

CONTENIDO

AÑO 2002

NÚMERO EXTRAORDINARIO

RELATO OFICIAL

VALOR DEL MAPEO LINFÁTICO EN LA CIRUGÍA ONCOLÓGICA

JORGE E. FALCO MAAC FACS

Docente Adscripto de Cirugía

Médico de Planta - División Cirugía Oncológica

Hospital de Clínicas "José de San Martín"

NORBERTO A. MEZZADRI MAAC FACS

Docente Adscripto de Cirugía

Jefe del Servicio de Cirugía

Hospital Alemán

DR. MANUEL R. MONTESINOS MAAC FACS

Docente Autorizado de Cirugía

Médico de Planta - División Cirugía Oncológica

Hospital de Clínicas "José de San Martín"

Índice

Prólogo	53
Introducción	55
CAPÍTULO I: Sistema linfático.	57
1. Anatomía	57
2. Fisiología	58
3. Biología de la metástasis	58
4. Selectividad del proceso metastático	59
CAPÍTULO II: Ganglio centinela.	61
1. ¿A qué se denomina ganglio centinela y qué es el mapeo linfático?	61
2. ¿Cuáles son los materiales que se usan en el mapeo linfático?	62
3. ¿Cuál es el papel de la Medicina Nuclear en el mapeo linfático?	64
4. ¿Cómo se define el ganglio centinela?	66
5. ¿Cuáles son los riesgos radiogénicos a que expone el mapeo linfático (ML)?	67
6. ¿Qué inconvenientes tienen las técnicas anátomo patológicas convencionales?	67
7. Valores estadísticos	69
CAPÍTULO III: Melanoma	72
1. Introducción	72
2. Mapeo linfático en melanoma	75
3. Linfocentellografía preoperatoria	78
4. Mapeo linfático intraoperatorio	82
5. Anatomía patológica	85
6. Resultados	89
7. Protocolos multicéntricos en marcha	101
8. Control de calidad	102
9. Utilidad del mapeo linfático	103
CAPÍTULO IV: Cáncer de mama	109
1. Introducción	109
2. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela	112
3. Anatomía patológica del ganglio centinela	118
4. Experiencia publicada	121
5. Acreditación en biopsia del ganglio centinela en mama	132
CAPÍTULO V: Cáncer colorrectal	141
1. ¿Cuál es el fundamento del mapeo linfático en cáncer colorrectal?	141
2. ¿En qué pacientes estaría indicado?	142
3. ¿Cómo se realiza el mapeo linfático en cáncer colorrectal.	142
3.1. Técnica "in vivo"	142
Técnica "ex vivo"	143
3.2. Técnica de estudio anatomopatológica	143

4. Experiencia publicada	143
5. Experiencia de los autores	145
6. ¿Qué ventajas brinda el mapeo linfático en cáncer colorrectal?	145
7. Conclusiones	147
CAPÍTULO VI: Otros tumores gastrointestinales.	149
I. Estómago	149
1. ¿Cuál es el fundamento del mapeo linfático en cáncer gástrico?	149
2. ¿En qué pacientes estaría indicado?	149
3. ¿Cómo se realiza el mapeo linfático en cáncer gástrico?	150
3.1. Linfocentellografía preoperatoria	150
3.2. Mapeo linfático intraoperatorio	151
3.3. Estudio anátomo patológico	151
4. Experiencia publicada	151
II. Otras localizaciones	153
III. Conclusiones	153
CAPÍTULO VII: Misceláneas.	155
I. Tumores del tracto aerodigestivo superior (TADS)	155
1. ¿Cuál es el valor del estado ganglionar en los tumores del TADS y el mejor método para el diagnóstico de metástasis ganglionares subclínicas?	155
2. ¿En qué pacientes está indicado?	156
3. ¿Cómo se realiza el mapeo linfático?	156
4. Experiencia publicada	157
5. Nuestra experiencia	158
6. Conclusiones	158
II. Tiroides	159
1. ¿Qué significado tienen las metástasis ganglionares en cáncer diferenciado de tiroides (CDT)?	159
2. ¿Cuál es el mejor método para el diagnóstico de metástasis ganglionares?	160
3. Drenaje linfático tiroideo	160
4. ¿En qué pacientes podría realizarse?	161
5. ¿Cómo se realiza el mapeo linfático en el cáncer diferenciado de tiroides?	161
6. Experiencia publicada	161
7. Conclusiones	162
III. Tumores cutáneos "no melanoma"	163
1. Carcinoma de células escamosas	163
2. Carcinoma de células de Merkel (CCM)	164
3. Conclusión	164
CAPÍTULO VIII: Conclusiones.	166
ÍNDICE DE LOS CONGRESOS ARGENTINOS DE CIRUGÍA	169
Temas	169
Relatores	177

PRÓLOGO

Consideramos oportuno que los miembros de la Asociación Argentina de Cirugía en su Asamblea Anual de 2000 hayan elegido el tema "Valor del mapeo linfático en la cirugía oncológica" para uno de los Relatos Oficiales del corriente año. La bibliografía extranjera ha reflejado la importancia del tema con infinidad de citas. En nuestro medio las comunicaciones son todavía escasas por la incipiente difusión del procedimiento.

Es un gran compromiso y satisfacción que la Comisión Directiva de esta Asociación haya depositado en nosotros la responsabilidad de llevar adelante este Relato, por lo cual le estamos profundamente agradecidos. Entendemos esta designación como un reconocimiento al grupo de trabajo al cual pertenecemos.

Es habitual en estas circunstancias recordar y agradecer a aquellos que directa o indirectamente posibilitaron el objetivo final. En primer lugar tres cirujanos que marcaron desde el inicio nuestro camino: Manuel R. Montesinos, Aldo Falco y Aristides B. Mezzadri, nuestros padres; en segundo lugar al Dr. H Pablo Curutchet, destacado ciru-

jano de alto espíritu docente que con visión de futuro nos estimuló al desarrollo del tema en los inicios del año 1993; en tercer lugar a los integrantes de la División de Cirugía Oncológica del Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires, y del Servicio de Cirugía General del Hospital Alemán de Buenos Aires y en especial a sus Residentes; al Dr. Boris Elsner, Jefe de Patología del Hospital de Clínicas, bajo cuya supervisión se realizaron la gran mayoría de los estudios diagnósticos de nuestra casuística, por su tarea en la preparación y revisión de los tópicos concernientes a anatomía patológica; al Dr. Francisco Celeste Jefe de Patología del Hospital Alemán, al Dr. Raúl Cabrejas, por su compromiso en el desarrollo del procedimiento y asesoramiento en los temas relacionados con Medicina Nuclear; a los Dres. Nicolas Rothholdtz y Rudolf Buxhoeveden por su colaboración en la preparación de los capítulos referidos a cáncer de colon y estómago, al Dr. Eduardo B. Arribalzaga por su ardua tarea en la edición del texto y a todos aquellos que nos brindaron su estímulo y comprensión.

INTRODUCCIÓN

"Diseases that harm call for treatment that harm less".

Sir William Osler

El enfoque terapéutico de una determinada patología oncológica depende del modelo conceptual con el cual creemos comprender el mecanismo íntimo de evolución de la enfermedad. Dicho nivel de comprensión estará influido por: 1) las circunstancias clínicas de los paciente y 2) los conocimientos e ideas dominantes de la época.

Entre fines del siglo XIX y comienzos del XX, fueron descritas distintas operaciones para el tratamiento del cáncer, las cuales por su pretensión de erradicar las neoplasias desde su raíz fueron llamadas "radicales".

Los cirujanos se enfrentaban a pacientes con tumores, diagnosticados en una etapa avanzada de la enfermedad. Entendían que el cáncer era una enfermedad que se originaba en un órgano, con un patrón de diseminación ordenado hacia los distintos niveles ganglionares que se suponía actuaban como filtro o barrera y retenía las células tumorales antecediendo a la diseminación hematológica. Pasado un tiempo, y si no se tomaban las conductas terapéuticas adecuadas, estas barreras eran vencidas y la enfermedad se extendía por todo el organismo.

Esta concepción de los tumores sólidos fue denominada *halstediana*, en honor a uno de sus defensores, William Halsted, y prevaleció durante muchos años en el espíritu de los cirujanos oncológicos. El objetivo del tratamiento era erradicar la enfermedad antes de su diseminación sistémica.

Surgió así la mastectomía radical, descrita por Halsted en 1894, la histerectomía radical por Wertheim en 1898 el vaciamiento radical de cuello por Crile en 1906 y la amputación abdominoperineal del recto por Miles en 1908.

Con los años fue evidente que estos tratamientos, si bien exitosos en el control loco-regional de la enfermedad, ocasionaban importantes secuelas funcionales y no conseguían mejorar la supervivencia global.

Surgió entonces otra concepción del cáncer que cambió el paradigma halstediano: **el cáncer era una enfermedad sistémica desde su inicio, con posibilidad de diseminación desde la etapa subclínica. La evolución dependía de la relación tumor-huésped, variable en cada caso, representando las metástasis en los ganglios regionales un indicador de esta relación, y no necesariamente uno de los ordenados pasos de la diseminación.** Sobre la base de este concepto era improbable que variaciones del tratamiento locoregional afectaran la evolución.

Este paradigma fue llamado *fisheriano*, por haberse desarrollado principalmente a partir de diferentes estudios liderados por Bernard Fisher.

Como natural consecuencia de esta interpretación disminuyó la magnitud de la extirpación locoregional y comenzó el uso de tratamientos adyuvantes a fin de tratar las micro metástasis sistémicas no demostradas pero probablemente presentes.

La realidad clínica de la población también había cambiado. Debido a campañas de detección precoz, a la creciente educación de la comunidad en temas médicos y a los avances tecnológicos, los tumores eran diagnosticados en etapas tempranas y muchas veces subclínicas.

Distintos tumores fueron objeto de un progresivo y justificado minimalismo quirúrgico. Actualmente el carcinoma diferenciado de tiroides en pacientes de bajo riesgo puede ser tratado con hemitiroidectomía o tiroidectomía subtotal; el cáncer gástrico temprano puede no requerir una gastrectomía; el carcinoma de la mama se trata con cirugía conservadora y el melanoma es resecado con márgenes menores a los tradicionalmente establecidos.

En lo referente al tratamiento de los ganglios linfáticos regionales ha habido una reformulación en el papel de la linfadenectomía. En los últimos años

las indicaciones de los vaciamientos electivos acompañando la resección del tumor primario han estado cuestionados, siendo evidente el fracaso en curar aquellos enfermos que presentaban metástasis ocultas sistémicas.

Sin embargo, el estado de los ganglios linfáticos regionales en pacientes con tumores sólidos es uno de los factores pronóstico más relevantes.

Surge entonces el dilema entre la necesidad de conocer el estado ganglionar en pacientes con baja frecuencia de metástasis y la morbilidad ocasionada por los vaciamientos innecesarios en enfermos con ganglios negativos.

En este contexto el desarrollo del concepto del **mapeo linfático (ML) y biopsia de ganglio centinela (GC) o linfadenectomía selectiva (LS)** ha representado un gran avance en la estadificación de tumores sólidos con patrón de diseminación ganglionar.

Lo interesante de este enfoque es que retoma de la teoría halstediana, la diseminación ordenada a través de los linfáticos, aunque sin perder la relevancia de la enfermedad sistémica en cuanto a los tratamientos adyuvantes.

Esto llevaría a un nuevo paradigma llamado modelo del **espectro**. Según esta concepción **en muchos casos las metástasis ganglionares preceden a las sistémicas y representan la relación entre el tumor y el huésped**. Si bien la diseminación hematógena es de gran importancia para la aparición de metástasis, no en todos los enfermos

el cáncer es una enfermedad sistémica en el momento de su diagnóstico, y muchos son curables con un adecuado tratamiento locorregional.

El movimiento pendular de las teorías médicas es lo que permite, mediante sucesivas aproximaciones, acercarnos a un conocimiento más exacto de la realidad biológica.

Por lo tanto, es imprescindible que los cirujanos estén compenetrados en estos enfoques y teorías, a fin de comprender la racionalidad de las conductas, para poder adaptarlas con éxito a las diferentes circunstancias, y también para estar listos a abandonarlas cuando otro nuevo paradigma aparezca, sustentado en firmes bases clínicas y experimentales.

El objetivo del presente Relato es: presentar los fundamentos fisiopatológicos, los aspectos técnicos, las indicaciones y los resultados del mapeo linfático y la biopsia del ganglio centinela, con base a una revisión de la bibliografía y a nuestra experiencia, desarrollada inicialmente en melanoma y trasladada luego a mama, colon y otros tumores.

A pesar de la intención de abarcar la mayor cantidad de tópicos, existen inevitables limitaciones propias de una técnica novedosa aún en etapa de desarrollo y validación.

CAPÍTULO I

SISTEMA LINFÁTICO

1. Anatomía
2. Fisiología
3. Biología de las metástasis
4. Selectividad del proceso metastático

1. Anatomía

El **sistema linfático** es un componente especializado del sistema circulatorio, constituido por:

- a) **Red capilar** que colecciona la linfa de los distintos órganos y tejidos.
- b) **Sistema de colectores** (vasos colectores, troncos linfáticos y vasos terminales).
- c) **Tejido linfoideo** (difuso, ganglios linfáticos, tejido amigdalino, timo y bazo).

- 1) **Capilares linfáticos:** (Fig. 1) son la unidad más pequeñas del sistema. Se originan en una red sacular compuesta por una sola capa celular endotelial alojada en el tejido conectivo en contacto con los líquidos intercelulares. Tienen pequeñas soluciones de continuidad entre las células, de un tamaño entre 10 nm cuando están cerrados, a 500 nm cuando están abiertos, que los hacen semipermeables a partículas de diferente tamaño.
- 2) **Vasos colectores:** de mayor diámetro que los capilares (2-3 mm.), tienen numerosas válvulas escalonadas cada 2-3 mm. Los de mayor tama-

ño corren junto a las venas y drenan predominantemente en los ganglios linfáticos. Ludwig⁷ describió 5 formas diferentes de relación entre los canalículos colectores y los ganglios linfáticos (Fig. 2).

Los vasos eferentes se unen entre sí formando **troncos linfáticos mayores** que drenan en los **conductos colectores**: el conducto torácico y la gran vena linfática.

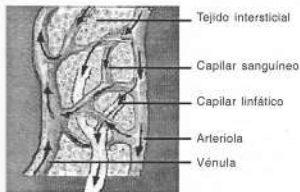


FIGURA 1

Relación entre la red capilar linfática y sanguínea

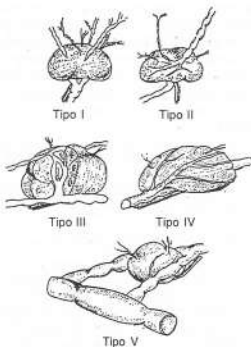


FIGURA 2

Tipos de aferencia y eferencia entre los canalículos y los ganglios linfáticos. Tipo I y II: el ganglio linfático recibe linfa a través de uno o más vasos aferentes, la filtra y vuelve en el vaso eferente. Tipo III, IV y V: los vasos linfáticos pasan a través del ganglio o sobre su superficie sin filtrar la linfa, permitiendo el pasaje de células y/o antígenos extraños directamente a ganglios distales o a la circulación sanguínea. (Modificados de Ludwig J.)

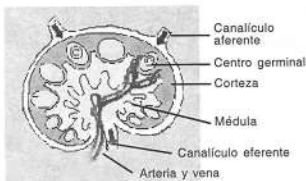


FIGURA 3

Esquema de la estructura de un ganglio linfático

- 3) **Ganglios linfáticos** (Fig. 3): son estructuras de forma arrionada, de tamaño variable entre unos pocos milímetros y 1-2 cm en condiciones normales, interpuestos en el curso de los canaliculos linfáticos. Los vasos aferentes entran en el lado convexo y los eferentes salen por el lado cóncavo o hilio, lugar por donde entra la vena y arteria del ganglio. Están rodeados de una cápsula de tejido fibroso. Por debajo de la misma está el seno marginal donde drenan los vasos aferentes. Al corte presentan dos sectores: uno externo, la corteza, de color más claro, incompleta a nivel del hilio y uno interno más oscuro, la médula.

2. Fisiología

Las funciones principales del sistema linfático son:

- Mantener el balance de líquidos del intersticio devolviéndolo a la circulación general**
- Intervenir en la respuesta inmune.**

El líquido excedente de los intercambios a nivel intersticial, ingresa a los capilares linfáticos por gradientes de presión osmótica y por la fluctuación de las presiones intraluminales. Células normales, que emigran del torrente sanguíneo por diapédesis, bacterias, organismos virales, proteínas que se encuentran en el intersticio, pueden entrar a los linfáticos uniéndose a moléculas de adhesión o por quimiotaxis.

El movimiento de la linfa en los conductos se debe a la acción compresiva extrínseca de los músculos, la acción pulsátil de las venas que los acompañan, el peristaltismo intestinal, la gravedad, en

los conductos mayores a la presión negativa pulmonar en la inspiración y en algunos tejidos a la contracción propia de los canaliculos linfáticos. Este movimiento intrínseco es regulado por un marcapasos llamado linfangión sensible a estímulos humorales (serotonina, histamina, bradiquinina, acetilcolina, epinefrina, norepinefrina). La compresión externa continua disminuye el flujo linfático y la presión intermitente lo aumenta⁶. La circulación es unidireccional por la presencia de válvulas, cuyo número aumenta en relación directa a su proximidad a la circulación general. La circulación linfática y sanguínea en el ganglio linfático se aprecia en fig.4.

Existen conexiones directas entre los conductos linfáticos y el sistema venoso antes de formarse los conductos mayores, sobrepasando las estaciones ganglionares. El "by pass" de los canaliculos a los ganglios y las uniones linfático-venosas explican ciertos patrones de diseminación tumoral como el salto de ganglios, o la aparición de metástasis hematógenas sin compromiso ganglionar en tumores con patrones de diseminación linfática.

3. Biología de las metástasis

Las neoplasias primarias en sus inicios están constituidas por numerosas subpoblaciones celulares con diferentes características genéticas, bioquímicas e inmunológicas que condicionan su comportamiento biológico y que parecen repetirse en las metástasis.

La formación de metástasis es un proceso secuencial y continuo, que comienza con el crecimiento del tumor primario y aumenta con el tiempo y la carga tumoral.

Básicamente⁹ el proceso de desarrollo de metástasis puede explicarse con los siguientes pasos:

- Oncogénesis.** Luego de la transformación neoplásica, las células tumorales siguen un proceso de proliferación, acompañado de cambios genéticos con distintos grados de potencial metastático. En esta etapa inicial (hasta un tamaño de 0.2 cm) hay ausencia de irrigación sanguínea, siendo la nutrición de las células tumorales por difusión pasiva¹⁰. Estos focos tumorales pueden permanecer en forma latente durante variables períodos en los cuales los procesos citoquinéticos y de apoptosis se encuentran en equilibrio no habiendo variaciones de tamaño. Este equilibrio persiste hasta que son detectadas y erradicadas por el sistema

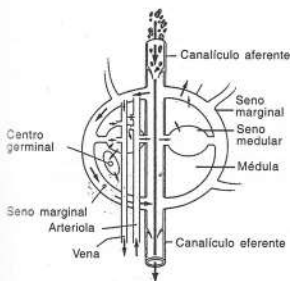


FIGURA 4

Circulación linfática y sanguínea en el ganglio. La linfa entra directamente en el seno marginal pudiendo fluir a través de los senos medulares a los centros germinativos, o directamente a éstos desde la vena ganglionar, o pasar directamente a los vasos eferentes desde el seno marginal. (Modificado de Weiss L)

inmunitario, o adquieren nutrición vascular (cambio angiogénico) que les permite crecer. En esta fase se encuentran las micrometástasis (acúmulos celulares menores a los 2 mm), a las cuales nos hemos de referir reiteradamente a lo largo de este Relato.

- 3) **Cambio angiogénico**⁶. La hipoxia subsecuente al crecimiento del tumor provoca la iniciación de un proceso de neovascularización. Este cambio depende de la secreción de factores angiogénicos y la supresión de inhibidores angiogénicos y representa un proceso activo que requiere la degradación de la matriz extracelular y proliferación endotelial. Entre los factores que estimulan el cambio angiogénico están la hipoxia y mediadores inflamatorios.

Distintas sustancias biológicamente activas participan de la cascada angiogénica: el factor específico de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), etc.

El cambio angiogénico se da tanto en el tumor primario como en el desarrollo de metástasis ganglionares o hematógenas.

- 4) **Fenotipo invasor**. Las alteraciones genéticas en la población tumoral provocan la adquisición del

fenotipo invasor. Los cambios en la adhesión intercelular y en la interacción con la matriz extracelular son los primeros indicios del potencial invasor. La disminución de la adhesividad celular permite el escape de células del tumor primario que pueden penetrar la circulación linfática o sanguínea.

- d) **Ineficiencia del proceso metastático**. Una vez en el sistema circulatorio las células tumorales deberán sobrevivir a una serie de eventos inmunológicos. La presencia de éstas no es sinónimo de metástasis, porque la gran mayoría son destruidas. Numerosas investigaciones confirman estas masivas destrucciones y dan base al concepto de la ineficiencia del proceso metastático⁶. Un gran número de células tumorales inyectadas en la circulación (hasta el 80%) permanece viables y con capacidad de extravasarse durante 3 días. Sin embargo un número muy pequeño de ellas (1/40) crece para formar micrometástasis, y solo 1/100 progresa a macrometástasis.

- e) **Extravasación y crecimiento en lugares distantes**. Luego de sobrevivir en la circulación las células podrán detenerse en la micro circulación por atrapamiento mecánico o por un aumento de la adhesividad celular con las células del endotelio capilar sanguíneo o linfático.

Se produce entonces la extravasación hacia los tejidos. Dicho fenómeno es independiente del potencial metastático y de factores proteolíticos ya que las células pueden proliferar en respuesta a factores de crecimiento o bien permanecer en estado latente.

- f) **Angiogénesis en las metástasis**. El crecimiento de la metástasis también es dependiente de factores angiogénicos que a su vez aumentan su potencial metastático.

Las alteraciones genéticas de las células tumorales, provocan menor adhesión celular, alteración de la matriz intercelular (por efecto proteolítico) y aumento de la motilidad celular, cambios en los cuales está la base del poder invasivo del cáncer.

4. Selectividad del proceso metastático

Investigaciones sobre la biología de las metástasis en humanos y animales han demostrado la interrelación entre las células tumorales y el medio ambiente en el cual se desarrollan. Este medio ambiente puede determinar no solamente qué células habrán de proliferar en el ganglio linfático, hígado, pulmón u otro órga-

no asiento de metástasis, sino también la respuesta inmunitaria al tumor^{11, 12}. Por otra parte las células tumorales producen sustancias inmunosupresoras que favorecen el desarrollo de metástasis.

Dentro de la complejidad del proceso metastático se ha demostrado la naturaleza selectiva de las metástasis a ciertos órganos y con características particulares⁴. Complejos mecanismos moleculares participan en esta selectividad, habiéndose demostrado también la presencia de clones celulares específicos.

Como ejemplo, ciertos carcinomas de colon tienen la capacidad de provocar metástasis hepáticas sin compromiso ganglionar¹. Los sarcomas raramente dan metástasis ganglionares regionales, y si pulmonares. Algunos tumores de la mama presentan micrometástasis en médula ósea sin metástasis ganglionares. Estos ejemplos ilustran sobre la complejidad del proceso tumoral. Las bases moleculares para el desarrollo de metástasis órgano-específicas no son aún bien conocidas. Sí está claro que la interacción entre la célula tumoral y un órgano específico es dependiente de un complejo proceso de oncogénesis. En éste interactúa la capacidad de la célula tumoral para producir sustancias inmunosupresoras y el medio ambiente, determinando qué células tumorales podrán proliferar.

En todo este proceso de desarrollo y diseminación tumoral el rol del sistema linfático (y específicamente de los ganglios linfáticos) no está totalmente esclarecido⁵. Si bien la forma como las células neoplásicas infiltran los linfáticos no se ha podido documentar, es posible que sigan el mismo mecanismo que los leucocitos en los procesos inflamatorios. Estas células tienden a penetrar en el sistema linfático al nivel de los pequeños sáculos iniciales de los capilares linfáticos a través de pequeños poros entre las células endoteliales.

Los ganglios linfáticos permiten a las células pasar o ser retenidas temporalmente o permanentemente. El hecho de que puedan actuar como una barrera temporal en la diseminación del tumor es controversial³. Si estos asentamientos celulares son el origen de nuevas metástasis, o si tienen o no la capacidad de crecer en otros órganos, tampoco está esclarecido. Los estudios actualmente disponibles señalan que estas células posiblemente sean específicas para el ganglio y no para otros

órganos⁵. Con base a estos conceptos se debe suponer que la presencia de metástasis ganglionares es indicativa del potencial metastático del tumor pero no origen de metástasis a distancia. Esta afirmación resalta la importancia del mapeo linfático en cuanto a conocer el estado ganglionar de un territorio en particular.

Ha sido demostrado que el primer ganglio/s en el trayecto principal entre el tumor primario y el grupo ganglionar regional, **ganglio/s centinela**, habitualmente **es el sitio de asiento más probable y a menudo exclusivo de metástasis tempranas**. También ha sido demostrado el funcionamiento patológico del mismo² exteriorizándose en una alteración en la distribución y el fenotipo de los linfocitos y otras células. Estas alteraciones en la estructura y función de los ganglios está probablemente mediada por sustancias liberadas por el tumor, y serían responsables del desarrollo de metástasis.

Bibliografía

1. Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr, et al: *Surgical Margin in hepatic resection for colorectal metastasis: A critical and improvable determinant of outcome*, Ann Surg. 1998; 277: 566-571.
2. Cochran AJ: *Melanoma through the lymphatic system*, Surg Clin North Am 2000; 80: 1883.
3. Fisher B, Fisher ER: *Studies concerning the regional lymph node in cancer*, Cancer 1971; 27: 1001.
4. Gendreau KM, Whalen GF: *What can we learn from the phenomenon of preferential lymph node metastasis in carcinoma?* J Surg Oncol. 1999; 70: 199-204.
5. Gervasoni JE, Jr, Taneja C, Chung MA, Cady B: *Biologic and clinical significance of lymphadenectomy* Surg Clin North Am. 2000; 80: 1631-1673.
6. Kell MR, Winter DC, O'Sullivan GC, Sanan F, Redmond HP: *Biological behaviour and clinical implications of micrometastasis*, Br J Surg. 2000; 87: 1629-1639.
7. Ludwig J: *Ueber Kirschlussswege der Lymphbahnen und ihre Beziehungen zur lymphogen Krebsmetastasierung*, Pathologia et Microbiologia. 1962; 25: 329, 1962.
8. Luzzi KJ et al: *Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of micrometastasis*, Am J Pathol. 1998; 153: 885.
9. Stetler-Stevenson WG, Kleiner DE, Jr: *Molecular biology of cancer: Invasion and metastases*. De Vita Cap 8: 123-138. 6ta. Edición 2001. Ed. Lippincott Williams-Wilkins.
10. Weiss L: *The pathobiology of metastasis within the lymphatic system*, Surg Onc Clin North Am 1996; 5: 1531.
11. Whalen GF, Gordon C, Yeshion C, et al: *Influence of a lymph node environment of invasiveness of metastatic tumor cell*, J Am Coll Surg. 1994; 179: 145-150.
12. Zetter BR: *The cellular basis of site specific tumor metastasis*, N Engl J Med. 1990; 322: 605-612.

CAPITULO II

GANGLIO CENTINELA

1. ¿A qué se denomina ganglio centinela y qué es el mapeo linfático?
2. ¿Cuales son los materiales que se usan en el mapeo linfático?
3. ¿Cuál es el papel de la Medicina Nuclear (MN) en el mapeo linfático?
4. ¿Cómo se define el ganglio centinela?
5. ¿Cuáles son los riesgos radiogénicos a que expone el mapeo linfático (ML)?
6. ¿Qué inconvenientes tienen las técnicas anátomo patológicas convencionales?
7. Valores estadísticos

1. ¿A qué se denomina ganglio centinela y qué es el mapeo linfático?

El término **ganglio centinela (GC)** aparece por primera vez en 1960 en un trabajo de Gould²³ referido a la posición anatómica constante de un ganglio en el vaciamiento de cuello por cáncer de parótida. Cabanas⁸ en 1977 en un estudio anatómico sobre pacientes con carcinoma de pene demostró que el drenaje linfático del tumor se realiza preferentemente a un ganglio de ubicación anatómica constante al que denominó "ganglio centinela", ubicado en posición medial y superior al cayado de la vena satena interna. Sobre la base de su experiencia en 80 casos clínicos concluyó que **la ausencia de metástasis en dicho ganglio minimiza las posibilidades de enfermedad en el resto del territorio ganglionar** haciendo innecesario la linfadenectomía. Por el contrario **la presencia de metástasis indica la posibilidad de compromiso tumoral en otros ganglios regionales**, debiendo realizarse un vaciamiento ganglionar.

