

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Evaluación de la invasión linfática axilar histológica en cáncer de mama operable, con axila clínicamente negativa (N0), mediante el estudio del linfonodo centinela. Estudio GOCCHI* 99-01

Drs. JUAN CARLOS ACEVEDO B, MAURICIO CAMUS A, RICARDO SCHWARTZ S, HERNANDO PAREDES F, OCTAVIO PERALTA M, JAMILE CAMACHO N, AUGUSTO LEÓN R, RODRIGO ARRIAGADA I.

Investigador principal, Centro Integral de la Mama, Clínica Las Condes. Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. Hospital Militar de Santiago. Instituto Nacional del Cáncer. Hospital Clínico San Borja - Arriarán. Hospital del Salvador. Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. Centro de datos GOCCHI

RESUMEN

Introducción: La técnica de la biopsia del linfonodo centinela (LC) ha probado ser confiable y comparable a la disección axilar clásica (DA). La utilización de esta técnica permite disminuir la morbilidad de las pacientes con cáncer de mama invasor. El protocolo GOCCHI 99-01 tiene como objetivo la aplicación y validación de esta técnica al compararla con la disección axilar clásica. **Métodos:** Este es un estudio prospectivo multicéntrico (18 cirujanos de 6 instituciones), que entre Mayo del 2000 y Julio del 2002, incluyó a 162 pacientes con cáncer de mama invasor palpable T1 o T2 con axila clínicamente negativa. A todas las pacientes se les solicitó consentimiento informado previo a la cirugía. No se incluyeron pacientes con cirugía mamaria o axilar previa, mujeres embarazadas, pacientes con cáncer multifocal o multicéntrico, ni pacientes con radioterapia local o tratamientos sistémicos previos. Sólo se utilizó la técnica con azul de isosulfán al 1% y a todas las pacientes sometidas a biopsia del LC se les realizó la disección axilar clásica en el mismo tiempo operatorio. **Resultados:** De las 162 pacientes, seis fueron excluidas del estudio, cuatro por presentar tumor no palpable y dos por corresponder a carcinoma ductal *in situ*. En 16 casos (10%) no se logró identificar el LC. La tasa de identificación fue del 90%, siendo finalmente evaluables para este estudio 140 pacientes. La mediana de edad fue de 59 años. Un 58% presentó tumores T1 y un 42% T2, siendo el tipo histológico más frecuente el carcinoma ductal invasor en el 84% de los casos. La tasa de falsos negativos (FN) fue de un 18% (CI 95%; 8-33). Al analizar la tasa de FN comparando la primera mitad enrolada con la segunda mitad, no se encontró diferencias entre las primeras 70 y las últimas 70 pacientes. Al analizar el número de biopsias de LC por cirujano, tampoco se logró establecer diferencias al comparar aquellos que ingresaron menos de 10 pacientes al estudio con aquellos que ingresaron 10 o más. Sólo una paciente experimentó efectos adversos atribuibles al azul de isosulfán, presentando una reacción alérgica cutánea minutos después de la inyección. **Conclusión:** La adopción de esta técnica requiere de una información detallada a la paciente y de cirujanos entrenados. En este estudio se obtuvo una tasa de identificación del 90%, cercana a la cifra propuesta por los consensos internacionales, sin embargo se obtuvo una tasa de falsos negativos de un 18%, superior a la recomendada. Creemos que con el uso de una técnica mixta, incorporando al isosulfán el uso de radiofármaco, linfocintigrafía isotópica y el uso de la

*GOCCHI: Grupo Oncológico Cooperativo Chileno de Investigación.

sonda manual de radiodetección intraoperatoria se podría mejorar la tasa de identificación y disminuir la tasa de falsos negativos.

