboración del diagnóstico y estadificación.

Fueron excluidas aquellas pacientes con contraindicación quirúrgica; las que habían recibido tratamiento quirúrgico, definido como toda cirugía previa sobre la mama distinto de biopsia incisional o excisional de la lesión a tratar, al igual que, quimioterapia o radioterapia; aquellas con tumores mayores de 5 cm; y las que tenían axila ipsilateral clínicamente positiva, definida como la presencia de al menos una masa palpable en el área.

Todas las pacientes recibieron tratamiento quirúrgico, que consistió en mastectomía parcial más linfadenectomía axilar niveles I y II, o mastectomía radical modificada según técnica de Madden, dependiendo de la relación mama/tumor y la ubicación de este último. Los procedimientos fueron realizados por cirujanos generales, cursantes del Posgrado de Cirugía Oncológica de la Institución, invariablemente supervisados por cirujanos experimentados, adscritos al Servicio de Patología Mamaria.

Veinte minutos antes de la cirugía se inyectaron 2 cm³ de azul patente (*Bleu Patente V*[®], Laboratorios Guerbet, Francia), peritumoral o intradérmica, en caso de tumores palpables, o vía subcutánea alrededor del lecho quirúrgico en los casos en los cuales se había realizado tumorectomía diagnóstica. Posteriormente se masajeara generosamente el área de inyección del colorante, y se procedió entonces a la mastectomía parcial o confeccionar el colgajo superior de la mastectomía radical.

Seguidamente se expone la región axilar identificando el o los ganglios centinelas teñidos de azul, los cuales son resecados individualmente, continuando luego a completar la disección axilar. Todos los especímenes de biopsia fueron estudiados en el Servicio de Anatomía Patológica del IOLR.

Los datos se recopilaron según protocolo previamente revisado y aprobado por el Comité Académico del Posgrado de Cirugía Oncológica con sede en el Instituto, por la Comisión de Estudios de Posgrado y por el Consejo de la Facultad de Medicina, todos ellos dependientes de la Universidad Central de Venezuela. Se obtuvo el consentimiento escrito del paciente, previo conocimiento del procedimiento.

Se analizaron las variables: edad, tamaño y ubicación tumoral dentro de la mama, para lo cual se dividió ésta en cuadrantes, de manera convencional, y se consideró la unión de los cuadrantes superiores y externos como parte del cuadrante superoexterno, así como la unión de los cuadrantes internos e inferiores como los cuadrantes superointerno e inferoexterno respectivamente, igualmente se describió si la lesión era retroareolar o multicéntrica. Asimismo se especificó el tipo de mastectomía, condición menopáusica, tipo y grados histológico y nuclear de la lesión, para correlacionarlo con los resultados.

Análisis estadístico: Todas las variables se consideraron discretas. En el caso de las variables continuas se calculó su media y desviación típica. Las inferencias se realizaron a partir de la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, en aquellos casos donde el número de la frecuencia de la celda era menor a 5 se aplicó la prueba de Chi-cuadrado con corrección de Yates.

La valoración de la prueba diagnóstica del estudio se basó en la fórmula obtenida de la tabla de 2 x 2, a su vez se estimaron los intervalos de confianza del 95% para cada uno de los valores diagnósticos de sensibilidad, especificidad y valor global de la prueba.

Se consideró un valor estadísticamente significativo si $P < 0,05$ y altamente significativo si $P < 0,01$.

RESULTADOS

Entre febrero y diciembre de 2000 se realizó el procedimiento en 33 pacientes, todas ellas pertenecientes al Servicio de Patología Mamaria del IOLR. Dos pacientes fueron posteriormente excluidas debido al diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* en una y tamaño tumoral mayor de 5 cm en la otra.

La edad promedio fue de 55 años (rango: 34-86), 41% de las pacientes eran premenopáusicas mientras que, el 59% restante se encontraba en estado posmenopáusico. El tamaño tumoral promedio fue de 2,2 cm (rango: 1-4,6). Diez de las 31 pacientes tuvieron metástasis axilares (32%). El 66% de los tumores se hallaba en el cuadrante superoexterno, 17% en el superointerno, 14% en el inferoexterno y el restante 3% era multicéntrico.