En 1991 Wong y Morton²⁹ publicaron sus investigaciones sobre el desarrollo del concepto del GC en un modelo experimental en gatos, inyectando un territorio cutáneo con un colorante. Estos felinos tienen tres ganglios en la región inguinal que se tienen diferencialmente dependiendo de la zona cutánea de inyección. Demostraron que cada área de la piel drena a un ganglio linfático específico (ganglio centinela) habiendo un límite anatómico entre los distintos sectores.

En este modelo animal así como en humanos **el GC no necesariamente es el más cercano anatómicamente al territorio cutáneo estudiado o al asiento de la lesión.**

Morton, en 1992, publica su primera experiencia clínica en 223 pacientes portadores de melanoma a los cuales se les investigó el GC mediante la inyección de un colorante, el isosulfan blue⁴¹.

Define al ganglio centinela como el primer ganglio del territorio linfático al que drena el tumor primario, el cual tendría mayor probabilidad de albergar metástasis.

Morton, a diferencia de Cabanas, propone que el drenaje linfático puede variar de un paciente a otro por lo cual es necesario su identificación intraoperatoria, la cual no puede estar basada solo en reparos anatómicos. **Concluye que:**

- El **ganglio linfático** específico del sector cutáneo donde asienta el melanoma **puede ser identificado (ganglio centinela).**
- La **presencia o ausencia de metástasis** en dicho ganglio **predice el estado del resto de los ganglios regionales.**

Las dificultades en el hallazgo del GC con colorantes introdujeron nuevos métodos de identificación. Alex, en 1993^{2, 29} primero en forma experimental en gatos y luego en pacientes portadores de melanoma, describe el uso de Tc⁹⁹ coloidal para la identificación del GC. El radiofármaco inyectado alrededor de la lesión, es captado por los canales linfáticos y retenido en el GC, permitiendo su identificación mediante el uso de un detector de partículas radiactivas (cámara gamma y un detector portátil de rayos gamma o gamma-probe).

El uso simultáneo de colorante y radiofármaco permitió mejorar las posibilidades de detección del GC^{1, 32, 42, 50, 56}.

El concepto de GC fue aplicado en otros tumores.

- a) Como alternativa al vaciamiento ganglionar: mama, cavidad oral y tumores cutáneos no-melanoma^{43, 21, 3}.
- b) Como complemento de los vaciamientos para mejorar la estadificación: colon y recto⁴⁹, estómago²⁶, pulmón³⁴, hígado¹⁹, tiroides¹⁷ como será desarrollado en los respectivos capítulos.

El procedimiento de identificación del GC se ha denominado mapeo linfático (ML).

- El GC es el primer ganglio en recibir el drenaje linfático del territorio donde asienta el tumor.
- Es el que tiene mas probabilidades de tener metástasis.
- Permite predecir el estado del resto de los ganglios regionales.
- El ML es el procedimiento de identificación del GC.

2. ¿Cuales son los materiales que se usan en el mapeo linfático?

Se han utilizado en el ML dos tipos de materiales:

- a) Colorantes
- b) Radiofármacos

- a) **Colorantes.** Distintos colorantes vitales fueron investigados para su potencial utilización en el ML: azul de metileno, isosulfan blue, azul patente, fluoresceína y verde de indocianina. El azul de metileno difundía rápidamente en los tejidos periféricos y no era retenido en el ganglio, y el uso de fluoresceína además de teñir los tejidos circundantes requiere de un ambiente oscuro para su visualización, por lo cual ambos fueron abandonados.

El isosulfan blue y el azul patente demostraron ser los más útiles por:

- Tener mínima difusión en los tejidos adyacentes.
- Ser rápidamente captados por los canalículos linfáticos.
- Teñir el GC de azul brillante fácilmente visible.

Los colorantes son eliminados en un 10% por la orina y en un 90% por la bilis, lo cual tñe la orina de azul durante las primeras 24hs. Conviene advertir esto al paciente.

La combinación de colorantes o radiofármacos con lidocaína en la misma jeringa puede producir la precipitación de la droga por lo cual deben inyectarse con jeringas separadas⁵⁵. La técnica de inyección en los diferentes órganos será descripta en los respectivos capítulos.

Su uso no origina complicaciones mayores.

Están descriptas complicaciones alérgicas hasta en un 1.5% de los casos, manifestadas como hipotensión, erupción cutánea y disminución de la saturación de oxígeno³¹. El colorante puede quedar retenido en el sitio de inyección por más de un año. Con el tiempo, si bien el color va perdiendo intensidad, algunos pacientes pueden quedar con un tatuaje permanente si el área de inyección no es extirpada con la resección del primario.

- b) **Radiofármacos (RF).** Son "bicompuestos" que constan de un fármaco que posee una farmacocinética y farmacodinamia que determina su distribución en el organismo y un radioisótopo unido a él, que emite radiación gamma; esta actividad puede ser detectado por distintos dispositivos (gammaprobe, cámara gamma).

La actividad es el número de desintegraciones radiactivas por unidad de tiempo (desintegración por segundo -dps- o desintegración por minuto -dpm-). Se mide en Bequerelios (Bq, mBq) o antiguamente en Curies (Ci, mCi, μ Ci). Un Ci es igual a 3.7×10^{10} dps. Un Bq es igual a 1 dps. Un μ Ci = 37kBq, y 1 mCi = 37 MBq.

El radioisótopo más empleado es el Tecnecio 99 (Tc^{99}), por poseer propiedades físicas óptimas para su utilización en el diagnóstico médico:

- **Baja vida media.** La vida media de 6hs hace que en 30 hs. la actividad sea prácticamente nula.
- **Baja energía (140keV).** Produce un bajo grado de irradiación para el paciente y el personal.
- **Emisión gamma pura.** La mayor penetración de las partículas gamma hace ideal su utilización con fines diagnósticos.

A través de los años, han sido utilizados numerosos radiofármacos. Estos agentes viajan por el sistema linfático de manera similar, pero difieren en su capacidad de ser absorbidos por los vasos linfáticos y de ser retenidos en los ganglios.

El radiofármaco ideal debe:

- Ser captado por los capilares linfáticos y migrar rápidamente a los ganglios.
- No perderse a través de los capilares linfáticos en su migración.
- Tener buena retención en el primer ganglio (centinela), con bajo o nulo escape hacia ganglios subsiguientes (no centinela).
- Exponer a baja dosis de radiación al enfermo.

La gran mayoría de los RF utilizados y clínicamente útiles son coloides unidos al Tc^{99} . Luego de la inyección entran en los canalículos linfáticos a través de los poros intercelulares y por pinocitosis. El comportamiento depende del tamaño de las partículas (Fig. 1) Estas deberán tener un tamaño suficiente como para no penetrar en los capilares sanguíneos (>de 4nm).

Con tamaños entre 5 y 250nm se aproximan a los criterios antedichos. Las partículas de hasta 100-150 nm penetran en los linfáticos, las de mayor tamaño (>200 nm) permanecen largo tiempo en el lu-

gar de la inyección (espacio intersticial) no penetran en los linfáticos y son fagocitadas, resultando en una alta captación en el lugar de la inyección y baja en el territorio linfático. **El tamaño ideal de partícula debe estar en el rango de 50 a 150nm.**

Hay dos tipos de radiofármacos:

- **No particulados** (seroalbumina Tc^{99} y dextrano Tc^{99})⁵¹. Son ideales para evaluar los canalículos linfáticos. Tienen la ventaja de entrar y migrar rápidamente a través de ellos. Su desventaja es que al no ser removidos por el sistema reticuloendotelial progresan en forma precoz a ganglios de segundo orden resultando en la detección de múltiples ganglios cañientes o ganglios de segunda línea.
- **Particulados** (coloidales)⁵¹. Son mejores para evaluar ganglios linfáticos. Son retenidos en el sistema reticulo endotelial donde permanecen por un tiempo prologado. Un porcentaje progresa al siguiente ganglio, dependiendo del número, tamaño de la partícula y capacidad funcional del sistema reticulo endotelial. Cuanto más pequeña es la partícula, mayor es el numero de ganglios detectados.

La mayoría de los radiofármacos utilizados actualmente son de naturaleza coloidal y están unidos a Tc^{99} (Tabla 1). El sulfuro de antimonio coloidal unido a Tc^{99} es el más utilizado en Australia, la albúmina nanocoloidal Tc^{99} en Europa y el sulfuro coloidal Tc^{99} en los EEUU. Ninguno de estos está aprobado por la FDA (Administración de Drogas y Alimentos de EEUU) para su utilización en linfocentellografía.

TABLA 1
Fármacos usados en mapeo linfático

Fármaco	Tamaño de partícula nm	Tamaño promedio de partícula nm
Sulfuro coloidal	50-2000 nm	300 nm
Sulfuro de antimonio coloidal	10-40	10-15 nm
Albúmina nanocoloide	3-80	< 30 (75%)
Albúmina coloidal	50-200	50-80
Dextrano 70.000	5	5
Gelatina de colágeno bovino	100-450	100-200 (90%)

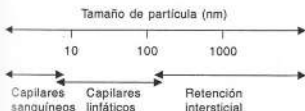


FIGURA 1

Distribución del radiofármaco luego de la inyección intersticial

En nuestro país se utilizan habitualmente **gelatina de colágeno bovino (Linfofast NR)** y **albúmina coloidal Tc⁹⁹**. Existe una gran variación en el flujo de los trazadores entre los pacientes y no hay un tiempo óptimo para obtener imágenes luego de la inyección.

Cada médico debe estar familiarizado con el RF que utiliza para obtener los mejores resultados.

Se están desarrollando radiofármacos que se fijarían en los ganglios mediante receptores específicos. El más estudiado es el ácido manosyl dextran dietilnetriamina penta acético unido a Tc⁹⁹¹⁶. Este compuesto no particulado ofrece la ventaja potencial de un rápido flujo a través de los canalículos y buena fijación ganglionar. Otro compuesto también de reciente desarrollo, experimentado en ratas, que combina las propiedades de los radiofármacos y los colorantes en una sola sustancia es el Phthalocyanina tetrasulfonato unida a Tc⁹⁹¹⁵.

Los materiales disponibles en nuestro medio y empleados por los Relatores para el ML son:

- Colorante: azul patente 3%.
- Radiofármacos:
 - albúmina coloidal Tc⁹⁹
 - gelatina de colágeno bovino unida a Tc⁹⁹ (Linfofast NR)

3. ¿Cuál es el papel de la Medicina Nuclear en el mapeo linfático?

La Medicina Nuclear es una de las tres especialidades que deben estar integradas en el desarrollo del ML (especialistas de medicina nuclear, cirujanos y anatómo-patólogos). Permite la localización del GC en el preoperatorio y colabora en la identificación intraoperatoria por medio de:

- a) **Linfocentellografía preoperatoria (LCP)**
 - b) **Gammprobe (detector portátil de rayos gamma).**
- a) **La linfocentellografía preoperatoria (LCP)** es la imagen registrada por una cámara gamma luego de la inyección intersticial de RF, que capta-

dos por los linfáticos migran a los ganglios (Fig. 2-3). Permite "ver" la distribución del radioisótopo emisor gamma dentro de un paciente (**imagen estática**) así como el pasaje del mismo a través de una zona del cuerpo (**imagen dinámica**) y registrarla en papel fotográfico o placa radiográfica. La correcta interpretación de las imágenes depende de la temprana individualización de los canalículos. La secuencia temporal de captación permite identificar distintos patrones de drenaje y al verdadero GC.

Equipos más sofisticados como el **SPECT** (single photon emission tomography) ofrecen la po-

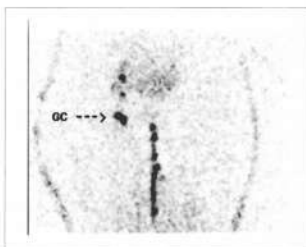


FIGURA 2
Linfocentellografía de miembro inf. con GC inguinal por melanoma.

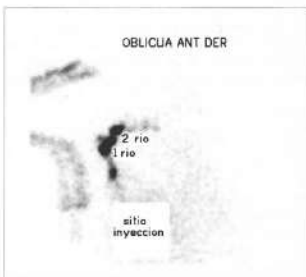


FIGURA 3
Linfocentellografía mamaria por cáncer de mama.

sibilidad de localizar los GC con la resolución característica de la tomografía computada.

La obtención de una LCP de alta calidad depende de:

- Entrada del radiofármaco en el sistema linfático.
- Migración del radiofármaco por el canalículo linfático hasta el GC.
- Retención del radiofármaco en el GC.
- Distinción entre el GC y otros ganglios de segundo orden.
- Efectiva marcación en la piel de la proyección del GC.

La importancia de la LCP radica en que:

- Identifica el o los territorios ganglionares de drenaje.
- Detecta el número de GC y su localización dentro del territorio ganglionar^{18, 22}.
- Identifica ganglios en tránsito (melanoma).
- Localiza drenajes anómalos²⁴.

El gammaprobe (detector portátil de rayos gamma) es un detector manual de partículas radiactivas constituido por una unidad de control o consola y una sonda de detección (Fig. 4), donde se encuentra un cristal de cadmio-cinc o de yoduro de sodio que interactúa con el fotón gamma. Esta interacción produce una señal que se registra en una escala sonora, luminica y numérica (número de cuentas por unidad de tiempo).

Debe reunir las siguientes propiedades:

- **Sensibilidad:** mide la cantidad de cuentas registradas por unidad de tiempo en un área.
- **Resolución espacial:** es la capacidad que tiene un equipo para discernir entre dos fuentes radiactivas puntuales como entidades separadas. Cuanto más pequeña es la distancia que puede ser resuelta entre dos puntos mejor es la resolución espacial del equipo.
- **Resolución temporal:** es la capacidad del equipo para registrar separadamente dos pulsos que se producen en un intervalo de tiempo muy pequeño. Cuanto menor es el tiempo mejor es la resolución temporal del equipo.
- **Resolución de energía:** capacidad de diferenciar distintos rangos de energía en relación con los radioisótopos utilizados.
- **Colimación:** Capta la radiactividad de un sector muy circunscripto de tejido. Limita el área



FIGURA 4
Equipo manual de detección de partículas
(consola y sonda)

de absorción de energía, excluyendo toda radiación que no esté directamente frente al detector. Las cuentas registradas subirán rápidamente al enfrentar el punto de mayor captación y caerán al sobrepasarlo. Es particularmente útil cuando el sitio de inyección está próximo al territorio ganglionar ya que el colimador permite la identificación del GC.

Otro concepto importante es la **regla de la inversa del cuadrado de la distancia**, que establece que al aumentar al doble la distancia de la fuente de emisión al detector, la radiactividad registrada se reduce por cuatro. Debido a que la radiactividad se emite como una esfera, al alejarse el detector hay un menor ángulo de captación resultando una lectura menor.

La importancia del gammaprobe radica en:

- Facilita la identificación del GC, en forma percutánea
- Dirige la disección a los puntos de máxima captación.

La Medicina Nuclear permite:

- Por medio de la linfocentellografía preoperatoria:
 - Identificar el GC dentro del territorio ganglionares.
 - Identificar los GC en tránsito (melanoma).
 - Identificar los drenajes anómalos.
- Por medio del gammaprobe:
 - Facilita la identificación intraoperatoria del GC.
 - Disminuye los tiempos quirúrgicos.

4. ¿Cómo se define el ganglio centinela?

Ha habido distintas acepciones del **concepto del GC** a lo largo del desarrollo del procedimiento.

El GC fue definido por Morton como el:

"primer ganglio que recibe el drenaje del tumor"⁴¹.

Esta definición no toma en cuenta que puede haber más de un GC. Una más adecuada sería:

"cualquier ganglio linfático que reciba directamente el drenaje del tumor"⁵⁵.

Esta definición con base fisiológica es más abarcativa e incluye la posibilidad de múltiples GC, y ganglios en tránsito.

Para su identificación el enunciado de Morton es lo suficientemente claro:

"un canalículo linfático azul llegando a un ganglio teñido de azul".

Sin embargo hay ciertas controversias ya que algunas veces el uso de RF identifica GC no teñidos de azul.

Algunos investigadores lo han definido de diferente forma en base a **aspectos linfocentellográficos y quirúrgicos**⁴⁸.

- 1) Se lo ha definido como el **ganglio más próximo al tumor**⁵². Esta concepción anatómica no toma en cuenta la fisiología del drenaje linfático ya que el GC puede ubicarse en sectores distales al anatómicamente más próximo a la lesión (Fig. 5)
- 2) Basados en las imágenes centellográficas lo han definido como el **primer punto caliente visible**. Si bien este primer punto caliente corresponde a un GC, la definición no toma en cuenta la posibilidad de que haya más de un GC.
- 3) **El ganglio más caliente**. En algunos enfermos luego de extirpado el ganglio más caliente, persiste actividad radiactiva en el territorio ganglionar, dependiente de otros ganglios radiactivos. **La presencia de un punto caliente depende de la radiactividad del ganglio y de la profundidad a la cual se encuentre siendo éste menos caliente cuanto más profundo esté**. A su vez la radiactividad depende de una serie de factores como:
 - a) **Tipo de radiofármaco inyectado**
 - b) **Tamaño del ganglio**
 - c) **Flujo linfático**, que podrá estar disminuido en caso de compromiso metastático, o aumentado con el ejercicio, masaje, medicación, hidratación.

d) Número de canalículos aferentes.

Habiendo dos ganglios secuenciales, el más caliente puede no ser el centinela. Eubus en 176 pacientes, encontró que el ganglio positivo fue el de mayor captación solo en el 60 % de aquellos casos en los que había más de un GC¹⁶. McMasters en un estudio sobre 1184 pacientes encuentra que el 13.1% de los territorios con ganglios positivos hubieran sido estadificados erróneamente si solo se hubiera extirpado el ganglio más caliente³⁵.

- 4) La linfocentellografía dinámica como luego se verá, ha permitido identificar en oportunidades **diferentes canalículos drenando en diferentes ganglios** del primer escalón ganglionar. Cada uno de ellos también debe considerarse centinela (Fig. 6).
- 5) Para identificar intraoperatoriamente otros GC hay que considerar **la relación entre la radiactividad del GC y el fondo u otros ganglios, llamada razón o coeficiente de radioactividad (CR)** (Fig. 7).
El nivel de radiactividad del fondo se aconseja calcularla tomando el promedio de los registros en 3 zonas neutrales alejadas unos 20 cm. del territorio ganglionar y del lugar de inyección⁶. Albertini¹ y Krag²⁹ definen como GC aquel con un **CR** de 3 a 1 con el fondo.
Reintgen²⁴ define al GC con un **CR** "in vivo" igual o mayor de 3 a 1, o "ex vivo" igual o mayor de 10 a 1. En su experiencia el 98% de los GC presentan estas relaciones.
- 6) **Ganglio no teñido con canalículo aferente azul**. Un ganglio no teñido puede ser considerado centinela si tiene un canalículo azul que llega al mismo. Esto sucede en ciertas circunstancias por ejemplo bloqueo tumoral del ganglio (Fig. 8)

De esta forma **la identificación GC dependerá de:**

- a) una **adecuada interacción con Medicina Nuclear**,
- b) de un **equipamiento tecnológico adecuado**,
- c) de una **metodología precisa**,
- d) de un **entrenamiento que haya superado la curva de aprendizaje**.

Es habitual poder identificar el primer GC mediante colorante, luego de haber identificado el canalículo teñido. Los ganglios subsiguientes son



FIGURA 5
El ganglio más próximo al tumor NO necesariamente tiene que ser el GC.

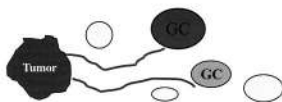


FIGURA 6
Puede haber más de un GC.

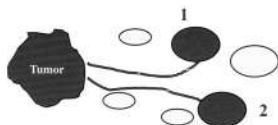


FIGURA 7
GC: Todos los ganglios azules¹ y/o con radioactividad > al 10% del más caliente²

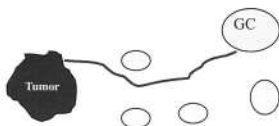


FIGURA 8
Ganglio no teñido con un canalículo azul que llega al mismo es un GC.

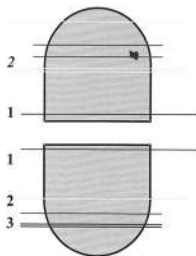


FIGURA 9
Hemisección ganglionar.
1) Cortes estándar, 2) Cortes profundos, 3) Cortes seriados.

más difíciles de hallar. El gammaprobe en esta circunstancia permite orientar la disección, ya sea para identificar ganglios teñidos o no, con una radioactividad de acuerdo a las pautas antedichas.

Se consideran ganglio/s centinela/s:

- Ganglios azules.
- Ganglios no teñidos con un canalículo linfático aferente azul.
- Ganglios con una radioactividad aumentada 2 a 3 veces la basal "in vivo" y 10 veces la de un GnoC "ex vivo".
- Ganglios que presenten mas del 10% de la radioactividad del ganglio mas caliente.

5. ¿Cuáles son los riesgos radiogénicos a que expone el mapeo linfático?

El ML expone a un muy bajo riesgo radiogénico al paciente y a los integrantes del equipo de salud. La dosis de exposición más alta está dada por el sitio de inyección, alrededor de 1 mCi. La actividad en el GC es el 10 % de la del sitio de inyección. Ambos focos de irradiación son extirpados con la cirugía. La dosis efectiva emitida está dentro del rango de otros estudios de la práctica cotidiana (Tabla 2)

Dos parámetros se evalúan para medir los riesgos de exposición:

- Dosis corporal total (DCT).**
- Dosis sobre la mano.**

La primera es importante por el efecto sobre la médula ósea. La DCT es muy baja, menor a 0.2mrem por procedimiento, en un ML mamario. La

dosis sobre la mano del cirujano es alrededor de 6 mrem. Dosis menores recibe el personal de anatomía patológica.

La dosis promedio recibida por la mano del cirujano en 100 operaciones de ML mamario realizadas 18 hs. después de la inyección, fue de 450 mrem⁶⁷. La dosis anual límite para la mano es de 50.000 mrem.

El Departamento de Servicios de la Salud del Estado de California, EE.UU., establece que toda persona expuesta a más de 500 mrem debe tener una licencia especial de trabajo. La radiación anual límite (DCT) es de 5000 mrem.

En nuestro país no hay legislación que regule, ni normas de procedimientos sobre esta nueva metodología.

Teniendo en cuenta el bajo riesgo del procedimiento y las conductas de centros internacionales recomendamos:

- Realizar la inyección del RF preferentemente en Medicina Nuclear
- No es necesario usar delantales plomados
- Enviar la pieza quirúrgica al laboratorio de anatomía patológica correctamente identificada y con una actividad menor a 1mCi
- Almacenar por separado los desechos quirúrgicos potencialmente radiactivos y depositarlos en un lugar aislado por 24 hs.

- El ML expone a bajas dosis de radiación tanto al paciente como al equipo de salud, menores a la de muchos procedimientos por imágenes.
- Conviene tomar las precauciones mínimas habituales para el manejo de material radiactivo

TABLA 2

Dosis de radiación efectiva entre distintos estudios

Estudio	Dosis efectiva (mrem)
Mapeo linfático	32
Centellograma óseo	3.0
Rx torax	4
Mamografía	40
Rx de columna lumbar	130
TC abdominal	720
Centellograma óseo	360
ML cirujano (p/caso)	6
ML: patólogo (p/caso)	0.042

Modificado de Waddington y col⁶⁸

6. ¿Qué inconvenientes tienen las técnicas anatómo patológicas convencionales?

Dos factores influyen en la exactitud de la estadificación: a) el número de ganglios detectados en la pieza quirúrgica y b) la técnica de estudio anatomopatológico.

- Número de ganglios detectados:** Depende de una técnica quirúrgica adecuada y de una correcta búsqueda por parte del patólogo.
- Técnica de estudio anatomopatológico.**

La tinción con hematoxilina y eosina (H&E) subdiagnostica la presencia de metástasis ganglionares en pacientes con tumores sólidos. Un 30%^{9, 53} de los pacientes con ganglios linfáticos histológicamente negativos en un vaciamiento ganglionar desarrollarán enfermedad regional o a distancia. Hipotéticamente estos pacientes presentarían metástasis ganglionares no diagnosticadas en el examen anatómico patológico convencional que serían las responsables del fracaso del tratamiento.

Estudios en cáncer de mama de ganglios axilares negativos, reestudiados con cortes profundos, revelaron la presencia de micrometástasis en un rango del 9 al 33%¹⁴, y en colon cortes multiseriados e inmunohistoquímica (IHQ) han detectado metástasis ocultas entre un 9 a 54 %³⁵. El **concepto de micrometástasis** se refiere a un **foco de células tumorales de 2 mm o menos**, diagnosticadas por cualquiera de los métodos que nos brinda la tecnología.

En este contexto el ML presenta la ventajas de ofrecer al patólogo uno o unos pocos ganglios, permitiendo un estudio más exhaustivo y con adecuada relación costo/beneficio que sería impracticable en todos los ganglios de un vaciamiento. Un vaciamiento ganglionar estándar contiene entre 15 y 30 ganglios (axila: 23 +/- 9³⁷; inguinal: 17 +/- 7³⁶; cuello: 17¹; colon: 17 +/- 7⁴⁸), número que imposibilita por costos y tiempo la aplicación de técnicas de corte multiseriadas, de IHQ o de biología molecular.

En un estudio convencional los ganglios linfáticos se fijan en parafina en porciones no mayores a los 5 mm. Cada ganglio es seccionado en mitades, tomándose un corte de cada hemisección con espesor de 3-5 micrones¹. Procesado de esta forma, alrededor del 1 % de todo el material es examinado, pudiendo obviarse metástasis presentes en otros sectores. Examinar todo el material requeriría 1000 cortes.

La realización de cortes (Fig. 9) **en sectores más profundos (2), y cortes multiseriados (3), permiten un mayor porcentaje diagnóstico de metástasis ocultas y/o micrometástasis** que el análisis de un solo corte²⁷. El **uso suplementario de IHQ duplica el número de metástasis halladas**²¹. La necesidad de IHQ para el diagnóstico de GC positivos disminuye hasta un mínimo de 12% con la experiencia del patólogo¹³.

Técnicas avanzadas de **biología molecular** han permitido el desarrollo de métodos altamente sensibles para la detección de células tumorales. Estos ensayos realizan el análisis de la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** que amplifica el ADN del tumor, o la **reacción en cadena de la polimerasa para la transcriptasa reversa (RT-PCR) para el ARNm**. Estos ensayos identifican células metastáticas por la presencia de ciertos genes asociados al tumor (por ej. el oncogen ras) o un incremento del ARNm para ciertos productos de la célula neoplásica (CEA, tirosinasa, etc.). Si bien todas las células tienen una secuencia completa de ADN para todos los genes del organismo, tejidos específicos o células tienen secuencias de ARNm solo para los genes activados. Debido a que el ARNm es inestable en el medio extracelular, su presencia en tejidos o líquidos sugiere claramente la presencia de tumor. De esta forma la RT-PCR puede ser usada para detectar secuencias de ARNm que indican que los genes de ciertas células están activados⁵⁰. Debido a que la célula tumoral no es identificada histológicamente, no está claro si la presencia del material genético es indicativa de la presencia de células tumorales viables. **La sensibilidad del método es muy alta** permitiendo detectar una célula tumoral entre 10⁵ o 10⁶ células normales.

Los estudios con H&E identifican una célula tumoral en un fondo de 10⁴ linfocitos mientras que técnicas de IHQ la detectan sobre un fondo de 10⁵. Existen dos formas de realizar el PCR.

- **Convencional**, en que se destruye el tejido a estudiar en la fase de preparación, haciendo luego imposible conocer la naturaleza de las células que originaron el resultado. Esto puede evitarse con la técnica de PCR "in situ", más dificultosa, realizada directamente sobre el preparado histológico¹².
- **Técnica RT-PCR cuantitativa rápida** que en menos de 30' permite obtener el resultado, con una sensibilidad mayor a la biopsia por congelación. Es posible que el perfeccionamiento del método permita su uso intraoperatorio⁴⁷.

La alta sensibilidad del método se contrapone a su escasa especificidad. El factor crítico es que células normales pueden expresar la presencia de ARNm, de tal forma que el hallazgo de un marcador que se exprese exclusivamente en la célula tumoral y no en los tejidos normales es de capital importancia.

Hay dos categorías de marcadores: 1) *asociados al tumor* y 2) *asociados a los tejidos*. Los primeros tienen la ventaja de ser altamente específicos. Los segundos tienen la desventaja de que células normales presentes en los ganglios que drenan la zona donde asienta el tumor pueden expresar la presencia del ARNm (E), nevocitos de la cápsula ganglionar, nevocitos traviculares, células de Schwann).

Numerosos estudios han informado sobre la sensibilidad del método mostrando porcentajes variables de positividad en pacientes con ganglios negativos a los estudios con H&E e IHQ. Lo que no está claramente establecido es la significación biológica de estos hallazgos positivos en ganglios histológicamente negativos, tal cual será discutido en los respectivos capítulos²⁸. Esta metodología continúa siendo hasta el momento actual el "gold standard" para el diagnóstico de micro metástasis en tumores sólidos. Los pacientes con RT-PCR positivo podrían constituir un grupo con mayor riesgo de recaída de enfermedad.