PALABRAS CLAVES: *Linfonodo centinela, cáncer de mama operable, estudio multicéntrico*

SUMMARY

Introduction: Sentinel lymph node biopsy (SLNB) has proved to be an accurate and less invasive technique to assess the lymph node status when compared with axillary lymph node dissection (ALND). The GOCCHI 99-01 study is the first prospective SLNB protocol conducted in Chile and its aim was to validate this technique. *Methods:* Between May 2000 and July 2002, this multicentric and prospective study enrolled 162 patients with palpable T1 or T2 invasive breast cancer, all with negative clinical axillary physical examination. Every patient was given a signed consent form. Women with previous breast or axillary surgery, pregnant women, patients with multifocal or multicentric breast cancer and patients with previous local radiation or systemic therapy were excluded from this study. Only blue dye was used and all patients underwent ALND after SLNB. *Results:* In all, four patients presented a non palpable breast cancer, two had DCIS, and in sixteen SLN could not be found. Therefore, identification rate was 90%, being finally valuable for correlation 140 patients. The median age was 59 years (30-89). Fifty-eight patients presented a T1 tumor and 42% a T2 breast cancer. The most frequent histological type was invasive ductal carcinoma in 84% of patients. False negative (FN) rate was 18% (CI=95%; 8-33). When we analyzed FN rate by number of enrolled patients, we could not find a difference between the first half (70 pts) and the second half (70 pts). When we analyzed FN rate by surgeon experience using a cutoff point of ten procedures (<10 versus ≥10) we could not find a statistical significant difference as well. Only one patient experienced adverse reaction to blue dye. This patient presented an important skin rash. *Conclusion:* The GOCCHI 99-01 Study gave us the first experience in SLNB as a multicentric protocol. Our identification rate was 90%, closer to the international consensus recommendations. However our false negative rate was 18%, more than the recommended number. We believe using a radio-colloid in addition to blue dye we can improve the identification rate and decrease the false negative rate.

KEY WORDS: *Sentinel node biopsy, breast cancer, Multicentric study*

INTRODUCCIÓN

El estado histológico de los linfonodos axilares es el mejor predictor de sobrevida en pacientes con cáncer de mama.¹ El conocimiento del estado de los linfonodos regionales es fundamental para la etapificación, pronóstico y la indicación de terapias adyuvantes. Actualmente la disección axilar es el método estándar para la detección del compromiso de los linfonodos. La disección axilar es una cirugía mayor que requiere anestesia general y produce morbilidad, a veces invalidante, en un pequeño pero significativo porcentaje de las pacientes. Las tasas de complicaciones inmediatas pueden llegar al 20% y las de complicaciones crónicas, como el linfedema del 20% a 30%.^{2,3,4} La biopsia del linfonodo centinela (LC) ha emergido en los últimos 5 años como una alternativa a la disección axilar en pacientes con cáncer de mama invasor.

El concepto del LC se basa en la teoría de una progresión ordenada de las células tumorales en el sistema linfático. Sería así posible predecir la progresión metastásica de los linfonodos siguiendo el

flujo linfático desde el sitio tumoral hasta el primer linfonodo de la cadena que es el que se le denomina linfonodo centinela. El primero en utilizar el término de LC fue Ramón Cabañas en 1977 para etapificar el cáncer de pene.⁵ Este autor mostró que el mapeo linfático puede ser usado para identificar el o los linfonodos que sean el primer sitio de metástasis linfática. En 1992, Morton demostró la validez de esta técnica en melanoma.⁶ Actualmente varios grupos han extendido esta metodología para pacientes con cáncer de mama operable, utilizando una variedad de técnicas para identificar el LC.⁷

El primer estudio histológico del LC en cáncer de mama fue publicado por Krag, usando la linfocintigrafía isotópica como método de localización.⁸ Posteriormente, en 1994, Giuliano usó como único método de identificación la inyección de azul de isosulfán.⁹ La combinación de ambos métodos fue realizada por Albertini quien mostró un mayor porcentaje de éxito en la localización, disminuyendo el número de casos necesarios para acreditar a los cirujanos en esta nueva técnica quirúrgica.¹⁰ Otros autores han publicado modificaciones a las técnicas

de inyección, ya sea por uso del colorante intradérmico¹¹ o en el plexo subareolar,¹² o inyección subdérmica¹³ o inyección subareolar del radioisótopo y peritumoral del azul de isosulfán.¹⁴ El método óptimo para localizar el LC es aún controversial.

