

EVALUACION DE LA TECNICA DE UTILIZACION DEL AZUL DE METILENO EN LA LOCALIZACION DEL GANGLIO CENTINELA EN LA DISECCION AXILAR

POZO PARILLI JUAN C*, GODAYOL D. FERNANDO**, NAKAL H. ELÍAS**, ZOGHBI SAMI*, BENITEZ GUSTAVO*, OTT I. SARA***, BIANCHI GINO****, BRUNI MARÍA*****, BELLOSO RAFAEL.*****

RESUMEN: En el período comprendido entre julio del 97 y marzo del 99, se evaluaron en estudio prospectivo 36 pacientes que requirieron disección axilar oncológica, 34 de ellos con diagnóstico de cáncer de mama y 2 fueron pacientes con diagnóstico de melanoma de miembro superior. Para identificar el ganglio centinela se inyectaron 6 cc de solución de azul de metileno al 1% peritumoral y 20 minutos después se inició la identificación y resección del ganglio centinela seguido de la disección axilar. El 80% de las disecciones axilares resultaron negativas cuando el ganglio centinela fue negativo. De 460 ganglios examinados 80 fueron positivos y de éstos el 90% fueron positivos cuando el ganglio centinela fue positivo. De los 17 pacientes con ganglios positivos en el 29,4% de ellos el único ganglio positivo fue el centinela. La utilización del azul de metileno resultó ser un método eficaz y sin complicaciones que representa una útil herramienta de trabajo en la identificación y evaluación del ganglio centinela en la disección axilar.

INTRODUCCIÓN

El estado de los ganglios axilares es el elemento más importante para definir el pronóstico del cáncer de mama, así como el factor determinante en la selección de los pacientes que deben recibir la terapia adyuvan-

te. Desde hace mucho tiempo se considera la disección axilar como parte del tratamiento estándar en el carcinoma invasor de la mama. En la actualidad un gran número de pacientes recibe terapia adyuvante independientemente del estado de los ganglios axilares, tomando en cuenta otros factores pronósticos en la lesión tumoral, hoy bien definidos.

La posibilidad de desarrollar una técnica a través de la cual se pueda establecer el estado de los ganglios axilares, mediante una cirugía mínimamente invasiva, es realmente tentadora. Extirpando únicamente el ganglio centinela y con su estudio predecir el estado del resto de los ganglios axilares, evitaría la morbilidad inmediata y tardía de la disección axilar completa, aportando la información necesaria para

* Profesor Asistente. Cátedra de Cirugía III. Hospital Universitario de Caracas. U. C. V.
 ** Profesor Instructor. Cátedra de Cirugía III. Hospital Universitario de Caracas. U. C. V.
 *** Profesor Instructor. Cátedra de Radioterapia y Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Caracas. U. C. V.
 **** Profesor Asistente. Cátedra de Anatomía Patológica. U. C. V.
 ***** Médico Patólogo. Instituto Diagnóstico, San Bernardino Caracas.
 ***** Profesor Titular. Cátedra de Cirugía III. Hospital Universitario de Caracas. U. C. V.

establecer el pronóstico y el tratamiento adecuado.

En vista de lo revolucionario y apasionante del tema, se decidió reproducir la técnica de localización del ganglio centinela, adaptándola, con los métodos disponibles en nuestro medio, para desarrollar nuestra propia experiencia y de esta manera ofrecerle a los pacientes, las nuevas alternativas terapéuticas para comienzos del nuevo milenio.

ANTECEDENTES HISTORICOS

Por concepto de ganglio centinela se entiende la primera estación o el primer ganglio, que se encuentra en la vía desde un tumor hasta su área de drenaje linfático específico. Los tumores localizados en una zona determinada enviarán sus metástasis por vía linfática a sus áreas de drenaje, éstas tendrán como primer y más probable destino al ganglio centinela. Este concepto fue propuesto por primera vez por Cabanas⁽¹⁾ (1977) en sus estudios sobre el cáncer de pene, resaltando que el material radio opaco inyectado en los linfáticos del dorso del pene, consistentemente fluía hacia un área específica de drenaje. Demostró que las metástasis ganglionares no estaban presentes cuando el ganglio centinela era negativo.

Posteriormente Morton⁽²⁾ (1992) fue el primero en demostrar la factibilidad de la técnica del mapeo linfático **intraoperatorio** para pacientes con melanoma en estadios precoces, utilizando colorante para identificar el ganglio centinela, definiéndolo como "el ganglio linfático más cercano al tumor primario en una vía de drenaje directa y, además, el sitio más probable de metástasis temprana". La motivación del Dr. Morton es similar a la que ha estimulado en la actualidad el uso de esta técnica en el cáncer de mama. Él discutía lo que significaba la linfadenectomía en Melanomas estadio I, en la que la mayoría de los pacientes no tenían metástasis linfáticas y no se beneficiaban de la operación, pero sí sufrían sus complicaciones.

La utilización de azul patente o azul de isosulfan, inyectándolo intradérmico 0,5 a 1 cc, repitiéndolo cada 20 min. si era necesario, le permitió en 82% de los casos identificar el ganglio centinela, demostrando una alta concordancia (96%) entre la evaluación patológica con el corte congelado y la preparación definitiva. Esto lo condujo a decidir a cuales pacientes se les debía realizar linfadenectomías y a cuales no. No reportó complicaciones asociadas al uso del colorante. Morton advirtió sobre la curva de aprendizaje de aproximadamente 60 casos, estableciendo una efectividad en localizar el ganglio centinela de 96% contra 61% comparando cirujanos experimentados versus no experimentados.