En 9 pacientes se realizó mastectomía radical (29%), mientras que en 22 (71%) el tratamiento fue cirugía preservadora. Veintiocho pacientes (91%) tuvieron diagnóstico histológico de carcinoma ductal infiltrante, las otras tres, carcinoma lobulillar, carcinoma infiltrante y carcinoma poco diferenciado, representando un 3% cada uno. El grado histológico y nuclear fue reportado en 27 y 28 de los 31 casos, respectivamente. El grado nuclear I fue informado en solo una paciente, las demás, así como toda la diferenciación histológica, fue catalogado como medianamente y poco diferenciado (grados II y III) (Figura 1).

La disección axilar se realizó en todas las pacientes; fueron resecados entre 5 y 27 ganglios, con un promedio de 14,32. El ganglio centinela fue el único positivo en 5 disecciones, es decir, el 62,5 % de las 8 axilas positivas de la serie.

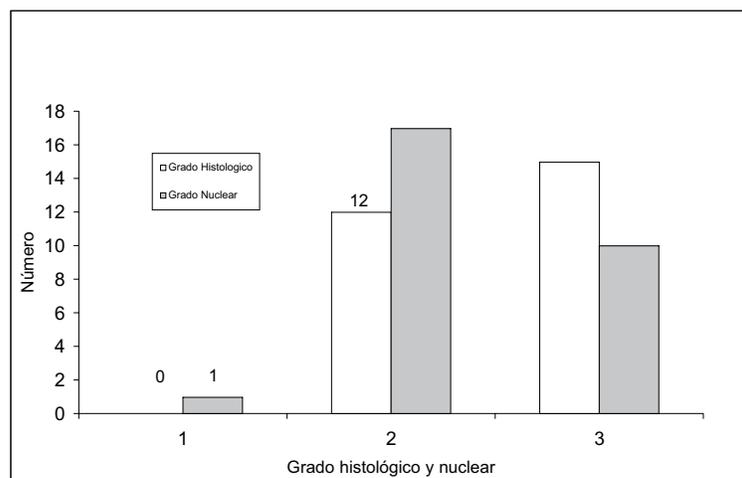


Figura 1. Distribución por grado histológico y grado nuclear.

El azul patente identificó el ganglio centinela en 25 de las 31 pacientes (80,65%). Fueron identificados en promedio 2 ganglios centinelas por paciente (rango: 1 a 5). Hubo un falso negativo (1/8) lo que equivale a un 12,5%, representando una sensibilidad del método de 87,5% (IC del 95%: 46,67-99,34), el valor predictivo negativo de 94,44% (IC del 95%: 70,62-99,70) y el valor global de la prueba 96% (IC del 95%: 77,67-99,79).

Para analizar los factores que pudiesen haber influido en el valor global de la prueba, se agruparon las pacientes cuyo ganglio centinela no fue teñido con el colorante (n = 6), el falso negativo (n = 1) y la suma de ambos (n = 7) y se correlacionaron con las variables: edad, tamaño tumoral, localización dentro de la mama, tipo de mastectomía, estado menopáusico, T patológico, tipo y grado nuclear e histológico. Ninguno de estos factores influyeron significativamente en la falla del método a excepción del grado histológico, donde se evidenció que los tumores menos diferenciados (G3) teñían el ganglio centinela más frecuentemente que los medianamente diferenciados (G2) (P < 0,05) (Cuadros 1, 2 y 3).

El corte congelado del ganglio centinela se realizó en 13 de 25 pacientes (52%), la prueba fue concluyente en 10 pacientes (2 positivos y 8 negativos), de estos el corte congelado predijo el estado del ganglio centinela en todos los casos, es decir, una sensibilidad y especificidad del 100% para ambas. En las restantes 3 pacientes el corte congelado fue diferido, de estos 67% (2 de 3) el corte definitivo fue positivo y en el otro negativo (33%)

El principal efecto secundario del método estuvo representado por una coloración azulada de la orina, la cual se presentó en el 52% de las pacientes (17/33) y tuvo una duración media de 4,86 días (12 horas a 17 días). La mancha azul en la piel de la mama se observó en 8 pacientes (24%), y se mantuvo durante 83 días en promedio con un rango de 15 a 210 días. Dos pacientes tuvieron evacuaciones coloreadas de azul (6%), durando éstas 4 días en ambas y, otra paciente (3%), presentó vómitos del mismo color. Hubo 3 dehiscencias de la herida operatoria (9%) y, 1 infección (3%). No hubo complicaciones mayores ni mortalidad.

