

LINFONÓDULO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA PRECOZ

GERARDO HERNÁNDEZ MUÑOZ¹, RICARDO PAREDES HANY, AISA MANZO, ELENA MARÍN, RAFAEL HERNÁNDEZ GÓMEZ, JUAN HERNÁNDEZ RASQUIN

UNIDAD DE MASTOLOGÍA CENTRO CLÍNICO Y MATERNIDAD LEOPOLDO AGÜERREVERE, CARACAS, VENEZUELA

PREMIO DR. BERNARDO GUZMÁN BLANCO

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La introducción de la biopsia del ganglio centinela provee un método menos invasivo y con igual precisión que la disección axilar. **MÉTODOS:** En la Unidad de Mastología del Centro Clínico Leopoldo Agüerrevere de Caracas, desde agosto de 1999 hasta junio de 2004, hemos realizado la detección del ganglio centinela mediante la técnica combinada de azul vital con tecnecio⁹⁹, en 223 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con tumores ≤ 3 cm y axila clínicamente negativa. Se administraron 2 mL de azul vital tanto peritumoral (53 casos) como subareolar (170 casos) y 1 500 mCu de tecnecio⁹⁹. **RESULTADOS:** La identificación fue posible sólo con azul en 212 pacientes (95,08 %) y sólo con Tecnecio⁹⁹ en 216 (96,86 %). Con la técnica combinada se obtuvo una exactitud de 99,46 % (222/223). En un caso (0,44 %) no fue posible su identificación por ninguno de los 2 métodos. La axila fue positiva en 54 de los 223 casos (24,21), de los cuales 16 fueron micrometástasis (29,62 %), siendo el ganglio centinela el único positivo en 27 de ellos (50 %). Obtuvimos un falso negativo en las 54 axilas positivas (1,85 %). No se presentó ningún caso de recidiva axilar. Se presentaron cuatro complicaciones anafilácticas a la inyección del azul (1,79 %) y un linfedema del antebrazo y zona metacarpofalángica (0,44 %). **CONCLUSIÓN:** Seguimos considerando que la combinación de azul vital con tecnecio⁹⁹ es idónea para la identificación del ganglio centinela.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama, disección axilar, ganglio centinela, metástasis axilar, micrometástasis.

Recibido: 28/07/2004 Revisado: 14/08/2004
Aceptado para publicación: 30/08/2004

SUMMARY

INTRODUCTION: The introduction of sentinel node biopsy, provides a less invasive method with the same precision as axillary dissection. **METHODS:** At the Unidad de Mastología del Centro Clínico Leopoldo Agüerrevere in Caracas, Venezuela, beginning August 1999 until June 2004 we have performed the detection of sentinel node by means of a combined method using blue dye and technetium 99, in 223 patients with diagnosis of breast cancer with tumors ≤ 3 cm and clinically negative axilla. 2 mL of the blue dye were injected around the tumor (53 cases) and subareolar (170 cases) and 1 500 mCu of technetium 99. **RESULTS:** The identification was possible only with the dye in 212 patients (95.08 %) and only with technetium 99 in 216 (96.86 %). With the combined method, we achieved an accuracy of 99.96 % (222/223). In one case (0.44 %) identification was not possible by any of the methods. The axilla was positive in 54 of 223 cases (24.21 %) 16 of which were micrometastases (29.62 %), being the sentinel node the only positive one in 27 of them (50 %). We had a false negative in the 54 positive axillas (1.85 %). We have not a case of recidivant disease. There were 4 cases of anaphylactic complications with the injection of the dye (1.79 %) and one lymphedema of the forearm and metacarpofalangeal zone (0.44 %). **CONCLUSIONS:** We consider that the use of a combined method blue dye and technetium 99 is ideal for the identification of sentinel node.

KEY WORDS: Breast cancer, axillary dissection, sentinel node, axillary metastases, micrometastases.

Correspondencia: Dr. Gerardo Hernández Muñoz
Unidad de Mastología, Centro Clínico Maternidad
Leopoldo Agüerrevere. Final Av. Río Manapire,
Parque Humboldt, Mezzanina, Cons. 5, Caracas,

INTRODUCCIÓN

La disección axilar como parte del tratamiento del carcinoma de mama comparte el doble papel del control locorregional de la enfermedad y al mismo tiempo proveer una información pronóstica invaluable para decidir el tratamiento adyuvante. La presencia o ausencia de metástasis en la axila orienta a la aplicación de terapia sistémica en el carcinoma de mama temprano ⁽¹⁾. Aproximadamente un tercio de los pacientes con axila clínicamente negativa tienen metástasis axilares al examen histopatológico, lo que coloca a un grupo importante de pacientes a riesgo de morbilidad por el procedimiento quirúrgico sin un beneficio claro del mismo ⁽²⁾.