- Los GC negativos con H&E deben ser estudiados con cortes profundos, multiseccionados e IHQ ya que duplican los porcentajes de positividad.
- Se desconoce la significación clínica de los ganglios positivos con PCR.

7. ¿Cuales son los indicadores estadísticos útiles en ganglio centinela?

Como cualquier otro procedimiento diagnóstico, la aplicación de la biopsia del GC puede ser estimada usando diferentes valores de cribaje:

- Sensibilidad
- Especificidad
- Valor predictivo negativo
- Valor predictivo positivo
- Tasa de identificación
- Tasa de falsos negativos
- Exactitud.

Sensibilidad: *es la proporción de todos los casos con ganglios positivos en los que el GC es también positivo*. Mide la posibilidad de que en un territorio ganglionar positivo, el ganglio centinela sea informado correctamente como positivo.

Especificidad: *es la proporción de todos los casos con ganglios negativos en los que el GC*

es también negativo. Mide la posibilidad de que en un territorio ganglionar negativo, el GC sea informado correctamente como negativo.

Valor predictivo positivo: *es la proporción de casos con GC positivos en los que el territorio ganglionar es también positivo*. Mide la posibilidad de que un GC positivo realmente corresponda a territorio ganglionar positivo. Debido a la rareza de falsos positivos, y al hecho de que un GC positivo es considerado como un territorio positivo, este índice no resulta de utilidad.

Valor predictivo negativo: *es la proporción de los casos con GC negativo en los que el territorio ganglionar es también negativo*. Mide la posibilidad de que un GC negativo realmente corresponda a territorio ganglionar también negativo. Su valor es relativo ya que está influido por la incidencia de ganglios positivos, y casi siempre se encuentra por encima del 90%.

Tasa de identificación: *es el porcentaje de todos los casos de ML en los que pudo identificarse al menos un GC*. Mide la posibilidad de que en un procedimiento se pueda encontrar el GC.

Tasa de falsos negativos: *es la proporción de casos con ganglios positivos en los que el GC fue negativo*. Es uno de los indicadores más importantes, ya que mide la posibilidad de fallar en identificar un territorio ganglionar positivo a través del GC. Puede también expresarse como 1.0 - sensibilidad.

Exactitud: *es la proporción de todos los casos de GC en los que el estado del GC coincide*

TABLA 3
Indicadores estadísticos aplicables al ganglio centinela

Indicador	Fórmula
Sensibilidad	$VP / VP + FN$
Especificidad	$VN / VN + FP$
Valor predictivo positivo	$VP / VP + FP$
Valor predictivo negativo	$VN / VN + FN$
Tasa de identificación	Casos en los que se encontró GC / Total de casos
Tasa de falsos negativos	$FN / FN + VP$
Exactitud	$VP + VN / \text{Total de casos}$

VN = verdadero negativo; VP = verdadero positivo; FN = falso negativo; FP = falso positivo; GC = ganglio centinela

dió con los otros ganglios del territorio. Mide la posibilidad de que el GC pueda predecir el estado del territorio, ya sea negativo o positivo.

Los indicadores de mayor valor para el análisis de las diferentes series son: **la tasa de identificación y la tasa de falsos negativos** ya que representan el riesgo de error que tiene el método.

Son los que se toman en cuenta a fin de considerar si un cirujano está en condiciones de ingresar pacientes a ensayos clínicos en los que se prescinda del vaciamiento ganglionar.

La falla en la identificación del GC, conduce a la realización de un vaciamiento probablemente innecesario, ya que la mayoría de las pacientes con ganglios clínicamente negativos también tienen ganglios patológicamente negativos.

La tasa de falsos negativos indica el riesgo de no identificar un territorio positivo, cuyas consecuencias, en caso de no proceder con el vaciamiento contemporáneo, son exponer al paciente a una recidiva ganglionar alejada, y a una incorrecta estadificación, lo que puede llevar a no indicar un tratamiento adyuvante sistémico útil. Deben ser cuidadosamente buscados en las publicaciones, ya que algunas incorrectamente estiman la tasa de falsos negativos empleando como denominador el total de los casos, o el total de ganglios negativos.

La tasa de falsos negativos requiere conocer el estado de los ganglios no-centinela, por lo que solo puede obtenerse de series que hagan rutinariamente el vaciamiento ganglionar o mediante la evaluación de las recurrencias regionales en el seguimiento.

Los indicadores más útiles la valoración estadística de series de GC son:

- Tasa de identificación
- Tasa de falsos negativos
- Exactitud

Bibliografía

1. Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D et al.: *Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma.* Ann Surg 1998; 223: 217-224.
2. Alex J, Weaver D, Fairbank J et al.: *Gamma probe-guided lymph node localization in malignant melanoma.* Surg Oncol 1993; 2: 303.
3. Allen PJ, Zhang ZF, Coit DJ, et al: *Surgical management of Merkel cell carcinoma.* Ann Surg 1999; 229: 97-105.
4. Balch CM and Lange JR. *Lymphatic mapping and sentinel node lymphadenectomy for cancer: An overview.* Ann Surg Oncol 2001; 8 (9S): 1-4.
5. Balch CM, Soong SJ, Milton GW, et al. *A comparison of prognostic factors and surgical result in 1786 patients with localized (Stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales Australia.* Ann Surg 1982; 198: 677.
6. Bostick P, Essner R, Glass W, Kelley M, et al: *Comparison of blue dye and probe-assisted intraoperative lymphatic mapping in melanoma to identify sentinel nodes in 100 lymphatic basins.* Arch Surg 1999; 134: 43-49.
7. Byers RM: *Modified neck dissection: a study of 967 cases from 1970 to 1980.* Am J Surg 1985; 150: 414.
8. Cabanas RM: *An approach for the treatment of penile cancer.* Cancer, 1977; 39: 456.
9. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, et al. *A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer.* Br J Surg 1985; 72: 698-702.
10. Clary BM, Brady MS, Lewis J, Coit DG. *Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: Review of a large single institutional experience with an emphasis on recurrence.* AnnSurg 2001; 233: 250-258.
11. Cochran AJ, Huang RR, Guo J and Wen DR. *Current practice and future directions in pathology and laboratory evaluation of the sentinel node.* Ann Surg Oncol 2001; 8(9S): 13-17.
12. Cochran AJ, Huang RR, Guo J, et al: *Current practice and future directions in pathology and laboratory evaluation of the sentinel node.* Ann Surg Oncol 2001; 8: 13-17.
13. Cox CE, Bass SS, Reintgen DS: *Techniques for lymphatic mapping in breast carcinoma.* Surg Oncol Clin North Am 1999; 8: 447-469.
14. Dowlatzahi K, Fan M, Snider HC, et al.: *Lymph node micrometastasis from breast carcinoma: Reviewing the dilemma.* Cancer 1997; 80: 1188-1197.
15. El-Tamer MB, Saouaf R, Wang t, Fawwas R. *A new single agent, blue and radioactive, for sentinel node detection.* Abstract Nº 91. Abstract Book Society of Surgical Oncology. 55th Annual Cancer Symposium, 2002; March 14-17.
16. Eubus D, Leitch AM, Huth J et al: *Hot, blue or hot and blue: maximizing the accuracy of mammary sentinel lymph node (SLN) biopsy (abstract).* Presentado en el 52nd Annual Meeting of the Society of Surgical Oncology: March 4 - 7, 1999; Orlando; Florida, Estados Unidos.
17. Fukui Y, Yamakawa T, Toshikatsu T, et al. *Sentinel node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma.* Cancer 2001; 92: 2868-2874.
18. Gershenwall JE, Tseng CH, Thompson W et al: *Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid.* Surgery. 1998; 124: 203.
19. Gibbs J, Kane J, Rodriguez-Vigas M, Petrelli N. *Intraoperative hepatic lymphatic mapping in patients with colorectal liver metastases (Abstract)* Ann Surg Oncol 2001; (S) 8: 107 S.
20. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al: *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer.* Ann Surg 1994; 220: 391.
21. Giuliano AE, Jones RC, Brennan Murray, et al: *Sentinel lymphadenectomy in breast cancer.* J Clin Oncol 1997; 15: 2345.
22. Godellas CV, Berman C, Lyman G et al: *The identification and mapping of of melanoma regional nodal metastasis: Minimally invasive surgery for the diagnosis of nodal metastasis.* Am Surg 1995; 61: 97.

23. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Hyland Kerr H: *Observation on a "sentinel node" in cancer of the parotid*. Cancer 1960; 13:77-78.
24. Haddad FF, Costello D, Reintgen DS: *Radioguided surgery for melanoma*. Surg Oncol Clin North Am 1999; 3: 413-426.
25. Hiratsuka M, Mishayiro I, Ishikawa O, et al: *Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery*. Surg 2001; 129: 335.
26. Hung JC, Wiseman GA, Wahner HW, et al: *Filtered technetium-99m-sulfur colloid evaluated for lymphoscintigraphy*. J Nucl Med 1995; 36: 1895.
27. Jannink I, Fan M, Nagy S, et al: *Serial sectioning of sentinel nodes in patients with breast cancer: A pilot study*. Ann Surg Oncol 1998; 5: 310.
28. Keene SA, Demeure MJ: *The clinical significance of micrometastases and molecular metastasis*. Surg 2001; 129: 1-4.
29. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, et al: *Minimal access surgery for staging of malignant melanoma*. Arch Surg 1995; 130: 654.
30. Krag D, Weaver DL, Alex JC et al: *Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe*. Surg Oncol 1993; 2: 335.
31. Leong SP, Donegan E, Heffernon W et al: *Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma*. Ann Surg Oncol 2000; 7: 361-6.
32. Leong SPL, Steinmetz I, Habib FA et al: *Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma*. Arch Surg 1997; 132:656.
33. Liefers GJ, Cleton-Jasen AM, van de Velde CJ, et al: *Micrometastasis and survival in stage II colorectal cancer*. N Engl J Med 1998; 339: 223.
34. Liptay MJ, Grondin SC, Fry WA, et al: *Intraoperative sentinel lymph node mapping in non small cell lung cancer improves detection of micrometastasis*. J Clin Oncol 2002; 20: 1984-1988.
35. McMasters KM, Reilgen DS, Ross MI, Wong SL, et al: *Sentinel lymph node biopsy for melanoma: How many radioactive nodes should be removed?* Ann S Oncol 2001; 8 (3): 192-197.
36. Montesinos MR, Falco JE, Mezzadri NA, Sinagra DL, Debonis DL y Curutchet HP: *Valor del vaciamiento inguinal en melanoma cutáneo*. Rev Argent Cirug. 1999; 76: 80-86.
37. Montesinos MR, Falco JE, Sinagra DL, Mezzadri NA, Debonis DL y Curutchet HP: *Análisis del empleo del vaciamiento axilar en melanoma*. Rev Argent Cirug. 2000; 78: 207-211.
38. Morita ET, Chang J, Stanley L: *Principles and controversies in lymphoscintigraphy with emphasis in breast cancer*. Surg Ci North Am 2000; 80: 1721.
39. Morita ET, Chang J, Stanley L: *Principles and controversies in lymphoscintigraphy with emphasis in breast cancer*. Surg Ci North Am 2000; 80: 1721.
40. Morton DL, Chan AD: *Current status of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: is it standard of care?* J A Colleg Surg 199; 214,1999.
41. Morton DL, Duan Ren W, Wong JH et al: *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg 1992; 127: 392.
42. Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al: *Value of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early stage melanoma*. Ann Surg 1999; 230: 453.
43. Mozzillo N, Chiesa F, Botti G, et al: *Sentinel node biopsy in head and neck cancer*. Ann S Oncol 2001; 8(9S): 103-105.
44. Nathanson D, Anaya P, Karvelis KC, et al: *Sentinel lymph node uptake of two different technetium labeled radiocolloids*. Ann Surg Oncol 1997; 4: 104-10.
45. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BBR: *The definition of a sentinel node*. Ann S Oncol 2001; 8:538-41.
46. Olmos RAV, Hoefnagel CA, Nieweg OE, et al: *Lymphoscintigraphy in oncology: A rediscovered challenge*. Eur J Nucl Med 1999; 26(suppl): 2,1999.
47. Raja Siva, Luketich JD, Kelly LA et al: *Rapid, quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction: Application to intraoperative molecular detection of occult metastases in esophageal cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123:475-83.
48. Rotholz NA, Peczan CE, Heidenreich A, Mezzadri NA: *Factibilidad técnica del mapeo linfático en el cancer colorrectal. Experiencia inicial*. En prensa Rev Argent Cirug.
49. Saha S, Dean N, Wong JH, Weise D: *Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: a review*. Surg Clin North Am 2000; 80: 1811-19.
50. Shivers SC, Stall A, Goscin C, Trudeau W, Li W, Haddad F and Reintgen DS: *Molecular Staging for melanoma and breast cancer*. Surg Ci North Am 1999; 8: 515-524.
51. Strand SE, Persson BRR: *Quantitative lymphoscintigraphy: Basis concepts for optimal uptake of radiocolloids in the parasternal lymph nodes in rabbits*. J Nucl Med 1981; 20: 1038.
52. Taylor AT, Murria D, Herda S, Vansant J, Alazraki: *Dynamic lymphoscintigraphy to identify the sentinel and satellite nodes*. Clin Nucl Med 1996; 221: 755-8.
53. Teichgraber JF, Clairmont AA: *The incidence of occult metastases for cancer of the oral tongue and floor of the mouth: treatment rationale*. Head Neck Surg 1994; 7: 15-21.
54. Tsioulas GJ, Wood TF, Morton DL and Bilchik AJ: *Lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes upstage gastrointestinal neoplasms*. Arch Surg 2000; 135: 926.
55. Uren RF, Howman-giles RB, Thompson JF et al: *Lymphoscintigraphy to identify sentinel nodes in patients with melanoma*. Melanoma Res 1994; 4: 395-99.
56. Vera DR, Wisner ER, Stadnick RC: *Sentinel node imaging via a non particulate receptor-binding radiotracer*. J Nucl Med 1997; 38:530-5.
57. Veronesi U, Paganella G, Viale G et al: *Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series*. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 373.
58. Waddington WA, Keshgar MRS, Ell PJ: *Optimal nuclear Medicine support in sentinel node detection*. Ann S Oncol 2001; 8: 9-12S.
59. Wong JH, Cagle LA, Morton DL: *Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model*. Ann Surg 1991; 214: 637.

CAPITULO III

MELANOMA

1. Introducción
2. Mapeo linfático en melanoma
3. Linfocentellografía preoperatoria
4. Mapeo linfático intraoperatorio
5. Anatomía patológica
6. Resultados
7. Protocolos multicéntricos en marcha
8. Control de calidad
9. Utilidad del mapeo linfático

1. Introducción

- 1.1. ¿Cuáles fueron las alternativas de tratamiento de los ganglios clínicamente negativos?
 - 1.2. ¿Qué valor tienen los resultados de los estudios retrospectivos?
 - 1.3. ¿Cuáles fueron las conclusiones de los estudios prospectivos?
-
- 1.1. ¿Cuáles fueron las alternativas de tratamiento de los ganglios clínicamente negativos?

Los ganglios regionales son el sitio donde asientan más comúnmente las primeras metástasis del melanoma (60-70%)⁸. Su presencia representa el factor pronóstico independiente más importante.

Disminuye la supervivencia entre un 20 y un 50%⁹, siendo inversamente proporcional al número de ganglios metastásicos. Una vez que las metástasis ganglionares ocurren, variables del tumor primario, como nivel de Clark, Breslow, ulceración, regresión y tipo histológico, tienen poco valor pronóstico. Por todas estas razones, son comprensibles los esfuerzos realizados para establecer un manejo adecuado de estos ganglios.

Hasta hace poco tiempo la única forma de identificar metástasis en los ganglios regionales era realizar una linfadenectomía y el estudio anatomopatológico de un corte de todos los ganglios, teñido con H&E. Con esta táctica se hacía un muestreo de una pequeña porción del volumen ganglionar total, subestimando la frecuencia de metástasis.

Independientemente del cuestionable valor como método de estadificación, la linfadenectomía fue utilizada por su potencial valor terapéutico.

Ante la presencia de ganglios clínicamente positivos, (Estadio III), fue y continúa siendo la única terapéutica eficaz para controlar la enfermedad regional.

El rol de la linfadenectomía electiva en el estadio I y II (ganglios clínicamente negativos) ha sido uno de los más importantes temas de debate en la literatura médica. Desde 1892 en que Hebert Snow¹⁰ aconsejaba una resección amplia del melanoma y vaciamiento electivo, se han presentado controversias en el manejo de los ganglios regionales, estableciéndose claramente dos posturas:

- **Linfadenectomía electiva (LE) o profiláctica.** Indicada en pacientes con ganglios no palpables con riesgo aumentado de metástasis ganglionares.
- **Observación.** Realizaban la linfadenectomía únicamente ante la aparición de metástasis ganglionares durante el seguimiento (linfadenectomía terapéutica).

La supervivencia a 5 años de pacientes con ganglios macroscópicamente invadidos es del 20 al 30%, mientras que la de los que tienen uno o dos ganglios con invasión microscópica (clínicamente negativos) es de 50 a 70% (Tabla 1).

Ante esta evidencia, parecería una fácil y atractiva elección efectuar una LE en todos los pacientes con ganglios clínicamente negativos.

- **Los defensores de la LE** sostenían que en estadios iniciales, los melanomas se diseminan en

TABLA 1
Supervivencia a 5 años en pacientes con ganglios regionales positivos, de acuerdo a la presentación clínica.

Investigador	Supervivencia a 5 años. Ganglios positivos		
	Clinicamente negativo (%)	Clinicamente positivo (%)	Diferencia (%)
McNeer, 1964 ⁷⁸	52	19	33
DasGupta, 1977 ²²	69	20	49
Balch, 1981 ¹¹	48	24	24
Callery, 1982 ¹⁷	48	36	12
Roses, 1985 ¹⁰¹	44	20	24
Morton, 1991 ⁸⁵	59	43	16

Clinicamente negativo indica que el ganglio era no palpable o no sospechoso.
Modificado de Ross MI¹²³.

forma secuencial y predecible, primero a **ganglios regionales** y luego a **distancia**. Por lo tanto, la resección de los ganglios linfáticos con micro-metástasis, prevendría las metástasis a distancia.

El **espesor tumoral** (Breslow) es el factor pronóstico más sensible para predecir la aparición de metástasis ganglionares y sistémicas¹². Al proveer una estimación cuantitativa de ellas, es de suma importancia para seleccionar que pacientes se beneficiarían con una LE (Figura 1).

Los **melanomas con espesor menor a 1.5 mm** raramente producen metástasis ganglionares o sistémicas y se curan en el 95% de los casos con una resección amplia, por lo tanto la LE no tendría beneficios terapéuticos en ellos.

En los de **espesor intermedio (1.5-4 mm)**, el riesgo de metástasis ganglionares es elevado (60%) y relativamente bajo el de metástasis sistémicas (menos del 20%). Estos pacientes tienen teóricamente el mayor potencial de obtener una ventaja en la supervivencia con la LE^{78, 86, 12}.

Por último, los **melanomas de mayor espesor (más de 4 mm)** tienen un alto riesgo de metástasis ganglionares (>60%) y a distancia (>70%)¹⁰⁵. En ellos, el riesgo de estar diseminados es tan alto que la posibilidad de curación prácticamente no existe y no se obtendría ningún beneficio en la supervivencia con la LE.

• **Los detractores de la LE** consideran que los ganglios linfáticos no tienen función de barrera mecánica a la diseminación tumoral. Sostienen

Riesgo de desarrollar metástasis ganglionares y sistémicas en relación con el espesor

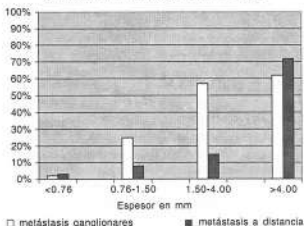


FIGURA 1
Adaptado de Ross¹²³.

que el melanoma no se disemina siguiendo un patrón "halstediano", primero a ganglios y luego en forma sistémica, sino que **la diseminación linfática y hemática se realiza en paralelo**. En otras palabras, **un ganglio positivo no es considerado como un predecesor de diseminación sino como un indicador de ella**.

Aunque era opinión unánime que no todos los pacientes con melanoma necesitaban una LE, el debate continuaba centrado en **dos aspectos**:

- a) Si era posible **identificar con seguridad a un subgrupo de pacientes** portadores de melanoma con alto riesgo de metástasis ganglionares y un bajo riesgo de metástasis sistémicas ocultas, **que justificara un procedimiento terapéutico regional** y
- b) ¿Cuál era el **momento oportuno para realizar la linfadenectomía** (inmediata vs. tardía) si este grupo de alto riesgo podía ser identificado?

Las alternativas terapéuticas en pacientes con ganglios clínicamente negativos fueron:

- Linfadenectomía electiva.
- Observación. Linfadenectomía terapéutica ante la aparición clínica de metástasis.

1.2. Qué valor tienen los resultados de los estudios retrospectivos?

Los estudios mas frecuentemente citados que apoyan la LE provienen de la **Universidad de Alabama** y del **Melanoma Clinic del Sydney Hospital en New South Wales**^{78, 12, 6, 70, 10}. Reportan una diferencia significativa en la supervivencia a 5 y 10 años de los pacientes tratados con resección y LE comparado con los enfermos tratados con resección local solamente. Sin embargo, la gran diferencia en la supervivencia entre los dos grupos fue interpretada como un inusual pobre resultado (20 a 40% de supervivencia a 10 años) de los pacientes tratados con resección solamente. Muchas series obtienen supervivencias significativamente mayores con este tratamiento^{31, 4, 30, 108, 6}.

En otras palabras, la supervivencia de pacientes tratados con LE en los estudios de Alabama y New South Wales no es significativamente mayor que la observada en pacientes tratados con resección local solamente en otras series.

- Los estudios retrospectivos muestran beneficio en la supervivencia de los pacientes tratados con LE.
- Sus resultados son cuestionables metodológicamente.

1.3. Cuáles fueron las conclusiones de los estudios prospectivos?

Se realizaron 4 estudios prospectivos, randomizados para evaluar la LE en pacientes con melanoma estadios I y II:

1) Organización Mundial de la Salud (WHO Melanoma Group, Trial#1)^{6, 20, 120}

- a) **Diseño:** se incluyeron 553 pacientes con estadios I y II de melanoma, randomizados de acuerdo al tratamiento en 1) resección radical y observación, y 2) resección radical y LE.
- b) **Resultados:** No existió diferencia significativa en la supervivencia a 10 años.
- c) **Críticas:**
- Fueron incluidos únicamente melanoma de los dos tercios distales de los miembros, (85% mujeres). Ellas conforman el subgrupo más favorable y tienen poca probabilidad de beneficiarse con la LE.
 - Fueron incluidos melanoma de todas las profundidades sin estratificación por ulceración¹²⁰.
 - En el subgrupo de espesor intermedio, la ulceración fue encontrada más frecuentemente en el grupo con LE (52% contra 19%). Los pacientes del brazo de observación representaban un subgrupo más favorable.
 - No se utilizó la linfocentelografía para definir metástasis en tránsito.

2) Organización Mundial de la Salud (WHO Melanoma program, Trial#14)^{36, 30}

- a) **Diseño:** incluyó 252 pacientes con melanomas de tronco de alto riesgo (espesor mayor a 1.5 mm) randomizados de manera similar al estudio anterior.
- b) **Resultados: No hubo diferencia en la supervivencia global entre los 2 grupos.** En una puesta al día de este estudio, con 8 años de seguimiento, Cascinelli no encontró diferencia significativa en la supervivencia global, pero sí entre pacientes con ganglios positivos²⁰. La supervivencia a 5 años fue:
- En quienes recibieran LE: 48.2%
 - En aquellos en que se realizó una linfadenectomía terapéutica una vez que las metástasis se hicieron clínicamente evidentes: 26.6% (p = 0.04).
- Concluye que **la LE mejora la supervivencia únicamente en pacientes con metástasis ganglionares.**
- c) **Críticas:** No realizan LCP. La linfadenectomía profiláctica pudo realizarse en un territorio equivocado¹³.

3) Clínica Mayo¹⁰⁷

- a) **Diseño:** 171 pacientes con melanoma estadio I fueron estratificados de acuerdo a la localización de la lesión y luego randomizados en tres grupos: 1) observación, 2) LE inmediata y 3) LE 60 a 90 días después de la resección (tardía).
- b) **Resultados: No hubo diferencia significativa en la supervivencia global entre los tres grupos de tratamiento.**
- c) **Crítica:**
- Tiene una población insuficiente.
 - No realizan LCP.

4) Intergroup Melanoma Trial⁸

- a) **Diseño:** Incluye 740 pacientes con melanoma estadio I y II, de espesor intermedio (1 a 4 mm) randomizados entre LE y observación. La población fue estratificada de acuerdo a factores pronósticos mayores: profundidad, localización y ulceración, y seguida por 10 a 15 años. Utiliza la LCP.
- b) **Resultados:** La supervivencia global a 10 años no fue diferente entre los dos grupos de tratamiento (77% vs. 73%, $p = 0.12$). En un análisis retrospectivo un subgrupo de pacientes mostró mejor supervivencia a 5 años con LE. Fue el de 284 pacientes de 60 años o menores con espesor de 1 a 2 mm y sin ulceración (97% contra 87%, $p = 0.005$). Estas diferencias fueron corroboradas posteriormente evaluando la supervivencia a 10 años⁷.
- c) **Crítica:** El beneficio en la supervivencia es solo aparente cuando se analizan subgrupos. Muchos estadísticos no están de acuerdo con la técnica de análisis de subgrupos, que pueden mostrar diferencias en estos, cuando en la población general no la muestra. Aconsejan una estratificación de las variables desde el inicio del estudio y un aumento del número de pacientes para darle al estudio una potencia adecuada.

Wong¹²³, opina que la falla de estos trabajos prospectivos fue la imposibilidad de realizar una adecuada estadificación. Los únicos pacientes que obtendrían una mejoría en la supervivencia con la LE son aquellos que en el momento de la operación presentan ganglios positivos pero no han desarrollado concomitantemente metástasis a distancia. Este subgrupo de pacientes representa un porcentaje muy pequeño de la población estudiada y crea la posibilidad de que estos estudios puedan tener una insuficiente potencia estadística para identificar ventaja en la supervivencia.

En síntesis:

- La LE tiene la ventaja de tratar las metástasis ganglionares en una etapa temprana, pero a su vez la desventaja de realizar una linfadenectomía a muchos pacientes (80%) que no tienen metástasis ganglionares, lo que implica morbilidad y aumento de costos^{80, 81}.
- La observación y eventual linfadenectomía terapéutica tiene la ventaja de que son operados solamente pacientes con metástasis ganglionares comprobadas, y la gran desventaja que en aquellos pacientes con ganglios positivos el trata-

miento se realiza en una etapa tardía, donde el 70 a 85% de ellos presentan micrometástasis a distancia¹²⁴ y las posibilidades de curación son mucho menores (25% de supervivencia a 10 años).

- No hubo diferencia en la supervivencia global entre LE y observación.
- Pacientes con metástasis ocultas que recibieron una LE tuvieron un beneficio significativo en la supervivencia global en comparación con aquellos en que se realizó una linfadenectomía terapéutica cuando las metástasis fueron evidentes.
- Pacientes menores de 60 años con melanomas no ulcerados de espesor intermedio (1-2mm) mejoraron su supervivencia con la LE.

2. Mapeo linfático en melanoma

- 2.1. ¿Cómo se desarrolló el concepto de biopsia del GC en melanoma?
 - 2.2. ¿En qué pacientes está indicado?
 - 2.3. ¿En quiénes está contraindicado?
- 2.1 ¿Cómo se desarrolló el concepto de biopsia del GC en melanoma?

El ML y biopsia del GC fue propuesto como un método para estadificar los ganglios linfáticos regionales sin realizar una linfadenectomía electiva.

Ofrece el vaciamiento ganglionar únicamente a aquellos pacientes con enfermedad regional, transformando los vaciamentos electivos en terapéuticos. Evita por lo tanto la morbilidad del procedimiento en ausencia de compromiso regional.

El concepto de GC en melanoma está basado en 2 hipótesis:

- a) El drenaje linfático de la piel es un proceso ordenado que se puede predecir mediante el mapeo de los linfáticos que salen de un determinado territorio hasta el primer ganglio de drenaje o centinela (GC).
- b) El melanoma producirá metástasis en el GC antes de comprometer otro ganglio del grupo. Por lo tanto, la histología del GC reflejará la del resto de los ganglios del territorio.

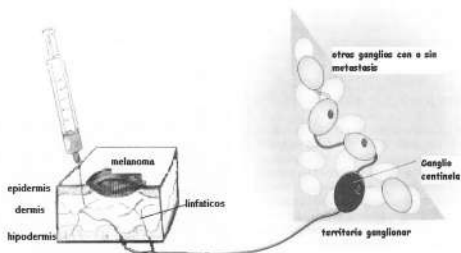


FIGURA 2

Esquema del ganglio centinela en melanoma.