Cuadro 1. Correlación de variables con coloración del ganglio centinela

Variables	Coloración				P
	Si		No		
	n	%	n	%	
Edad (años)*	54,9 ± 14,9		56,5 ± 11,4		NS
Tamaño del tumor (cm)*	2,26 ± 1,02		1,82 ± 0,74		NS
Localización					NS
CIE	2	6,9	2	6,9	
CSE	17	58,6	2	6,9	
CSI	4	13,8	1	3,4	
Multicéntrico	1	3,4	0	0,0	
Mastectomía					NS
Parcial	18	62,1	4	13,8	
Radical	7	24,1	2	6,9	
Estado menopáusico					NS
Premenopáusica	11	37,9	1	3,4	
Posmenopáusica	13	44,8	4	13,8	
pT					N S
0	1	3,4	0	0,0	
1	14	48,3	4	13,8	
2	10	34,5	2	6,9	
Diagnóstico					
Cáncer infiltrante	1	3,4	0	0,0	
Cáncer poco diferenciado	1	3,4	0	0,0	
Ductal infiltrante	22	75,9	6	20,7	
Lobulillar infiltrante	1	3,4	0	0,0	
Grado histológico				0,0297	
G1	0	0,0	0	0,0	
G2	7	24,1	5	17,2	
G3	14	48,3	1	3,4	
Grado nuclear					
G1	1	3,4	0	0,0	
G2	12	41,4	5	17,2	
G3	9	31,0	1	3,4	

NS: No significativo.

*: Media ± desviación típica

Cuadro 2. Correlación de variables con la presencia de resultados falsos negativos

Variables	Falso negativo				P
	Si		No		
	n	%	n	%	
Edad (años)*	38		46		-
Tamaño del tumor (cm)*	55,6 ± 14,8		2,17 ± 0,91		-
Localización					NS
CIE	0	0,0	2	8,3	
CSE	1	4,2	16	66,7	
CSI	0	0,0	4	16,7	
Multicéntrico	0	0,0	1	4,2	
Mastectomía					NS
Parcial	0	0,0	18	75,0	
Radical	1	4,2	6	25,0	
Estado menopáusico					NS
Premenopáusica	1	4,2	10	41,7	
Posmenopáusica	0	0,0	13	54,2	
pT					NS
0	0	0,0	1	4,2	
1	0	0,0	14	58,3	
2	1	4,2	9	37,5	
Diagnóstico					
Cáncer infiltrante	0	0,0	1	4,2	
Cáncer poco diferenciado	0	0,0	1	4,2	
Ductal infiltrante	1	4,2	21	87,5	
Lobulillar infiltrante	0	0,0	1	4,2	
Grado histológico					NS
G1	0	0,0	0	0,0	
G2	0	0,0	7	29,2	
G3	1	4,2	13	54,2	
Grado nuclear					
G1	0	0,0	1	4,2	
G2	0	0,0	12	50,0	
G3	1	4,2	8	33,3	

NS: No significativo.

*: Media ± desviación típica

Cuadro 3. Correlación entre variables y resultados.

Variables	Ambos				P
	Si		No		
	n	%	n	%	
Edad (años)*	55,6 ± 14,8		53,9 ± 12,6		NS
Tamaño del tumor (cm)*	2,17 ± 0,91		2,21 ± 1,25		NS
Localización					NS
CIE	2	6,9	2	6,9	
CSE	16	55,2	3	10,3	
CSI	4	13,8	1	3,4	
Multicéntrico	1	3,4	0	0,0	
Mastectomía					NS
Parcial	18	62,1	4	13,8	
Radical					
Estado menopáusico					NS
Premenopáusica	10	34,5	2	6,9	
Posmenopáusica	13	44,8	4	13,8	
pT					NS
0	1	3,4	0	0,0	
1	14	48,3	4	13,8	
2	9	31,0	3	10,3	
Diagnóstico					
Cáncer infiltrante	1	3,4	0	0,0	
Cáncer poco diferenciado	1	3,4	0	0,0	
Ductal infiltrante	21	72,4	7	24,1	
Lobulillar infiltrante	1	3,4	0	0,0	
Grado histológico					NS
G1	0	0,0	0	0,0	
G2	7	24,1	5	17,2	
G3	13	4,8	2	6,9	
Grado nuclear					
G1	1	3,4	0	0,0	
G2	12	41,4	5	17,2	
G3	8	27,6	2	6,9	

NS: No significativo.