La introducción de la biopsia del ganglio centinela como alternativa a la disección axilar provee un método menos invasivo y con igual precisión del mismo. Es importante puntualizar el concepto para entender el método. El ganglio centinela es el primer ganglio en recibir el drenaje del tumor primario y, refleja la condición del resto de la red linfática. Este concepto fue propuesto por primera vez por Cabañas ⁽³⁾, para el carcinoma del pene. Posteriormente Morton y col. informaron su uso en pacientes con melanoma cutáneo ⁽⁴⁾. La biopsia del ganglio centinela es un método exacto en la estadificación del cáncer de mama y, el procedimiento debe identificar más del 90 % de los pacientes con un porcentaje de falsos negativos menor del 5 %. Hallazgos de importantes ensayos clínicos indican la exactitud en la identificación y biopsia del ganglio centinela, la cual, depende de la experiencia del cirujano y los aspectos técnicos de su realización.

El uso de azul de isosulfán al 1 % o del azul patente al 3 %, en la identificación del ganglio centinela es un procedimiento bien establecido.

Giuliano y col. ⁽⁵⁾, utilizando la técnica con linfazurina, logró inicialmente la identificación del ganglio centinela en el 65 % de los casos, con una sensibilidad del 75 % y especificidad del 95,6 %. Informó que la capacidad de identificación depende de la curva de aprendizaje y para su publicación en 1997, la identificación se logró en el 94 % de los casos, con una especificidad del 100 % ⁽⁶⁾. En general, la literatura informa un porcentaje de identificación que oscila entre el 65 % y el 93 %, con falsos negativos entre el 0 % y el 12 % utilizando este método.

Con la inyección intraparenquimatosa peritumoral del colorante azul se obtiene un buen resultado, también mediante la inyección en forma subareolar se alcanza una excelente identificación del ganglio centinela ⁽⁷⁾, Simmons y col. ⁽⁸⁾, informan que utilizando azul de metileno la localización del ganglio fue exitosa, en casi el 90 % de los pacientes.

Krag y col. ⁽⁹⁾, utilizando la localización con radioisótopos, lograron la identificación en el 82 % de los casos, con una especificidad del 100 %. Veronesi y col. ⁽¹⁰⁾, lograron una tasa de identificación del 98 %, con igual porcentaje de especificidad y 5,4 % de falsos negativos. El uso de esta técnica es superior al uso del azul solo y su adición a esta última aumenta el porcentaje de localización de un 73 % a un 92 %. Igualmente, el uso del radioisótopo permite identificar la localización del ganglio antes de realizar la incisión quirúrgica. También permite la verificación de la escisión del ganglio al colocar la sonda directamente en la herida y comprobando que no existe actividad residual.

Albertini y col. ⁽¹¹⁾, combinando la técnica con linfazurina + tecnecio ⁹⁹, lograron la identificación en el 92 % de los casos con una especificidad del 100 % y concluyen que la combinación de ambos métodos aumenta la posibilidad de identificación del ganglio centinela, minimizando la incidencia de falsos negativos. La sonda da al cirujano una sensación

de dirección y permite la detección de ganglios invisibles debido a su contenido radioactivo. El azul ayuda como una guía visual cuando el ganglio es expuesto. También la combinación de ambas técnicas acelera la curva de aprendizaje de cada método por separado. Es necesario realizar una curva de aprendizaje en que el cirujano obtenga un índice de identificación mayor del 90 % y de falsos negativos menor del 5 %, en las que deben estar involucrados el médico nuclear y el médico patólogo, el cual, debe dominar las técnicas para manejar las piezas quirúrgicas.

Para nuestra primera publicación ⁽¹²⁾, identificamos el ganglio centinela con el colorante azul en el 96,35 %, con el tecnecio ⁹⁹ sólo en el 96,35 % y cuando combinamos ambos métodos obtuvimos una exactitud del 99,28 %. El objetivo de esta nueva presentación es el de actualizar los datos de nuestro trabajo.