En otras palabras, si el GC es negativo, el resto de los ganglios también lo será⁹⁹.

Morton luego de varios años de estudio del drenaje linfático del melanoma elaboró la hipótesis de que éste se realiza desde el tumor primario hacia un ganglio específico⁸⁷. En su trabajo original estudió 223 pacientes consecutivos. Inyectaba el colorante en la dermis, alrededor del tumor. Realizaba a continuación una incisión en el territorio linfático de drenaje con riesgo de presentar metástasis, la que era definida por linfocentellografía preoperatoria y extraía el o los ganglios coloreados. Luego completaba el vaciamiento ganglionar para comparar la histología de los GC con la del resto de los ganglios. El éxito global de la detección fue del 82%. El porcentaje de GC positivos fue del 21% (12% diagnosticados con H&E y 21% con IHQ), y el de falsos negativos del 1%. **Este trabajo demostró, además de la factibilidad del método, que el GC predecía el estado tumoral (presencia o no de metástasis) del territorio ganglionar en el 99% de los casos** (Tabla 2).

Para determinar si el GC predecía el estado tumoral ganglionar por azar solamente, comparó la incidencia de metástasis en GC y en GnoC. Encontró metástasis en 47 de 259 GC (18%) contra solo 2 de 3079 GnoC (<0.1%) ($p<0.0001$), **confirmando que la capacidad predictiva del GC no era debida al azar**.

TABLA 2
Distribución de metástasis ganglionares en GC y GnoC.

	n	%
Linfadenectomías	237	100
Identificación GC	194	82
Territorios con metástasis ganglionares	40	21
GC positivos	38	20
GnoC positivos únicamente	2	1

GC: Ganglio Centinela, GnoC: Ganglio no Centinela. Adaptado de Morton⁸⁷.

Estos hallazgos iniciales fueron reproducidos y validados por otros autores, realizando algunos la linfadenectomía luego de buscar el GC, mientras que otros la realizaban únicamente si el GC era positivo como se describe en la Tabla 3.

Mientras Morton desarrollaba su técnica con colorante, Krag y Alex en la Universidad de Vermont demostraron que la inyección intradérmica de un **radiofármaco** seguida de un ML asistido por un detector portátil de rayos gamma (gammaprobe) puede obtener los mismos resultados que el ML con colorante^{2,3}.

Combinando ambas técnicas, en el Lee Moffitt Cancer Center tuvieron un éxito en la identificación del 99.5%¹⁹⁷. La opinión actual es que ambas téc-

TABLA 3
Publicaciones iniciales sobre mapeo linfático en melanoma.

Investigador	n	LE	Tasa de identificación (%)	GC positivo (%)
Morton, 1992 ⁵⁷	223	Si	82	22
Morton, 1993 ⁵⁸	72	No	90	15
Reintgen, 1994 ⁹⁵	42	Si	100	19
Thompson, 1995 ¹¹⁶	118	Si	87	21
Albertini, 1996 ¹	106	No	96	15
Leong, 1997 ⁹⁷	163	No	98	18
Lingam, 1997 ⁹⁹	35	No	100	26
Relatores, 1997 ²⁸	64	No	92	23

nicas son complementarias y su combinación hace posible disminuir la curva de aprendizaje y el procedimiento más reproducible.

Los componentes del ML y biopsia del GC son:

- Linfocentellografía preoperatoria,
- Mapeo linfático intraoperatorio
- Estudio anatomopatológico.

- La biopsia del GC surge como alternativa a la LE para la estadificación regional del melanoma.
- La hipótesis del GC y la factibilidad del método fueron validadas por diferentes investigadores.
- La técnica combinada (colorante y gamma-probe) es la que permite la mayor tasa de identificación.

2.2 ¿En qué pacientes está indicado?

La mayoría de los autores indica el ML en aquellos pacientes con melanoma que tengan un riesgo de presentar metástasis ganglionares ocultas mayor al 5%.

Este riesgo es calculado sobre la base del espesor, localización, sexo y presencia de ulceración o regresión.

- Morton, del John Wayne Cancer Institute, realiza la estadificación con GC en aquellos pacien-

tes que tienen un riesgo estimado de metástasis ganglionares del 10% o superior⁹⁹. Abarca a los melanomas de 1 mm o más de espesor o Clark IV. Incluye también a los hombres con melanomas menos profundos localizados en tronco o cabeza y cuello y aquellos cuyo tumor ha sido reseado con una biopsia "en afeitada" o muestran evidencia histológica de regresión^{97, 96, 97}.

- Reintgen, en el Lee Moffitt Cancer Center indica la biopsia del GC en melanomas de 0.76 mm de espesor o mayor⁹³.

Para identificar pacientes con **melanomas de poco espesor** (< de 1 mm), con alto riesgo (10%) de presentar metástasis, toma en cuenta varios factores pronósticos: nivel Clark IV o mayor, ulceración, regresión, sexo masculino y ubicación axial⁹⁷. Pacientes con estos factores pronósticos son tratados como si tuvieran lesiones más profundas y le investigan el GC aún en lesiones menores de 0.76 mm.

Los enfermos con **melanoma de gran espesor** (más de 4 mm) con ganglios clínicamente negativos, tienen un alto riesgo tanto para metástasis a distancia como regionales. La presencia de GC negativos está asociada con un aumento en la supervivencia libre de enfermedad y global a 3 años (42 y 35%)⁴⁵. En el pasado, no se recomendaba la LE porque no ofrecía beneficio en la supervivencia y se realizaba recién cuando los ganglios se hacían clínicamente evidentes. Actualmente indica la biopsia del GC para seleccionar los pacientes con ganglios positivos que pudieran beneficiarse con terapia adyuvante^{63, 73}. Se evita de esta manera

el tratamiento sistémico en pacientes con ganglios negativos en los que no esta demostrado beneficio¹⁰².

En pacientes con melanoma de 0.76 a 1 mm de profundidad, el riesgo de metástasis ganglionares es menor al 6%. A esta población le ofrece el procedimiento como una opción. Habitualmente, a pesar del poco riesgo de presentar metástasis, los pacientes optan por realizarlo.

Los Relatores consideran las siguientes indicaciones para el ML:

Profundidad	Sexo	localización	Otros
>1mm.	M/F	Cualquiera	-
<1mm.	M/F	Cualquiera	Ulcerado
<1mm.	M/F	Cualquiera	Clark IV
>0.75	M	Axial	-
Cualquiera	M/F	Cualquiera	regresión
No comprobable	M/F	Cualquiera	-

2.3. ¿En quiénes está contraindicado?

Morton **no realiza** el procedimiento:

- Si las adenopatías son palpables.
- Cuando el melanoma ha sido resecado con margen oncológico (más de 2 cm).
- Si existe cirugía previa en el territorio de drenaje linfático.

Cuando existe una resección radical previa la contraindicación es relativa y esta basada en la sospecha de que la alteración del drenaje linfático disminuye la efectividad del método. Sin embargo, Karakousis en estas situaciones obtiene un porcentaje de detección del 100% realizando la inyección intradérmica del colorante y radiofármaco en el extremo de la cicatriz que está en relación con el territorio ganglionar de drenaje⁹⁷. En un reciente estudio multicéntrico que incluyó 76 pacientes con resección amplia del melanoma, Evans obtuvo tasas de identificación y positividad del GC similares a aquellos que no tenían resección previa³⁴.

Pacientes que han tenido recientemente un procedimiento quirúrgico en el territorio ganglionar o entre éste y el primario son excluidos del ML por la probable alteración que pudieran haber tenido las vías de drenaje linfático. La eficacia del ML probablemente no se afectó si el procedimiento quirúrgico fue realizado antes de la aparición del melanoma.

Contraindicaciones relativas

- Resección radical previa.
- Cirugía previa en el territorio ganglionar.
- Cicatriz entre el tumor primario y el territorio ganglionar.
- Drenaje a tres o más territorios ganglionares.

Contraindicaciones absolutas

- Adenopatías palpables.
- Embarazo.
- Melanoma ocular y de mucosas.
- Alergia al colorante y/o radiofármaco

3. Linfocentellografía preoperatoria

- 3.1. ¿Cuál es la técnica de la linfocentellografía preoperatoria (LCP)?
- 3.2. ¿Cuáles son las variedades de drenaje entre el melanoma y el GC?
- 3.3. ¿Qué patrones de drenaje linfático cutáneo pueden verse con la LCP?
- 3.4. ¿Cuáles son las ventajas de la linfocentellografía preoperatoria?

Diferentes estudios apoyaron el uso de la linfocentellografía para definir el territorio de drenaje del melanoma.

- En 1977, Morton describió el uso de la linfocentellografía cutánea para identificar los territorios linfáticos con riesgo de metástasis en melanomas ubicados en sitios de drenaje linfático ambiguo como la línea media de dorso y región periumbilical⁹⁹.
- Norman comparó el drenaje linfático identificado por linfocentellografía con el esperable por la experiencia clínica y conocimientos anatómicos. Encontró una discordancia en el 63% de los pacientes con melanoma de cabeza y cuello y en un 32% de los ubicados en el tronco¹⁰⁰. No halló luego de tres años, recurrencias en territorios que habían sido negativos para la linfocentellografía. Concluyó que si el tratamiento estaba basado en la experiencia clínica, podía tener un error mayor al 50%.
- Uren describió un número importante de drenajes anómalos en melanomas de dorso, periumbilicales y de cuero cabelludo¹¹⁸.

Por último, no solamente se intentó determinar el territorio ganglionar de drenaje, sino también el ganglio de ese territorio que tenía más probabilidades de alojar una metástasis o GC. Para lograr esto, el único cambio realizado a la linfocentelografía clásica fue la obtención de imágenes tempranas para detectar qué ganglio era visualizado primero, y realizar una marca indeleble en el área de proyección cutánea.

3.1. ¿Cuál es la técnica de la linfocentelografía preoperatoria (LCP)?

Se realiza en Medicina Nuclear el día anterior u horas previas a la cirugía. El paciente se coloca en una posición similar a la que tendrá en la operación. Los límites corporales deben ser marcados y estar presentes en todas las imágenes para facilitar la interpretación de los resultados.

Utilizamos habitualmente Albúmina coloidal Tc^{99m}, o Linfast en una dosis de 450 µCi. Se inyecta con una aguja fina (25-27 G) peritumoral o alrededor de la cicatriz si el melanoma fue resecado. Se realiza en forma intradérmica, para poder mapear los linfáticos dérmicos, que son a través de los cuales las células del melanoma metastatizan. La inyección accidental en el tejido subcutáneo puede resultar en la detección de un GC equivocado o en la falla completa de la técnica por inadecuada migración.

Los agentes penetran en el vaso linfático y migran junto con la linfa, produciendo un mapa del drenaje linfático.

Imágenes tempranas y dinámicas revelan el movimiento del trazador a través de los vasos linfáticos. Imágenes tardías muestran los ganglios^{35, 36}.

El tiempo para tomar las imágenes depende del radiofármaco utilizado y del flujo linfático esperado para cada zona anatómica. Tejidos ricos en linfáticos, tienen una rápida salida del trazador desde el sitio de inyección. La distribución del trazador en espacios compactos y densos, genera una alta presión forzando al agente a penetrar en los vasos linfáticos más rápidamente. Contrariamente, la inyección en espacios amplios y laxos requiere más tiempo y volumen para que el agente actúe en forma eficiente. El calor y los masajes

aumentan el flujo, disminuyendo el tiempo del estudio.

Existen varios protocolos para la toma de imágenes^{65, 16}. Luego de la inyección del trazador se realizan **registros dinámicos en la cámara gamma** de todos los territorios linfáticos con riesgo de metástasis **durante 5 a 10 minutos**. Se obtienen **imágenes cada 20 minutos por un período de 2 hs**. Imágenes laterales y oblicuas pueden ayudar a determinar la profundidad del ganglio con respecto a la piel. Habitualmente se utilizan imágenes planares, aunque son posibles imágenes tridi-mensionales con SPECT (cámara gamma asociada a TC), muy útiles para determinar la profundidad del ganglio.

Una vez ubicado el o los GC, se realiza una marca indeleble sobre su proyección cutánea que sirve de guía para la ubicación intraoperatoria. Se informa además la profundidad del ganglio con relación a la piel y el tiempo que demoró en marcarse³⁸.

La técnica de los autores consiste en:

- **Radiofármaco:** Albúmina coloidal Tc^{99m}.
Dosis: 450 µCi.
- **Inyección intradérmica peritumoral o pericicatrizal, 2 a 24hs previas.**
- **Registro dinámico precoz.**
- **Imágenes planares cada 20 minutos durante 2hs.**

3.2. ¿Cuáles son las variedades de drenaje entre el melanoma y el GC?



FIGURA 3

LCP. Melanoma pectoral drenando a GC axilar a través de un canalículo linfático. Vista posterior y anterior.



FIGURA 4

Drenaje a través de 2 canalículos linfáticos.



FIGURA 5

GC "en tránsito", **en serie** con el ganglio del territorio de drenaje.



FIGURA 6

GC "en tránsito", **en paralelo** con GC del territorio ganglionar.



FIGURA 7

Melanoma región sacra, drenando a 2 territorios ganglionares. (ingles)

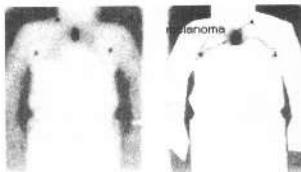


FIGURA 8

Drenaje a 3 territorios ganglionares

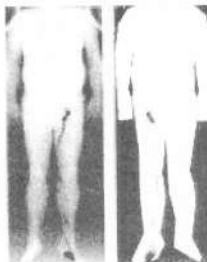


FIGURA 9

Melanoma de planta drenando a GC inguinal y luego a ganglio de 2do orden. Vista anterior y posterior.

El GC "en tránsito" es aquel que se ubica en el trayecto del conducto linfático, entre el melanoma y el territorio ganglionar clásico de drenaje.

- Habitualmente se encuentra en el tejido celular subcutáneo.
- Puede ser único o múltiple.
- Presenta drenaje "en paralelo" o "en serie" con respecto al primer ganglio del territorio.

Por definición, **al recibir el drenaje linfático directamente desde el melanoma, deben ser considerados GC.** Se identifican por medio de la linfocentellografía, especialmente dinámica en la parte inicial del estudio.

En la Tabla 4 se ven los territorios de drenaje linfático que Uren considera estándar¹¹⁹. Si los

TABLA 4

Territorios ganglionares estándar que drenan la piel

Cabeza y cuello	Miembros	Tronco
Cervical (nivel I a V)	Axilar	Interpectoral
Preauricular	Ingle	Triángulo intermuscular
Postauricular	Poplíteo	Paravertebral
Occipital	EpitrocLEAR	Retroperitoneal
		Reborde costal
		Mamaria interna

Adaptado de Uren¹⁹

ganglios se encuentran fuera de estos territorios, los clasifica "en tránsito". Otros autores, sin embargo consideran como estándar, únicamente a la axila, ingle y cuello, denominando "en tránsito" a los ganglios ubicados en los demás territorios²⁰.

3.3. ¿Qué patrones de drenaje linfático cutáneo pueden verse con la LCP?

Los patrones de drenaje no son predecibles individualmente. Se puede tener una información útil analizando la frecuencia con que la linfa drena a determinados territorios ganglionares desde distintas áreas de la piel. El estudio más completo es el de Uren y Thompson del Sydney Melanoma Unit, sobre más de 2000 linfocentellografías¹¹⁶.

Tronco Posterior. El patrón de drenaje de los melanomas localizados en esta zona puede apreciarse en la Tabla 5.

El 33.5% de los melanomas de esta zona que drenan a la axila lo hacen en forma bilateral; de igual manera sucede en el 26% de los que drenan a la región inguinal. Se han descubierto dos territorios de drenaje linfático no esperados.

a) El más común es el drenaje a un GC del **espacio triangular intermuscular**, lateral a la escápula (9%). Sus linfáticos eferentes progresan hacia adelante dentro de la axila siguiendo el curso de los vasos circunflejos. Esto puede originar que el único ganglio caliente en la axila sea un ganglio de segundo orden, estando el verdadero GC en el espacio triangular intermuscular. Para identificarlos se requiere una adecuada LCP y la utilización del gammprobe.

b) En el 2.5% de los casos, drenan a través de la pared abdominal o torácica posterior hacia los

ganglios paravertebrales, retroperitoneales o paraaórticos. Es importante tener en cuenta este drenaje en pacientes que presentan metástasis en dichos ganglios intraabdominales ya que representan una diseminación regional y no sistémica.

Tronco Anterior. El 21% de los melanomas de la región anterior del tórax que drenan a la axila lo hacen en forma bilateral. Los diferentes territorios de drenaje pueden observarse en la Tabla 5.

Se encontraron territorios inesperados de drenaje en melanomas de la región periumbilical. Luego de drenar hacia arriba a un ganglio "en tránsito" del reborde costal, el marcador cruza la línea media y atraviesa la pared costal para llegar a los ganglios de la **cadena mamaria interna**. Esta situación se presenta en el 4% de los casos.

Base del cuello. Tiene un patrón de drenaje particularmente impredecible. Habitualmente drenan a más de un territorio (26% presenta drenaje bilateral).

Cabeza y cuello. Varios estudios han demostrado la discordancia entre el drenaje linfático evidenciado por linfocentellografía y el supuesto clínicamente²¹. El 22% de los pacientes drena a ganglios diferentes de los parotídeos y de los 5 niveles cervicales estándares. Estas diferencias tienen valor diagnóstico y terapéutico, ya que los ganglios retroauriculares y occipitales no son extirpados en las linfadenectomías cervicales.

Habitualmente drenan a más territorios ganglionares que los de otras localizaciones, y se encuentran además mayor cantidad de GC (3.5 de promedio).

TABLA 5

Patrones de drenaje linfático de los melanomas de tronco

Territorio ganglionar	Tronco anterior (%)	Tronco posterior (%)
Axila	81	91
Ingle	18	10
Triángulo intermuscular	0	9
Paravertebral	0	2.5
Cervical	16.5	40
Reborde costal	4	0
En tránsito	5	9

Adaptado de Thompson¹¹⁴.

Miembro Superior. La gran mayoría drena a la axila (97%). Habitualmente se encuentra un solo GC, con un promedio de 1.3. Algunos drenan directamente al espacio supraclavicular (7%).

Los ganglios **epitrocleares** reciben el drenaje en menos del 4% de los casos, especialmente de melanomas ubicados en mano y antebrazo.

Miembro inferior. Es exclusivo al territorio inguinal ipsilateral excepto que el paciente haya tenido una cirugía previa en dicho territorio, en cuyo caso, los canalículos linfáticos pueden atravesar la línea media y llegar a los ganglios inguinales contralaterales.

El drenaje a los ganglios **poplíteos** ha sido observado desde melanomas de planta y parte media del talón, dorso de pie y parte medial y baja de la pantorrilla con una frecuencia que puede llegar al 15%. Para evidenciarlos es fundamental la linfocentelografía dinámica precoz, ya que por el rápido flujo linfático del miembro inferior, tempranamente se evidencian ganglios de segundo orden.

Drenaje a múltiples territorios. Son comunes en lesiones ubicadas cerca de la línea media del tronco (anterior y posterior) y en la base del cuello. Drenajes a tres territorios son vistos ocasionalmente en lesiones periumbilicales, línea media posterior y cabeza y cuello. Los drenajes a cuatro territorios se ven casi con exclusividad en melanomas de cabeza y cuello.

La LCP permite objetivar los territorios de drenajes linfáticos:

- **Habituales**
- **No esperables:**
 - Espacio triangular intermuscular,
 - Retroperitoneal,
 - Mamma interna,
 - Parotídeos y occipitales

3.4 ¿Cuáles son las ventajas de la linfocentelografía preoperatoria?

- **Identifica el o los territorios ganglionares de drenaje.**
- **Ubica topográficamente al GC dentro del territorio ganglionar.**
- **Determina el número de GC.**
- **Identifica GC en tránsito**

4. Mapeo linfático intraoperatorio

4.1. ¿Cómo es la técnica con colorante?

4.2. ¿Cómo es la técnica con colorante y radiofármaco?

4.3. ¿Cuál es el ganglio centinela?

4.4. Situaciones especiales

Inicialmente descrito con colorantes, se fue perfeccionando con la utilización de radiofármacos y gammaprobe intraoperatorio.

4.1. ¿Cómo es la técnica con colorante?

Anestesia: Puede realizarse con anestesia local o general. Actualmente lo realizamos en **forma ambulatoria con anestesia local y neuroleptoanalgesia**³⁷. La anestesia general es preferible en determinadas situaciones:

- Gran resección o reconstrucción de un defecto complejo.
- Localizaciones del GC como la intraparotídea donde sospechamos que la disección puede ser dificultosa.
- Cuando se requiere por la personalidad del paciente.

A pesar de que la inyección intradérmica del colorante no es confortable, es preferible realizarla sin haber infiltrado la zona con anestésico ya que puede producir alteraciones en el drenaje linfático fisiológico y hacer fracasar el procedimiento.

Colorante: Se inyectan 0.25 a 1 cc de colorante (azul patente al 3%) con una aguja 26 G. en forma intradérmica en la periferia del melanoma o de la cicatriz si este ya fue extirpado (Fig. 2). No debe inyectarse dentro de la cavidad de la biopsia ni en la cicatriz²⁸.

El volumen a inyectar está relacionado con la localización y la distancia entre el primario y el territorio ganglionar. Volúmenes más grandes (1 cc) se inyectan en lesiones distales de los miembros y más pequeños en lesiones de la cara y próximas al territorio ganglionar. En estos casos puede ser suficiente 0.25 cc de colorante. Se realiza un masaje suave sobre el área inyectada en dirección al territorio ganglionar durante 5 a 10 minutos. Foto 1, 2 y 3.

Incisión y disección: Después de infiltrar con lidocaína el área del territorio ganglionar señalada en la LCP, realizamos una pequeña incisión de 2 a 3 cm de longitud. Debe tenerse en cuenta en su diseño que, de ser positivo el GC, será necesario



FOTO 1

Melanoma pectoral (Flecha inferior). En flecha superior, área de proyección cutánea del GC



FOTO 2

Inyección del colorante.



FOTO 3

Colorante inyectado intradérmico peritumoral



FOTO 4

Disección guiada por el Gammaprobe



FOTO 5

Gammaprobe. Escala digital y lumínica



FOTO 6
GC teñido

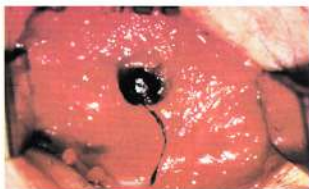


FOTO 7
Canalículo linfático teñido llegando a GC coloreado



FOTO 8
Gammaprobe. Medición ex - vivo



FOTO 9
GC coloreado, hemiseccionado

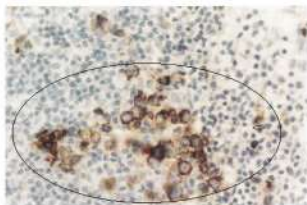


FOTO 10
Metástasis de melanoma. Tinción con HMB 45.

completar una linfadenectomía. Por lo tanto **es aconsejable realizar las incisiones con la misma dirección y ubicación que las utilizadas en los vaciamentos**. Se diseña el colgajo más cercano al melanoma, teniendo cuidado de no cortar los canalículos linfáticos coloreados, ya que si esto sucede dificulta el hallazgo del GC. Deben ser buscados meticulosamente en el tejido celular subcutáneo y seguidos hasta su desembocadura en el GC coloreado de azul. Foto 7.

Si el número de ganglios coloreados no coincide con el identificado en la LCP, debe continuarse la exploración varios centímetros alrededor del ganglio teñido en busca de otros GC.

Los GC son extirpados y enviados a anatomía patológica. A continuación se realiza la resección radical del tumor primario.

4.2. ¿Cómo es la técnica con colorante y radiofármaco?

La mayoría de los investigadores utiliza actualmente la técnica combinada de colorante y radiofármaco.

Inyección: Cuando realizamos el ML con colorante y radiofármaco es conveniente **efectuar la LCP dentro de las 24 hs. previas a la cirugía**. De esta manera, el radiofármaco inyectado para la LCP sirve para la detección intraoperatoria con el gammaprobe evitándose el costo de una segunda dosis y el manejo de sustancias radiactivas en quirófano³². El momento de la inyección es crítico para el éxito del procedimiento. **Los colorantes llegan al territorio ganglionar en pocos minutos, mientras que el radiofármaco se va concentrando en el GC en el transcurso de las horas.**

Los coeficientes de localización para los radiofármacos (GC/basal, GC/GnoC) son mayores entre las 2 y 24hs después de la inyección.

De no ser posible realizar la operación dentro de ese tiempo, será necesaria una nueva inyección intraoperatoria. Esta se realiza alrededor del melanoma o de la cicatriz, en forma intradérmica con **450 µCi del radiofármaco** elegido sin realizar anestesia local. No es necesario inyectarlo en un

gran volumen debido a la rica red linfática y al limitado espacio extracelular de la piel. Habitualmente son suficientes cuatro inyecciones realizadas circunferencialmente al melanoma o cicatriz. A continuación se inyecta 1 cc de colorante siguiendo los pasos explicados previamente:

Búsqueda del GC. Luego de 10 minutos de masaje intermitente en el área de inyección, realizamos **anestesia local en la zona del territorio ganglionar donde se encuentra la marca cutánea de proyección del GC**. Antes de seccionar la piel **se comprueba con el gammaprobe el punto más caliente**, el que habitualmente coincide con la marca cutánea. Es importante no dirigir el gammaprobe hacia el sitio de inyección en el tumor primario para evitar captar su irradiación. Si el tumor primario está muy cerca del territorio ganglionar puede colocarse una placa plomada para bloquear la radiación, o realizar la resección antes de buscar el GC.

Una vez localizado el punto caliente sobre la piel, se realiza una pequeña incisión de 2 a 3 cm. La disección es **guiada por los dos métodos:**

- Observación del conducto y ganglio teñido.
- Utilización del gammaprobe.

Con una prolija disección se busca un canalículo teñido y se lo sigue hasta el GC. Si esto no fuera posible, se realiza la disección guiada por el gammaprobe hasta llegar al canalículo o ganglio teñido, que habitualmente es el punto más caliente. Así se evita la realización de grandes colgajos cutáneos, a veces necesarios con la técnica con colorante. Una vez identificado el GC, se ligan los linfáticos aferentes y eferentes para minimizar el riesgo de seroma postoperatorio, ya que los linfáticos no son sellados por la coagulación. Foto 4, 5, 6, 7, 8 y 9.

Confirmación del GC: Al GC extirpado se le mide la radiación "ex vivo". Si la radiactividad en el lecho quirúrgico retorna a los niveles basales se evita una disección adicional para verificar que han sido extirpados todos los GC. Si la radiactividad es 1.5 veces o más que la basal se debe investigar un GC adicional.

Si se encuentran GC adicionales, ya sea teñidos o calientes, se extirpan y envían a anatomía patológica.

Se realiza un lavado y prolija hemostasia de la herida, cerrándola sin drenaje. En la Tabla 6. pue-

TABLA 6
Técnica de biopsia del GC en diferentes centros.

Centro	Colorante	Radiofármaco	
		Tipo	Dosis y volumen
John Wayne Cancer Institute, EEUU	Isosulfan blue 0.5-1cc.	Tc ⁹⁹ SC Tc ⁹⁹ HSA Filtrado	Dosis: 0.5-0.8mCi (18.5-3MBQ) Volumen: 0.5-1cc
European Institute of Oncology, Italia	Azul Patente V 1-2cc.	Tc ⁹⁹ HSA Filtrado	Dosis: 5-10MBq (0.135-0.27mCi) Volumen: 0.2-0.3cc
Sydney Melanoma Unit, Australia	Azul Patente V 0.5-1.5cc.	Tc ⁹⁹ ASC No filtrado	Dosis: 5MBq (0.135 mCi) Volumen: 0.5cc
H Lee Moffitt Cancer Center, EEUU	Isosulfan blue 1cc por dirección de drenaje	Tc ⁹⁹ SC Filtrado	Dosis: 0.45mCi (17MBq) Volumen: 1cc por dirección de drenaje
Netherlands Cancer Institute, Holanda	Azul Patente 1cc.	Tc ⁹⁹ albumina Coloidal No filtrado	Dosis: 60MBq (1.6mCi) Volumen: 0.3cc
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, EEUU	Isosulfan blue 0.6-1cc	Tc ⁹⁹ SC Filtrado	Dosis: 0.2-0.4mCi (7.4-15MBq) Volumen: 1-2cc
Anderson Cancer Center, EEUU	Isosulfan blue 2-3cc	Tc ⁹⁹ SC Filtrado/No filtrado	Dosis: 0.5-1 mCi (18.5-37MBq) Volumen: 0.5cc

SC: Sulfuro Coloidal, HSA: Sero Albúmina Humana, ASC: Antimonio Sulfuro Coloidal

den observarse variaciones de la técnica en diferentes centros.