*: Media ± desviación típica

DISCUSIÓN

La oncología del tercer milenio debe ser precisa, es decir, el agente terapéutico debe tratar únicamente al tejido enfermo, respetando al sano, para aumentar o mantener la sobrevida global y mejorar la calidad de vida con respecto a las modalidades convencionales de tratamiento. En el cáncer de mama, desde el punto de vista quirúrgico, se inicia con la mastectomía radical modificada, se sigue con la preservadora y se continúa con el estudio del ganglio centinela, que busca evitar la disección axilar en aquellos pacientes con ganglios negativos, en ausencia de otro método capaz de predecir acertadamente el estado axilar. Se describe que aproximadamente un tercio de las pacientes con axilas clínicamente negativas, tienen ganglios positivos al examen histológico⁽⁵⁾.

El primer objetivo a alcanzar por un método de detección del ganglio centinela es su efectividad, es decir, el valor global de la prueba, el cual debe ser cercano al 100%, que correspondería a una predicción exacta del estado axilar; en nuestra serie esto correspondió al 96%, 24 de 25 casos: 17 verdaderos negativos y 7 verdaderos positivos, siendo estos resultados similares a los obtenidos en estudios internacionales, donde se puede mencionar el segundo reporte de Giuliano y col.⁽⁶⁾, en el cual el ganglio centinela fue reflejo fiel del estado axilar en todas sus 100 pacientes, Haigh y col.⁽⁷⁾, en 283 pacientes obtuvieron un valor global de la prueba en 99% con 3 falsos negativos en 111 axilas positivas, Veronessi y col.⁽⁸⁾, reportan 97,5% de efectividad con predicción acertada en 156 de 160 pacientes estudiados, de la misma manera Imoto y col.⁽⁹⁾, utilizando índigo carmín más tecnecio obtienen también una precisión del 96%.

Sin embargo, el hecho que el valor global de la prueba no sea del 100%, significa que algunos pacientes habrían tenido enfermedad persistente en la axila de no haber sido realizada la linfadenectomía, y representa el gran temor del método, correspondiendo al 12,5% en nuestro estudio, es decir, 1 de las 8 axilas positivas de la serie. En diferentes estudios, la tasa de falsos negativos varía de 0% a 10,6%, evidenciado en los trabajos de Zurrada y col.⁽¹⁰⁾, quienes en más de 500 pacientes reportan 6,5% de falsos negativos, Hernández y col.⁽¹¹⁾ 7,69% y Hill⁽¹²⁾, demuestra que 5 de sus 47 pacientes con axila positiva fueron falsos negativos para un 10,6%, significando enfermedad persistente en axila, la cual en teoría sería capaz de progresar y representar un riesgo para la vida del paciente.

Por lo antes expuesto, es necesario esperar los resultados de los estudios actualmente en progreso, donde se compara la sobrevida global y libre de enfermedad, en los grupos de pacientes en quienes se realiza la linfadenectomía axilar clásica versus aquellos en quienes sólo se reseca el ganglio centinela. Por tanto, la disección del ganglio centinela sin linfadenectomía sólo debe ser realizada actualmente dentro de estrictos protocolos de investigación⁽¹³⁾.

En nuestra serie el ganglio centinela fue el único positivo en el 62,5% de las axilas positivas (5 de 8), lo cual es comparable a los resultados obtenidos anteriormente que varían entre 38 y 66,7%^(2,3,6,8,14).

Es importante destacar que en nuestra serie, el tamaño del tumor de la paciente cuya axila resultó positiva, luego del resultado negativo del ganglio centinela, fue de 4,6 cm, es decir, de haber considerado 4 cm como punto de corte para la inclusión de las pacientes, nuestros resultados hubiesen tenido el 100% de efectividad, sin falsos negativos.

En cuanto a la especificidad del método en estos protocolos, no tiene validez por definición, ya que no puede haber falsos positivos, pues el hecho de ser positivo el ganglio centinela, al formar éste parte de la axila, esta última automáticamente se considera positiva, lo mismo sucede con el valor predictivo positivo que también es del 100%.