El primero en realizar la modificación de la técnica de Morton para localizar el ganglio centinela en el cáncer de mama fue Giuliano⁽³⁾ (1994). Los planteamientos disponibles para ese momento acerca de limitar la radicalidad en los procedimientos de disección axilar, resultaban inadecuados para establecer el estadio y el pronóstico de la enfermedad. Autores como: Ball⁽⁴⁾ (1982) planteó que la disección axilar completa sí disminuye la recurrencia local en la axila y que el simple muestreo a ciegas y las disecciones parciales, no ofrecían la posibilidad de predecir con veracidad el estado de los ganglios axilares restantes. Fisher⁽⁵⁾ (1981) demostró que la evaluación clínica de la axila no era suficiente para predecir la presencia de ganglios metastásicos. En concordancia con esto Kjaergaard y col.⁽⁶⁾ (1995), demostraron que la recurrencia axilar en el cáncer de mama, en pacientes con lesiones primarias de bajo riesgo, disminuyó en la medida que aumentó el número de ganglios axilares resecados. Por lo tanto, Giuliano estaba ofreciendo a través de la incorporación del ganglio centinela, la posibilidad de superar las limitaciones existentes y con el estudio de un solo ganglio conocer con seguridad el estado de los restantes.

La técnica presentada por Giuliano⁽³⁾ (1994) consistió en la utilización de azul vital (Lynp-

hazurin, Hirsh Industries, Inc., Richmond, VA) inyectando de 3 cc a 5 cc dentro de la masa tumoral y en el parénquima circundante, comenzando la disección axilar 5 minutos posterior a la inyección. Luego de la excisión del ganglio centinela, se completó la disección axilar en todos los casos. El ganglio centinela fue detectado en 65,5% de los casos, esto fue afectado por la curva de aprendizaje, ya que la identificación del ganglio centinela en los últimos 87 pacientes fue en el 100% de los casos. Los resultados fueron contundentes. La agudeza en predecir el estado de los ganglios axilares examinando el ganglio centinela fue de 95,6%. Presentando sólo 4,3% de falsos negativos. Esto abrió el camino a la investigación clínica en esta dirección.

Giuliano⁽⁷⁾ (1995) comenzó a realizar la biopsia per operatoria del ganglio centinela con corte congelado. Los cortes teñidos con hematoxilina y eosina que no revelaron metástasis, se le realizó pruebas de inmuno histoquímica para cytoqueratina, usando MAK-6 anticuerpos para citoqueratina de bajo e intermedio peso molecular. Se realizan 6 a 8 secciones del ganglio centinela examinado con inmunohistoquímica, buscando metástasis ocultas. Una porción del ganglio es también procesada para análisis de múltiples marcadores de reacción de cadena de polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR), técnica que permite identificar metástasis ganglionares ocultas, no detectables por inmunohistoquímica. Esto representa un beneficio incalculable para el paciente, ya que no sólo logra predecir el estado del resto de la axila, sino permite mejorar substancialmente el diagnóstico de axilas positivas, con el solo análisis exhaustivo del ganglio centinela.

Actualmente se han introducido al manejo de este problema, importantes métodos auxiliares que aumentan la efectividad en la localización del ganglio centinela. El uso de radiofármacos en la identificación intraoperatoria del ganglio centinela, sumado al uso del colorante, con sus múltiples variantes ha mostrado exce-

lentes resultados. En algunos estudios como el de Miner⁽⁸⁾ (1998) se ha probado la inyección del radiofármaco guiada por ultrasonido al perímetro de la lesión. Utilizando 1.0 mCi de sulfuro coloidal no filtrado marcado con tecnecio 99m, los resultados fueron: En el 98% de los casos permitió identificar el ganglio centinela. Sólo 17% de los pacientes presentaron metástasis axilares, con un valor predictivo para el procedimiento de 98%.

El grupo de Veronesi de Milán, en trabajo publicado por Paganelli⁽⁹⁾ (1998) y colaboradores, mostraron las ventajas de la utilización del radiomarcador y del contador manual de rayos gamma, para detectar el ganglio centinela y su valor predictivo sobre la disección axilar. En sus resultados obtuvieron: La identificación del ganglio centinela en el 97,6% de los casos, el valor predictivo fue del 97,1%. **En el 37,7% de los casos el único ganglio positivo fue el centinela.** Demostraron, además, que la administración sub dérmica y la administración de micro coloides de mayor tamaño era el procedimiento más adecuado.

En la actualidad la técnica del ganglio centinela se ha difundido por el mundo entero, múltiples publicaciones periódicas discuten exhaustivamente acerca de las virtudes y limitaciones del procedimiento, concluyendo la mayoría sobre la necesidad desarrollar la técnica por los excelentes beneficios que aporta al paciente y además, en profundizar estudios prospectivos que ofrezcan resultados confiables en el seguimiento a largo plazo.

OBJETIVOS

- Evaluar la eficacia operatoria de la utilización del azul de metileno, en la coloración, identificación y selección correcta del ganglio centinela, durante la disección axilar oncológica.
- Establecer una herramienta de trabajo para beneficiar a nuestros pacientes y contribuir en el entrenamiento de los resi-

dentos de postgrado, con una técnica sencilla, de fácil disponibilidad en nuestro medio, reproducible y de bajo costo, para la identificación del ganglio centinela.

- Comparar el estudio histopatológico del ganglio centinela con el resto de la disección axilar y establecer su valor predictivo. Así como la relación entre el tamaño y la localización del tumor con el ganglio centinela.
- Establecer las bases para que en un futuro cercano, incorporando nuevas y modernas técnicas, podamos identificar el ganglio centinela, lograr su estudio histológico per operatorio y decidir con propiedad, innovadores cambios en la terapéutica del cáncer de mama en relación con la disección axilar.

MATERIALES Y METODOS

El estudio desarrollado fue prospectivo, continuo, longitudinal y de observación estructurada.

Para la realización de este trabajo se estudiaron todos los pacientes que debido a la presencia de una neoplasia maligna con drenaje linfático hacia la axila, debían ser sometidos a disección axilar oncológica.

En el período comprendido entre julio 1997 y marzo 1999 una vez establecida la técnica en cuanto a dosis del colorante, tiempo para la disección axilar, se inició el estudio y un total de 36 pacientes se incluyeron en el protocolo. 34 de ellos presentaron como diagnóstico Carcinoma invasor de la mama y los 2 restantes fueron diagnosticados como Melanoma del miembro superior. Como criterio de inclusión se aceptaron todos los pacientes a quienes se realizaría una disección axilar ipsilateral como terapéutica oncológica. No se seleccionaron los pacientes, por tamaño del tumor ni por el tipo de cirugía a realizar para tratar el tumor primario, ya que después de evaluada la técnica de

coloración del ganglio centinela, en todos los casos se complementaría el vaciamiento axilar.