S.K. Boolbol y Borgen¹⁵ analizaron los resultados de 20 series (todas validadas con disección axilar). En 1.823 pacientes (12 series) utilizando sólo Linfocintigrafía isotópica, el LC se encontró en el 92% de las pacientes con una tasa de falsos negativos del 6%. En 484 pacientes (4 series) en quienes sólo se utilizó la tinción de isosulfán, el LC se identificó en el 77% de las pacientes con un 8% de falsos negativos. Se utilizaron ambas técnicas en 196 pacientes (4 series), el LC se identificó en el 93%, con un 4% de falsos negativos.

En mayo del 2000 el Grupo Oncológico Cooperativo Chileno de Investigación (GOCCHI) inició un estudio prospectivo multi-institucional con el objetivo de determinar la tasa de detección del LC mediante la inyección peritumoral de isosulfán y medir la sensibilidad de la biopsia del LC al compararla con la disección axilar clásica.

MATERIAL Y MÉTODO

El protocolo incluyó a pacientes portadoras de un cáncer de mama invasor con tumores T1 y T2, N0. Fueron excluidas las pacientes con cáncer localmente avanzado o tumores multifocales. Tampoco se incluyó a pacientes con antecedente de cirugía axilar o tumorectomía previa, las que habían recibido radioterapia o tratamiento sistémico previo y las pacientes embarazadas o en lactancia.

Antes de ingresar pacientes al estudio, los cirujanos especialistas en cirugía mamaria fueron adiestrados por el investigador principal en la técnica de identificación del LC utilizando la tinción de isosulfán y cumplieron un periodo de marcha blanca con a lo menos 10 pacientes que no fueron incluidas en el estudio.

El estudio histopatológico del linfonodo centinela y de los linfonodos axilares fueron efectuados por los patólogos de cada centro participante.

La información de cada paciente fue referida antes del conocimiento del resultado de la biopsia definitiva y procesada en el centro de datos de GOCCHI.

Técnica para el uso del Azul de Isosulfán

La técnica de localización con tinción azul de isosulfán fue la recomendada por Giuliano.⁹ Una vez efectuada la tumorectomía, y confirmado el diagnóstico de cáncer de mama invasor, se procede a inyectar 5 cc. de isosulfán al 1%. La inyección

se realiza en el parénquima mamario, en la hemisfera que apunta hacia la axila, de la pared de la cavidad dejada durante la tumorectomía y en el tejido subdérmico sobre el área donde estaba el tumor. Mientras se esperan 10 minutos, se practica un masaje suave desde la zona de inyección hacia la axila con el objeto de facilitar el paso del colorante hacia la zona axilar. No se inyectó el colorante intratumoral por la posibilidad de distorsión y obstrucción de los linfáticos por émbolos tumorales. En este tiempo quirúrgico, se evita realizar resecciones amplias que dificulten o desorienten la identificación del verdadero conducto linfático eferente. Se limitó la técnica a tumores de hasta 5 cm. para evitar el posible drenaje a otro linfonodo, al existir un lecho tumoral muy amplio. Se realiza una incisión axilar de 3 a 4 cm de largo, bajo la implantación del vello axilar. Mediante una disección cuidadosa, se ubica el conducto linfático teñido de azul disecándolo hacia proximal y distal, hasta identificar el o los linfonodos centinelas teñidos de azul. Estos linfonodos se envían a estudio histológico separado del resto del contenido axilar obtenido de la disección axilar clásica de los niveles I y II de Berg.