La técnica con colorante y la de radiofármaco son complementarias. Tienen una concordancia de alrededor del 80%, y deben ser utilizadas simultáneamente a fin de optimizar el porcentaje de identificación.

McMasters utilizando datos del Sunbelt Melanoma Trial, evaluó cuatro **definiciones operativas de GC para melanoma**⁷³. El impacto de la definición del GC en el porcentaje de falsos negativos puede verse en la Tabla 7.

Considera como Morton que un **canalículo linfático teñido desembocando en un ganglio azul** es el **"gold standard"** en la identificación del

Técnica de los Relatores:

- **LCP:** Hasta 24hs antes.
- **Radiofármaco:** Tc⁹⁹ Albúmina coloidal.
- **Dosis:** 0.45mCi (17MBq). **Volumen:** 1cc
- **Método:** Combinado
- **Colorante:** Azul Patente 3%. **Volumen:** 0.3-1cc. **Gammprobe**
- **Inyección:** Intradérmica.
- **Anestesia:** Preferentemente local.
- **Procedimiento:** ambulatorio.

4.3. ¿Cuál es el ganglio centinela?

En el Capítulo II se desarrolla la definición de GC en forma general.

TABLA 7
Impacto de la definición del GC en los resultados falsos negativos.

Criterio de extirpación	fn/tp	Tasa fn
Ganglio más caliente	40/288	13.9
Ganglio más caliente y ganglios azules	6/285	2.1
1º y 2º GC identificado	5/288	1.7
Ganglios azules y ganglios con >10% de actividad del ganglio más caliente	1/285	0.4

fn: falsos negativos tp: territorios positivos

GC, aunque este método puede ser ineficaz cuando existe más de 1 GC. Con colorante el primer GC puede ser fácilmente identificado, pero resulta difícil encontrar GC adicionales. Recomienda reseccionar todos los ganglios teñidos así como también todos los ganglios calientes que presenten una actividad mayor al 10% del ganglio más caliente.

Se consideran operativamente GC:

- Ganglios azules.
- Ganglios no teñidos con un canalículo linfático aferente azul.
- Ganglios con una radiactividad aumentada respecto a la basal o a otros ganglios en una magnitud variable y quizás arbitraria: 2 a 3 veces la basal "in vivo" y 10 veces la de un GnoC "ex vivo".
- Aquellos que presenten más del 10% de la radiactividad del ganglio más caliente.

4.4. Situaciones especiales

- **Sitio de inyección cercano al territorio ganglionar.** En esta situación, la radiactividad en la periferia de la inyección impide la localización del GC al tener un valor mayor que la de este. Por ejemplo, si en la periferia del sitio de inyección existe una radiactividad de 6000 cps, y el GC presenta 4000 cps, resulta imposible discriminarlo. En estas circunstancias, **el mapeo con colorante es fundamental**. Si no puede identificarse, incluso luego de la colocación de una **plancha de plomo** sobre el sitio de inyección, se realiza la **resección del tumor primario** para disminuir la alta radiactividad basal. De esta manera, las cuentas acumuladas dentro del GC pueden ser detectadas con mayor facilidad.
- **Localización en cabeza y cuello.** Por la proximidad a importantes estructuras anatómicas, los márgenes de resección de las lesiones faciales son más limitados. La incisión quirúrgica debe ser diseñada previamente para que el colorante inyectado quede dentro de los márgenes de resección³⁹. Si prevemos que el área de piel que debe ser coloreada en la marcación no será completamente reseccionada, utilizamos solo la inyección de radiofármaco, a fin de evitar tatuajes.
- **Ganglio centinela intraparotideo.** Por varios motivos es aconsejable realizar el mapeo con anestesia general:

- El pequeño tamaño de los ganglios intraparotídeos.
 - La radiactividad de fondo de la parótida dificulta la localización.
 - La alta frecuencia de múltiples territorios de drenaje y GC en melanomas de cabeza y cuello.
 - La presencia del nervio facial^{32, 79}. Habitualmente es posible extirpar el GC sin realizar una parotidectomía.
- d) **Ganglios centinelas "en tránsito".** Puede ser el primer ganglio de drenaje de determinadas áreas y por lo tanto el GC. La mejor manera de identificarlos es saber que existen y que a veces no son detectados en la LCP. Luego de remover el sitio de inyección con la resección del tumor, al disminuir la radiactividad basal, se explora con el gammaprobe el trayecto entre el primario y el territorio ganglionar en búsqueda de ganglios "en tránsito".

5. Anatomía patológica

- 5.1. ¿Cuál es el manejo inicial del ganglio centinela?
- 5.2. ¿Qué procedimientos se realizan en la biopsia diferida?

La auténtica ventaja del ML es que brinda al patólogo el ganglio con más probabilidades de contener metástasis.

Al evaluar un solo ganglio, puede realizar un examen más detallado, incluyendo más cortes, coloraciones con IHQ e incluso técnicas de biología molecular.

La identificación del verdadero GC es responsabilidad del especialista de Medicina Nuclear y del cirujano. Se encuentran en investigación técnicas que permitirán la confirmación por parte del patólogo que el material remitido es el verdadero GC²⁴. Mientras tanto se debe **analizar todo el material remitido por el cirujano**.

- 5.1. ¿Cuál es el manejo inicial del ganglio centinela?

La efectividad del estudio anatomopatológico es afectada por la manera como el ganglio es extirpado y preservado, así como la demora con que es enviado al servicio de anatomía patológica.

El cirujano debe minimizar los artefactos por aplastamiento y cauterio asegurándose que el ganglio sea conservado inmediatamente de resecado en una cantidad suficiente de formol.

Por el uso de radiofármacos, el tejido que recibe el patólogo es radiactivo. Sin embargo, al utilizar Tc99, un isótopo de poca penetración tisular y vida media corta, el riesgo de esta radiación es mínimo. Originalmente se almacenaba el ganglio en formol por 30 hs. (equivalente a 5 vidas media de Tc99), antes de procesarlo. Actualmente Cochran, ante la evidencia de la escasa radioactividad a que es expuesto el patólogo, **lo hemisecciona directamente en quirófano para realizar una imprompta**²³. Ambas mitades las coloca en formol durante 24 hs antes de proseguir con el estudio. Anota el número de ganglios remitidos dejando constancia si están coloreados y la cantidad de cuentas que presentan.

Morton describió la técnica con **biopsias por congelación e IHQ intraoperatoria**. En la actualidad **no se aconseja su utilización** por varios motivos:

- Presenta un **porcentaje variable de falsos negativos**, que en algunas series llega al 57%⁴⁶.
- Resulta difícil el diagnóstico de micrometástasis** por la dificultad en la evaluación del seno subcapsular, área donde habitualmente se alojan.
- Pérdida de tejido** en la preparación del taco de la biopsia por congelación.

- No traumatizar el GC durante la extirpación.
- Puede manipularse con bajo riesgo radiogénico.
- Hemisección, imprompta y conservación en formol.
- No es aconsejable realizar biopsia por congelación, debido al alto porcentaje de falsos negativos y a la pérdida de tejido.

5.2. ¿Qué procedimientos se realizan en la biopsia diferida?

La frecuencia con que se detectan metástasis en el GC es una función del **rigor del método con que se lo analiza**.

La **técnica comúnmente utilizada** es la hemisección del ganglio a lo largo de su eje mayor y tinción con H&E de un corte obtenido de cada mitad.

Esta simple técnica subdiagnóstica metástasis con relativa frecuencia. En los ensayos clínicos donde se comparó LE versus observación de los ganglios regionales se diagnosticaron metástasis ganglionares en el 20% de los pacientes a los que se les realizó LE. Durante la evolución, entre el 22 y el 37% de los pacientes randomizados a observación tuvieron evidencia clínica de metástasis ganglionar⁴⁰. La magnitud de esta diferencia representa la fracción de pacientes que fue subestadificada por la utilización de técnicas anatomopatológicas convencionales. Esto no es sorprendente ya que pequeños depósitos de células tumorales pueden no estar ubicados en el ecuador del GC, donde habitualmente se realiza el corte e incluso pequeños acúmulos celulares pueden no ser diagnosticados con H&E a pesar de estar incluidos en el corte.

Otros métodos de estudio anatomopatológico del GC son más sensibles y específicos. Una simple y económica estrategia consiste en **aumentar el número de cortes** de cada hemiganglio, o sea analizar cortes más profundos con H&E. Con esta táctica se detectan pequeños focos tumorales que no se encuentran en el ecuador del ganglio.

Idealmente, cada ganglio debería ser seccionado en forma seriada hasta extinguirlo, pero por ser poco práctico y muy costoso, se han propuesto distintos métodos de muestreo. **Es posible aumentar la sensibilidad incluyendo además técnicas de IHQ.**

Existen distintos **protocolos para el muestreo del GC**.

- El propuesto por Cochran del JWC1 se esquematiza en la Figura 10²². Los ganglios se hemiseccionan a través del diámetro mayor y son estudiadas ambas mitades. A continuación se realizan 10 cortes seriados, los que son teñidos de una manera preestablecida. Si los resultados no son concluyentes, puede realizarse un nuevo muestreo con la misma secuencia.
- Starz propone otro método de estudio del GC que además resulta útil para cuantificar la carga tumoral del ganglio. Al ganglio fijado en formol se le realizan cortes de 1 mm de espesor paralelos a su eje longitudinal (Figura 11). Luego de la inclusión en parafina se realizan 3 cortes a cada una de las lonjas; la primera para H&E, la segunda y tercera para IHQ (S100 y HMB45).

Determinación de la carga tumoral

Se mide cuando se identifican metástasis y como veremos tiene implicancias clínicas ya que existi-

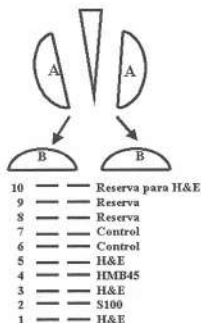


FIGURA 10

Protocolo de muestreo del GC propuesto por Cochran²³

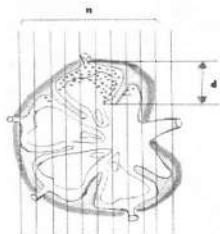


FIGURA 11

Protocolo de muestreo ganglionar propuesto por Starz para cuantificación de carga tumoral.

ría una relación directa entre la magnitud de la carga tumoral y la presencia de metástasis en GnoC.

La estadificación del ganglio (S) con este método se realiza en pocos minutos y con un microscopio ocular. Esta basada en **2 parámetros**:

- **n**: número de lonjas comprometidas por tumor y
- **d**: profundidad de invasión de las células tumorales, medida desde la cápsula ganglionar.

Con estos parámetros se distinguen **4 estadios de compromiso ganglionar** (Tabla 8.).

Tabla 8
Estadificación del GC con la técnica de Starz²²

S	n	d
0	0	
1	1 o 2	< 1mm
2	> 2	< 1mm
3	-	> 1mm

Otro método de medición de la carga tumoral es el propuesto por Carlson quien clasifica a las metástasis ganglionares en¹⁸:

- Macrometástasis (> de 2 mm)
- Micrometástasis (< de 2 mm)
- Grupo de células: 10 a 30 células en el seno marginal o espacio interfolicular.
- Células aisladas: 1 a 20 células aisladas en el seno marginal.

Inmunohistoquímica

No existe un único agente para tinciones de inmunoperoxidasa que tenga una alta sensibilidad y especificidad.

Proteína S100: es el marcador más sensible para melanoma y es positivo en cerca del 100% de los casos¹⁷. Es muy poco específico, y puede ser expresado por:

- a) Una cantidad significativa de **carcinomas, linfomas, sarcomas y otras neoplasias**.
- b) En los ganglios linfáticos normales, por **células dendríticas foliculares** dentro de los folículos linfoides y por **células reticulares**.
- c) **Nevos ganglionares**, son agregados de células melánicas névicas benignas presentes entre el 9 y el 22% de los ganglios linfáticos²⁶. Se ubican dentro de la cápsula del ganglio o en el tejido conectivo trabecular, y son más frecuentes en los ganglios axilares y cervicales. Ocurren selectiva aunque no exclusivamente en GC. No se los ha observado en ganglios que no drenan la piel. Son células más pequeñas que las del melanoma y se ubican alrededor de los vasos capsulares, reaccionan en forma intensa con la proteína S100, mientras que lo hacen en forma débil y no constante con HMB45. Cochran

presume que se originan por el desplazamiento de células névicas desde un nevus cutáneo por intrusión espontánea de estas células en los linfáticos dérmicos o por la disrupción del nevus por un melanoma²⁶. La transformación maligna intraganglionar podría ser el origen de metástasis ganglionares de melanoma con primario desconocido. Se distinguen de las metástasis de melanoma por la ausencia de atipia citológica y de actividad mitótica, además de su ubicación capsular.

- d) Los nervios asociados a las células de Schwann pueden reaccionar en forma intensa con la proteína S100, y si el nervio es cortado transversalmente, puede ser confundido con una célula melánica.

HMB-45: es un marcador altamente específico para células de origen melánico⁵³. No se expresa en células dendríticas y lo hace muy débilmente en nevus ganglionares. Es poco sensible, siendo negativo entre el 10 y el 15% de los melanomas²⁶ Foto 10.

NK1/C3 y Melan-A (MART1): presentan sensibilidad y especificidad intermedia entre S100 y HMB45.

La identificación de metástasis ganglionar no es difícil en la mayoría de los casos. Se presenta como un grupo de células que se extiende desde el seno subcapsular hacia el tejido linfoide adyacente, o como pocas células ubicadas únicamente en el seno subcapsular. Pueden estar presentes células aisladas, y es esta la situación más difícil de diagnosticar.

Los estudios IHQ son esenciales, y se realizan ante la presencia de un GC negativo para técnicas convencionales. Si se detectan metástasis con IHQ es posible retornar a la tinción con H&E para identificar las células tumorales⁵⁴. La proporción de GC en que la metástasis es identificada primero o exclusivamente con IHQ disminuye al 10-12% a medida que la experiencia del patólogo aumenta⁴⁹, Tabla 9.

Biología molecular

El uso de tecnología molecular puede incrementar la capacidad de detectar metástasis ganglionares. **El principal inconveniente es el alto porcentaje de falsos positivos**, debido a que otras células distintas al melanoma, incluyendo nevus capsulares y trabeculares y células de Schwann de nervios intraganglionares pueden producir ARNm para tirosinasa. Actualmente se está ensayando con otros marcadores, con H&E e IHQ, donde pueden evidenciarse morfológicamente las metástasis, en el estudio de PCR, el tejido es destruido y no queda evidencia de las células responsables de la reacción positiva. Esta falta de comprobación de los resultados pone ciertos límites en las conclu-

Existen trabajos que incluyen PCR en el estudio del GC^{106, 15, 55}. En todos ellos se observa una **reacción positiva con PCR siempre que el ganglio presenta metástasis y en un porcentaje variable de casos en que el ganglio es negativo** con estudios convencionales e IHQ (21 a 65%).

No queda claro el significado de un GC cuya única evidencia de metástasis sea una reacción positiva para PCR. En contraste con lo que sucede en las tinciones con H&E e IHQ, donde pueden evidenciarse morfológicamente las metástasis, en el estudio de PCR, el tejido es destruido y no queda evidencia de las células responsables de la reacción positiva. Esta falta de comprobación de los resultados pone ciertos límites en las conclu-

TABLA 9
Metástasis de melanoma en GC detectado por H&E vs. IHQ.

Investigador	n	Total GC positivo (%)	H&E positivo (%)	IHQ (%)	Conversión* (%)
Morton, 1992 ²⁷	194	40 (21)	23 (12)	17 (9)	10
Morton, 1993 ⁴⁸	89	13 (15)	8 (9)	5 (6)	6
Goscini, 1999 ⁴⁸	405	72 (18)	50 (12)	22 (5)	6
Messina, 1999 ⁷⁷	357	56 (16)	31 (9)	25 (7)	8
Relatores, 2002	324	57 (17.5)	46 (14)	11 (3.3)	4

*Porcentaje de casos negativos con H&E convertidos en positivos por IHQ.

siones que se puedan tomar. Como veremos, varios estudios han demostrado una disminución en supervivencia libre de enfermedad y global en el grupo de pacientes con PCR positivo.

- En el estudio anatomopatológico diferido los mejores resultados se obtienen con cortes seriados del GC y tinciones con H&E e IHQ.
- La utilización de RT-PCR es experimental.

6. Resultados

- 6.1. Experiencia de los Relatores.
- 6.2. ¿Cuál es la tasa de identificación del GC?
- 6.3. ¿Es similar la tasa de identificación en distintos territorios ganglionares?
- 6.4. ¿A cuantos territorios ganglionares puede drenar un melanoma?
- 6.5. ¿Cuál es la frecuencia de los ganglios centinela "en tránsito"?
- 6.6. ¿Cómo debe interpretarse la tasa de falsos negativos?
- 6.7. ¿Cuales son las causas de los resultados falsos negativos?
- 6.8. ¿Cuales son los resultados del estudio anatomopatológico del GC?
- 6.9. ¿Existen factores de riesgo para presentar GC positivo?
- 6.10. ¿Existen factores de riesgo para presentar GnoC positivos?
- 6.11. ¿Cuál es la evolución clínica de los pacientes con GC negativos y positivos?
- 6.12. ¿Tiene morbilidad el procedimiento?
- 6.13. ¿Cuál es el valor terapéutico de la biopsia del GC?
- 6.14. ¿Tiene utilidad en la estadificación del melanoma?

6.1. Experiencia de los Relatores

Fueron sometidos a ML y biopsia de GC 295 pacientes portadores de melanoma cutáneo en:

- Hospital de Clínicas, entre Agosto de 1994 y Marzo de 2002.
- Hospital Alemán, entre Diciembre de 1999 y Marzo de 2002.
- Práctica privada.

Los datos clínicos y patológicos de la población pueden verse en la Tabla 10 y 11. Los resultados se desarrollaran a lo largo de este capítulo.

TABLA 10
Experiencia de los Relatores. Población.

Población	n	%
Hombres	150	50.8
Mujeres	145	49.2
Edad en años, promedio	53.81	
Rango	19-89	
Seguimiento en meses	28	
Ubicación del primario		
Tronco	135	45.7
Miembros	133	45.0
C y C	27	9.1
Espesor, Media = 2.30		
< de 1 mm	83	29.1
1 - 2 mm	113	38.3
2 - 4 mm	68	23.0
> de 4 mm	29	9.8
Recurrentes	2	0.6

TABLA 11
Experiencia de los Relatores. Resultados.

	Pacientes	Territorios
n	295	341
Fallos	17	17
Identificados	278	324
Tasa de identificación	95.9 %	95
GC positivo	56	57
Tasa de GC positivo	20.14 %	17.59 %
Exactitud	94.90 %	95.60 %

6.2. ¿Cuál es la tasa de identificación del GC?

La tasa de identificación tuvo importancia en los inicios del ML cuando se utilizaba solamente colorante y el éxito del procedimiento era operador-dependiente. La difusión de la técnica con radiofármacos con la consiguiente disminución de la curva de aprendizaje llevó a un aumento generalizado y nivelación de las tasas de identificación.

En el primer ensayo clínico de Morton²⁷, la tasa de identificación del GC con colorantes fue de 82%. El procedimiento estaba asociado con dos desventajas:

- Requería experiencia para lograr eficacia en la detección del ganglio.
- No detectaba con facilidad segundos GC si los canalículos linfáticos no estaban teñidos.

Resultados similares obtuvo **Thompson** en Australia, como se ve en la Tabla 12¹⁵.

Albertini¹ encontró metástasis en 2 de 16 GC detectados con gammaprobe y no teñidos por colorante, reafirmando la importancia clínica de la detección por cirugía radioguiada.

Morton, analizando datos del Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT) obtuvo una tasa de identificación de 95.2% con colorante y 99.1% cuando utiliza el método combinado ($p < 0.014$)⁹⁹. Encontró que un 8% de los ganglios teñidos no eran calientes, y algunos de estos eran el único asiento de metástasis.

Kapteijn detectó el GC en el 99% de los casos utilizando la técnica combinada contra el 84% con colorante³⁶. Resultados similares obtiene **Gershenwald**, incrementando el porcentaje de detección de 87 a 99% cuando utiliza la técnica combinada⁴⁴.

Bostick en su experiencia con melanomas de cabeza y cuello en el JWCI reporta un 92% de identificación del GC utilizando colorante¹⁴. Este valor se eleva al 96% cuando utiliza la técnica combinada.

Morton en su trabajo inicial encontró 1.3 GC por territorio ganglionar, mientras que tanto Albertini como Leong reportaron 1.6 GC por territorio. Este número varía con la técnica y el territorio ganglionar investigado. Los Relatores hallaron 1.25 GC por territorio.

El promedio de la tasa de identificación del GC de las distintas series es:

- Colorante: 82%.
- Radiofármaco: 94%.
- Técnica combinada: mayor a 98%.

6.3. ¿Es similar la tasa de identificación en distintos territorios ganglionares?

No todos los territorios ganglionares presentan el mismo grado de dificultad para la identificación del GC. Habitualmente el cuello es el territorio más difícil de investigar, y la ingle el más sencillo. En la Tabla 13, se ven las tasas de identificación de algunas series de acuerdo al territorio ganglionar investigado.

En los datos del Programa de la Organización Mundial de la Salud¹⁹ se evidencia el aumento en la tasa de identificación del GC en los distintos

TABLA 12
Experiencia clínica en mapeo linfático de melanoma.

Investigador	n	Tasa de identificación			GC positivo (%)
		Colorante	Radiofármaco	Total	
Morton, 1992 ⁹⁷	237	82	No	82	21
Reintgen, 1994 ⁹⁵	42	100	No	100	ND
Thompson, 1995 ¹¹⁵	118	87	No	87	21
Glass, 1995 ⁹⁷	132	99	No	99	23
Krag, 1995 ⁹⁴	121	91	98	98	12
Albertini, 1996 ¹	106	70	84	96	ND
Morton, 1999 ⁹⁴	1135	95	Si	99	20.5
Testori, 1999 ¹¹³	135	78.5	95.5	98.5	16.3
Gershenwald, 1999 ⁴³	580	Si	Si	95	15
Cascinelli, 2000 ¹³	829	Si	Si	88	18
Porter, 2000 ⁹²	765	Si	Si	99	16
Relatores, 2002	73	Si	No	91.7	20.5
	268	Si	Si	95.8	15.6
	341*	Si	Si	95	17.5

*Total de territorios de la serie. Sumados 73 territorios investigados con colorante y 268 con técnica combinada.

TABLA 13
Tasa de identificación del GC en cada territorio ganglionar.

Investigador	n	Cervical%	Axilar%	Inguinal%	En tránsito %	Total %
Clary, 2000 ²¹	379	36/45 (80)	199/211 (94)	121/127 (95)	Sd	93
Gershenwald, 1999 ⁴³	683	70/77 (91)	365/401 (91)	199/205 (97)	Sd	93
Morton, 1999 ⁴⁴	623	(86)	(96)	(99)	sd	93
Relatores, 2002	341	31/34 (88.2)	169/180 (93.8)	112/114 (98.2)	12/13 (92%)	95

Sd: sin datos

territorios cuando se agrega cirugía radioguiada. En la axila el porcentaje sube de 78% a 86% y en la ingle, de 91% a 97%.

Para Clary²¹ el territorio de drenaje más frecuentemente investigado es el axilar (54%), seguido por el inguinal (33%) y el cervical (12%). Cifras similares reportan Gershenwald (59%, 30% y 11%)⁴³ y los Relatores (52%, 33% y 10%). Esta frecuencia depende de la distribución de los melanomas.

La tasa de identificación es mas alta en el territorio inguinal, seguida por el axilar y el cervical.

6.4. ¿A cuántos territorios ganglionares puede drenar un melanoma?

El drenaje a más de un territorio ganglionar es un hecho relativamente común y ocurre entre el 6 y el 58% de los pacientes, dependiendo de la localización del melanoma (ver Tablas 14-15.) La LCP es de fundamental importancia para la detección de estos territorios múltiples como mencionamos previamente. En una revisión de 612 pacientes, Gershenwald encontró drenaje a un solo territorio en 545 pacientes (89%); 63 pacientes (10%) presentaron drenaje linfático sincrónico a 2 territorios y 4 (1%) a tres territorios. No encontró diferencia en la distribución entre lado izquierdo y derecho.

El drenaje a más de un territorio ganglionar puede ocurrir entre el 6 y 58% de los casos.

TABLA 14
Pacientes con drenaje a más de un territorio ganglionar.

Investigador	n	Más de un territorio	%
Morton, 1992 ⁴⁷	223	14	6
Uren, 1993 ¹¹⁸	209	121	58
Krag, 1995 ⁴⁴	118		17
Thompson, 1995 ¹¹⁸	100	16	16
Gershenwald, 1999 ⁴³	612	67	11
Clary, 2001 ²¹	319	29	9
Relatores, 2002	295	43	14.5

TABLA 15
Territorios de drenaje en relación con la ubicación del primario.
Experiencia de los Relatores

Localización	Territorios			
	1	2 (%)	3	Total
Miembro inferior	82	8 (8.8)	0	90
Miembro superior	38	5 (11.6)	0	43
Tronco anterior	21	3 (12.0)	1	25
Tronco posterior	84	23 (21.4)	0	107
C y C	25	2 (7.4)	0	27
Vulva	2	1 (33.3)	0	3
Total	252	42 (14.3)	1	295

6.5. ¿Cuál es la frecuencia de los ganglios centinela "en tránsito"?

El porcentaje de GC "en tránsito" varía de acuerdo a las series entre el 3 y el 8%. Uren¹¹⁸, sobre 2045 pacientes, detectó 148 GC "en tránsito" (7.2%). En este subgrupo, el 14% presentaba micrometástasis, lo que justifica la búsqueda por linfocentelografía y

TABLA 16
Frecuencia de GC "en tránsito" de acuerdo a la
localización del primario.

Localización	n	GC en tránsito(%)
Tronco posterior	755	96 (12.7)
Tronco anterior	150	11 (7.3)
Cabeza y cuello	304	19 (6.2)
Miembro superior	385	18 (4.7)
Miembro inferior	451	4 (0.9)
Total	2045	148 (7.2)

Adaptado de Uren¹¹⁹.

su estudio como cualquier GC. En la Tabla 16, se aprecia su frecuencia de acuerdo a la ubicación del primario.

Thelmo detectó un 5% de GC "en tránsito" en 557 pacientes con melanoma de tronco y miembros¹¹⁴. De estos, el 10% presentaba micrometástasis. Concluye que al no ser posible determinar con exactitud en todos los casos el patrón de drenaje linfático (en paralelo o en serie) con la linfocentelografía, ambos ganglios, "en tránsito" y regionales, deben ser extirpados.

Los Relatores encontraron GC "en tránsito" en 13 de 295 pacientes (4.4%). Tres de ellos eran portadores de metástasis (21%).

La frecuencia de GC "en tránsito" varía de acuerdo a las series entre el 3 y el 8%

6.6. ¿Cómo debe interpretarse la tasa de falsos negativos?

Como se mencionó en el Capítulo II.7 existen dos métodos para determinar la tasa de falsos negativos:

- El primero, utilizado cuando se introdujo la técnica de ML, requería **completar la linfadenectomía a continuación de la biopsia del GC**, para permitir la comparación del estado histológico del GC con los restantes ganglios del territorio. Distintos estudios clínicos presentados^{87, 115, 85, 86} demostraron que el porcentaje de falsos negativos con este método alcanza hasta un 9%, con un valor predictivo negativo del 99%.
- Actualmente, al no realizar LE cuando el GC es negativo, la tasa de falsos negativos se calcula tomando en cuenta las **recurrencias regionales detectadas durante el seguimiento**.

Datos de estudios prospectivos diseñados para evaluar el ML sugieren que la tasa de falsos negativos obtenida por evaluación histológica de los GnoC es menor que la determinada por la observación clínica.

En distintas publicaciones estas tasas fueron calculadas de manera incorrecta⁷⁴.

Gadd informa recurrencia regional en 7 de 89 pacientes (8%) con GC negativo⁹². Gershenwald encontró que 10 de 270 (4%) pacientes con GC negativo desarrollaron recurrencia en el territorio ganglionar previamente mapeado⁴¹, (Tabla 17).

Sin embargo, estos resultados no pueden ser tomados como tasa de falsos negativos, ya que en

TABLA 17
Recurrencia regional y tasa de falsos negativos en pacientes con GC negativo.