En todos los pacientes una vez completada la anestesia general, se procedió a inyectar el colorante de la siguiente manera: alrededor del tumor primario en los casos que requirieron mastectomías radicales; en el lecho tumoral una vez resecado el tumor, a los que se les practicó mastectomías parciales y; alrededor del tumor en los dos casos de melanoma. Se inyectaron 6 cc de solución de azul de metileno estéril, para inyección intravenosa al 1%. (Preparado por la facultad de farmacia de la U.C.V.). Aproximadamente 20 minutos después, se procedió a iniciar la disección axilar. Una vez desarrollados los colgajos, se disecó el nivel inferior de la axila para identificar los linfáticos teñidos de azul provenientes de la cola de la mama, así como el ganglio linfático más proximal teñido de azul. (figura 1). Éste fue resecado y enviado al patólogo separado de la axila, identificado como ganglio centinela. Posterior a esto, se completó la disección axilar en todos los casos.

El azul de metileno es una tiazina colorante con propiedades antisépticas y de oxidación-reducción dosis dependiente. **La dosis terapéutica descrita para intoxicación por CO₂, es de 1 a 2 mgs/Kg (0,1 a 0,2 ml/Kg de peso de una solución al 1%).**

La presentación utilizada en los pacientes fueron ampollas de 10 ml al 1%, preparada estéril para inyección intravenosa. Esta presentación aporta 10 mgs. por cada cc, por lo que **la dosis utilizada en nuestro estudio nunca sobrepasó la dosis terapéutica mínima de 1 mg por Kg. de peso.**

Los signos y síntomas de toxicidad se presentan con dosis que exceden los 4 mgs/Kg. de peso lo que puede resultar en náuseas, dolor abdominal, dolor torácico, sudoración profusa, confusión mental y metahemoglobinemia (cianosis, dolor de cabeza, letargo, fatiga, síncope, disnea, arritmia y shock). Se han descrito abs-

cesos por la inyección subcutánea. Las contraindicaciones a su uso son: alergias, insuficiencia renal severa y la inyección intraespinal. Gelman⁽¹⁰⁾ (1997)

Estudio histopatológico

Los ganglios axilares identificados como centinelas, fueron aislados de la grasa circunvecina y medidos en su diámetro mayor. Luego de fijarlos durante 24 horas en una solución de formalina al 10%, fueron cortados en dos mitades por un plano de sección paralelo al hilio del ganglio. Posteriormente fueron incluidos en parafina, para obtener secciones de 5 micrones de espesor que se colorearon con hematoxilina y eosina. El resto de los ganglios linfáticos axilares, se procesaron de manera similar a lo anteriormente descrito, con la salvedad que solamente se estudió una hemisección de cada ganglio examinado. Los especímenes de las

resecciones de la mama fueron procesados según los métodos tradicionales para la obtención de los cortes histológicos que se tiñeron con hematoxilina y eosina.

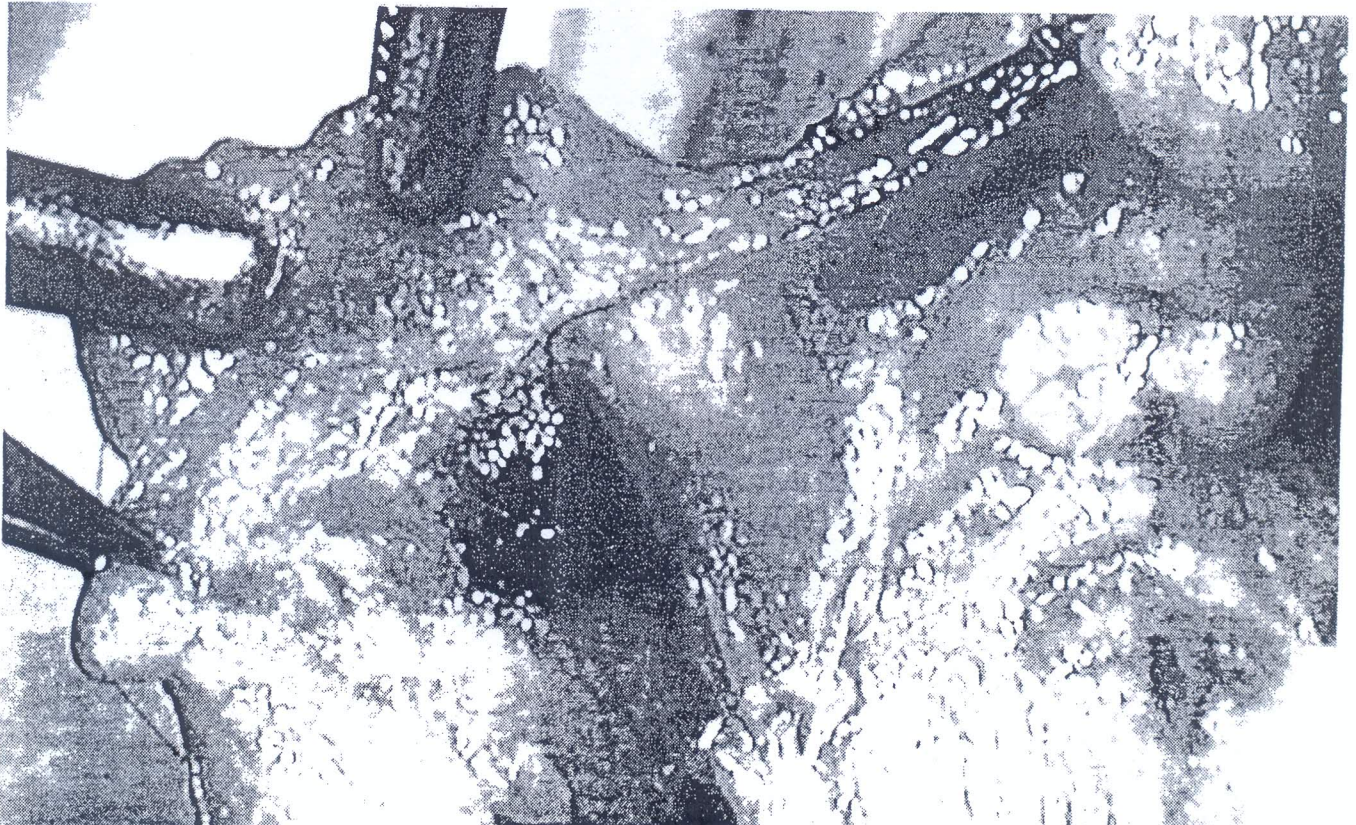
En los casos de "skip" metástasis encontrados en nuestra serie se reevaluaron los ganglios centinelas negativos en el laboratorio de anatomía patológica de la U.C.V. Se realizaron nuevas secciones histológicas de 5 micras de espesor, a 50 micras de distancia de los cortes originales teñidos con hematoxilina y eosina.