Examen histológico

Fue realizado por patólogos de cada centro participante, de acuerdo al siguiente procedimiento. El LC se analiza en forma diferida y por separado del resto de los linfonodos obtenidos en la disección axilar. Se realizan de 6 a 8 cortes por LC. Los LC que son informados como no tumorales a la tinción de hematoxilina-eosina, se les realiza determinación de citoqueratinas por inmunohistoquímica.¹⁶ Los linfonodos identificados en el contenido axilar se estudian en forma rutinaria, describiendo el número de linfonodos estudiados y el número de linfonodos invadidos por tumor.

Análisis estadístico

Todos los datos fueron revisados y analizados en el centro de datos de GOCCHI. Se calculó la tasa de identificación del LC, considerando el número de pacientes en que se detectó el LC, dividido por el número total de pacientes elegibles.

La tasa de falsos negativos (FN) se calculó como el número de pacientes en los cuales el LC resultó negativo, pero en que hubo algún linfonodo que contenía metástasis en la disección axilar, dividido por el número total de pacientes con algún linfonodo axilar positivo. Esta es la manera como se recomienda en la literatura el cálculo de falsos negativos para la técnica de LC.¹⁷

La sensibilidad se calculó como el número de

pacientes con LC positivo, dividido por el número de pacientes con algún linfonodo positivo en la disección axilar.

Se estimó que el número necesario de pacientes era de 150 considerando que la tasa esperable de falsos negativos sería de alrededor de 5-10%, según lo reportado en la literatura y que la prevalencia de axilas con metástasis para tumores de hasta 5 centímetros sería entre 30% y 40%.

RESULTADOS

El estudio fue realizado entre mayo del 2000 y julio del 2002, incluyó un total de 162 pacientes, de las cuales 6 fueron no elegibles (4 tumores no palpables y 2 carcinomas *in situ*). De las 156 pacientes elegibles, en 16 (10%) no se logró identificar el LC. Por lo tanto, 140 pacientes fueron evaluables para la correlación diagnóstica. Las características de estas 140 pacientes se muestran en la Tabla 1.

La mediana de edad fue de 59 años (rango: 30-89). El promedio del tamaño tumoral fue 20 mm (rango: 1,0 a 50 mm). La ubicación del tumor fue en 73 pacientes (52%) en cuadrantes externos, en 31 pacientes (22%) en cuadrantes internos, en 22 pacientes (16%) en la unión de cuadrantes superiores, en 8 pacientes (6%) en unión de cuadrantes inferiores y en 6 pacientes (4%) el tumor se ubicó retroareolar. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante en el 84% de las pacientes. El LC fue negativo para metástasis en 104 pacientes (74%) y positivo en 36 pacientes (26%). La tasa de falsos negativos fue de 18% (Intervalo de confianza (IC) 95%: 8-33%). La sensibilidad de la técnica del LC fue de 82% (IC 95%: 67-92%). Los resultados de la técnica del linfonodo centinela se resumen en la Tabla 2.

En cuanto a la toxicidad del método, sólo se reportó una paciente (0,6%) que presentó una reacción cutánea alérgica intensa atribuible al isosulfán, que se manejó sin complicaciones posteriores.

DISCUSIÓN

El tratamiento del cáncer de mama en etapas precoces ha evolucionado en los últimos años desde los procedimientos radicales a métodos menos invasivos tanto para la detección como para el diagnóstico y tratamiento. La evolución histórica del manejo quirúrgico tiende a desarrollar una cirugía más conservadora combinada con tratamientos multidisciplinarios.