MÉTODOS

En la Unidad de Mastología del Centro Clínico Leopoldo Agüerrevere, iniciamos la experiencia en la técnica del ganglio centinela en mayo de 1998. Desde esa fecha y hasta julio de 1999, realizamos el procedimiento en 40 pacientes, todos con ganglios axilares clínicamente negativos, tumores < de 5 cm de diámetro y diagnóstico previo de carcinoma de mama. Posteriormente se realizó un vaciamiento axilar de los niveles I y II, con el objeto de realizar una manera de aprendizaje en el equipo multidisciplinario (cirujanos, médico nuclear y anatomopatólogo).

Desde agosto de 1999 y hasta junio de 2004, hemos realizado la detención del ganglio centinela mediante la técnica combinada de azul vital (linfazurina 1 % o azul patente 3 %) más tecnecio ⁹⁹, en 223 pacientes con tumores < de 3 cm de diámetro, con diagnóstico de cáncer de mama y axilas clínicamente negativas. Los criterios de inclusión para la realización del

ganglio centinela son: todo carcinoma T1 y T2 (menor de 3 cm) N0 M0. Los criterios de exclusión son: a) embarazo o lactancia, b) cirugía previa en el mismo sitio, tanto en la mama como en la axila al afectarse los trayectos linfáticos; c) multifocalidad y multicentricidad del tumor, d) axila clínicamente positiva para metástasis; e) quimioterapia neoadyuvante.

Con respecto a las técnicas de inyección se aconseja la peritumoral o la intradérmica, combinando el radiocoloide con el azul patente o linfazurina.

Cuando el ganglio centinela es positivo para tumor se debe realizar una disección axilar; con relación a las micrometástasis, no hay un criterio bien establecido.

El colorante en 53 casos fue inyectado intraparenquimatoso, peritumoral hacia el área de la axila, aproximadamente 20 minutos previos al inicio de la cirugía. En los siguientes 170 casos modificamos la técnica, utilizando la vía subareolar, 20 minutos antes de la cirugía. Fue acompañada de masaje a la mama durante 20 minutos. Con el tecnecio ⁹⁹ se utilizaron 1 500 microcuries inyectados por vía intraparenquimatoso, profunda, en la zona peritumoral hacia la axila, 12 horas antes de la cirugía. Usamos como vehículo el sulfuro coloidal no filtrado. Para la identificación del ganglio centinela hemos utilizado una sonda de captación de energía gamma.

Primero se verifica la captación del radioisótopo por el tumor. Posteriormente se localiza la zona de mayor captación del isótopo en la axila (punto caliente) y se marca sobre la piel (Figura 1). Se revisa si existe captación en la cadena mamaria interna (Figura 2).

Se realiza una pequeña incisión sobre la piel de la axila previamente marcada, la cual coincidirá con la incisión de la disección axilar. Se explora el tejido axilar en busca del ganglio coloreado de azul. Una vez localizado, se confirma la captación del radioisótopo al colocar la sonda sobre el ganglio (Figura 3).



Figura 1. Localización axilar de la zona de mayor captación del isótopo (punto caliente) y se marca sobre la piel.



Figura 2. Revisión de la cadena de la mamaria interna.



Figura 3. Exploración axilar en busca del ganglio coloreado de azul.

Se extirpa el mismo, se verifica nuevamente con la sonda y se envía al estudio histopatológico. Se constata que no exista otro u otros ganglios centinelas, tanto desde el punto de vista visual como radioactivo, colocando la sonda y explorando la herida operatoria axilar. De existir más ganglios, se extirpan e igualmente se envían al Servicio de Anatomía Patológica. En el lecho operatorio del ganglio centinela se coloca un clip para marcar la zona (Figura 4).

El ganglio o los ganglios centinelas extirpados deben ser seccionados con la mayor cantidad de cortes que le sean posibles al patólogo, para así lograr la mayor precisión diagnóstica (Figura 5).