Análisis Estadístico

Los datos fueron analizados y comparados usando los métodos de t de student, prueba exacta de Fisher, análisis de Varianza, concordancia según la escala de Landis y Koch. El valor de $p < 0,05$ fue aceptado como significativo.

Figura 1

Se observa en la disección axilar, teñido con el colorante, el linfático aferente llegando al ganglio centinela también coloreado de azul.



RESULTADOS

- Estos resultados muestran con un 95 % de seguridad, que el análisis del ganglio centinela permite detectar el 75 % de los casos de metástasis axilares, cuando el ganglio es positivo y; el 80 % de las disecciones axilares resultarán negativas, cuando

el ganglio centinela es negativo. Los resultados son estadísticamente significativos. La kappa calculada con estos datos es de 0,52 % ($p \leq 0,001$). **Sensibilidad 75% (42,8-94,5); Especificidad 80% (57,9-92,9).**(Tabla I)

Tabla I

Distribución de los resultados comparando la biopsia del ganglio centinela y la biopsia de la disección axilar.

	Axila +	Axila -	Total
Centinela +	9	5	14
Centinela -	3	19	22
Total	12	24	36

Se debe resaltar que existe una concordancia, según la escala de Landis y Koch, entre el resultado del ganglio centinela y el resto de la axila. De un total de 24 pacientes cuyas axilas tenían ganglios negativos, el ganglio centinela mostró concordancia en 19 casos al compararlo con la disección axilar, los otros cinco fueron el único ganglio positivo para cada paciente y esto representó el **13,8% de los casos**. Esta diferencia muestra la importancia no sólo en predecir el resultado de la disección axilar, si no en aumentar la sensibilidad del estudio histopatológico para detectar pacientes con ganglios positivos. **El valor predictivo positivo es de 64,3% (35,60 - 86,02). El valor predictivo negativo es de 86,4% (64,03 - 96,41)**

- Al distribuir los datos anteriores, de acuerdo a la ubicación del tumor por cuadrantes de la mama encontramos lo siguiente:

En los 22 tumores localizados en cuadrantes externos, el resultado entre la axila y el ganglio centinela no fue discrepante; mientras que los 11 tumores localizados en cuadrantes internos, 6 presentaron clasificación discrepante. Esto demuestra, **en nuestra serie, que las lesiones ubicadas en los cuadrantes externos tendrán una mayor concordancia entre el resultado del ganglio centinela y la disección axilar. Esto fue estadísticamente significativo aplicando la Prueba Exacta de Fisher ($p=0,002$).**

- Evaluando la **relación tamaño del tumor y el resultado histológico** del ganglio centinela, en esta muestra no se encontró relación entre el tamaño del tumor y la posibilidad de predecir como será el resultado del ganglio centinela. Por análisis de varianza, **las medias aritméticas de cada grupo no son diferentes estadísticamente.** (Tabla II)

Tabla II

Análisis del tamaño tumoral y su relación con el resultado histológico del ganglio centinela.

Centinela	Axila	Tamaño
+	+	X= 2,8 cm
+	-	X= 2,4 cm
-	+	X= 3,5 cm
-	-	X= 2 cm

4. De un total de 460 ganglios axilares examinados 80 fueron positivos, de los cuales 72 (90%) resultaron positivos cuando el ganglio centinela era positivo y sólo 8 (10%) cuando el ganglio centinela era negativo. (Tabla III).

Tabla III

Análisis de la relación de los ganglios positivos y el total de ganglios examinados:

	Axila +	Axila -	
Centinela +	72/146	0/83	72/229
Centinela -	8/30	0/201	8/231
	80/176	0/284	80/460

Evaluando el número total de ganglios:

- 40 ganglios centinelas fueron estudiados, 15 fueron +, esto representa el 37,5%.
 - 460 ganglios axilares sólo 80 fueron +, esto representa el 17,3%.
 - En 5 casos, el único ganglio positivo fue el centinela, esto representa el 13,8% del total de casos.
5. Al analizar los ganglios positivos y el número total de ganglios examinados, de acuerdo a la localización del tumor (Tabla IV), se obtuvieron los siguientes resultados:

De los 52 ganglios positivos del cuadrante externo, todos (100%) fueron positivos en los pacientes con ganglio centinela positivo, mientras que los 27 ganglios positivos de los cuadrantes internos, sólo 19 (70,37%) presentaron ganglio centinela positivo, encontrándose en este grupo los tres casos de skip metástasis. Para nues-

tra serie la ubicación del tumor representó un importante factor a tomar en cuenta, ya que existe mayor concordancia entre el ganglio centinela y el resto de la axila en los tumores ubicados en los cuadrantes externos. Esta diferencia es estadísticamente significativa por prueba exacta de Fisher. (p < 0,0001)

6. El análisis histopatológico de los 3 pacientes (8,3% de los casos) ganglios centinelas negativos y axilas con ganglios positivos ("skip metástasis"), fueron revisados realizando nuevas secciones histológicas de 5 micras de espesor, a 50 micras de distancia, de los cortes originales teñidos con hematoxilina y eosina, no demostraron evidencia de tumor en los ganglios centinela examinados.
7. No se presentó ninguna complicación asociada a la inyección del azul de metileno.
8. El tratamiento quirúrgico de los 36 casos de distribuyo de la siguiente manera:

- 19 casos mastectomía radical modificada tipo Madden, 12 de estos casos recibieron quimioterapia neoadyuvante previo al tratamiento quirúrgico por ser considerados tumores localmente avanzados.
- 15 casos mastectomía parcial oncológica (tratamiento preservador).
- 2 casos de melanoma en la piel del hombro, se realizó resección amplia con márgenes sanos del tumor seguido de la disección axilar.