En la última década, hemos visto la emergencia del mapeo linfático y estudios selectivos del LC

Tabla 1

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LAS PACIENTES EVALUABLES

| | |
|------------------------------------|------------------------|
| Pacientes evaluables | 140 |
| Edad (mediana) | 59 años (rango: 30-89) |
| Tamaño tumoral | |
| T1 (\leq 2 cm) | 81 (58%) |
| T2 ($>$ 2-5 cm) | 59 (42%) |
| Localización: | |
| Cuadrantes externos | 73 (52%) |
| Cuadrantes internos | 31 (22%) |
| Unión cuadrantes superiores | 22 (16%) |
| Unión cuadrantes inferiores | 8 (6%) |
| Retroareolar | 6 (4%) |
| Histología: | |
| Carcinoma ductal infiltrante | 118 (84%) |
| Carcinoma lobulillar infiltrante | 9 (7%) |
| Otras | 13 (9%) |
| Histología del LC: | |
| Sin metástasis | 104 (74%) |
| Con metástasis | 36 (26%) |
| Histología de la disección axilar: | |
| Axilas con linfonodos negativos | 96 (69%) |
| Axilas con linfonodos metastáticos | 44 (31%) |

en cáncer de mama. La ventaja mayor es que se trata de una técnica menos invasiva y con menos complicaciones que la disección axilar clásica. Esta nueva técnica ha llevado a reconsiderar la necesidad de la disección axilar, especialmente en tumores pequeños, como método rutinario de diagnóstico, pronóstico y terapéutico.

El diagnóstico definitivo de metástasis axilares requiere un examen histológico. Si bien la extirpa-

Tabla 2

RESUMEN DE RESULTADOS DE LA TÉCNICA DEL LINFONODO CENTINELA

| | n | % |
|--|---------|-----|
| Total casos elegibles | 156 | 100 |
| Tasa de identificación linfonodo centinela | 140/156 | 90 |
| Casos evaluables | 140 | |
| Axilas con metástasis linfática | 44 | 31 |
| Verdaderos positivos (VP) | 36 | |
| Falsos negativos (FN) | 8 | |
| Axilas sin metástasis linfática (VN) | 96 | 69 |
| Tasa de falsos negativos (FN/VP+FN) | 8/44 | 18 |
| Sensibilidad (VP/VP+FN) | 36/44 | 82 |
| Valor predictivo positivo (VP/VP+FP) | 36/36 | 100 |
| Valor predictivo negativo (VN/VN+FN) | 96/104 | 92 |

ción de los niveles I y II de Berg¹⁸ es suficiente para poder determinar el estado histológico de la axila y está asociado a una baja tasa de recurrencia axilar (<3%) presenta grados variables de morbilidad.

Las técnicas no invasivas para determinar el compromiso tumoral axilar no son satisfactorias. El examen físico tiene un alto porcentaje de error como lo demostró Fisher, el 35% de las pacientes con linfonodos axilares clínicamente negativos presentan metástasis al examen histológico y el 25% de las pacientes con linfonodos positivos al examen clínico no presentaban metástasis histológicas.¹⁹ Otros exámenes no invasivos como la mamografía, ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética y tomografía de emisión de positrones (PET) no logran diferenciar en forma confiable entre benigno y maligno.^{20,21}

Las metástasis en los linfonodos de la cadena mamaria interna están asociadas con un pronóstico menos favorable. Sin embargo, estos linfonodos no son examinados de rutina. En un estudio prospectivo de 256 pacientes publicado por Van der Ent y cols.,²² el LC fue localizado mediante linfocintigrafía isotópica e isosulfán. La linfocintigrafía mostró drenaje hacia LC axilares en 243 pacientes (95%), y hacia LC de la cadena mamaria interna en 65 pacientes (25%). Se pudo extirpar el LC de la mama interna en 41 (63%) de las 65 pacientes, encontrándose metástasis en 11 pacientes (27%). Sólo en 3 pacientes (7%) no había metástasis concomitante en los linfonodos axilares. En solamente el 1% de toda la serie el linfonodo de la mamaria interna fue el único linfonodo positivo.