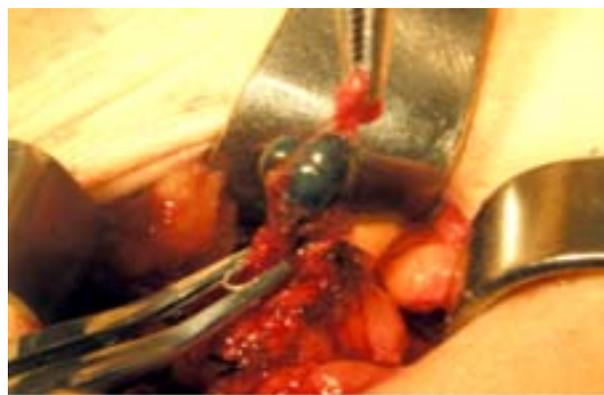


Figura 4. Se extirpa el ganglio, se verifica nuevamente con la sonda y se envía al estudio histopatológico.



Figura 5. El ganglio o los ganglios centinelas extirpados deben ser seccionados con la mayor cantidad posible.

En todos los casos donde el ganglio centinela es negativo, se realiza inmunohistoquímica del mismo para confirmar realmente su negatividad a la coloración de hematoxilina-eosina.

RESULTADOS

Con la técnica combinada encontramos que la identificación fue posible sólo con tenecio⁹⁹ en 216 de los 223 casos (96,86 %) y con azul sólo en 212 de los 223 casos (95,08 %). Cuando usamos la técnica de inyección del azul vital intraparenquimatosa, peritumoral al inicio de nuestro trabajo, se obtuvo una captación del color en 49 de 53 casos (92,45 %). Cuando lo inyectamos en forma subareolar, se logró la tinción del ganglio en 164 de 170 casos (96,47 %). Es por eso que utilizamos actualmente la inyección del colorante por vía subareolar. Al combinar los 2 procedimientos la identificación se logró en 222 de los 223 casos, lo que representa el 99,95 %. En un solo caso (0,44 %) no fue posible localizar el ganglio por ninguno de los dos métodos.

Todo esto nos representa una exactitud de 99,46 % para la identificación del ganglio centinela (Cuadro 1).

La axila fue positiva en 54 de los 223 casos (24,21 %), siendo el ganglio centinela el único positivo en 27 de ellos (50 %). De los ganglios metastásicos, 16 correspondieron a micrometástasis (29,62 %).

En todos los casos donde el ganglio centinela es negativo, se realiza inmunohistoquímica del mismo para confirmar realmente su negatividad a la coloración de hematoxilina-eosina. Tuvimos un falso negativo en la impronta y el corte congelado confirmado como microémbolo tumoral en el ganglio centinela al corte definitivo lo que representa un 1,85 % (1/54) (Cuadro 2).

Cuadro 1. Identificación del ganglio centinela según los diferentes métodos utilizados

Pacientes: 220	Ganglios: 223
Tecnecio ⁹⁹ solo	216/223 = 96,86 %
Colorante azul solo	212/223 = 95,08 %
Azul + Tecnecio ⁹⁹	222/223 = 99,95%
No Azul ni Tecnecio ⁹⁹	1/223 = 0,44 %
Exactitud 99,46 %	

Cuadro 2. Resultados histopatológicos de la disección del ganglio centinela.

Azul + Tec ⁹⁹ (n = 223)	
Axila positiva	54/223 = 24,21 %
Ganglio centinela único	27/223 = 50 %
Micrometástasis	16/54 = 29,62 %
Falso negativo	1/54 = 1,85 %

La positividad de la axila de acuerdo con el tamaño del tumor se aprecia en el Cuadro 3.

Se presentaron cuatro complicaciones importantes como reacciones anafilácticas a la utilización del azul caracterizadas por broncoespasmo, *rash* azul generalizado, cianosis distal y alergia local, lo que representa un 1,79 % de la muestra. Todos respondieron al uso de cortisona.

Se produjo en algunos casos un tatuaje azulado de la piel de la mama, la cual, desapareció a los pocos días. Se observó linfedema del antebrazo y zona metacarpofalángica en 1 caso (0,44 %) (Figura 6).

Cuadro 3. Positividad de la axila según el tamaño tumoral

TNM	Nº casos	Axila +	%
Cis-mic	28	-	0
T1a	4	-	0
T1b	43	7	16,27 %
T1c	71	16	22,53 %
T2 (\leq 3 cm)	77	31	40,25 %
Total	223	54	24,21 %

ganglionar. El riesgo de una recidiva axilar es proporcional al número de ganglios extirpados. Varios estudios han demostrado recidivas locales del 12 % al 29 % en pacientes con axila clínicamente positiva cuando fueron tratadas con radioterapia en lugar de disección de los ganglios linfáticos, así que hacer una resección quirúrgica es obligatorio en este grupo de pacientes⁽¹³⁾.