Tabla IV

Análisis de la Relación de los Ganglios Positivos y el Total de Ganglios Examinados de acuerdo a la Localización del Tumor.

	Axila +	Axila -	Ganglios +/Nº Total de Ganglios
Cuadrantes Externos			
Centinela +	52/107	0/13	52/120
Centinela -	0/0	0/145	0/145
	52/107	0/158	52/265
Cuadrantes Internos			
Centinela +	19/23	0/58	19/81
Centinela -	8/30	0/49	8/79
	27/53	0/107	27/160

DISCUSIÓN

Desde que fue reconocido universalmente el valor pronóstico de la disección axilar en el cáncer de mama, se han incluido otros indicadores como: tamaño del tumor, grado histológico, presencia de receptores hormonales, fracción en fase S de sus células, expresión de HER2/neu, invasión linfovascular y el componente intraductal, entre otros, que influyen en la decisión de indicar terapia adyuvante. La disección axilar permaneció como el procedimiento ideal en el tratamiento y la clasificación por estadios del carcinoma invasor de la mama, hasta nuestros días. De ahí la trascendencia de la aparición del concepto del ganglio centinela, a través del cual pudiéramos predecir, sólo con su análisis, el estado de toda la axila, teniendo así la información pronóstica necesaria con un mínimo de invasión y una menor morbilidad.

En la maduración del concepto de ganglio centinela se ha logrado identificar a aquellos grupos en los cuales existe una menor probabi-

lidad de tener metástasis axilares, que reciben actualmente el tratamiento convencional y se pudiera en ellos omitir la disección axilar. Este grupo de pacientes serían los beneficiarios principales de esta técnica y esto ha sido enunciado por Giuliano⁽¹¹⁾ (1996) "Existe una baja incidencia de metástasis axilares con tumores menores de 2 cms; llevando a muchos a pensar que pacientes sin ganglios palpables y tumores T1, no deberían someterse a disección axilar de rutina". En este estudio de 259 mujeres, sólo 27% presentaron metástasis axilar. El ganglio centinela fue predictivo del estado del resto de la axila en 100% de los tumores < 1cm. De acuerdo a estos resultados la disección axilar se pudo haber evitado en el 73% de los casos, que resultaron ganglios negativos.

Estas consideraciones con respecto a la importancia del ganglio centinela en cuanto a la capacidad de predecir el estado de todos los ganglios axilares y su valor pronóstico en la evaluación del cáncer de mama, deja de lado la tesis del valor terapéutico de la disección axi-

lar, los problemas asociados a las recaídas axilares y su incidencia en la sobrevida del paciente. Algunos estudios como el de Retch⁽¹²⁾ (1991), muestran esta preocupación, señalando que así como en el estudio de tratamiento preservador del cáncer de mama del National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-06 se revela una baja incidencia de recaídas axilares, el tratamiento salvador de esas recaídas axilares fue exitosa solo en 47% de los casos.

Sobre la importancia y lo controversial de la disección axilar, Moore⁽¹³⁾ (1997) insiste que ésta no sólo permite predecir el pronóstico, sino que es un excelente elemento de control local, aumentando la tasa de sobrevida en los pacientes con ganglios positivos. Además, ofrece una mejoría en el tiempo libre de enfermedad y en la sobrevida libre de enfermedad, con excelente control local y fallas en el rango de 0-2%. Plantea, además, que la incidencia de pacientes con axilas positivas en tumores menores de 0,5 cm es de 15% y considera, que aquellos a quienes no se le trate la axila tendrán una inaceptable morbilidad y mortalidad, en cuanto a recurrencias axilares.

La importancia terapéutica de la disección axilar completa fue defendida recientemente entre otros por Bland⁽¹⁴⁾ (1999), quien realizó un estudio retrospectivo de 10 años, entre 1985 y 1995, en el que fueron evaluadas pacientes tratadas con cirugía conservadora de la mama, 47.944 estadio I y 23.283 estadio II. Se hizo énfasis en el análisis de las pacientes que por diversas causas fueron operadas sin disección axilar. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, mostrando la peor sobrevida a 10 años en el grupo de las pacientes estadio I en las cuales la disección axilar fue omitida. Los resultados fueron: Estadio I con disección axilar 85% de sobrevida versus 66% de sobrevida para pacientes comparables en las cuales no se realizó disección axilar. Si se le agrega al tratamiento quirúrgico radioterapia y quimioterapia post operatoria, la sobrevida se modifica a 86% para el

grupo con disección axilar versus 58% para el grupo comparable sin disección axilar.

Otras series alertan sobre la presencia de metástasis axilares en pacientes con estadios clínicos precoces White⁽¹⁵⁾ (1996). Cerca de 25% de pacientes clínicamente estadio I presentan ganglios positivos durante la disección axilar. Lo que cambia de inmediato su clasificación y pronóstico así como las indicaciones terapéuticas.

Esto se contrapone a los resultados de estudio B-04 del National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Fisher⁽¹⁶⁾ (1985) en el cual se distribuyeron pacientes con axilas clínicamente negativas para disección axilar versus manejo expectante, solo tratados si presentaban recaídas axilares. No encontrando diferencias de sobrevida entre los dos grupos. Se debe acotar que se critica de esta serie, que cerca de 1/3 de las pacientes que no recibieron disección axilar presentaron, como parte de la mastectomía, **resección incidental de hasta 10 ganglios linfáticos**. Esto pudiera ser factor de error en la interpretación de los resultados, ya que formalmente no son pacientes que pueden incluirse en el grupo de tratados sin disección axilar, Harris⁽¹⁷⁾ (1985).