Investigador	GC positivo	Tasa de recurrencia	Total territorios positivos	Tasa de falso negativo	Seguimiento (meses)
Gershenwald, 1998 ⁴¹	52	10/243 (4%)	62	16%	35
Gadd, 1999 ⁹²	21	7/89 (8%)	28	25%	23
Cascinelli, 2000 ¹⁸	141	40/710 (6%)	181	22%	29
Muller, 2000 ⁸⁴	40	3/162 (2%)	43	7%	42
Clary, 2000 ²¹	56	11/252 (4%)	56	16%	23
Relatores, 2002	57	14/267 (5.2%)	71	19.7%	28

Tasa de recurrencia: territorios con recurrencia/territorios con GC negativos

el denominador colocan el número de pacientes con GC negativos, y no el número de pacientes con GC positivos. Del trabajo de Gaad, se desprende que encontraron inicialmente 21 GC positivos y que en la evolución, diagnosticaron 7 recurrencias regionales, con lo que el número total de pacientes con ganglios positivos se eleva a 28. La tasa de falsos negativos resulta de dividir 7 (pacientes con recurrencia regional) sobre 28 (número total de pacientes con ganglios positivos). El resultado es una tasa de falsos negativos de 25%, o sea que en 1 de cada 4 pacientes con ganglios positivos, el mapeo linfático falló en la detección.

De la misma manera, en el trabajo de Gershenwald, se diagnosticaron inicialmente 52 pacientes con GC positivo. Durante la evolución se evidenció recurrencia regional en 10 pacientes, con lo que el número de casos con ganglios positivos se elevó a 62. La tasa de falsos negativos resulta entonces de relacionar 10 con 62 y es del 16%.

La verdadera tasa de falsos negativos a lo largo del seguimiento ha sido encontrada en pocas publicaciones y varía de acuerdo al tiempo de seguimiento de la serie: 4% a 17 meses, 11% a 32 meses y 16% a 35 meses⁹⁹.

- **La tasa de falsos negativos puede determinarse:**
 - a) Completando una LE para evaluar el estado de los GnoC.
 - b) Por las recurrencias en el territorio ganglionar.
- El denominador debe ser el total de pacientes con ganglios positivos.
- Cuando se la calcula de acuerdo a las recurrencias, los valores son mayores y aumentan con el tiempo de seguimiento.

6.7. ¿Cuáles son las causas de los resultados falsos negativos?

Las causas de los falsos negativos en el ML pueden dividirse en:

- a) **Errores técnicos.** Falla en la correcta identificación y extirpación de todos los GC. Esto puede suceder:

- Cuando no se utiliza el gammaprobe y pasa inadvertido un segundo GC.
- Cuando se realiza el ML sin LCP. Puede ser el motivo de la falta de identificación de GC en territorios ganglionares alternativos o localizaciones anatómicas inusuales.
- Cuando la resección previa del melanoma produce disrupción de canalículos linfáticos.
- Falla técnica en la preparación del radiotármaco que impida su acumulación en el GC.
- Falta de experiencia del equipo médico. Cirujanos con poca experiencia en ML suelen detectar menos GC⁹⁷.

b) Factores relacionados con la biología de la diseminación del melanoma.

- Presencia de células de melanoma en tránsito en los canalículos linfáticos en el momento del mapeo sin tener aun metástasis en el GC. Una posterior migración puede originar la recurrencia en el territorio previamente investigado.
- Diseminación del melanoma mas allá del GC a un ganglio de segunda línea seguido de una remisión completa inmunoinducida en el GC.
- Células del melanoma circulantes en sangre pueden alojarse en los ganglios regionales después de realizar el ML.

c) Error anatomopatológico.

Ocurre cuando existen metástasis en un GC adecuadamente identificado, pero la evaluación histológica no las detecta. Está relacionado con la intensidad con que es estudiado por el patólogo.

De los pacientes con GC histológicamente negativos, un porcentaje variable de aquellos que presentan recurrencias en el territorio ganglionar evidencian metástasis en sus GC cuando son reexaminados utilizando IHQ^{40, 41}. Resulta claro de estos trabajos, que **el mayor porcentaje de falsos negativos es debido a fallas en el examen anatomopatológico.**

El estudio histológico convencional es insuficiente para la identificación de metástasis ocultas y debe ser complementado por la combinación de cortes seriados e IHQ para disminuir la tasa de falsos negativos.

Analizando los resultados de Gershenwald⁴¹ la tasa de falsos negativos, podría haber sido de 3.2% en lugar de 16% si cuando realizó el ML hubiera utilizado los estudios anatomopatológicos actualmente aconsejados.

Creemos que es necesario un seguimiento más prolongado para determinar el verdadero porcentaje de falsos negativos.

Se debe tener en cuenta además que, en algunas situaciones, a pesar de no diagnosticarse la micrometástasis en el estudio histológico, la biopsia del GC pudo haber sido curativa en aquellos pacientes que presentan enfermedad únicamente en el ganglio extirpado.

Los falsos negativos pueden deberse a:

- Fallas técnicas en la identificación del GC.
- Factores relacionados con la biología de la diseminación del melanoma.
- Falla en el estudio anatomopatológico (la más frecuente).

6.8. ¿Cuáles son los resultados del estudio anatomopatológico del GC?

Utilizando únicamente coloración con H&E el porcentaje de GC positivos varía entre 10 y 17%. Con esta técnica se examina menos del 5% del material enviado, subestimándose el número de pacientes con micrometástasis.

Yu comunicó que el 12% de los pacientes que eran clasificados como ganglios negativos con técnicas de H&E se tornaban positivos con tinciones de IHQ¹²⁴. Cochran lo comprobó en el 14% de los casos²⁵.

En la Tabla 9 se aprecia el porcentaje de GC positivos en varias series, diagnosticados con técnicas convencionales con H&E, así como también el porcentaje de conversión con IHQ.

Gershenwald comunicó recurrencia regional en 10 de 243 pacientes cuyo GC había sido informado negativo con H&E⁴¹. La reevaluación del GC con técnicas de IHQ demostró enfermedad oculta en 8 de los 10 pacientes (80%).

Los Relatores encontraron 57 territorios con GC positivo de los 324 en los que se identificó el GC (17.5%). Con H&E se diagnosticaron 46 GC positivos y 57 cuando se agregó IHQ, lo que representa un incremento de 23.7%. En 11 de 278 territorios diagnosticados negativos con H&E, el GC cambió a positivo con el empleo de IHQ, con una tasa de conversión del 4%. Tomando en cuenta el número de pacientes en los que se detectó el GC, y no el número de territorios, la tasa de GC positivos fue de 20.1%. Tabla 18.

A pesar de las múltiples secciones y de la utilización de IHQ, persisten algunas recurrencias regionales, lo que implica un subdiagnóstico de la enfermedad micrometastática en el GC. Existe un gran interés en la utilización de técnicas de PCR para la evaluación de GC histológicamente negativos. Shivers encontró un incremento significativo en el índice de recurrencia en pacientes con GC negativo que tenían PCR positivo (Tabla 19)^{106, 60}. Similares resultados obtuvo Bostick¹⁵.

TABLA 18
Resultados del estudio Anatomopatológico.
Experiencia de los Relatores

GC positivo	H&E	H&E + IHQ	Incremento	Conversión*
territorios	46 (14.1 %)	57 (17.5%)	23.7%	4%
pacientes	45 (16.1%)	56 (20.1%)	24.4%	4.7%

* Porcentaje de GC negativos por H&E que se reclasifican positivos con IHQ.

TABLA 19
Correlación clínica del resultado del PCR en el GC

Histología	RT-PCR	n	Recurrencia (%)		
			Global	Locorregional	Sistémica
+	+	22	14 (64)	8 (36)	6 (27)
-	+	59	6 (10)	2 (3.3)	4 (6.6)
-	-	43	1 (2)	1 (2)	0

Seguimiento de 28 meses. Adaptado de Shivers¹⁰⁶

Los Relatores hallaron en un grupo de 39 pacientes consecutivos con GC histológicamente negativos, 9 pacientes con PCR positivo (23%). Dos de ellos evolucionaron con metástasis en el territorio ganglionar (falsos negativos)¹⁵.

La aplicación clínica de esta prueba está siendo evaluada en el Sunbelt Melanoma Trial⁷⁹. Si se demuestra que pacientes con metástasis ganglionar diagnosticada únicamente por métodos moleculares se benefician con terapias más agresivas, será imprescindible incorporar el PCR al estudio de rutina del GC. De la misma manera, con esta técnica podrían identificarse subgrupos de pacientes con excelente pronóstico, curados con la cirugía y que no necesitan ser expuestos a la toxicidad y costos de terapia adicional.

Mientras tanto, **se deben interpretar con precaución los resultados positivos, y no está aclarado si deben recibir alguna terapéutica adicional** (linfadenectomía, interferón)¹¹⁷.

El porcentaje de GC positivos diagnosticado con las diferentes técnicas anatomopatológicas es:

- H&E: entre 10 y 17%.
- IHQ: entre 15 y 23%.
- RT-PCR: hasta el 65%, con un número indeterminado de falsos positivos.

6.9. ¿Existen factores de riesgo para presentar GC positivo?

Tres factores han sido reportados como predictivos de metástasis en el GC:

- a) **Espesor del melanoma.** Existe una relación directa entre el aumento de la profundidad y el riesgo de metástasis en el GC (ver Tabla 20).

Haddad no encontró metástasis en el GC en melanomas menores de 0.76 mm de profundidad⁸⁰.

Los Relatores también encontraron un incremento del porcentaje de GC positivo en relación con el aumento del espesor tumoral. (Tabla 21).

- b) **Ulceración.** Su presencia en el tumor primario no siempre está asociada con un aumento en la incidencia de GC positivos. Clary no encontró diferencia, mientras que Gershenwald, y Essner encontraron una diferencia significativa con los no ulcerados^{21, 43, 30}. (Tabla 22.)

- c) **Número de territorios ganglionares identificados por LCP.** Porter del MD Anderson C.C. observó que pacientes con melanomas de tronco que drenaban a múltiples territorios tenían mayor riesgo de metástasis en el GC (RR: 1.9, $p < 0.03$) comparado con aquellos que drenaban a un solo territorio⁸¹. La causa no es clara. Postula que el aumento en el número de canalículos incrementaría el drenaje linfático y la diseminación. Otra hipótesis es que el aumento del número de territorios es el resultado de algún factor de crecimiento producido por el melanoma, asociado a una mayor tendencia a la diseminación. No existen datos que substancien ninguna de las dos hipótesis.

Los Relatores no encontraron en su serie relación entre el número de territorios de drenaje y la positividad del GC.

Algunos autores incluyen la localización axial como factor de riesgo de GC positivo⁴³.

Los factores de riesgo para presentar GC positivo son:

- Espesor tumoral.
- Ulceración.
- Número de territorios ganglionares de drenaje detectados por LCP.

TABLA 20
Incidencia de GC positivo de acuerdo al espesor y ulceración.

Espesor (mm)	T	n	Ganglio centinela positivo		
			(%)	ulceración (%)	sin ulceración (%)
< 1.00	1	272	4.4	13.3	3.9
1.01 - 2.00	2	427	11.0	20.7	9.5
2.01 - 4.00	3	255	27.5	34.4	23.5
>4.01	4	133	45.1	55.4	32.2
Total		1087	17.4	36.3	12.0

Modificado de Rousseau¹²⁴.

TABLA 21

Distribución de los GC positivos de acuerdo con el espesor.
Experiencia de los Relatores.

Espesor	n	GC positivo	%
T1	79	0	0
T2	105	21	20
T3	63	23	36.5
T4	29	12	41.37
Total	276	56	20.3

n: número de pacientes.

6.10. ¿Existen factores de riesgo para presentar GnoC positivos?

El GC es el único con metástasis del territorio ganglionar en un 70 a 80% de los casos

Metástasis en GnoC, con GC positivo, han sido identificadas entre el 7 y el 42% (Tabla 23).

Existe un gran interés en seleccionar aquellos pacientes con bajo riesgo de metástasis en los GnoC para evitarles la morbilidad de completar el vaciamiento ganglionar.

El espesor y la carga tumoral del GC han sido estudiados como factores de riesgo de metástasis en GnoC. (Tabla 24).

Los Relatores realizaron la revisión histológica de 39 vaciamentos con GC positivos y encontraron:

- Metástasis en GnoC en el 30% de los casos.
- En 14 pacientes con melanoma de hasta 2 mm se halló solo uno con metástasis en un GnoC,

mientras que 11 de 25 enfermos con melanoma de espesor superior a 2 mm presentaron metástasis en GnoC (Prueba de Chi cuadrado con corrección de Yates, $p < 0.05$) (Tabla 25.)

- Fue realizado un análisis de regresión logística tomando como variable dependiente la positividad de los GnoC y como variables independientes edad, espesor, tamaño tumoral, carga tumoral, tipo histológico y número de territorios. Se estableció que el único factor relevante en la determinación de la positividad de los GnoC fue la carga tumoral en el GC. Se comprobó que si bien las diferencias fueron globales, las categorías de carga tumoral (células aisladas y macrometástasis) fueron aquellas donde se obtuvieron variaciones estadísticamente significativas (Tabla 26).

En síntesis, la presencia de células aisladas metastáticas en el GC fue un factor predictivo de ausencia de metástasis en los GnoC; por el contrario la presencia de macrometástasis fue predictiva de GnoC positivos.

Es necesario diseñar estudios controlados para evaluar factores predictivos de metástasis en GnoC que nos permitan evitar el vaciamiento en pacientes con GC positivos. Mientras tanto es conveniente completarlo.

- Los factores de riesgo de presentar GnoC positivos en pacientes con GC positivos son:
 - Espesor del melanoma
 - Carga tumoral del GC.
- Actualmente debe completarse el vaciamiento ganglionar con GC positivo.

TABLA 22

Distribución de los factores pronósticos de acuerdo al estado del GC.

Factor Pronóstico	GC negativo		GC positivo		p	
	Gershwald n: 480	Relatores n: 222	Gershwald n: 85	Relatores N: 56	Gershwald	Relatores
Edad	53.3	53.5	50.1	53.6	NS	NS
Hombres (%)	55.6	47.7	65.9	58.9	NS	NS
Espesor (media)	2.22	1.84	3.33	3.30	<0.001	<0.0001
Clark >III (%)	62.0	74.7	72.3	94.6	NS	<0.01
Localización axial	50.1	49.5	62.4	60.7	0.04	NS
Ulceración (%)	20.2	s/d	43.5	s/d	<0.001	s/d

S/d: sin datos

TABLA 23

Incidencia de GnoC positivos en pacientes con GC positivos

Investigador	GC positivo	GnoC positivo	%
Krag, 1995 ⁶⁴	15	5	33
Joseph, 1998 ⁶²	64	5	8
Haddad, 1999 ⁶⁰	81	6	7
Wagner, 2000 ¹²¹	53	15	28
Wagner, 2000 ^{122*}	12	5	42
McMasters, 2002 ⁷⁴	282	45	16
Gershenwald, 2002 ⁴²	190	32	17
Relatores, 2002	39	12	30

*GC de melanomas de cabeza y cuello

TABLA 24

Factores de riesgo de presentar metástasis en GnoC en pacientes con GC positivo

Investigador	Factores de riesgo de metástasis en GnoC
Joseph, 1998 ⁶²	Espesor > a 3 mm
Wagner, 2000 ¹²²	Número de GC positivos
Gershenwald, 2002 ⁴²	Espesor > 2 mm (RR: 5.6) Carga tumoral (RR: 2.7)
McMasters, 2002 ⁷⁴	No identifica
Relatores, 2002	Espesor > 2 mm Carga tumoral (macrometástasis)

TABLA 25

Distribución de los GnoC positivos de acuerdo al espesor. Experiencia de los Relatores

Espesor	Total GC positivos	GnoC positivo	GnoC negativo
< 2 mm	14	1	13
> 2 mm	25	11	14
Total	39	12	27

TABLA 26

Distribución de los GnoC positivos de acuerdo a la carga tumoral del GC. Experiencia de los Relatores.

Carga tumoral	n	GnoC positivo	%	p
Macrometástasis	16	9	56.2	0.0453
Micrometástasis	13	2	15.3	0.2979
Grupo de células	7	1	14.2	0.3784
Células aisladas	3	0	0	0.0306
Total	39	12	30.7	0.0322

6.11. ¿Cuál es la evolución clínica de los pacientes con GC negativos y positivos?

a) Recurrencia

Gershenwald, encontró recurrencias en 27/243 pacientes con **GC negativos** (11%) luego de un seguimiento medio de 35 meses⁴¹. (Tabla 27).

TABLA 27

Distribución de recurrencia en 27 pacientes con GC negativos.

Localización	Primera recurrencia		Recurrencia total	
	n	%	n	%
Local	4	1.6	4	1.6
En tránsito	8	3.3	10	4.1
Regional	10	4.1	14	5.8
Sistémica	9	3.7	18	7.4

Adaptado de Gershenwald⁴¹

La primera recurrencia fue en un solo territorio en el 89% de los casos. Nueve pacientes presentaron diseminación sistémica como primera evidencia de recurrencia (3.7%). Nueve pacientes adicionales desarrollaron metástasis luego de aparecer la primera recurrencia locoregional.

El territorio ganglionar donde se había investigado el GC fue el sitio mas común de aparición de la primera recurrencia, 10 pacientes (4.1%).

Una revisión de los preparados histológicos con cortes seriados e IHQ demostró metástasis ocultas en 8 de los 10 pacientes que presentaron su primera recurrencia en el territorio ganglionar. Asimismo, en la revisión histológica de los preparados de 13 pacientes que recurrieron en lugares distintos a los ganglios regionales no pudo evidenciarse metástasis en ninguno de ellos. Es interesante postular que estos pacientes puedan representar un subgrupo con diseminación hematogena pura.

En pacientes con **GC negativo**, el **espesor tumoral** y la presencia de **ulceración** fueron los **únicos factores de riesgo de recurrencia** en análisis multivariante.

Clary²¹ obtuvo un porcentaje de recurrencia del 14% con GC negativos (Tabla 28) y del 39% en el grupo de **GC positivos**. Al igual que Gershenwald, el espesor del melanoma fue el principal factor de riesgo de recurrencia en pacientes con GC negativos, no así en pacientes con GC positivos en los que **la profundidad pier-de significado pronóstico**.

La incidencia de metástasis sistémica como primer sitio de recurrencia, aumenta a medida que se incrementa el intervalo libre de enfermedad.

La incidencia de metástasis en tránsito fue más frecuente en el grupo de pacientes con GC positivo (32% contra 18%). En contraste, la recurrencia regional fue más frecuente en el grupo de GC negativo. Esto probablemente refleje el control regional conseguido con la linfadenectomía ante la presencia de un GC positivo.

b) Supervivencia libre de enfermedad

En una serie multicéntrica, Gershenwald encontró que **el estado del GC fue el predictor más potente de supervivencia libre de enfermedad a 3 años**, (88.5% vs. 55.8%, $p < 0.0001$)⁴³. (Tabla 30).

Los Relatores confirmaron el valor predictivo del estado del GC al encontrar una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 87% en pacientes con GC negativos y del 61% en pacientes con GC positivos ($p < 0.001$).

c) Supervivencia global

En su serie Gershenwald encontró una supervivencia global a 3 años en pacientes con GC negativos y positivos de 96.8% y 69.9% respectivamente ($p < 0.0001$), siendo nuevamente el estado del GC el predictor más potente.

Pacientes con GC negativo estaban asociados con un aumento de 58.6% y 38.5% en la supervivencia libre y específica de enfermedad a 3 años en comparación con los que tenían GC positivos. **El análisis multivariado reve-**

TABLA 28
Patrón de primera recurrencia luego de mapeo linfático en distintas series.

Investigador	n	Sgmo. Rec.(%) meses	Primera recurrencia				
			Regional	En transito	Local	Sistémica	
Gershenwald, 1998 ⁴¹	243 GC-	35	11	32	26	13	29
Gadd, 1999 ³²	89 GC-	23	12	64	18	NR	18
Essner, 1999 ³³	225 GC-	45	12	42	23	NR	34
Essner, 1999 ³⁴	42 GC+	45	38	31	25	NR	44
Clary, 2000 ²¹	252 GC-	23	14	28	18	18	36
Clary, 2000 ²¹	56 GC+	27	39	14	32	9	45

Rec.: recurrencia; Sgmo.: seguimiento.

TABLA 29
*Distribución de la primera recurrencia.
Experiencia de los Relatores.*

	n	Rec.	%	Local	Regional	Sistémica	Tránsito
GC negativos	222	32	14	8 (3.6%)	14 (6.3%)	10 (4.5%)	0
GC positivos	56	14	25	4 (7%)	0	9 (16%)	1 (1.7%)

Rec.: recurrencia.

TABLA 30
 Factores pronósticos que influyen en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con melanoma E I y II (todos los pacientes).

Factor pronóstico	Supervivencia libre de enfermedad		Supervivencia global	
	Relación de riesgo	P	Relación de riesgo	P
Edad	1.0	0.88	1.01	0.57
Sexo	0.84	0.45	1.11	0.78
Profundidad	1.21	<0.00001	1.23	0.0004
Clark>III	1.91	0.013	2.32	0.4
Axial	1.20	0.43	1.72	0.13
Ulceración	1.73	0.01	1.62	0.14
GC	3.41	<0.00001	6.53	<0.00001

Adaptado de Gershenwald⁴³

TABLA 31
 Tasa de supervivencia libre de enfermedad y global a 5 años.
 Experiencia de los Relatores

Supervivencia 5 años	GC Negativo	GC positivo	P
Libre de Enfermedad	87% IC = 80%-94%	61% IC = 41%-82%	p < 0.0001
Global	92% IC = 87%-98%	81% IC = 66%-95%	p = 0.01

IC: Intervalo de confianza

ló que la presencia de un GC positivo fue el más importante predictor de recurrencia y supervivencia.

Cuando estratificó a los pacientes de acuerdo al estado del GC, encontró que la profundidad, el Clark > III y la ulceración eran importantes factores pronósticos en pacientes con GC negativo. En contraste, en pacientes con GC positivo, ninguno de estos factores proveía información pronóstica adicional.

Los Relatores obtuvieron una tasa de supervivencia global a 5 años de 92% en pacientes con GC negativos y de 81% en pacientes con GC positivos (p = 0.01). Tabla 31.

- La tasa de recurrencia de los pacientes con GC negativo es del 11%, y ocurre más frecuentemente en el territorio ganglionar.
- Alrededor del 40% de los pacientes con GC positivos recurren, habitualmente en forma sistémica.
- La profundidad y ulceración son factores de riesgo de recurrencia en pacientes con GC negativos, perdiendo significado en los positivos.
- El estado del GC fue el predictor más potente de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global.

6.12. ¿Tiene morbilidad el procedimiento?

La morbilidad del mapeo linfático utilizando colorante y radiofármaco es baja.

Las **complicaciones más frecuentes** son:

- Formación de un seroma luego de la extirpación del GC.
- Trastornos sensitivos por sección nerviosa.
- Linfedema.

Una complicación muy importante aunque poco frecuente del colorante es el **shock anafiláctico**. Leong reporta 3 casos en 406 pacientes⁶⁶. Se manifestó 30 minutos después de la inyección intradérmica de Isosulfan blue. Su intensidad varió entre una hipotensión tratable acompañada de urticaria y eritema hasta colapso cardiovascular con broncoespasmo. Se han descrito también reacciones anafilácticas con el uso de azul patente con una frecuencia de 0.6 a 2.5%⁶⁴.

Los tatuajes adquieren importancia en el área de cabeza y cuello. Con frecuencia se decoloran rápidamente, aunque pueden permanecer hasta un año, e incluso en forma permanente.

El ML es un procedimiento seguro con bajo índice de complicaciones:

- Seromas, trastornos sensitivos y linfedema
- Tatuajes y shock anafiláctico por colorante.

6.13. ¿Cuál es el valor terapéutico de la biopsia del GC?

A pesar de la sencillez y eficacia de la técnica, la mínima morbilidad y la amplia difusión que tuvo, no podemos asignarle un valor terapéutico al ML hasta que se pruebe una ventaja en la supervivencia con respecto a la resección amplia y observación. Como veremos, Morton está liderando un estudio multicéntrico (MSLT, página 102) para determinar si el empleo del mapeo linfático en pacientes con melanoma mejora la supervivencia. Los primeros resultados los tendremos en los próximos años.

Sin embargo, algunos trabajos retrospectivos han comprobado que esta técnica por lo menos no empeora la supervivencia cuando se la compara con la linfadenectomía electiva. Essner del JWCI comparó

los resultados del tratamiento de 534 pacientes portadores de melanoma estadio clínico I³³. La mitad fue tratada con LE y la otra mitad con biopsia del GC y vaciamiento si este fue positivo. La incidencia global de metástasis ganglionares fue similar, pero la de metástasis ocultas fue mayor en pacientes con tumores de profundidad intermedia (1.50-4.00 mm) a quienes se realizó ML (23.7%) en comparación con los que recibieron una LE (12.2%). **La supervivencia libre de enfermedad y global fue equivalente.** Los pacientes con LE tuvieron una incidencia mayor de metástasis a distancia (8.9% vs. 4.0%, $p = 0.03$) pero esto fue atribuido a un mayor tiempo de seguimiento (169 meses vs. 45 meses). La conclusión de los autores es que el ML es terapéuticamente equivalente a la LE aunque parece ser más efectivo para estadificar los ganglios regionales.

- Estudios retrospectivos demostraron una supervivencia global y libre de enfermedad equivalente a la LE.
- El valor terapéutico del ML y biopsia del GC, aun no determinado, se está evaluando en el Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT).

6.14. ¿Tiene utilidad en la estadificación del melanoma?

Incuestionablemente la biopsia del GC permite una certera estadificación anatomopatológica al aumentar casi un 50% el porcentaje de ganglios positivos en comparación con los detectados mediante procedimientos convencionales. Se conforman así grupos más homogéneos de pacientes con pronóstico semejante.

Luego de la revisión de factores pronósticos de 17600 pacientes portadores de melanoma, la American Joint Committee on Cancer (AJCC) aprobó la modificación al sistema de estadificación del melanoma⁶⁸.

Incorpora la estadificación patológica obtenida con información de la biopsia del GC seleccionando los pacientes con micrometástasis ganglionares.

La biopsia del GC define los "Estadios patológicos" del nuevo sistema de estadificación (TNM) de la AJCC que rige desde el año 2002.

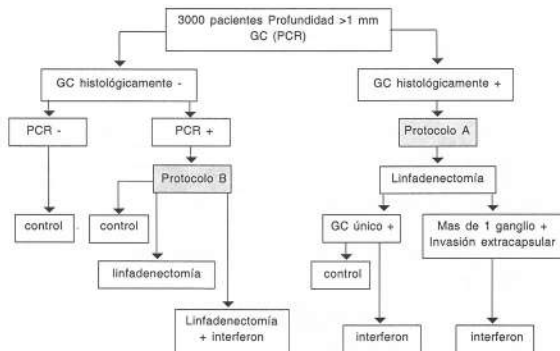


FIGURA 13
Esquema del Sunbelt Melanoma Trial⁷⁵.

7. Protocolos multicéntricos en marcha

7.1. Sunbelt Melanoma Trial.

7.2. International Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT).

7.1. Sunbelt Melanoma Trial⁷⁵

Es un estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado que integra los avances en estadificación de melanoma y en terapia adyuvante. Incluye 79 centros en EEUU (Principal investigador: Kelly McMas- ters) con mas de 2200 pacientes incorporados.

La hipótesis central es que el agregado de terapia adyuvante con Interferón alfa-2b a la linfadenectomía prolonga la supervivencia libre de enfermedad y global en pacientes con metástasis ganglionares tempranas. (única o GC positivo para PCR).

Se incluyen pacientes menores de 71 años portadores de melanoma con profundidad de 1 mm o mayor, que no presenten adenopatías palpables ni

evidencia de metástasis a distancia y que no tengan contraindicación para recibir Interferón.

- Los pacientes con **GC negativos pero PCR + (PROTOCOLO B)** son estratificados de acuerdo a la profundidad y ulceración y luego randomizados en tres brazos: control, linfadenectomía y linfadenectomía mas interferón (1 mes a altas dosis). Este protocolo determinará de una manera prospectiva si el tratamiento con Interferón alfa 2b asociado a la linfadenectomía es superior a la linfadenectomía sola en términos de supervivencia libre de enfermedad y global. En el tercer brazo se evidenciará la historia natural de aquellos pacientes con PCR +.
- En el **PROTOCOLO A (GC histológicamente positivos)** se realiza a todos una linfadenectomía. Aquellos que presentan un único ganglio positivo son randomizados para control o altas dosis de interferón luego de ser estratificados de acuerdo a profundidad y ulceración. En este protocolo se busca evaluar el rol del tratamiento adyuvante con interferón en pacientes con metástasis ganglionares iniciales detectadas por histología e IHQ.

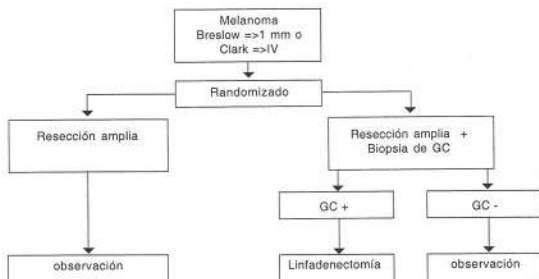


FIGURA 14
Esquema del MSLT³⁴.