El valor del control local del tumor se vuelve crucial en mujeres con axilas clínicamente negativas. El protocolo NSABP-BO4^(14,15) informa 17,8 % de recidivas axilares cuando ésta no fue tratada en pacientes con axila clínicamente negativa, mientras fue de 1,4 % en axila negativa cuando ésta fue tratada.



Figura 6. Complicaciones: tatuaje azulado de la piel de la mama, linfedema del antebrazo y zona metacarpofalángica.

DISCUSIÓN

El estado de los ganglios linfáticos axilares es el más simple e importante factor pronóstico en la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama y ha desempeñado un papel crítico en la determinación del tratamiento adyuvante y el pronóstico.

La disección de los niveles I y II al parecer, es el proceder más apropiado para estadificación y control local de la axila porque remueve la mayor parte del tejido axilar con su contenido

La radioterapia es una alternativa que se puede proponer para mantener el control en axilas clínicamente negativas.

Aunque la disección axilar es un componente importante en el manejo del cáncer de mama, este procedimiento se asocia con un importante porcentaje de complicaciones. El linfedema ocurre en 15 % al 25 % de las mujeres que han sufrido de una disección axilar⁽¹⁾.

La introducción de la biopsia del “ganglio

centinela” como alternativa a la disección axilar proporciona un método menos invasivo y con iguales probabilidades de precisión que la disección axilar. Es un método exacto en la estadificación del cáncer de mama y se debe identificar en más del 90 % de los pacientes y tener un porcentaje de falsos negativos menor del 5 %. Los hallazgos de importantes ensayos clínicos indican la exactitud en la identificación y biopsia del ganglio centinela, la cual, depende de la experiencia del cirujano y los aspectos técnicos en su realización.

Es básico señalar que la curva de aprendizaje es necesaria para la correcta realización del procedimiento. En un ensayo aleatorio realizado por Morrow y col. ⁽¹⁶⁾, sobre la curva de aprendizaje en el ganglio centinela, se demuestra que el número de procedimientos realizados por un cirujano individual predice en forma significativa la identificación del ganglio centinela. El grupo de McMasters de la Universidad de Louisville ⁽¹⁷⁾ informa, que hay una mejor identificación del ganglio y disminución de los falsos negativos después de la realización de 20 casos.

Basados en nuestra propia experiencia consideramos que para grupos habituados a las disecciones axilares, la realización de unos 10 casos de ganglio centinela con técnica combinada sería suficiente para que el equipo de trabajo adquiriera experiencia; aunque consideramos que cada caso representa un reto para el equipo, independientemente del número de casos realizados.

La técnica combinada es un método más seguro y hace más fácil la localización del ganglio centinela, representando en nuestras manos una identificación del 99,55 % del ganglio, con un falso negativo (0,44 %). La axila fue positiva solamente en 54 casos (24,21 %), lo que se acerca al porcentaje mundial de aproximadamente 30 % de axilas con metástasis a la disección axilar cuando éstas son clínicamente negativas, e igualmente se

mantiene el concepto que sólo el 50 % de estas axilas positivas tienen más ganglios tumorales luego de la resección del centinela. Esta positividad fue mayor mientras más grande el tamaño de la lesión reseçada (Cuadro 3), teniendo los T2 el mayor porcentaje.

Las micrometástasis representaron el 29,62 % de las metástasis ganglionares (15/54), siendo tratadas la gran mayoría con disección axilar, no encontrando otras metástasis en este grupo de pacientes. En la actualidad las tratamos con radioterapia, ampliando el campo tangencial, guiados por el clip colocado en la zona operatoria de la axila (Figura 7).

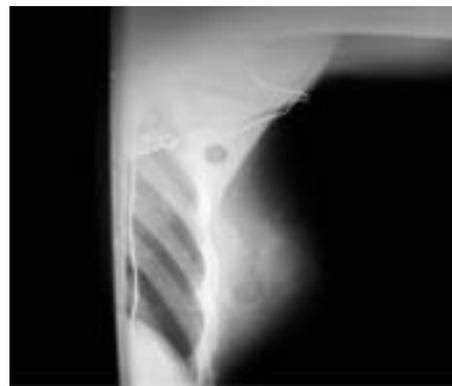


Figura 7. Localización de la región axilar para tratamiento radiante de la axila.