El hecho de haber identificado el ganglio centinela en sólo 80,6% de los pacientes, es decir, 4 de cada 5, debe ser interpretado como medianamente efectivo. Desde los trabajos de Krag y col.⁽²⁾, donde se incluyen 22 pacientes identificando el ganglio centinela en 18 de estos para un 81,8% utilizando sólo material radiactivo y Guiliano y col.⁽³⁾, con 174 pacientes, identificación del 65,5%, utilizando sólo colorantes vitales, se han publicado infinidad de estudios cuyos porcentajes de identificación varían entre 93% y 98% utilizando la combinación de colorantes vitales y radiofármacos. Aunque, los cirujanos quienes han completado exitosamente un número adecuado de disecciones del ganglio centinela, pueden usar colorantes azules únicamente, los agentes radiactivos pueden facilitar su identificación⁽¹⁵⁾. Internacionalmente es aceptado que la combinación suele ser mejor que los métodos por separado, con la ventaja adicional del tecnecio, el cual permite identificar ganglios en la cadena mamaria interna y corroborar objetivamente que todos los ganglios centinelas han sido removidos, cuando la cuenta radiactiva es cercana a cero en el lecho quirúrgico.

Para correlacionar los factores que pudiesen haber influido en el fallo del método se dividieron en tres grupos: aquellas pacientes cuyo ganglio centinela no tiñó, los falsos negativos y la combinación de ambos. De todos los factores estudiados, sólo el grado histológico II, resultó determinante en lo referente a la falta de tinción del ganglio centinela; sin embargo, al unir los grupos no se encontraron diferencias significativas entre los distintos factores, dato comparable al descrito en la serie del Hospital Memorial de Nueva York, realizado por Hill⁽¹²⁾, donde no se encontraron diferencias al comparar tamaño tumoral, tipo histológico, localización, multicentricidad, invasión linfovascular, grado nuclear o histológico y biopsia previa.

El corte congelado tuvo una sensibilidad del 100% en nuestra serie, y con similar valor

predictivo negativo, lo cual difiere de los datos obtenidos previamente, donde se reportan valores de 6% a 32% de falsos negativos^(10,16). Esto quizás es debido al pequeño número de casos estudiados, debiendo realizarse estudios con mayor número de casos para corroborar los resultados.

En nuestras pacientes, el método ha demostrado ser bien tolerado y con complicaciones que no representan más que una pequeña molestia para el paciente, encabezado por la tinción de las orinas y la piel de la mama, las cuales se resolvieron en todos los casos de manera espontánea, sin representar un peligro para la vida de la paciente. Asimismo, se evidenció infección y dehiscencia de la herida quirúrgica en 1 y 3 pacientes, respectivamente, las cuales evolucionaron satisfactoriamente con tratamiento médico en un máximo de 10 días. Estos datos son equiparables a los encontrados en el estudio de Schernk y col.⁽¹⁷⁾.

Con estos datos se puede concluir que la determinación del ganglio centinela es un método adecuado para predecir el estado axilar en pacientes con cáncer de mama estadios I y II, el azul patente utilizado como único agente es sólo medianamente efectivo para la identificación del ganglio centinela, de las variables estudiadas, sólo el grado histológico II parece influir negativamente en la tinción del ganglio centinela, es decir, al ser comparados con los tumores grado III, estos últimos tiñeron más frecuentemente el ganglio centinela. Esta afirmación debe ser tomada con cautela y probar su veracidad en estudios posteriores.

El corte congelado predice acertadamente el estado del ganglio centinela y por ende de la axila en el transoperatorio, esto debe realizarse de rutina ya que permite tomar decisiones intraoperatorias para continuar o no con la disección axilar y; la determinación del ganglio centinela es un método sin mortalidad y con morbilidad leve y temporal y sus complicaciones están conformadas principalmente por colora-

ciones azuladas de la piel y las orinas.

Las pacientes en quienes se realice el ganglio centinela, deben seguir siendo incluidas en protocolos de investigación, en tanto no se demuestre que el procedimiento es igualmente efectivo que la disección axilar estándar en cuanto a control local, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Esto debe apoyarse en estudios prospectivos donde se compare esta técnica con la linfadenectomía axilar.