Los resultados de este estudio aportarán en los próximos años importante información en relación con estadificación, pronóstico y terapéutica de pacientes con melanoma.

7.2. International Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT)³⁴

Fue diseñado para comparar la supervivencia en pacientes con estadios iniciales de melanoma tratados con resección amplia versus resección amplia, biopsia del GC y linfadenectomía si este es positivo. Iniciado en 1994, es un protocolo multidisciplinario al que se incorporaron 16 centros, luego de demostrar una tasa de identificación de más del 85% en por lo menos 30 casos.

Incluye pacientes con melanoma igual o mayor de 1 mm o con un Clark IV.

Sus resultados a largo plazo permitirán evaluar la utilidad terapéutica de la biopsia del GC y linfadenectomía y confirmarán la seguridad de este método como procedimiento de estadificación.

Se debe tener presente que el GC no es un ganglio "azul" o un ganglio "caliente". Estos son simples resultados de la aplicación de la tecnología para identificar un evento biológico como son las metástasis ganglionares. **Si la técnica no es realizada correctamente, el verdadero GC no podrá ser identificado, lo que originará un resultado falso negativo y una recurrencia clínica meses más tarde.**

Es de gran importancia que el cirujano que realice ML lidere un grupo coordinado con especialistas en Medicina Nuclear y anatomopatólogos entrenados en la técnica.

8. Control de calidad

8.1. ¿Es necesario un control de calidad del procedimiento?

Al ser multidisciplinaria, la acreditación y control de calidad de esta técnica es compleja.

- El **especialista en Medicina Nuclear** debe estar familiarizado con los patrones de drenaje linfático más comunes en diferentes áreas del cuerpo además de los drenajes no esperados y GC "en tránsito". Debe estar en condiciones de obtener imágenes dinámicas tempranas para la correcta identificación del verdadero GC.
- El **examen anatomopatológico** debe incluir cortes seriados, tinciones con H&E e IHQ para minimizar la tasa de falsos negativos.
- Cada **cirujano** debe realizar su propia curva de aprendizaje hasta lograr al menos un 90% de exactitud en la identificación del GC con una tasa de falsos negativos que no exceda

el 5%⁸³. El número de procedimientos en la fase de aprendizaje es el necesario para reducir la incidencia de errores técnicos en la detección del GC a un nivel comparable con las series internacionales.

Por consenso, este nivel de experiencia se obtiene luego de 30 a 50 procedimientos⁸⁴.

Morton demostró que el éxito del procedimiento está en relación directa con la experiencia del cirujano⁸⁷. Para ingresar al MSLT cada centro debió realizar en la fase de aprendizaje 30 procedimientos, seguidos de LE, con una exactitud del 85%⁸⁴. Luego de completar esta fase, no hubo diferencia en la tasa de identificación entre centros de alto y bajo volumen de pacientes. Concluyeron que 30 casos son un número suficiente para el aprendizaje de la técnica. Con la técnica combinada, la curva de aprendizaje se facilita. Obtuvieron tasas de identificación del 98%, contra 94% con colorante⁸⁴.

Testori y Veronesi tuvieron una tasa de identificación del 78.5% con colorante y del 95.5% con radiotóxicos. Cuando combinaron ambas técnicas, la eficacia fue del 98.5%¹¹². Tanto con la técnica con radiotóxico como con la combinada no hubo "curva de aprendizaje", obteniendo un alto porcentaje de identificación desde los primeros casos. En contraste, el éxito en la detección con colorante mejoró de un 57% en la fase inicial a un 81% en la actualidad. Cuando analizaron el tiempo requerido para la identificación del GC, encontraron que cuando el ganglio estaba teñido era hallado mas rápidamente (10.1 minutos) que cuando no lo estaba (16.8 minutos). **Concluyeron que, el agregado de radiotóxicos a la técnica con colorante elimina la curva de aprendizaje para el ML en melanoma, y aconsejan continuar utilizando el colorante ya que permite una localización más rápida del GC.**

Es cuestionable la realización del ML en centros con bajo volumen de pacientes con melanoma, que no cuenten con un grupo médico multidisciplinario entrenado en la técnica o con el equipamiento necesario.

La menor tasa de identificación y el aumento de la tasa de falsos negativos, produciría una desacreditación de la técnica y privaría a aquellos pacientes con micrometástasis del eventual beneficio en la supervivencia de la linfadenectomía terapéutica precoz y del tratamiento adyuvante con interferón.

- El control de calidad del mapeo linfático es importante para obtener una tasa alta de identificación y baja de falsos negativos.
- El especialista en Medicina Nuclear debe estar familiarizado con la técnica y contar con el equipamiento necesario.
- Debe realizarse un estudio anatomopatológico completo que incluya múltiples cortes e IHQ.
- Cada grupo quirúrgico debe realizar su propia curva de aprendizaje hasta alcanzar una tasa de identificación mayor a 90% y una tasa de falsos negativos menor a 5%. Con colorante son necesarios 30 casos, cifra que disminuye con la técnica combinada.

9. Utilidad del mapeo linfático (ML)

9.1. ¿Qué valor tiene el empleo del mapeo linfático en melanoma?

Existen 4 razones para realizar la biopsia del GC en melanoma, todas ellas relacionadas con la posibilidad de lograr una **segura estadificación**⁷²:

a) **Información pronóstica.** El estado del GC es el más importante predictor de supervivencia en pacientes con melanoma. Ninguna combinación de características del tumor primario puede proveer esta información pronóstica.

La **estadificación ganglionar** sirve para dos propósitos:

- Identifica a los pacientes con pronósticos favorables en quienes no es necesario realizar ningún tratamiento adicional.
- Señala aquellos de alto riesgo que pueden beneficiarse con tratamiento adyuvante.

Aunque se demuestre que el ML no mejora la supervivencia por sí mismo, continúa teniendo un valor intrínseco que justifica su utilización, por lo menos hasta que se describa otra técnica poco invasiva y con similar valor predictivo. A ningún

otro método diagnóstico utilizado para la estadificación oncológica se le exige eficacia terapéutica, incluyendo TC, RNM, PET, e incluso, el vaciamiento axilar en el cáncer de la mama. La biopsia del GC es un procedimiento mínimamente invasivo, realizado junto con la resección del tumor primario, con escasa morbilidad, que provee importante información pronóstica. Permite que tanto el paciente como el médico puedan tomar una adecuada decisión sobre realizar o no un tratamiento adicional.

b) **Identificación de pacientes que se pueden beneficiar de una linfadenectomía terapéutica temprana.**

- La linfadenectomía es curativa en algunos pacientes con metástasis ganglionares.
- La carga tumoral presente en los ganglios, medida como el número de ganglios positivos, es el mejor predictor de evolución.

Por estas razones, la extirpación temprana de los ganglios comprometidos, sería mejor que esperar a que se manifiesten clínicamente.

Por lo tanto, **si las micrometástasis pueden ser detectadas**; en base a los datos del Intergroup Melanoma Trial y del WHO program TRIAL#14 **la linfadenectomía terapéutica temprana mejoraría la supervivencia.**

A los pacientes con GC negativos se les evita la linfadenectomía con un procedimiento tan sencillo como una biopsia de ganglio realizada en forma ambulatoria.

c) **Identificación de candidatos para terapia adyuvante con Interferón alfa 2b.** La utilización de Interferón alfa 2b para terapia adyuvante en melanomas de alto riesgo fue aprobada en el año 1996 por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de los Estados Unidos. Esta indicación estuvo basada en los resultados del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial E 1684, que demostró un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y global en aquellos pacientes tratados con Interferón⁶³.

Un estudio de seguimiento, el ECOG Trial 1690 confirmó el beneficio en la supervivencia libre de enfermedad, pero no pudo demostrar beneficio en la supervivencia global⁶⁴. Este hallazgo generó cierta controversia con respecto a los beneficios de su utilización. Ambos estudios

concluyeron que el tratamiento con **Interferón en altas dosis** mejora la supervivencia libre de enfermedad, a pesar de que los beneficios en la supervivencia global solamente fueron demostrados en el E 1684.

Los resultados de otro importante estudio, revaloriza la utilización de altas dosis de Interferón alfa 2b. El **ECOG Trial 1694**, dirigido por Kirkwood randomiza 774 pacientes con melanoma de alto riesgo a recibir terapia adyuvante con altas dosis de Interferón versus una vacuna de gangliosido GM2⁶². Este estudio fue abierto en forma temprana por el Comité que monitoreaba los datos debido a la clara superioridad del Interferón en supervivencia libre de enfermedad y global. Agrega una importante nueva evidencia que confirma el beneficio de las altas dosis de Interferón en melanoma.

Este tratamiento debe evaluarse siempre, junto con sus eventuales complicaciones, en pacientes con melanomas de alto riesgo, especialmente aquellos que presentan ganglios positivos.

Actualmente en el Sunbelt Melanoma Trial se utiliza la biopsia de GC para seleccionar pacientes con micrometástasis y evaluar en ellos el tratamiento adyuvante con interferón.

d) **Identificación de una población homogénea para estudios clínicos con terapia adyuvante.** Los estudios recientemente analizados (ECOG 1684 y 1690) fueron realizados antes de la utilización de la biopsia del GC para estadificación ganglionar. Incluían una población heterogénea, con una gran mayoría de pacientes que presentaban adenopatías palpables o melanomas recurrentes y muy pocos pacientes (11-12%) con metástasis microscópicas. Esta heterogeneidad en los pacientes ingresados confunde en la interpretación de los resultados.

Por otra parte, en la actualidad, en los centros donde se realiza ML solo unos pocos pacientes se presentan con adenopatías palpables, lo que evidencia que **la población del Estadio III está cambiando**. La gran mayoría son ahora aquellos que tienen micrometástasis detectadas con biopsia del GC y difieren significativamente de las poblaciones de los estudios anteriores. Por lo tanto, **uno de los mayores éxitos de la**

biopsia del GC es poder identificar una población homogénea, con pronóstico similar, para ingresarlos dentro de ensayos clínicos prospectivos.

El valor más importante del mapeo linfático en melanoma es proveer una estadificación segura, lo cual permite:

- Brindar información pronóstica.
- Seleccionar pacientes que se beneficiarán con una linfadenectomía terapéutica temprana.
- Evitar la morbilidad de la linfadenectomía en pacientes con GC negativos.
- Identificar pacientes que pueden beneficiarse con tratamiento adyuvante.
- Identificar poblaciones homogéneas para ingresar en ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albertini JJ, Cruse CW, Rappaport D, et al: Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996; 2: 217-224.
2. Alex JC, Krag DN: Gamma- probe-guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993; 2:137.
3. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, et al: Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993; 2:203.
4. Begley FH, Cady B, Lee A, et al: Changes in the clinical presentation and management of malignant melanoma. *Cancer* 47: 2126, 1981.
5. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al: Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635- 3648.
6. Balch CM, Milton GW, Cascinelli N, et al: Pros and cons. In Balch CM, Houghton AN, Milton GW, et al (eds): *Cutaneous Melanoma*, ed 2. Philadelphia, JB Lippincott, 1992, p345.
7. Balch CM, Soong S, Ross MI, et al: Long term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanoma (1.0 to 4.0mm). *Ann Surg Oncol* 7(2): 87-97, 2000.
8. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al: Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996; 224:255-268.
9. Balch CM, Soong SJ, Milton GW, et al: A comparison of prognostic factors and surgical results in 1796 patient localized (stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and South Wales, Australia. *Ann Surg* 1998: 677, 1992.
10. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, et al: A multi-factorial analysis of melanoma II: Prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma. *Surgery* 86: 343, 1979.
11. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, et al: A multi-factorial analysis of melanoma III: Prognostic factors in melanoma patients with lymph nodes metastases (stage II). *Ann Surg* 1993: 377, 1991.
12. Balch CM: The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results and controversies. *J Clin Oncol* 1989; 6: 163 and 6: 392.
13. Berger DH, FeigB, Podoloff D, et al: Lymphoscintigraphy as a predictor of lymphatic drainage from cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 247-251.
14. Bostick P, Essner R, Sarantouli Y, et al: Intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma of the head and neck. *Am J Surg* 1997; 174:536-539.
15. Bostick PJ, Morton DL, Turner RR, et al: Prognostic significance of occult metastases detected by sentinel lymphadenectomy and reverse transcriptase-polymerase chain reaction in early-stage melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3238-3244.
16. Cabrejas R, Falco JE, Anchez JP, et al: Cirugías radioguiadas: presente y futuro de la Medicina Nuclear Intervencionista. *Revista de la Comisión Nacional de Energía Atómica* 2001; 1: 21-24.
17. Callery C, Cochran AJ, Roe DJ, et al: Factors prognostic for survival in patients with malignant melanoma spread to the regional lymph nodes. *Ann Surg* 196; 69, 1982.
18. Carlson GW, Murray DR, Staley CA, et al: The amount of metastatic melanoma in a sentinel lymph node: Does it have prognostic significance? (abstract). *Ann Surg Oncol* 2002; 1: S19.
19. Cascinelli N, Belli F, Santinami M et al: Sentinel Lymph node biopsy in cutaneous melanoma: The WHO Melanoma Program experience. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 469-74.
20. Cascinelli N: The role of clinical trials in assessing optimal treatment of cutaneous melanoma not extending beyond the regional nodes. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 123-133.
21. Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, et al: Sentinel Lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: Review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence. *Ann Surg* 2001; 233: 250-258.
22. Cochran AJ, Balda BR, Starz H, et al: The Ausburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 2000; 89: 237-241.
23. Cochran AJ, Huang RR, Guo J, et al: Current practice and future directions in pathology and laboratory evaluation of the sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 13-17.
24. Cochran AJ, Starz H: Pathologic aspects. En: Hiram S Cody III, *Sentinel Lymph Node Biopsy*. London: Martin Dunitz Ltd; 2002: 79- 90.
25. Cochran AJ, Wen DR, Morton DL, et al: Occult tumor cells in the lymph nodes of patients with pathological stage I malignant melanoma. An immunohistological study. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 612-618.
26. Cochran AJ: Melanoma metastases through the lymphatic system. *Surg Clin North Am* 2000; 6: 1683-1693.
27. Corsetti RL, Allen HM, Wanebo HJ: Thin < 1mm level III and IV melanomas are higher risk lesions for regional failure and warrant sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:456-460.
28. Curutchet HP, Montesinos MR, Dorr J, Falco JE and Mezzadri NA: Results of intraoperative lymphatic mapping in clinical stage I melanoma. *Nuevas tendencias en Oncología* 1995; 4: 25.
29. Das Gupta TK: Results of treatment of 269 patients with primary cutaneous melanoma: A five years

- prospective study. *Ann Surg* 188: 201, 1977.
30. Day CL, Mihm MC, Lew RA, et al: Prognosis factors for patients with clinical stage I melanoma of intermediate thickness (1.51-3.99mm): A conceptual model for tumor growth and metastases. *Ann Surg* 195: 35, 1982.
 31. Eldh J, Suurkula M, Holmstrom H: Prognosis for localized cutaneous melanoma treated with wide excision only, with special reference to development of regional nodal metastases. *Tumori* 73:51, 1987.
 32. Essner R, Bostick PJ, Glass EC, et al: Standardized probe-directed sentinel node dissection in melanoma. *Surgery* 2000;127: 26-31.
 33. Essner R, Conforti A, Kelley MC: Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 442-449.
 34. Evans HL, Krag DN, Teates CD, et al: Lympho-scintigraphy and sentinel node biopsy accurately stages melanoma in patients presenting after wide excision (abstract). *Ann Surg Oncol* 2002; 9: S19.
 35. Falco JE, Alak MC, Degross O, Montesinos MR, et al: Ganglio centinela: Localización intraoperatoria por detección linfocentellográfica. Poster presentado en las XV Jornadas Multidisciplinarias de Oncología del Instituto "Angel Roffo", 1999.
 36. Falco JE, Alak MC, Degross O, Montesinos MR, y col. Localización intraoperatoria del ganglio centinela en el melanoma empleando linfocentellografía. *Diagnóstico* 1999; 86:754- 756.
 37. Falco JE, Curutchet HP, Montesinos MR, y col. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela: ¿Fin del vaciamiento profiláctico en el tratamiento del melanoma? *Rev Argent Ciruj* 1997; 73: 154- 161.
 38. Falco JE, Kahn AG, Montesinos MR, y col. Ganglio Centinela: resultados de su estudio para el tratamiento del melanoma cutáneo. *Rev Argent Canc* 1997; 1: 210- 224.
 39. Falco JE, Montesinos MR, Dorr J, Mezzadri N y Curutchet HP: Biopsia del ganglio centinela en melanomas de cabeza y cuello. Leído en el XVI Congreso Argentino de Cirugía de Cabeza y Cuello. Bariloche, 1997.
 40. Gadd Ma, Cosimi AB, Yu J, et al: Outcome to patients with melanoma and histologically negative sentinel lymph nodes. *Arch Surg* 1999; 134: 381-387.
 41. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, et al: Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2253-2260.
 42. Gershenwald JE, Prieto VG, BallG, et al: Sentinel lymph node (SLN) microscopic tumor burden predicts Non-SLN involvement in melanoma patients undergoing therapeutic lymphadenectomy (abstract). *Ann Surg Oncol* 2002; 9: S18-S19.
 43. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF et al: Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: The prognostic value of sentinel node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999; 17:576-83.
 44. Gershenwald JE, Tseng CH, Thompson W et al: Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. *Surgery* 1998; 124: 203-10.
 45. Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, et al: Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (>4mm.) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 2000;7: 160-165.
 46. Gibbs JF, Huang PP, Zhang PJ, et al: Accuracy of pathologic techniques for the diagnosis of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 699-704.
 47. Glass LF, Fenske NA, Messina JL, et al: The role of selective lymphadenectomy in the management of patients with malignant melanoma. *Dermatol Surg* 1995; 21: 979-83, malig.
 48. Goscin C, Glass LF, Messina JL: Pathologic examination of the sentinel lymph node in melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1999; 8: 427-434.
 49. Haddad FF, Costello D, Reintgen DS: Radioguided surgery for melanoma: *Surg Oncol Clin North Am* 1999; 3: 413-426.
 50. Haddad FF, Stall A, Messina J, et al: The progression of melanoma nodal metastasis is dependent on tumor thickness of the primary lesion. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 144-149.
 51. Heller R, Becker J, Wassele J, et al: Detection of submicroscopic lymph node metastases in patients with melanoma. *Arch Surg* 126:1455, 1991.
 52. Joseph E, Brobail A, Glass F, et al: Results of complete lymph node dissection in 83 melanoma patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:119-125.
 53. Kahn A, Falco JE, Elsner B, Curutchet HP: Evaluación del ganglio centinela en 43 pacientes portadores de melanoma maligno cutáneo. *Arch Argent Dermatol* 1997; 47: 115- 119.
 54. Kahn A, Falco JE, Elsner B, Curutchet HP: Sentinel lymph node: Detection of micrometastasis in 43 patients with cutaneous malignant melanoma. *Mod Pathol* 1997; 10: 45.
 55. Kahn A, Vergani P, Falco JE, y col. Detección de micrometastasis de melanoma maligno utilizando RT-PCR en ganglios centinelas. Leído en la Jornada Invernal '99 de la Sociedad Argentina de Patología. Buenos Aires, 26 de Junio de 1999.
 56. Kapteijn BA, Nieweg OE, Liem I, et al: Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: Gamaprobe detection versus blue dye. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 156-60.
 57. Karakousis CP, Grigoropoulos P: Sentinel node biopsy before and after wide excision of the primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 785-789.
 58. Karakousis CP, Kachrimandis S, Rao U, et al: Changes in survival with clinical stage I malignant melanoma. *J Surg Oncol* 34: 155, 1987.
 59. Kelley MC, Ollila DW and Morton DL: Lymphatic mapping and Sentinel Lymphadenectomy for melanoma. *Sem Surg Oncol* 1998; 14: 283-290.
 60. Kim CJ, Shivers S, Li W, et al: Prognostic factors and molecular staging of patients with malignant melanoma. (abstract) *Ann Surg Oncol* 2002; 9: S18.
 61. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al: High and low dose interferon alfa 2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444.
 62. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al: High dose interferon alfa 2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E 1694/ S9512/ C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2370- 2380.
 63. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al: Interferon alfa 2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.
 64. Krag DN, Melijer SJ, Weaver DL, et al: Minimal access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995;130: 654-660.

65. Krasnow AZ, Hellman RS: *Lymphoscintigraphy revisited*: 1999. *Nuclear Med Annual* 1999; 17-97.
66. Leong SP, Donegan E, Haffernon W, et al: *Adverse reactions to isosulfan blue during sentinel lymph node dissection in melanoma*. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 361-368.
67. Leong SP, Steinmetz I, Habib FA, et al: *Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma*. *Arch Surg* 1997; 132: 666-673.
68. Leong SP: *The role of sentinel lymph nodes in malignant melanoma*. *Surg Clin North Am* 2000; 6: 1741-1757.
69. Lingman MK, Mackie RM, McKay AJ: *Intraoperative identification of sentinel lymph node in patients with malignant melanoma*. *Br J Cancer* 1997; 75: 1505-1508.
70. McCarthy WH, Shaw HM, Milton GW: *Efficacy of elective lymph node dissection in 2347 patients with clinical stage I melanoma*. *Surg Gynecol Obstet* 161:575, 1985.
71. 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*; 1998, 339: 990-995.
72. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, et al: *Sentinel lymph node biopsy for melanoma: Controversy despite widespread agreement*. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2851-2855.
73. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, et al: *Sentinel Lymph node biopsy for melanoma: How many radioactive nodes should be removed?* *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 192-197.
74. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, et al: *Frequency of nonsentinel lymph node metastasis in melanoma*. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:137-141.
75. McMasters KM: *The Sunbelt Melanoma Trial*. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 41-43.
76. McNeerG, Das Gupta TK: *Prognosis in malignant melanoma*. *Surgery* 56: 512, 1964.
77. Messina JL, Glass LF, Cruse CW: *Pathologic examination of the sentinel lymph node in malignant melanoma*. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 686-690.
78. Milton GW, Shaw HM, Mc Carthy WH, et al. *Prophylactic lymph node dissection in clinical stage I cutaneous malignant melanoma: results of surgical treatment in 1319 patients*. *Br J Surg* 1982; 69: 108-111.
79. Montesinos MR, Falco JE, Sinagra DL, y col. *Cutaneous melanoma of the head and neck. Nuevas Tendencias en Oncología* 1995; 4: 23.
80. Montesinos MR, Falco JE, Sinagra DL, y col. *Valor del vaciamiento inguinal en melanoma cutáneo*. *Rev Argent Cirug* 1999; 76: 80- 88.
81. Montesinos MR, Falco JE, Sinagra DL, Mezzadri NA: *Análisis del empleo del vaciamiento axilar en melanoma*. *Rev Argent Cirug* 2000; 76: 207- 212.
82. Montesinos MR, Sinagra DL, Nallari M, Falco JE, et al: *Melanomas cutáneos de Cabeza y Cuello*. *Pren Med Argent* 1999; 86: 317- 325.
83. Morton DL, Chan AD, et al: *Current status of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: Is it standard of care?*. *J Am Coll Surg* 1999; 189:214-223.
84. Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al: *Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early stage melanoma*. *Ann Surg* 1999; 230: 453-465.
85. Morton DL, Wanek LA, Nizze JA, et al: *Improved long term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes*. *Ann Surg* 1991;310:47.
86. Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, et al: *Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early stage melanoma of the head and neck*. *J Clin Oncol* 1993; 11:1751-1756.
87. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al: *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. *Arch Surg* 1992; 127, 393-259.
88. Morton DL: *Intraoperative Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy: community standard care or clinical investigation?* *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 328- 330.
89. Morton DL: *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: Past, present and future*. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 22-28.
90. Muller MG, Borgstein PJ, Pijpers R, et al: *Reliability of the sentinel node procedure in melanoma patients: analysis of failures after long term follow up*. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 461-468.
91. O'Brien CJ, Uren RF, Thompson JF, et al: *Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy*. *Am J Surg* 1995; 170: 461-466.
92. Porter GA, Ross MI, Berman RS, et al: *How many lymph nodes are enough during sentinel lymphadenectomy for primary melanoma?* *Surgery* 2000; 128: 308-11.
93. Porter GA, Ross MI, Berman RS, et al: *Significance of multiple nodal basin drainage in truncal melanoma patients undergoing sentinel lymph node biopsy*. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 256-261.
94. Quilincini A, Hogendijk S, Hauser C, et al: *Anaphylaxis to patent blue*. *Dermatology* 1998; 197: 400.
95. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al: *The orderly progression of melanoma nodal metastases*. *Ann Surg* 1994; 220: 759-767.
96. Reintgen D: *The role of elective lymph node dissection in melanoma: Who should undergo this nodal staging procedure?*. *J Am Coll Surg* 1989; 224-232, 1999.
97. Reintgen DS, Albertini J, Berman C, et al: *Accurate nodal staging of malignant melanoma*. *Cancer Control* 1995; 2: 405.
98. Reintgen DS, Cox EB, Mc Carthy KM jr, et al. *Efficacy of elective lymph node dissection in patients with intermediate thickness primary melanoma*. *Ann Surg* 1983; 198: 378-385.
99. Reintgen DS: *Changing standards of surgical care for the melanoma patients*. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 327-328.
100. Reintgen, D: *Melanoma nodal metastases. Biological significance and therapeutic considerations*. *Surg Oncol Clin North Am* 1996; 1: 105-120.
101. Roses DF, Provet JA, Harris MN, et al: *Prognosis of patients with pathologic stage II cutaneous malignant melanoma*. *Ann Surg* 201: 103, 1985.
102. Ross M, Reintgen DS, Garshwald J, et al: *The margin of resection for deep (>4mm) primary melanoma*. *J Clin Oncol*;
103. Ross MI: *The case for elective Lymphadenectomy*. *Surg Oncol Clin North Am* 2:205-222, 1992
104. Rousseau DL, Ross MI, Ball G: *Revised AJCC staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node negative melanoma patients(abstract)*. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 518.
105. Schneebaum S, Briele HA, Walker MJ, et al. *Cutaneous thick melanoma: prognosis and treatment*. *Arch Surg* 1987; 122: 707-711.
106. Shivers SC, Wang X, Li W, et al: *Molecular staging of malignant melanoma: correlation with clinical outcome*. *JAMA* 1998; 280(16): 1410-1415.
107. Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, et al. *Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study*. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 697-705.

108. Slingluff C, Vollmer R, Reintgen D, et al: *Lethal thin malignant melanoma*. Ann Surg 1988; 208: 150.
109. Slingluff CL, Stidham KR, Ricci WN, et al: *Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients*. Ann Surg 1994; 219(2): 120-130.
110. Snow H: *Melanotic cancerous disease*. Lancet 2: 872, 1892.
111. Taylor AT, Murray D, Herda S, et al: *Dynamic lymphoscintigraphy to identify the sentinel and satellite nodes*. Clin Nucl Med 1996; 21: 755-8.
112. Testori A, Bartolomei M, Grana C, et al: *Sentinel node localization in primary melanoma: learning curve and results*. Melanoma Res 1999; 9: 587-593.
113. Testori A, Bartolomei M, Grana C, et al: *Sentinel node localization in primary melanoma: learning curve and results*. Melanoma Res 1999; 9: 587-593.
114. Thelmo MC, Morita ET, Treseiler PA, et al: *Micro-metastasis to in-transit lymph nodes from extremity and truncal malignant melanoma*. Ann Surg Oncol 2001; 8: 444-448.
115. Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, et al: *Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of melanoma in the regional lymph nodes*. Melanoma Res 1995; 5: 255-260.
116. Thompson JF, Uren RF, Shaw HM, et al: *Location of sentinel lymph nodes in patients with cutaneous melanoma: New insights into lymphatic anatomy*. J Am Coll Surg 1999; 189:195-206.
117. Treseiler PA and Tauchi PS: *Pathologic analysis of the sentinel lymph node*. Surg Clin North Am 2000; 6:1695-1719.
118. Uren RF, Hoffman-Giles RB, Shaw HM, et al: *Lymphoscintigraphy in high risk melanoma of the trunk: predicting draining nodes group, defining lymphatic channels and locating the sentinel node*. J Nuc Med 1993; 84: 1435-1442.
119. Uren RF, Hoffman-Giles R, Thompson JF, et al: *Interval Nodes: The forgotten sentinel nodes in patients with melanoma*. Arch Surg 2000; 135: 1166-1172.
120. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al: *Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs*. N Engl J Med 1977; 297: 627-630.
121. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, et al: *Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma*. Cancer 2000; 89:453-462.
122. Wagner JD, Park HM, Coleman JJ, et al: *Cervical sentinel lymph node biopsy for melanoma of the head and neck and upper thorax*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126: 313-321.
123. Wong, JH: *A historical perspective on the development of intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy*. Surg Clin North Am 6: 16751682, 2000.
124. Yu LL, Flotte TJ, Tanabe KK, et al: *Detection of microscopic melanoma metastasis in sentinel lymph nodes*. Cancer 1999; 86: 617-627.