El ganglio centinela puede producir linfedema en un porcentaje muy pequeño cuando en la realización de la técnica, los troncos linfáticos que forman un puente de flujo linfático del brazo al resto del cuerpo se lesionan. Golshan y col. ⁽¹⁸⁾, informaron linfedema en 2,6 % de los casos, cuando realizan biopsia del ganglio centinela en comparación con 27 % de las pacientes en quienes se realiza disección axilar. En nuestra muestra tenemos un caso en 223 pacientes (0,44 %).

El uso de azul de isosulfan al 1 % o azul patente al 3 % en la identificación del ganglio centinela es un procedimiento bien establecido y aceptado en todo el mundo. Sin embargo, la experimentación con un nuevo tipo de colorante requiere comprobación de su exactitud para la estandarización del método.

Simmons y col. ⁽¹⁹⁾, informan que utilizando azul de metileno, la localización del ganglio centinela fue exitosa en un 90 % de los pacientes, que es similar a lo publicado con el azul de isosulfan. En nuestro país existe cierta experiencia con el azul de metileno para identificar el ganglio centinela y es una alternativa a tomar en cuenta ⁽²⁰⁾.

La inyección intraparenquimatosa del colorante azul, en forma peritumoral, ha obtenido buenos resultados en la localización del ganglio centinela. Con la inyección del colorante azul subareolar, se alcanza una excelente identificación del ganglio centinela ⁽²¹⁾. Al modificar el sitio de inyección obtuvimos un aumento en el porcentaje de captación del 4,02 %, en 49/53 casos que representan un 92,45 % al inicio de nuestra muestra a 164/170, 96,47 % con los últimos casos con la inyección subareolar. Estos hallazgos tienen importantes implicaciones para identificar el ganglio centinela en pacientes con cánceres multicéntricos y cánceres subclínicos. Con la inyección subareolar también se elimina el problema de que pueda observarse el verdadero ganglio centinela en la base de la axila, en los pacientes con tumores ubicados en la parte superior del cuadrante superoexterno (cola de la mama).

Se acepta en forma general que no es necesario realizar vaciamiento axilar en las pacientes con carcinoma ductal *in situ*, para su estadificación o como parte de su tratamiento ⁽²²⁾. Sin embargo, en esta era del ganglio centinela para el carcinoma invasor, se ha presentado un incremento de micrometástasis. Pendas y col., del *Moffitt Cancer Center* han investigado la presencia de micrometástasis e

informaron que de 87 pacientes con carcinoma ductal *in situ*, el ganglio centinela fue positivo en 5 casos (6 %), en tres casos sólo por inmunohistoquímica y en los dos restantes por hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica ⁽²³⁾.

Cox y col. ⁽²⁴⁾, informaron que el 13 % de sus pacientes con carcinoma *in situ* tuvieron el ganglio centinela positivo y puntualizan que el significado clínico de la enfermedad axilar en pacientes con carcinoma ductal *in situ* es completamente desconocido y su detección puede resultar en el sobre tratamiento de las pacientes, que como grupo presentan un excelente pronóstico.

En nuestro grupo de pacientes en quienes se realizó el ganglio centinela por carcinoma *in situ*, no se identificó ganglio tumoral. La realización selectiva del mapeo linfático para carcinoma *in situ* debe ser efectuada entre pacientes con tumores de alto grado o microinvasión.

Como fue propuesto originalmente por Huvos y col. ⁽²⁵⁾, en 1971, en la 5ª edición del Manual de Estadificación de Cáncer de Mama, se utilizó un punto de corte de 2 mm como el límite superior para clasificar las micrometástasis. Tales lesiones fueron reconocidas como clínicamente sin importancia y fueron clasificadas como pN1.

Los avances técnicos en inmunohistoquímica y biología molecular han capacitado a los patólogos en identificar lesiones microscópicas tan pequeñas como aisladas células tumorales. El problema que se nos plantea es cuál es el tamaño más pequeño que se debe considerar límite para definir una micrometástasis.

Para la 6ª edición del Manual de Estadificación de Cáncer de Mama ⁽²⁶⁾, ha sido propuesto que el depósito aislado de células tumorales que tengan diámetro máximo no mayor de 0,2 mm (200 μ m) se le asignó la clasificación pNo. Micrometástasis deben ser definidas como: "depósito de células tumorales mayor de 0,2 mm (200 μ m) pero no mayor de 2

mm” y, debe ser clasificado como pN1mi.