Deben iniciarse protocolos en nuestra Institución, donde se utilice la técnica combinada de

colorantes con radiofármacos para reconocimiento del ganglio centinela y así aumentar el porcentaje de detección. Igualmente, incluir en estos la disección del ganglio centinela con múltiples secciones histológicas y tinción inmunohistoquímica, para poder aumentar la precisión de la estadificación axilar en cáncer de mama e identificar más pacientes con metástasis ganglionares que lo evidenciado a través de la linfadenectomía axilar clásica, siendo imperativo su uso rutinario en los pacientes con ganglios centinelas negativos.

REFERENCIAS

1. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
2. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gammaprobe. *Surg Oncol* 1993;2:335-339.
3. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;3:391-401.
4. American Joint Committee on Cancer. Breast. *AJCC Cancer Staging Manual*. 5ª edición. Filadelfia Pa: Lippincott-Raven Publishers 1997:171-180.
5. Mc Whirter R. The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast. *Br J Radiol* 1948;21:599-610.
6. Giuliano A, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-2350.
7. Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7(1):21-27.
8. Veronesi U, Pagenelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrída S, Cicco C, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864-1867.
9. Imoto S, Fukukita H, Murakami K, Ikeda H, Moriyama N. Pilot study on sentinel node biopsy in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000;73(3):130-133.
10. Zurrída S, Galimberti V, Orvieto E, Robertson C, Ballardini B, Cremonesi M, et al. Radioguided sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7(1):28-31.
11. Hernández G, Paredes R, Marín CE, Manso A, Hernández J. Identificación del ganglio centinela en cáncer de mama. *Rev Venez Oncol* 2001;12(4):132-142.
12. Hill AK. Lesson learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999;229:528-535.
13. Moffat FL Jr, Ashikaga T, Krag DN. Sentinel node biopsy for breast cancer: Showtime or dress rehearsal? *In Vivo* 2000;14(1):255-264.
14. Cserni G, Boross G, Baltás B. Value of axillary sentinel nodal status in breast cancer. *World J Surg* 2000; 24(3):341-344.
15. Bostick PJ, Giuliano AE. Vital dyes in sentinel node localization. *Semin Nucl Med* 2000;30(1):18-24.
16. Canavese G, Gipponi M, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C, et al. Sentinel Lymph node mapping in early-stage breast cancer: technical issues and results with vital blue dye mapping and radioguided surgery. *J Surg Oncol* 2000;74(1):61-8.
17. Schernk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88(3):608-614.

Comentarios

DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA

EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "LUIS RAZETTI".

LEOPOLDO MORENO BRANDT

JEFE DEL SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA, HOSPITAL ONCOLÓGICO "PADRE MACHADO". AV. JOSÉ CALVO LAIRET, LOS ROSALES, CARACAS, VENEZUELA

CORRESPONDENCIA: MAIL: isn651@cantv.net

El trabajo: Detección del ganglio centinela en cáncer de mama. Experiencia en el Instituto de Oncología "Luis Razetti", constituye una importante contribución y un aporte por demás interesante dentro de la medicina; de tal manera que revisando y comparando el trabajo con la literatura internacional y nacional observamos:

La casuística presentada corresponde a 31 pacientes tratadas en dicha Institución entre los meses de febrero y diciembre de 2000; siendo un número de pacientes relativamente pequeño y que corresponde a la curva de aprendizaje del método descrita por todos los autores⁽¹⁻⁶⁾.

En el trabajo in comento la detección del ganglio centinela se realizó inyectando 2 cm³ de azul patente peritumoral, veinte minutos antes de la operación y se procedió luego a reseca el ganglio centinela. Pensamos que la técnica de detección del ganglio centinela ha variado con el correr del tiempo en una forma progresiva desde el uso del colorante azul de isosulfan (infazurin al 1% o del azul patente al 3%) utilizada por Giuliano en 1994; al uso de los marcadores radiactivos como el tenecio 99m utilizando sondas especiales realizado por Krag y col. en 1993, ambos métodos de manera individual, o bien la combinación de las dos técnicas (técnica mixta) realizada por diferentes autores como: Albertini J, y col. del *Moffit Cancer Center and Research*; Hernández G, y col. en la Unidad de Mastología del Centro Clínico de Maternidad Leopoldo Aguerrevere, y otros autores internacionales y nacionales, concluyendo: que la combinación de ambas

técnicas es superior al uso de cada agente por separado^(3,4,6-8), en relación con lo cual cabe señalar que esta técnica mixta es la aplicada en el Hospital Oncológico "Padre Machado".