La controversia en hacer o no disección axilar sigue abierta. Persisten las interrogantes acerca de la posibilidad de predecir el status de los ganglios axilares con certeza y no subestimar el valor terapéutico de la disección axilar, sobre todo porque de manera muy dinámica se le agregan elementos a la discusión que obligan a la cautela y al análisis continuo. De esta manera se muestra como contundentes argumentos existen en favor y en contra de la disección axilar, sobre todo los planteamientos en relación con su significado terapéutico que sólo será evaluable a largo plazo en el grupo de pacientes que no reciban disección axilar después de estudiar al ganglio centinela.

En el desarrollo de la técnica del ganglio centinela, la ocasional discordancia que se pre-

senta entre el resultado negativo del ganglio centinela y su correspondiente axila positiva, es conocida como "skip" metástasis. Este concepto ha motivado muchas críticas ya que muestra los falsos negativos de la técnica. Éstos varía según las series de Boova⁽¹⁸⁾ (1982) y Davies⁽¹⁹⁾ (1980) en un 1,3% a 42%. Esta gran diferencia se ha atribuido a modificaciones en las técnicas de disección axilar, dificultades en la reconstrucción del espécimen y variaciones en la anatomía y el patrón de drenaje linfático axilar. Se debe resaltar que disminuyen en relación con la experiencia del equipo médico. Giuliano⁽³⁾ (1994) explica este fenómeno en sus resultados, sugiriendo que la diseminación axilar está determinada por drenajes linfáticos específicos del tumor primario, el cual depende de la anatomía del sistema linfático de cada paciente y no de la progresión secuencial de las células tumorales. Este concepto, como otros aportados por Giuliano, no deja de ser revolucionario, ayudando a entender la fisiología del drenaje linfático y rompiendo la rigidez del esquema anterior particularmente anatómico.

Morton⁽²⁰⁾ es enfático en aclarar que el concepto de "skip" metástasis no afecta la hipótesis del ganglio centinela, ya que los ganglios encontrados positivos en el nivel II no significa que han saltado el nivel I, sino que han seguido su propio drenaje biológico linfático desde el tumor. Plantea, además, si se disecciona adecuadamente el linfático apropiado desde el tumor, este drenará directamente al ganglio centinela independientemente del nivel donde se encuentre. Por esto desarrollando una técnica adecuada y haciendo experiencia práctica se reducirán los falsos negativos y los casos de "skip" metástasis.

Hoy la identificación y disección del ganglio centinela se ha logrado con sofisticación y con alto porcentaje de efectividad, se añaden elementos como la incorporación de nuevas técnicas en la identificación del ganglio, como el uso combinado del colorante con el radiofármaco y; con respecto a la confiabilidad de la

biopsia importantes adelantos se han logrado en la evaluación de los falsos negativos, el estudio de las micrometástasis o metástasis ocultas, que han necesitado para su identificación recurrir a técnicas histopatológicas especiales. Algunos autores como Reintgen⁽²¹⁾ (1997) han desarrollado el significado de enfermedad mínima, en la cual solo se diagnostican metástasis ganglionares ocultas utilizando PCR y RT (reacción de cadena de polimerasa y transcriptasas reversa). En estos pacientes se requiere evaluación y seguimiento a largo plazo, ya que con la información actual no se puede concluir sobre el significado en el pronóstico y evolución de estos casos, en los cuales solo se diagnostica enfermedad ganglionar oculta o mínima.

Con respecto a la técnica utilizada para la identificación del ganglio centinela se evolucionó desde el uso solo de colorantes Karakousis⁽²²⁾ (1996). 55 pacientes con melanomas a los que se les practicó biopsia del ganglio centinela. 36 de estos pacientes se les practicó disección axilar identificando el ganglio centinela en el 92% de los casos, con el uso exclusivo de azul de isosulfan, hasta la combinación con radioisótopos para su localización. Para nosotros la posibilidad de lograr el entrenamiento adecuado con el uso exclusivo del azul de metileno, nos abre una importante alternativa de trabajo, que beneficia a nuestros pacientes por los momentos en cuanto al aumento de la sensibilidad del estudio histológico, mostrándonos axilas cuyo único ganglio positivo fue el centinela, así como abriéndonos líneas de trabajo que a la luz de los resultados actuales, pudieron establecer un complemento importante al incorporar el radiofármaco en la búsqueda con el éxito del ganglio centinela.

Albertini⁽²³⁾ (1996), evaluando 62 pacientes con diagnóstico de carcinoma invasor de la mama. Utilizó para localizar el ganglio centinela una técnica combinada de azul vital con sulfuro coloidal lavado con tecnecio. El ganglio centinela fue identificado en el 92% de los casos, 32% presentó metástasis axilares, de ellos

todos presentaron ganglio centinela +. No hubo skip metástasis, **en 67% de los casos fue el ganglio centinela, el único ganglio positivo. Concluyen: El procedimiento permite al patólogo afinar el estudio histológico con mayor dedicación a uno o dos ganglios, aplicar técnicas especiales como PCR (reacción de cadena de polimerasa), lo que potencialmente aumenta el número de disecciones axilares positivas y la exactitud en la clasificación por estadios.**

Joseph⁽²⁴⁾ (1997), trató 174 pacientes que fueron sometidos a disección axilar. Con la intención de identificar el ganglio centinela intraoperatorio, se marcaron con azul vital y sulfuro coloidal radiomarcado. La identificación del ganglio centinela se logró en el 92% de los casos, atribuyéndole la falla de los catorce casos a que en nueve de ellos, el tumor se localizaba en cuadrantes internos con drenaje hacia la mamaria interna y los otros cinco a errores técnicos. En la misma línea de trabajo Cox y colaboradores⁽²⁵⁾ (1998), estudiando prospectivamente una importante serie de 466 pacientes con cáncer de mama, **identificaron el ganglio centinela en el 94,4% de los casos. Demostró que la utilización del colorante más el sulfuro coloidal marcado con Tecnecio 99m, resultó más efectiva para la identificación del ganglio centinela. El número de casos con ganglio centinela positivo aumentó significativamente con relación al tamaño del tumor, en forma directamente proporcional. El total de ganglios centinela positivos para metástasis fue de 23,8%.**

Utilizando técnicas combinadas también. Barnwell y colaboradores⁽²⁶⁾ (1998), obtuvieron resultados comparables. **Localizaron el ganglio centinela en el 90% de los pacientes, su concordancia en valor predictivo con la disección axilar fue de 100%. Sólo el 25% al 35% de los pacientes con disecciones axilares de los niveles I y II tienen ganglios positivos. En el estudio realizado por Winchester⁽²⁷⁾ (1999) de los pacientes con ganglios centinelas**

positivos, el 66% de los casos, el ganglio centinela fue el único ganglio positivo y el resto de la disección de los niveles I y II fue negativa.