El significado pronóstico de las micrometástasis en el ganglio centinela continúa siendo un aspecto controversial. Existen aspectos críticos sobre las micrometástasis que las definen como desplazamientos artificiales y no metástasis biológicas: 1. Se necesitan ensayos prospectivos para establecer el significado pronóstico. 2. No alteran el tratamiento, especialmente si son diagnosticadas sólo por inmunohistoquímica ⁽²⁷⁾.

Page y col. ^(28,29), usan el término de pseudometástasis para señalar el hecho que muchos de los ejemplos de epitelios identificados en los ganglios linfáticos regionales, pueden no representar cáncer metastásico, porque no se deben a células malignas, pueden ser artefactos o células epiteliales no cancerosas transportadas en forma pasiva.

El Colegio Americano de Patólogos ha estimado que células positivas sólo a la citoqueratina no deben ser utilizadas para sobreestadiar la enfermedad. Un artificio que ha sido informado como error al interpretar una metástasis del cáncer de mama es la presencia en el seno del linfonódulo, de macrófagos que contienen pigmento marrón, que es usualmente hemosiderina ⁽³⁰⁾. Otro artificio que se presenta en el seno subcapsular del ganglio linfático son células flotantes en el fluido linfático que han sido introducidas en el espacio linfático al realizar la toma de biopsias en el tumor primario ⁽³¹⁾.

Uno de los aspectos más importantes a evaluar es la tasa de falsos negativos, la cual, se calcula considerando el número de casos en que el linfonódulo centinela fue negativo existiendo

ganglios positivos en el resto de la axila y esa cifra se divide por el número total de casos con linfonódulos positivos con metástasis axilar.

La seguridad de la biopsia del linfonódulo centinela se relaciona directamente con el fracaso en la correcta identificación del estatus histológico ganglionar, lo cual se traduce en la presencia de un falso negativo. Esta posibilidad incide en dos aspectos importantes: el índice de recidiva locorregional y la sobrevida.

En la literatura mundial han sido publicadas algunas series sobre recidivas en la axila en pacientes en los cuales no se realizó disección axilar y el ganglio centinela fue diagnosticado como negativo ⁽³²⁻³⁸⁾. En nuestra casuística no tenemos ningún caso con recidiva local.

Las reacciones anafilácticas al colorante vital ocurren en menos del 2 % de los casos al realizar el mapeo linfático ^(39,40). Se presentaron solamente 4 casos de estas reacciones en nuestra muestra (1,79 %), a pesar de que utilizamos en forma rutinaria 500 mg de succinato sódico de hidrocortisona.

Nosotros podemos concluir que la técnica del ganglio centinela ha demostrado ser un método lo suficientemente confiable para sustituir la disección axilar en el cáncer de la glándula mamaria, con la misma sensibilidad y especificidad pero comparativamente mucha menor morbilidad. Amerita una curva de aprendizaje que dependerá de la experiencia personal de cada grupo. Ha introducido nuevos parámetros y nuevos conceptos como el de micrometástasis, cuya presencia no tiene definida todavía su importancia clínica. Mantenemos el concepto de que cada grupo de trabajo debe tener su propia experiencia y que el manejo de esta técnica definitivamente debe ser multidisciplinaria.