En las 31 pacientes tratadas con cáncer de mama estadios clínicos I y II-A, a 9 de esas pacientes se les realizó una mastectomía radical modificada (29%) y en las otras 22 pacientes (71%) el tratamiento fue cirugía conservadora. Por otra parte, dentro de la técnica descrita, una vez inyectado el azul patente procedían a la mastectomía parcial o confeccionar el colgajo superior de la mastectomía radical. Seguidamente exponían la región axilar identificando el o los ganglios centinelas teñidos de azul, los cuales eran resecaos individualmente, continuando luego a completar la disección axilar.

Todos los especímenes de biopsia fueron estudiados en el Servicio de Anatomía Patológica del Instituto de Oncología "Luis Razetti".

En nuestro protocolo, al igual que en el de otros autores se inyecta previamente el tecnecio 99m horas antes de la cirugía y el colorante en pabellón, bajo anestesia general y previo a la preparación de la piel para la intervención quirúrgica.

Verificación de la captación del radiofármaco a nivel del tumor, axila y cadena mamaria interna. Comenzando la intervención por la axila, a través de una pequeña incisión (2-3 cm) en el punto más caliente, visualizamos, disecamos, y extirpamos el o los ganglios centinelas coloreados de azul, haciendo conteo

ex vivo del mismo y asegurándonos de que no hay conteo positivo en el área explorada. Enviamos, de manera rutinaria, el material al Servicio de Anatomía Patológica donde se le realiza citología por impronta o corte congelado, los cuales, una vez analizados son reportados al cirujano en quirófano.

Mientras se espera el resultado del corte congelado, se completa el procedimiento definitivo para el tumor primario (cirugía conservadora: mastectomía parcial oncológica, o cuadrantectomía de Veronesi)^(3,5).

Posteriormente, el ganglio centinela, los ganglios obtenidos en la disección axilar y la pieza de mastectomía, se fijan en formol al 10% para ser estudiados con coloración permanente con hematoxilina eosina; en una segunda fase del estudio, a los ganglios centinelas negativos

se les realizará estudio inmunohistoquímico con anticuerpos monoclonales para evaluar el porcentaje de micrometástasis.

Los resultados de importantes series han determinado que la utilización de la técnica mixta mejora en forma importante la sensibilidad y especificidad del método^(9,10).

No obstante, la interesante experiencia expuesta por los doctores: Martirené E, Higuerey J, Rodríguez JC, Rodríguez D, Paredes R, Betancourt L, conforme a lo antes señalado diferimos, en que comenzamos la intervención por el abordaje axilar y realizamos mastectomía conservadora, dadas las bondades ya referidas de este procedimiento.

Hacemos propicia la oportunidad para reiterarles nuestra felicitación por su interesante trabajo que sin lugar a dudas abre caminos para otras experiencias.

REFERENCIAS

1. Fábregas Xaudaro R. Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama invasor inicial. En: Fernández Cid Fenollea A, editor. Mastología. 2ª edición. Barcelona, España: Masson. S.A. 2000.p.569-579.
2. Kelley MC, Giuliano AE. Mapeo linfático y extirpación del ganglio linfático centinela en el cáncer de mama. En: Bland Kirby I, Copeland III Edward M, editores. La mama manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. 2ª edición. Tomo II. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2000.p.1115-1126.
3. Hernández Muñoz G, Paredes Hany R, Manso A, Marín E, Hernández Rasquin J. La axila y el ganglio centinela en el tratamiento conservador. En: Tratamiento conservador en cáncer de mama. Hernández Muñoz G, Bernardello E, Pinotti J, Barros A, editor. Bogotá, Colombia: Mc Graw Hill; 2001.p.378-404.
4. Hernández Muñoz G, Paredes Hany R, Marín C, Manzo A, Hernández Rasquin J. Identificación del ganglio centinela en cáncer de mama. Experiencia en la Unidad de Mastología del Centro Clínico de Maternidad Leopoldo Aguerrevere. Rev Venez Oncol 2000;12 (4):132-142.
5. Serra E. Cáncer de mama. Ganglio centinela. Rev Obstet Ginecol Venez 1999;59(4):263-272.
6. Rull M, Fraile M, Julian FJ, Fusté F, Vallejos V, Castellá E, et al. Resultados de la biopsia del ganglio centinela en 100 pacientes con cáncer de mama. Rev Senología Patol Mamaria 2000;13(1):16-22.
7. Bernardello E, Loza J. Presente y futuro de la disección axilar. En: Hernández Muñoz G, Bernardello E, Pinotti J, editores. Cáncer de mama. Caracas, Venezuela: Mc Graw Hill Interamericana; 1999.p.129-134.
8. Albertini J, Lyman G H, Cox Ch, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patients with breast cancer. JAMA 1996;276:1818-1822.
9. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurriga S, Bedoni M, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. Lancet 1997;349:1864-1867.
10. Galimberti V, Zurriga S, Zucali P, Luini A. Can sentinel node biopsy avoid axillary dissection in clinically node negative breast cancer patients? The Breast 1998;7:8-10.