En Venezuela hay diferentes grupos interesados en desarrollar esta técnica, lo que nos permitirá analizar nuestra propia experiencia y lograr resultados similares a los publicados en estas series. Recientemente Hernández y colaboradores⁽²⁸⁾ presentaron su experiencia con 40 casos de cáncer de mama con estudio del ganglio centinela, utilizando azul de isosulfan localizaron el ganglio centinela en 28 casos y combinando la técnica con el radiofármaco, han realizado 10 nuevos casos con 100% de éxito en la localización del ganglio centinela. Otra serie presentada por el Doctor Serra⁽²⁹⁾, muestra su experiencia en localizar el ganglio centinela y recomienda utilizar Azul de isosulfan y sulfuro coloidal marcado con tecnecio 99.

Actualmente la localización del ganglio centinela se hace en la mayoría de los centros combinando las dos técnicas, de coloración más radioisótopos. Algunos autores, además, han propuesto algunas orientaciones anatómicas. En una serie de 700 pacientes realizada por Bass y col.⁽³⁰⁾ (1999) identificaron el ganglio centinela en 95% de los casos. Se propone en este trabajo una orientación anatómica para su localización. Se trazan líneas que marcan los bordes laterales de los músculos pectoral mayor y dorsal ancho, se marca una tercera línea en sentido anteroposterior, tangencial a la línea del vello axilar. Por último una línea axial desde el centro de la axila pasando por el centro de la línea del vello axilar. Estas líneas delimitan un círculo de 5cms. donde se encontró el 94% de los ganglios centinelas de este estudio. Un total de 1.348 ganglios centinela fueron removidos, de los cuales 238 (17,7%) fueron positivos para metástasis en 176 de 665 pacientes (26,5%). Solo 1 falso negativo (0,83%).

En función de morbilidad, la cirugía del cáncer de mama ha evolucionado desde procedimientos agresivos como la cirugía radical de

Halsted, hacia los éxitos de la cirugía preservadora de Veronesi. Desde la disección axilar de tres niveles a la disección hasta el nivel II de la axila. Cuando la disección axilar se limita a los niveles I y II, la incidencia de linfedema crónico es de 2,7% a 9,4%. Bland⁽¹⁷⁾ (1999). Reportando complicaciones similares, Reintgen⁽²¹⁾ (1997) planteó que esta técnica pudiera evitar la morbilidad asociada a la disección axilar como: 40% linfedema agudo, 5% linfedema crónico, 40% parestesias, 10% seromas post operatorios.

Sin embargo la disección del ganglio centinela ofrece beneficios adicionales tan importantes como el aumento de la sensibilidad del estudio histopatológico en detectar metástasis axilares. Ya que el análisis exhaustivo de un solo ganglio, inclusive con técnicas especiales, nos permitirá obtener mayor cantidad de axilas positivas, esto se traduciría en tratar a estas pacientes con mayor precisión de acuerdo a su resultado. Quizas es una de las mayores virtudes de este nuevo procedimiento. De esta manera lo publica Giuliano⁽³¹⁾ (1995) y el planteamiento de su trabajo es fundamental en resaltar la importancia de la identificación del ganglio centinela, para aumentar la eficacia del análisis histopatológico de la axila, utilizando múltiples cortes e inmuno histoquímica.

Existen todavía innumerables respuestas que conseguir en el camino de aplicación del ganglio centinela como método de rutina, probablemente en relación con la disminución de los falsos negativos, la importancia de las micro-metástasis, la optimización del estudio histopatológico, la utilidad pronóstica y terapéutica de la disección axilar, así como la determinación de la técnica ideal para la realización de protocolos a largo plazo, que nos permitan obtener resultados confiables para establecer pautas seguras para nuestros pacientes.

Las posiciones confrontadas en éste análisis muestran la dirección progresista de este nuevo método, que pretende revolucionar desde el

punto de vista conceptual y práctico el tratamiento del cáncer de mama, abriendo además inmensas posibilidades de aplicación en el tratamiento de otras neoplasias, utilizando los mismos conceptos.

En conclusión la utilización del azul de metileno en la identificación operatoria del ganglio centinela, resultó ser un método eficaz, económico y sin complicaciones. Logramos establecer una herramienta de trabajo que nos permitió adquirir el entrenamiento adecuado para identificar el ganglio centinela en la disección axilar oncológica.

Es de hacer notar que en este estudio se incluyeron todos los casos que requirieron disección axilar, como pacientes con tumores localmente avanzados que recibieron quimioterapia neoadyuvante, sin limitarnos a los casos precoces T1a que representan en la experiencia universal el grupo ideal en los cuales la disección axilar se consideraría opcional de acuerdo al resultado del ganglio centinela. Ya que el objeto de nuestro estudio fue fundamentalmente estudiar la factibilidad de una técnica nueva, con un colorante económico y disponible en nuestro medio, que a la vez proporcionara una herramienta de trabajo y de entrenamiento en esta línea de investigación.