REFERENCIAS

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet*. 1992;339(8785):71-85.
2. Recht A, Pierce SM, Abner A, Vicini F, Osteen RT, Love SM, et al. Regional node failure after conservative surgery and radiotherapy for early stage carcinoma. *J Clin Oncol*. 1991;9(6):988-996.
3. Cabañas RM. Am approach for the treatment of penile carcinoma. Presented at the Annual Meeting of the Society of Surgical Oncology. New-York. 1976;14-17.
4. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Thecnical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392-399.
5. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220(3):391-398; discussion 398-401.
6. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2345-2350.
7. Ken KA. Sentinel lymphnode mapping in breast cancer using subareolar injection of blue. *J Am Coll Surg*. 1999;189(6):539-545.
8. Simmons RM, Rosebaun SM, Osborne MP. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymphnode localitazation. *Breast J*. 2001;7(3):181-183.
9. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node lymph node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol*. 1993;2(6):335-339; discussion 340.
10. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997;349(9069):1864-1867.
11. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic maping and sentinel node biopsy in the patiens with breast cancer. *JAMA*. 1996;276(22):1818-1822.
12. Hernández Muñoz G, Paredes Hany R, Manso A, Marin E, Hernández Rasquin J. Identificación del ganglio centinela en cáncer de mama. Experiencia en la Unidad de Mastología del Centro Clínico de Maternidad Leopoldo Agüerrevere. *Rev Venez Oncol*. 2000;12(1):132-142.
13. Schaapveld M, Otter R, de Vries EG, Fildler V, Grond JA, van der Graaf WT, et al. Variability in axilar lymph node dissection for breast cancer. *J Surg Oncol*. 2004;87(1):4-12.
14. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten years results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with and without radiation. *N Engl J Med*. 1985;312(11):674-681.
15. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese R, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty years follow-up of randomised trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-1241.
16. Morrow M, Randemaker AW, Bethkep KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, et al. Learning sentinel node biopsy: Results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery*. 1999;126(4):714-722.
17. Mc Masters KM, 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):292-300.
18. Golshan M, Martin WJ, Dowlatshahi K. Sentinel lymph node biopsy lowers the rate of lymphedema when compared with standard axillary lymph node dissection. *Am Surg*. 2003;69(3):209-211; discussion 212.
19. Simons RM, Rosebaum SM, Osborne MP. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Breast J*. 2001;7(3):181-183.
20. Pozo J, Godayol F, Nakal E, Zoghbi S, Benitez G, Ott S, et al. Evaluación de la técnica de utilización del azul de metileno en la localización del ganglio centinela en la disección axilar. *Rev Venez Oncol*. 2000;12(2):67-80.
21. Kem KA. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg*. 1999;189(6):539-545.
22. Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ, Rosser RJ, Waisman JR, Gamagami P. Axillary lymphadenectomy for intraductal carcinoma of the breast. *Surg*

- Gynecol Obstet. 1991;172(3):211-214.
23. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Ku N, Cox CE, Reintgen DS. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(1):15-20.
 24. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, Salud C, Ku NN, Dupont E, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): Why map DCIS? *Am Surg.* 2001;67(6):513-519; discussion 519-521.
 25. Huvos AG, Hutter RV, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg.* 1971;173(1):44-46.
 26. Singletary SE. Revisions of the breast cancer staging system. The sixth edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Breast Diseases: A year Book Quarterly.* 2002;13(2):114-119.
 27. Cody HS. Micrometastasis: Detection and clinical significance. *Simposium 3^{er} European Breast Cancer Conference 19-23 Marzo 2002. Barcelona, España. Abstract Book. S88: N° 186.*
 28. Page D, Carter BA. Sentinel lymph node breast cancer and pseudometastases. *Breast Diseases: A year book quarterly.* 2002;12(4):362-363.
 29. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. *College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7):966-978.
 30. Wiedsmang G, Naes AB, Naime B, Karesena R. Micrometastasis to axillary lymph nodes and bone marrow in breast cancer patients. *Breast.* 2001;10(3):237-242.
 31. Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL. Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(2):259-265.
 32. Cserni G, Axillary recurrence of breast cancer following negative sentinel lymph node biopsy and axillary clearance. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(6):629.
 33. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg.* 2001;88(12):1639-1643.
 34. Salmon RJ, Bounillet TH, Lewis JS, Clough KB. Recurrence in the axilla after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(2):199.
 35. van der Vegt B, Doting MH, Jager PL, Wesseling J, de Vries J. Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(7):715-720
 36. Barbera L, Del Castillo R, Gago F, Losa J, Noelia C. Análisis de la experiencia de cinco centros nacionales: 800 casos de ganglio centinela en cáncer de mama. *Sociedad Argentina de Mastología Nov.* 2002.
 37. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Peterse JL, Kroon BB. Eight false negative sentinel node procedures in breast cancer: What went wrong? *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(4):336-340.
 38. YenTina WF, Maun NM, Lawton TJ, Livingston RB, Anderson BO. An axillary recurrence of breast cancer following a negative sentinel lymph node biopsy. *Breast J.* 2003;9(3):234-237.
 39. Giménez J, Botella-Estrada R, Hernandez D, Carbonell M, Martinez MA, Guillen C, et al. Anaphylaxis after peritumoral injection of sulpham blue 1% for identification of the sentinel node in lymphatic mapping of the breast. *Eur J Surg.* 2001;167(12):921-923.
 40. Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemignani M, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg.* 2002;95(2):385-388.