Comentarios

DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "LUIS RAZETTI".

IVÁN GONZÁLEZ

UNIDAD DE MASTOLOGÍA Y ATENCIÓN INTEGRAL DE LA MUJER. AV FUERZAS ARMADAS, CENTRO COMERCIAL NEVERÍ
PLAZA, PISO 1, BARCELONA, EDO ANZOATEGUI

CORRESPONDENCIA: e-mail: jacquivan@cantv.net

Los autores nos presentan los resultados obtenidos en sus primeros 31 casos hospitalarios de biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de la mama. Es importante destacar que el trabajo se realizó atendido a un protocolo previamente revisado y aprobado por los organismos académicos del Hospital y de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV), que incluyó la firma de un consentimiento escrito e informado por parte de las pacientes.

La cifra obtenida de un 80,6% de identificación del ganglio centinela, se encuentra por debajo del rango aceptable de utilidad (>90%). Asimismo un 12,5% es una cifra muy alta de falsos negativos, los cuales deberían estar por debajo del 5%. Con gran probabilidad esto se debe a encontrarse en la curva de aprendizaje institucional de la técnica.

La biopsia del ganglio centinela utilizando sólo colorantes es un procedimiento exigente; para lograr su dominio adecuado, es necesario atenerse a lineamientos técnicos bien definidos en todo lo referente al momento y sitio de inyección, secuencia del procedimiento en relación con la cirugía mamaria, incisión y abordaje axilar en relación con los puntos anatómicos de referencia; esto hace que la curva de aprendizaje sea más larga y plana en relación con la combinación de colorantes con radioisótopos⁽¹⁾. Sólo de esta manera es posible lograr cifras de identificación del 94% con 0% de falsos negativos como las reportadas por Giuliano⁽²⁾.

La obtención de destreza en el procedimiento, se dificulta en centros donde sólo un bajo volumen de pacientes cumple los criterios de inclusión y exclusión establecidos; por lo que es deseable la utilización conjunta de radioisótopos, con lo que se lograría una curva de aprendizaje más corta, además de una mayor y más pronta confiabilidad en el método, para poder utilizarlo como procedimiento axilar único cuando su biopsia es negativa para malignidad.

Los datos obtenidos en este trabajo, no permiten sacar conclusiones en cuanto a la eficacia de la biopsia del ganglio centinela para predecir la existencia o no de metástasis en pacientes con axilas clínicamente negativas. Tampoco está diseñado para determinar la eficiencia del azul patente en la tinción del ganglio centinela.

Para terminar este comentario, creo pedagógico transcribir literalmente algunas conclusiones incluidas en un reciente reporte de un voluminoso estudio multicéntrico realizado por "The University of Luiseville Breast Cancer Sentinel Lymph Node Study"⁽¹⁾ "1. La biopsia de ganglio centinela puede ser hecha precisamente, con una tasa adecuada de identificación y falsos negativos, siendo así, en manos calificadas, una adecuada alternativa a la linfadenectomía axilar. 2. La biopsia del ganglio centinela puede ser pobremente realizada con tasas inaceptables de identificación y falsos negativos. 3. El éxito y precisión mejoran con la experiencia del cirujano. 4. Hay una

marcada variabilidad en los métodos de inyección y otros aspectos técnicos, que pueden afectar la capacidad del cirujano, para manejar el ganglio centinela de una manera precisa y reproducible.”

REFERENCIAS

1. McMaster sKM, Wong SL, Chao C, Woo C, Tuttle TM, Noyes RD, et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: A model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 2001;234(3):292-299; discussion 299-300.
2. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2345-2350.