Al comparar los resultados del estudio del ganglio centinela con el de la disección axilar, pudimos apreciar: 17 pacientes ganglios positivos, el 29,4% estuvo representado por 5 casos en los cuales el único ganglio positivo fue el ganglio centinela. Lo que plantea la importancia del análisis histopatológico especial que se le practica a este ganglio, aumentando la sensibilidad del estudio y de esta manera ofreciendo una información pronóstica más real. De la misma manera se refleja en los datos sobre el total de ganglios examinados: 460 ganglios examinados, de los cuales 80 fueron positivos y de éstos, el 90% resultó positivo cuando el centinela era positivo y sólo el 10% resultó positivo con el centinela negativo. El valor predictivo

vo negativo de nuestra serie nos permite decir con un 95% de seguridad que cuando el ganglio centinela es negativo, en el 86,4% de los casos los ganglios axilares son negativos. Con estos resultados favorables en cuanto a su valor predictivo, el beneficio histológico de estudiar el ganglio único positivo de una disección axilar y tomando en cuenta las condiciones de la muestra en cuanto a tamaño tumoral y estadio de la enfermedad que pudieran considerarse como adversas, podemos recomendar su utilización o bien como herramienta de entrenamiento económica y segura, como alternativa a la imposibilidad de tener acceso a otros colorantes y radiofármacos, así como acompañado al uso de radiotrazador en pacientes seleccionados.

En el análisis de nuestra serie la ubicación del tumor representó un importante y novedoso factor, ya que existe una diferencia estadísti-

camente significativa de la concordancia entre el ganglio centinela y la axila, de los tumores localizados en los cuadrantes externos con respecto a los de los cuadrantes internos.

No encontramos relación entre el tamaño del tumor y la posibilidad de localizar al ganglio centinela.

Con este estudio prospectivo, realizado en el Hospital Universitario de Caracas, establecimos nuestras bases teóricas y prácticas para avanzar en este campo, hacia el logro de posibilidades diagnósticas y terapéuticas de avanzada para nuestros pacientes del nuevo milenio. Establecimos la posibilidad de contar con los beneficios de un método nuevo con las herramientas disponibles para todos en nuestro medio.

BIBLIOGRAFIA

1. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-66.
2. Morton D, Wen D, Wong J, Economou J, Cagle L, Storm k. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127:392-9.
3. Giuliano A, Kirgan D, Guenther M, Morton D: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Annual of Surgery*. 1994 Sept; 220(3): 391-401.
4. Ball A, Waters R, Fish S, Thomas J. Radical axillary dissection in the staging and treatment of breast cancer. *Ann Royal Coll Surg* 1992; 74:126-9.
5. 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: 765-72.
6. Kjaergaard J., Blichert-Toft M, Andersen J, et al. Probability of false negative nodal staging in conjunction with partial axillary dissection in breast cancer. *Br J Surg* 1985; 72:365-7.
7. Hoon DSB, Doi F, Giuliano AE, et al: The detection of breast carcinoma micrometástasis in axillary lymph nodes by means of reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer* 1995; 76: 533-5.
8. Miner TJ; Shriver CD; Jaques DP; Maniscalco-Theberge ME; Krag DN. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998 Jun; 5(4): 315-21.
9. Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M, Prisco G, Calza P, Luini A et al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med (Italy)* 1998 Mar; 42(1): 49-53.
10. Gelman CR, RumcK BH y Hess AJ (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, INC., Englewood, Colorado, 1997.
11. Giuliano A; Barth AM; Spivack B, Beitsch P, Evans S: Incidence and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1996 Sep; 183(3): 185-9.
12. Recht A, Pierce SM, Abner A, et al. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma. *J*

- diotherapy for early stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 988-96.
13. Moore MP, Kinne DW. Axillary lymphadenectomy: a diagnostic and therapeutic procedure. *J Surg Oncol* 1997; 66(1): 2-6.
 14. Bland K, Scott-Conner C, Herman Menck H and Winchester DP. Axillary Dissection in Breast Conserving Surgery for Stage I and II Breast Cancer: A National Cancer Data Base Study of Patterns of Omission and Implications for Survival. *J Am Coll Surg* 1999;188: 586-96.
 15. White RE, Vezeridis MP, Knostadoulakis M, Cole B, Wanebo H, Bland KI. Therapeutic options and results for the management of minimally invasive carcinoma of the breast: Influence of axillary dissection for treatment of T1a and T1b lesions. *J Am Coll Surg* 1996 Dec; 183 (6): 575-82.
 16. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *New Engl J Med* 1985;312:665-73.
 17. Harris JR, Osteen RT. Patients with early breast cancer benefit from effective axillary treatment. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5:17-21.
 18. Boova R, Bonanni R, Rosato F. Patterns of axillary nodal involvement in breast cancer: predictability of level one dissection. *Ann Surg* 1982;196:642-4.
 19. Davies G, Millis R, Hayward J. Assessment of axillary lymph node status. *Ann of surg* 1980; 192:148-51.
 20. Morton DL and Ollila DW. Critical review of the sentinel node hypothesis. *Surgery* 1999 Nov; 126 (5):815-9.
 21. Reintgen Douglas: What is the rol and impact of the sentinel node sampling technique in breast cancer staging? *Journal of the Moffitt Cancer Center* 1997 4(3 suppl):5-8.
 22. Karakousis CP; Velez Af; Spellman JE, Scarozza J. The technique of sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 1996 Jun; 22(3):271-5.
 23. Albertini J, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996 Dec; 276(22):1818-22.
 24. Joseph E, Cox CE, Clark R, Ku NN, Lyman G, Cantor A, Minton S, Balducci L, Horton J, Deconti R, Dinwoodie W, Reingten DS: Radioguided surgery for the ultrastaging of breast cancer patients. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:A466.
 25. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998 May; 227 (5) 645-51.
 26. Barnwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D, Gibbs JF, Lamonica D, Carson W et al. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* Mar 1998 Mar 5 (2):126-30.
 27. Winchester, D. Sener, S, Winchester, DP, Perlman R, Goldschmidt R, Motykie G, et al. Sentinel Lymphadenectomy for breast cancer: Experience with 180 consecutive patients: Efficacy of Filtered Technetium 99m Sulphur Colloid with overnight migration time. *J Am Coll Surg* 1999;188:597-603.
 28. Hernández G, Paredes R, Marín E y Manzo A. Experiencia de 40 casos de cáncer de mama con estudio del ganglio centinela. VI Congreso Venezolano de Mastología, Octubre 1999. Venezuela.
 29. Serra, E. Cáncer de mama. Ganglio centinela. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59(4):263-27
 30. Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999;189:183-194
 31. Giuliano A, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995 Sep; 222(3): 394-401.