Se ha observado que cuando el LC axilar es positivo, la incidencia de metástasis en el resto de los linfonodos axilares es de 25% para tumores de hasta 20 mm. de diámetro y de 67% para los tumores de más de 20 mm.²³

Si el LC es positivo la conducta actual es completar la disección axilar, está en curso un protocolo del American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011,²⁴ en pacientes sometidas a tratamiento conservador con LC positivo. En este protocolo, una rama es la disección axilar clásica y otra rama es sólo la observación de la axila. Esta conducta se basa en algunos hechos e hipótesis:

a) varias series han mostrado que el LC es el único positivo en el 50% de las casos.

b) la radioterapia que sigue a la mastectomía parcial irradia la parte baja de la axila y puede ser terapéutica.

c) la quimioterapia y el tamoxifeno son indicados en base al tamaño y características del tumor y no sólo por el número de linfonodos invadidos.

d) las metástasis linfáticas son predictores de

enfermedad sistémica, por lo que el rol terapéutico de la disección axilar no sería tan importante.

e) efectuar una disección axilar diferida, cuando se presenta la recurrencia, en pacientes con axila clínicamente negativa, daría resultados equivalentes en términos de sobrevida a cuando se hace en forma inmediata.

En el consenso de LC realizado en abril del 2001 en Philadelphia,²⁵ se sugirieron varias opciones para pacientes con LC positivo: disección axilar, quimioterapia, irradiación de la axila o participar en estudios prospectivos randomizados para determinar el efecto de la cirugía axilar sobre el control regional, sobrevida, y calidad de vida. Esta última opción es sin duda la que aportará una respuesta científica a la indicación de la técnica del LC y a sus repercusiones diagnósticas y terapéuticas. Ya disponemos de los resultados preliminares del estudio ALMANAC, ensayo randomizado del Reino Unido. En este análisis se demuestra que la tasa de invasión axilar es similar en los grupos de LC y de disección axilar y además la tasa de complicaciones locales es significativamente inferior en el grupo que sólo se practicó biopsia del LC.²⁶

El método utilizado por nosotros para la identificación del LC fue sólo con isosulfán blue utilizando la técnica descrita en detalle en material y método. Se identificó el LC en el 90% de las pacientes. Giuliano y cols.⁹ fueron los primeros en describir esta técnica utilizando sólo isosulfán. En 174 procedimientos el LC fue identificado en 114 casos (66%). Se atribuyó este bajo porcentaje de detección a la curva de aprendizaje de los cirujanos. En los primeros 87 casos se identificó el LC en el 59% de las pacientes y en los últimos 87 casos se identificó en el 72% de las pacientes. En nuestra serie el LC fue identificado en 90% de las pacientes no existiendo diferencia en los resultados entre las primeras 70 pacientes y el resto, lo que confirma que la curva de aprendizaje estaba ya estabilizada. Posteriormente con la estandarización de la técnica y mayor experiencia de los cirujanos, Giuliano publicó un 95,6% de identificación del LC.²⁷ En una revisión de Gemigani que incluyó 993 pacientes, la sensibilidad fue del 88% y la especificidad del 100%.²⁸ En nuestros 140 pacientes, la sensibilidad fue del 82% (IC 95%:67-92%) y la especificidad del 100%. De acuerdo a los criterios que iniciaron nuestro estudio, el resultado de 18% de falsos negativos no nos autoriza aún a aplicar sólo la técnica utilizada en forma rutinaria para reemplazar a la disección axilar cuando el LC no muestra metástasis, y esto a pesar que se aplicaron detalles técnicos recomendados por otros autores. Así, por ejemplo, en el estudio publicado por Bass²⁹ el uso

Tabla 3
INCIDENCIA DE FALSOS NEGATIVOS EN
DIFERENTES SERIES PUBLICADAS

| Serie | n | Método | Ident. LC (%) | Falsos negativos (%) |
|----------------------------------|-------|-------------------|---------------|----------------------|
| B. Columbia ³⁰ | 547 | Linfo + isosulfán | 88 | 22 |
| Krag <i>et al.</i> ³¹ | 443 | Linfo | 91 | 11 |
| Tafra ³² | 535 | Linfo + isosulfán | 87 | 13 |
| Wong ³³ | 1.436 | Linfo + isosulfán | 90 | 8 |
| GOCCHI | 156 | Isosulfán | 90 | 18 |

Ident. LC : identificación del LC; Linfo: linfocintigrafía.

rutinario del masaje (utilizado en nuestro estudio) incrementó la identificación del LC del 73% al 88% en 594 pacientes.

El sitio de la inyección del colorante no está bien definido existiendo series que lo hacen peritumoral, intradérmico y otras en la región periareolar.^{11,12,14} En nuestra serie lo inyectamos peritumoral e intradérmico una vez hecha la tumorectomía.

Las complicaciones por el uso del Isosulfán son poco frecuentes y se pueden manifestar como reacción cutánea alérgica, hipotensión y reacción anafiláctica. Reacciones alérgicas se han reportado en el 1,5% de las pacientes y aparecen entre 10 a 20 minutos de la inyección.³⁰ En nuestra serie, sólo una paciente (0,6%) presentó una reacción cutánea generalizada que cedió con la administración de corticoides endovenosos.

Se define como falsos negativos la proporción de pacientes con LC negativo para metástasis entre aquéllas con metástasis axilares en la disección axilar. En nuestra serie el estudio del contenido axilar informó 44 pacientes con metástasis en los linfonodos y en 8 de estas pacientes el LC fue negativo (18%), cifra que es más alta al compararlas con la mayoría de las experiencias multi-institucionales publicadas³¹⁻³⁴ (Tabla 3). Los mejores resultados publicados son en series que solo involucran una institución e incluyen a cirujanos que han realizado personalmente más de 20 casos, en nuestra serie participaron seis centros y 18 cirujanos de los cuales solo cuatro cirujanos incluyeron más de 20 casos.

El conocimiento de los factores que tienen influencia en la identificación y en la tasa de falsos negativos del LC, es esencial para tomar la decisión de abandonar la disección axilar de los niveles I y II de Berg. Los trabajos de McMasters y cols. evaluaron recientemente las variables tendientes a mejorar la identificación y disminuir los falsos negativos. Ellos recomiendan usar los dos métodos de identificación: isosulfán inyectado peritumoral y radiofármaco por vía intradérmica.³⁵ Esto permite

detectar más de un LC cuando existe más de uno, con lo cual disminuye la tasa de falsos negativos comparado con la extirpación de un solo LC. Una vez extirpado el LC, se comprueba con la sonda radiodetectora si este linfonodo captó el radiofármaco. Se realiza biopsia rápida con el objeto de verificar si lo extirpado corresponde a un linfonodo o tejido graso teñido de azul, luego se determina si está comprometido por tumor. El LC posteriormente es estudiado de rutina con la tinción de hematoxilina eosina y si es negativo se le realiza estudio de inmunohistoquímica para citoqueratina.

En un meta-análisis de 11 publicaciones en que se usó una variedad de técnicas y se continuó con la disección axilar, se logró identificar el LC en el 84% de los casos, con una tasa de falsos negativos del 5%.³⁶ El mayor porcentaje de identificación se obtuvo cuando se usó la linfocintigrafía sola o asociada al isosulfán, con valores de 94% y 97% respectivamente.

CONCLUSIÓN

Estimamos que en nuestro medio podemos mejorar el porcentaje de identificación del LC y disminuir la tasa de falsos negativos agregando al isosulfán, la linfocintigrafía isotópica y el uso de sonda manual de radiodetección intraoperatoria. Además sabemos que la superación de la curva de aprendizaje de la técnica, por todos los cirujanos que participan en el estudio, ayudará a mejorar los resultados, para lo que nos proponemos en el futuro validar la técnica con la combinación de métodos de detección.

REFERENCIAS

1. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A *et al.* Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluoracil in node-positive breast cancer of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332: 901-6.
2. Ivens D, Hoe A L, Podd T J *et al.* Assessment of morbidity from complete axillary nodes dissection. *Br J Cancer* 1992; 66: 136-8.

3. Keramopoulos A, Tsionou C, Minaretzis D *et al.* Arm morbidity following treatment of breast cancer with total axillary node dissection: A multivariate approach. *Oncology* 1993; 50: 445-9.
4. Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: current issues. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 292-307.
5. Cabañas R: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-66.
6. Morton DL, Wen DR, Wong JH *et al.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
7. O Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbany AM *et al.* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 423-7.
8. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-9.
9. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
10. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C *et al.* Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-22.
11. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1997; 349: 1668-9.
12. Kern KA. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 539-45.
13. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V *et al.* Sentinel node biopsy to avoid axillary node dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.
14. Klimberg V S, Rubid IT, Henry R *et al.* Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999; 229: 860-4.
15. Boolbol SK, Borgen PI. Sentinel lymph node biopsy: an American perspective. *The Breast* 2001; 10: 287-90.
16. Treseler PA, Tauchi PS. Pathologic analysis of the sentinel node. *Surg Clin N Am* 2000; 80: 1695-719.
17. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI *et al.* Sentinel lymph node biopsy for breast cancer - Not yet the standard of care. *N Engl J Med* 1988; 339: 990-5.
18. National Institutes of Health Consensus Conference. Treatment of early stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 391-5.
19. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, *et al.* The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 765-71.
20. March DE, Wechsler RJ, Kurtz AB, *et al.* CT pathologic correlation of axillary lymph nodes in breast cancer. *J Comput Assist Tomograf* 1991; 15: 440-4.
21. Avril N, Dose J, Janicke F, *et al.* Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2 fluoro 2 deoxy-d- glucose. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1201-9.
22. Van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, *et al.* Halsted revisited: Internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2001; 234: 79-84.
23. Chua B, Ung O, Taylor R, *et al.* Treatment implications of a positive sentinel node biopsy for patient with early stage breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1769-74.
24. Grube B, Giuliano A. Observation of the breast cancer patient with a tumor positive sentinel node: Implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Semin Surg Oncol* 2001; 20: 230-7.
25. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the Consensus Conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94: 2542-51.
26. Mansel RE, Goyal A, Fallowfield L, Newcombe RG. On behalf of ALMANAC Trialists Group; University of Wales College of Medicine. Sentinel node biopsy in breast cancer: The first results of the randomized multicenter ALMANAC trial. (abstract 506). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:4.
27. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, *et al.* Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-50.
28. Gemigani ML, Borgen PI. Is there a role for selective axillary dissections in breast cancer? *World J Surg* 2001; 25: 809-18.
29. Bass SS, Cox CE, Salud CJ, *et al.* The effects of post injection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 9-16.
30. Mullan MH, Deacock SJ, Quiney NP *et al.* Anaphylaxis to patent blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur Surg Oncol* 2001; 27: 218-9.
31. Boon Chua MB, Ivo A, Olivotto, MD *et al.* Outcomes of sentinel node biopsy for breast cancer in British Columbia, 1996 to 2001. *Am J Surg* 2003; 185: 118-26.
32. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, *et al.* The sentinel node in breast cancer: A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-6.
33. Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, *et al.* Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001; 233: 51-9.
34. Wong SL, Edwards MS, Chao C, *et al.* Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: Impact of number of sentinel lymph nodes removed on false negative rate. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 684-91.
35. Kelly M, McMasters KM, Edwards MJ. Community based sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Semin breast dis* 2002; 5: 94-9.
36. Miltzberg DM, Miller C, Karamlou TB, Brunicardi C. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84: 138-42.