CAPÍTULO IV

CÁNCER DE LA MAMA

1. Introducción
2. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela.
3. Anatomía patológica del ganglio centinela
4. Experiencia publicada
5. Acreditación en biopsia del ganglio centinela en mama.

1. Introducción

- 1.1. ¿Cuál es la función del vaciamiento axilar en el cáncer de la mama?
- 1.2. ¿Cuál es el resultado de no tratar la axila con ganglios clínicamente negativos?

1.1. ¿Cuál es la función del vaciamiento axilar en el cáncer de la mama?

El vaciamiento axilar cumple tres funciones en el manejo del cáncer de la mama:

- **Estadificación**, ya que el estado de los ganglios axilares es el factor pronóstico independiente más importante²¹.
- **Control regional**.
- **Mejorar la supervivencia alejada**, por sí o por ser un factor determinante en la decisión de administrar terapia adyuvante²².

Sin embargo, la importancia de este procedimiento está siendo reevaluado debido a las siguientes circunstancias.

- a) En primer lugar, **la mamografía en la mujer asintomática ha conducido a la detección de lesiones primarias cada vez más pequeñas**²⁶. Debido a que existe una relación lineal entre el tamaño tumoral y el compromiso ganglionar, muchos de estos tumores pequeños detectados solo por mamografía tienen una baja probabilidad de tener metástasis ganglionares⁴².
- b) En segundo lugar, **existe una morbilidad y costos asociados al vaciamiento axilar**⁴⁸. El procedimiento por sí solo requiere anestesia general, internación y colocación de un drenaje, lo que prolonga la estadía hospitalaria²⁷. Existe, además, el problema de la formación del serocele axilar luego de la extracción del drenaje, que implica varias consultas postoperatorias²²⁹. Como complica-

1.3. ¿Cuál es el resultado del tratamiento activo de la axila?

1.4. ¿Cuál es el mejor método para identificar metástasis axilares clínicamente negativas?

ciones a largo plazo se ha comunicado una incidencia de linfedema de hasta un 25%¹²⁵, hipoestesia en la piel de la axila y de la cara interna del brazo de hasta el 78% originada en la sección o lesión del nervio intercostobraquial^{11,116}, grados variables de limitación en la fuerza y movilidad del miembro superior (17%), dolor (25%) y consecuencias psicológicas del linfedema²³⁸.

- c) En tercer lugar, ensayos clínicos prospectivos han demostrado que **la quimioterapia adyuvante también beneficia a las pacientes sin metástasis axilares**⁶⁵.

Por lo tanto, el papel del vaciamiento axilar en las enfermas con ganglios clínicamente negativos está siendo discutido ya que muchas tienen un excelente pronóstico, y podrían ser tratadas adecuadamente solo con la resección completa del tumor primario. Otras recibirían de todas maneras tratamiento adyuvante sistémico en base a las características de dicho tumor⁶⁹.

Para todas ellas, los costos y la morbilidad del vaciamiento axilar podría ser evitado sin una apreciable influencia en los resultados finales.

- **El vaciamiento axilar cumple funciones de estadificación, control regional y mejora de la supervivencia.**
- **Estos beneficios los reciben solo las pacientes con metástasis ganglionares, mientras que todas padecen la morbilidad del procedimiento.**

1.2. ¿Cuál es el resultado de no tratar la axila con ganglios clínicamente negativos?

Varios investigadores han encontrado un **alto riesgo de falla axilar** (promedio 19%, con rango entre 15% y 37%) en pacientes que no reciben ni vaciamiento ni radioterapia en axila (Tabla 1).

Las metástasis ganglionares de por sí no son fatales; ante una recidiva regional, el vaciamiento axilar puede realizarse correctamente en el 98% de los casos.

Sin embargo, representa un problema mayor para las pacientes, quienes perciben cualquier recurrencia como un indicio de que su cáncer se encuentra fuera de control. Este impacto psicológico no es aceptable en el 20% de las enfermas⁶⁰.

En algunos tipos histológicos el riesgo de compromiso axilar es tan bajo que podría evitarse en ellos el vaciamiento: el **carcinoma ductal in situ**, el **carcinoma microinvasivo** y los **carcinomas tubular y mucinoso puros**¹⁸⁶.

Wong y Harris opinan que **es razonable omitir la radioterapia axilar en mujeres mayores de 65 o 70 años, con tumores de hasta 1 cm, receptores positivos y sin invasión linfovascular**²⁶¹.

Zurrida publicó los resultados de un ensayo prospectivo en pacientes con tumores T1 N0 tratadas con tumorectomía y radioterapia en mama, a quienes asignó aleatoriamente en dos grupos, con o sin radioterapia axilar. Luego de un seguimiento promedio de

46 meses no se encontraron diferencias en recidivas axilares ni metástasis a distancia, por lo que concluyó que el **vaciamiento axilar podría evitarse en un grupo seleccionado de pacientes, con tumores menores de 1.2 cm y axila clínicamente negativa**²⁷⁰.

Dado el riesgo de recurrencia regional, no es aceptable prescindir de algún tipo de tratamiento axilar indiscriminadamente en todas las enfermas.

- Existen enfermas con bajo riesgo de metástasis ganglionares en quienes podría evitarse el vaciamiento.
- La falta de tratamiento de la axila en pacientes no seleccionadas las expone a un alto porcentaje de recidiva regional.

1.3. ¿Cuál es el resultado del tratamiento actínico de la axila?

La radioterapia axilar es tan efectiva como el vaciamiento axilar para el control regional en pacientes con carcinoma invasor y alto riesgo de metástasis axilares.

En 11 publicaciones, con tiempo de seguimiento de entre 54 y 126 meses, la cantidad de falla axilar en pacientes con ganglios negativos que recibieron radioterapia axilar sin vaciamiento ganglionar fue solo del 1% (Tabla 2)^{10, 35, 71, 89, 138, 180, 184, 188, 195, 254, 262, 270}.

TABLA 1

Fallas axilares en pacientes con cáncer de mama y ganglios clínicamente negativos que no recibieron ningún tratamiento axilar.

Investigadores	n	Promedio de Falla axilar seguimiento (%) (meses)	
Graveson, 1998 ¹⁰⁵	3.128	60	19
Cerrola, 1997 ⁴⁴	408	84	15
Baxter, 1996 ¹⁸	112	113	28
Ribeiro, 1993 ¹⁹⁷	708	65	23
Gately, 1991 ³⁸	450	72	18
Fisher, 1985 ⁶⁶	1.079	126	19
Forrest, 1982 ²⁴	114	120	16
Lythgoe, 1982 ¹⁴⁵	714	60	37
Kyle, 1976 ¹³⁵	**	60	17
Crile, 1964 ⁶⁷	183	72	30

* Incluye pacientes de 70 años o más.

** No disponible.

TABLA 2

Falla axilar en pacientes con cáncer de mama y ganglios clínicamente negativos, tratados con radioterapia axilar sin vaciamiento axilar.

Investigadores	n	Promedio de Falla axilar seguimiento (%) (meses)	
Osborne, 1984 ¹⁸⁴	211	120	1
Fisher, 1985 ⁵⁹	352	126	3
Pierquin, 1986 ¹⁴⁸	1040	60	2
Leung, 1986 ¹³⁸	446	120	0
Delouche, 1987 ⁷¹	281	60	1
Baeza, 1988 ¹⁰	171	62	1
Recht, 1991 ¹⁸²	335	73	1
Cabanes, 1992 ¹⁵	332	54	2
Wazer, 1994 ²⁵⁴	73	54	1
Wong, 1997 ²⁶²	92	50	0
Ogawa, 1999 ¹⁸⁰	79	53	0
Zurrida, 2002 ²⁷⁰	221	46	0.5

El Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group realizó un meta-análisis de 8 ensayos clínicos comparando vaciamiento axilar con radioterapia axilar para el tratamiento de cáncer temprano de mama y no encontraron diferencia en la mortalidad⁶¹.

La morbilidad de la radioterapia axilar es significativamente menor que la del vaciamiento axilar, en lo que se refiere a los efectos alejados.

Con el creciente uso de la quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del carcinoma localmente avanzado, aún pacientes con ganglios positivos pueden ser buenas candidatas para radioterapia axilar. Un ensayo clínico en marcha en el M. D. Anderson Cancer Center está comparando la efectividad del vaciamiento axilar versus la radioterapia en pacientes con ganglios clínicamente negativos o que queden con ganglios clínicamente negativos luego de la quimioterapia de inducción.

- La radioterapia axilar ofrece un porcentaje de control regional equivalente al alcanzado con el vaciamiento
- No ofrece información sobre el estado ganglionar, que es de gran valor pronóstico.

1.4. ¿Cuál es el mejor método para identificar metástasis axilares clínicamente negativas?

El examen físico de la axila ha mostrado porcentajes de falsos negativos del 39 al 45%^{64,66,208}. La mamografía puede detectar la presencia de ganglios en la axila, pero es limitada para discriminar si estos ganglios son portadores de metástasis o no⁷³.

Otros estudios han sido probados, como la ecografía²³⁶, la tomografía computada¹⁵⁹, la resonancia magnética nuclear¹⁶⁵, la linfocentellografía²², la radioinmunolinfografía²³⁶, la tomografía por emisión de fotones⁴⁷, y la tomografía por emisión de positrones⁹ sin siquiera acercarse a los resultados del vaciamiento axilar.

Existe una relación directa entre el tamaño del carcinoma y las metástasis axilares.

Mustafa¹⁶⁹ examinó la incidencia de ganglios positivos en tumores menores de 1 cm de diámetro en 18 estudios publicados entre 1989 y

1996 y en su propia serie de 2.185 casos. Los resultados, que se exhiben en la Tabla 3, demuestran que el tamaño tumoral por sí solo no justifica la omisión de un tratamiento en la axila.

En 13 estudios que analizaron factores pronósticos de metástasis ganglionares, **el tamaño tumoral apareció como de valor en todos ellos, seguido por el tipo histológico, edad e invasión linfática y vascular** (en 7 estudios cada uno)^{16, 67, 85, 97, 138, 148, 158, 163, 169, 181, 194, 218, 220}.

Ravdin intentó desarrollar un modelo predictivo de positividad ganglionar estudiando 11.964 enfermas. Sin embargo, a pesar del sofisticado estudio estadístico **no le fue posible predecir un subgrupo de pacientes con un porcentaje mayor del 95% de tener ganglios negativos**¹⁹⁴.

El desafío consiste entonces en determinar en qué pacientes, con ganglios clínicamente negativos, es necesario realizar el tratamiento quirúrgico de la axila, y en quienes puede evitarse con un bajo porcentaje de recidivas.

Como respuesta a este desafío ha surgido la técnica del mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela.

Ninguno de los métodos de diagnóstico por imágenes conocidos, ni la combinación de factores de riesgo del tumor primario y de la paciente ofrecen información sobre el estado ganglionar comparable a la obtenida con el vaciamiento axilar

TABLA 3
Incidencia de metástasis axilares en pacientes con tumores de 5 mm o menos y en aquellas con tumores de entre 6 y 10 mm.

Investigadores	n	Ganglios positivos (%)	
		0 - 5 mm	6 - 10 mm
Brenin, 2001 ⁷⁹	566	11	15
Rivadeneira, 2000 ¹⁹⁹	919	16	18
Maribenco, 1999 ¹⁴⁸	12.950	10	14
Port, 1998 ¹⁹²	247	10	15
Mustafa, 1997 ¹⁶⁹	2185	11	17
Visser, 1997 ²⁰²	915	5 *	14 *
		9 **	24 **
Metzger, 1996 ¹⁵⁸	980	5	12
White, 1996 ²¹⁸	1.126	10	19
Cataliotti, 1995 ⁴³	934	9	16

* Mujeres postmenopáusicas.

** mujeres premenopáusicas.

2. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela

2.1. ¿Cómo se desarrolló mapeo linfático en el cáncer de la mama?

2.2. ¿Cuándo está indicada la biopsia del ganglio centinela?

2.1. ¿Cómo se desarrolló mapeo linfático en el cáncer de la mama?

1993 Krag comunicó por primera vez la biopsia de GC en el cáncer de la mama mediante el empleo de **sulfuro coloidal no filtrado marcado con Tc⁹⁹** y el uso de una **cámara manual de detección de radiaciones gamma** (gammaprobe)¹³².

1994 Giuliano, del John Wayne Cancer Institute, en 1994 publicó su experiencia inicial utilizando **colorante** en 172 pacientes, con una tasa de identificación de 66%. En el 96% de los casos el GC coincidió con el estado de los restantes ganglios axilares¹⁰⁴.

1995 La siguiente comunicación del mismo grupo incluyó los primeros 162 pacientes con hallazgo exitoso del GC, y se compararon con 134 enfermas en quienes se practicó solo el vaciamiento axilar. Si bien no fue un estudio randomizado, ambos grupos fueron comparables por sus características clínicas y cantidad de ganglios extirpados. Los GC fueron estudiados con H&E y con técnica de IHQ anticitoqueratina, mientras que los GnoC fueron evaluados solo con H&E. **El grupo en que se buscó el GC tuvo metástasis axilares en un 42% de los casos, mientras que el otro grupo las presentó en el 28% (p < 0.05).** Estos resultados enfatizaron la importancia del estudio del GC con técnicas de inmunohistoquímica¹⁰¹.

1996 Albertini, del Lee Moffitt Cancer Center de Tampa, Florida, publicó por primera vez el uso de una **combinación de colorante y radiofármaco**⁶.

1997 Para demostrar que el GC es realmente el primer ganglio en recibir metástasis, era necesario estudiar los GnoC con la misma tecnología que se aplicaba al GC. Turner **encontró solo una metástasis en 1087 GnoC estudiados tanto con H&E como con IHQ,**

2.3. **¿En qué casos no está indicada la biopsia del ganglio centinela?**

2.4. **¿Cuál es la técnica del mapeo linfático en el cáncer de la mama?**

pertenecientes a pacientes con GC negativos²⁴².

1997 El mismo grupo presentó 107 pacientes con biopsia de GC y vaciamiento axilar, en los cuales **la tasa de identificación fue del 94 %; no hubieron falsos negativos, con una sensibilidad y especificidad del 100%**¹⁰³.

Basados en estos hallazgos, estos investigadores decidieron abandonar el vaciamiento axilar cuando el GC resultara negativo.

2000 Los mismos autores, comunicaron los resultados de 133 pacientes consecutivos, con tumores de hasta 4 cm, en quienes no se realizó el vaciamiento axilar cuando el GC resultó negativo. **La tasa de identificación fue del 99%.** En el 54% de las pacientes no se realizó vaciamiento axilar. El 54% de los GC positivos tuvieron micrometástasis, y el 71% fueron identificadas por IHQ. Existieron más complicaciones en las pacientes con vaciamiento axilar que en aquellas con biopsia de GC solo. **No se registraron recidivas locales ni regionales en quienes se realizó solamente biopsia de GC, con un promedio de seguimiento de 39 meses.**

Si bien los autores reconocen que este período de seguimiento es relativamente corto, también señalan que en el ensayo B-04 del NSABP, en una de cuyas ramas no se realizaba tratamiento de la axila, el 75% de las recidivas axilares ocurrieron en los primeros 24 meses de seguimiento. Concluyen que **el vaciamiento axilar puede evitarse en pacientes con GC negativo, si bien advierten que cada cirujano debe validar el método en su propia práctica, mediante una serie con vaciamiento axilar, que le permita comprobar una baja tasa de falsos negativos**¹⁰⁶.

Numerosos grupos extranjeros y argentinos han aplicado el ML y biopsia de GC en cáncer de la

mama con diferentes variantes técnicas, como será descrito más adelante.

- La biopsia del GC en el cáncer de la mama comenzó como una técnica experimental inspirada en su empleo en el melanoma.
- A partir de resultados progresivamente satisfactorios, en algunos centros ha reemplazado al vaciamiento axilar.
- Su aplicación debe cumplir normas técnicas y etapas de validación.

2.2. ¿Cuándo está indicada la biopsia del ganglio centinela?

Los autores del presente Relato, coincidiendo con otros investigadores, indican la biopsia del GC en aquellos casos de carcinoma invasor de la mama, con **diámetro de hasta 5 cm y con axila clínicamente negativa**. Por el momento continúan realizando el vaciamiento axilar, independientemente del resultado anatómico patológico del GC.

La indicación del procedimiento no depende del tipo de biopsia previa, de la ubicación de la lesión, del tamaño del tumor o de sus características histológicas^{108,113}.

La biopsia del GC está indicada en:
Carcinoma invasor de mama, T₁ y T₂ N₀ M₀.

2.3. ¿En qué casos no está indicada la biopsia del ganglio centinela?

También coincidiendo con otros investigadores¹¹⁴, los Relatores consideran que no tiene indicación el procedimiento en las siguientes circunstancias.

- a) **Adenopatías axilares palpables.** El objetivo primario del procedimiento es identificar metástasis ganglionares subclínicas, por lo cual la presencia de metástasis ganglionares palpables harían innecesario el procedimiento, ya que la paciente requerirá de todas maneras un vaciamiento axilar.
- b) **Multicentricidad.** Dos o más focos de cáncer en diferentes cuadrantes de una misma mama pueden drenar a diferentes GC, y por consi-

guiente exponer a un aumento de los falsos negativos²⁵⁰.

Sin embargo, un reciente estudio no mostró diferencia en las tasas de identificación y de falsos negativos entre enfermas con tumor multicéntrico y aquellas con un solo foco tumoral⁸⁶.

- c) **Embarazo.** Los efectos adversos de la biopsia del GC son desconocidos en la mujer embarazada. Si bien la cantidad de radiación a la que es expuesta una paciente durante un procedimiento es muy baja (1 mCi o menos), prefiere evitarse la administración de material radiactivo en esta situación.
- d) **Cirugía previa.** El éxito de la biopsia del GC depende, entre otras cosas, de la existencia de una conexión linfática entre el tumor y el ganglio. Esta conexión puede estar alterada por intervenciones quirúrgicas. Como se analizará más adelante, la simple biopsia quirúrgica del tumor no constituye una contraindicación.

- Si luego de una mastectomía simple (profiláctica o por carcinoma intraductal), o de una mastoplastia reductora se encuentra en el estudio diferido un carcinoma invasor, la biopsia de GC no es confiable ya que queda profundamente modificado el drenaje linfático del tumor, y debe realizarse un vaciamiento axilar. A fin de prevenir hallazgos inesperados, algunos autores recomiendan la realización de la biopsia del GC en carcinoma intraductal^{126,128} o en mastectomías profilácticas⁹⁰.

- Una situación diferente la plantea la aparición de un carcinoma varios años después de una cirugía mamaria, como por ejemplo, la colocación de implantes protésicos. Si bien el drenaje linfático también puede estar alterado, lo cierto es que algún ganglio recibe dicho drenaje en forma primaria y es el centinela, por lo que debe intentarse su identificación. Forstner Barthell reportó la factibilidad del ML en pacientes con implantes protésicos⁹⁵, y Port presentó una tasa de identificación del 75% en una serie de 32 pacientes con cirugías axilares previas, por lo que concluyen que este procedimiento podría aplicarse a casos seleccionados¹⁹¹.
- e) **Carcinoma localmente avanzado.** El beneficio de la biopsia de GC en el carcinoma localmente avanzado es menor, ya que la mayoría de las pacientes presenta metástasis ganglionares y requieren vaciamiento⁴⁹.

El mapeo linfático NO está indicado en:

- Adenopatías axilares palpables
- Multicentricidad
- Embarazo
- Cirugía axilar o mamaria previa reciente
- Carcinoma localmente avanzado

2.4. ¿Cuál es la técnica del mapeo linfático en el cáncer de la mama?

La técnica para el ML en cáncer de la mama puede variar según:

- **Material** que se utilice
 - colorante,
 - radiofármaco
 - ambos.
- **Forma y el sitio de inyección**
 - intradérmico
 - intraparenquimatoso
 - intratumoral
 - peritumoral
 - periareolar

Cada método tienen sus partidarios y con todos se han comunicado series con buenos resultados, pero ninguno ha sido siempre exitoso. En la práctica, **el éxito del procedimiento se relaciona principalmente con la experiencia del equipo quirúrgico**¹⁶⁵.

- a) **Colorante.** La técnica con colorante fue descrita inicialmente por Giuliano en 1994¹⁰⁴. Consiste en inyectar azul patente o isosulfan blue en forma peri-

tumoral en el preoperatorio inmediato. Luego de 5 minutos se investiga en la axila homolateral la presencia de un canalículo y un ganglio teñidos de azul. Esta variante técnica es de fácil implementación, pero altamente dependiente de la habilidad y experiencia del cirujano actuante. Las ventajas y desventajas del método se detallan en la Tabla 4.

TABLA 4
Ventajas y desventajas del mapeo linfático en cáncer de mama con colorante.

Ventajas	Desventajas
• Seguro • Barato • Sencillo • Rápido	• Operador dependiente • No detecta ganglios extra-axilares • Reacciones alérgicas • Tatuaje

Diferentes investigadores en **estudios de validación con vaciamiento axilar** han mostrado con este método tasas de identificación del 80% (66%-98%), tasas de falsos negativos de 8% (0%-17%) y exactitud del 97% (95%-100%) (Tabla 5).

- b) **Radiofármaco.** Krag, en 1993, publicó por primera vez el empleo de radiofármaco para la biopsia del GC¹³². Posteriormente Veronesi comunicó su experiencia empleando albúmina humana con Tc⁹⁹ ²⁵⁰, mientras que Offodile presentó buenos resultados con dextran marcado¹⁷⁹. Se inyecta en la vecindad del tumor (intradérmico, intraparenquimatoso) entre 400 µCi y 1 mCi de Tc⁹⁹ con cualquiera de los fármacos mencionados. Esto permite realizar una linfocentilografía preoperatoria (LCP) que orienta sobre la posición del primer foco de captación que es

TABLA 5
Estudios de validación de la biopsia de GC en cáncer de mama, con colorante.

Investigador	n	Tasa de identificación	Tasa de falsos negativos	Exactitud
Giuliano, 1994 ¹⁰⁴	174	66	12	96
Giuliano, 1997 ¹⁰³	107	93	0	100
Guenther, 1997 ¹⁰⁸	145	71	10	97
Flett, 1998 ⁸³	68	82	17	95
Koller, 1998 ¹²⁸	98	98	6	97
Kapteijn, 1998 ¹²¹	30	87	0	100
Kern, 1999 ¹²⁴	40	98	0	100
Morrow, 1999 ¹⁶⁵	139	79	12	96
Nos, 2001 ¹⁷⁶	253	84	9	97
TOTAL	1054	80	8	97

el GC. Si bien este método es más preciso, sobre todo para los ganglios extra-axilares, requiere mayor tecnología.

Durante la operación se utiliza un gammaprobe, que posibilita localizar el o los ganglio/s hipercaptante/s^{65,77}.

Las ventajas y desventajas del empleo de radiofármacos se exponen en la Tabla 6.

Las series de validación con vaciamiento axilar han mostrado con este método tasas de identificación del 91% (69%-98%), tasas de falsos negativos de 7% (0%-19%) y exactitud del 97% (96%-100%) (Tabla 7).

- c) **Colorante y radiofármaco.** En 1996 Albertini, publicó su experiencia con una combinación de colorante y radiofármaco⁶. El empleo simultáneo de ambas técnicas mejora los resultados en la mayoría de las series, aunque aumenta la complejidad del procedimiento.

Actualmente, importantes centros como el Lee Moffit Cancer Center y el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prefieren el empleo simultáneo de ambos marcadores, mientras que en otros como el John Wayne Cancer Institute se los prefiere usar juntos solo para las lesiones de los cuadrantes mediales, en los cuales la LCP puede documentar el drenaje hacia la cadena mamaria interna¹⁰⁰.

Diferentes publicaciones con estudios de validación con vaciamiento axilar han mostrado con colorante y radiofármaco tasas de identificación del 91% (81%-100%), tasas de falsos negativos de 5% (0%-15%) y exactitud del 98% (95%-100%) (Tabla 8).

d) **Detalles de técnica quirúrgica.**

- **Linfocentellografía preoperatoria.** La técnica habitualmente usada por los Relatores consiste en inyectar 500 a 700 μ Ci de un agregado de un coloide de albúmina radiomarcado con Tc^{99m} en un volumen de 1-2 ml, en forma peritumoral la tarde anterior a la operación, a fin de realizar la LCP.

La inyección puede hacerse periareolar en tumores de cuadrante súpero externo para evitar que la radiactividad del sitio de inyección interfiera con la detección del GC.

La LCP muestra imágenes tempranas que brindan evidencia sobre la migración del radiofármaco. Luego se espera la captación en axila y/o cadena mamaria interna, marcando sobre

TABLA 6

Ventajas y desventajas del mapeo linfático en cáncer de mama con radiofármaco

Ventajas	Desventajas
- Ubicación pre-operatoria	- Multidisciplinario
- Establece la profundidad	- Mayor tecnología
- Identifica ganglios extra-axilares	- Mayor costo
	- Manipula elementos radiactivos

TABLA 7

Estudios de validación de la biopsia de GC en cáncer de la mama con radiofármaco.

Investigador	n	% identificación	Tasa de falsos negativos	Exactitud
Krag, 1993 ¹³⁰	22	82	0	100
Pijpers, 1997 ¹⁹⁰	37	81	0	100
Roumen, 1997 ²⁰⁴	83	69	4	98
Galimberti, 1998 ¹⁰	241	99	5	97
Borgstein, 1998 ²⁸	130	94	2	99
Krag, 1998 ¹³¹	443	91	11	97
Snider, 1998 ²²⁵	80	88	7	99
Miner, 1998 ¹⁵⁰	42	98	12	98
Rubio, 1998 ²⁰⁸	55	96	12	96
Gulec, 1998 ¹⁰⁷	32	94	0	100
Veronesi, 1999 ²⁵¹	376	99	7	97
Moffat, 1999 ¹⁰⁴	70	89	10	97
TOTAL	1809	91	7	98

TABLA 8
 Estudios de validación de la biopsia de GC en cáncer de mama,
 con colorante y radiofármaco.

Investigador	n	% identificación	Tasa de falsos negativos	Exactitud
Albertini, 1996 ³	62	92	0	100
Borgstein, 1997 ²⁸	33	100	0	100
O'Hea, 1998 ¹⁷⁸	59	93	5	95
Barnwell, 1998 ¹⁴	42	90	0	100
Nwariaku, 1998 ¹⁷⁷	119	81	4	99
Schneebaum, 1998 ²¹⁰	30	93	15	93
Canavese, 1998 ²⁷	100	96	15	95
Czerniecki, 1999 ⁶⁰	43	95	0	100
van der Ent, 1999 ¹⁴⁶	70	100	4	99
Bass, 1999 ¹⁸	186	93	2	99
Burak, 1999 ³²	50	90	0	100
Jaderborg, 1999 ¹¹⁷	79	81	5	98
TOTAL	873	91	5	98

la piel con tinta indeleble la proyección del punto de máxima captación. La axila se marca en tres proyecciones: anterior, lateral y en 45°.

El nivel de actividad dependerá del volumen inyectado y del tiempo transcurrido. Es importante el decaimiento de la actividad cuando se inyectan grandes volúmenes a fin de no provocar la saturación del gammaprobe.

- Mapeo linfático intraoperatorio.** Luego de la antisepsia de piel y colocación de campos quirúrgicos, se inyecta el colorante preferentemente en forma intraparenquimatosa peritumoral o alrededor de la cavidad de la biopsia previa (Foto 1). Se realizan masajes suaves de la mama durante aproximadamente 5 minutos, y se recubre el gammaprobe con una funda estéril para manejarla dentro del campo quirúrgico. Se comprueba el sitio de mayor radiactividad en la axila a fin de planear la incisión, teniendo en cuenta el trazo de un posterior vaciamiento axilar (Foto 2).

Ha sido descrita una zona en la cual se encuentran alrededor del 94% de los GC⁶¹. Consiste en un círculo de 5 cm de diámetro, cuyo centro corresponde al punto en que cruzan la línea axilar media (vertical) con otra perpendicular a ella, que es tangente al límite inferior de implantación del vello axilar (Foto 3). Se realiza una incisión sobre el área de mayor captación según la LCP y o el gammaprobe. En caso de usarse solo colorante, se

emplaza sobre el límite inferior de implantación del vello axilar o 1 cm por debajo, preferentemente algo anterior, y de una longitud de 2 a 3 cm.

Debe seccionarse el primer plano de tejido adiposo en forma perpendicular hacia la pared torácica, evitando disecar colgajos hacia caudal o cefálico. Ya en el segundo plano de tejido celular subcutáneo se debe buscar cuidadosamente el canalículo teñido de azul, y seguirlo hacia el ganglio, que estará también coloreado y será considerado el centinela (Fotos 4 y 5). La disección se facilita mediante el gammaprobe, que orienta la búsqueda según el nivel de radiactividad.

Un reparo anatómico a tener en cuenta es el punto en donde cruzan la vena mamaria externa con el tercer nervio perforante intercostal, sitio donde se encuentra la mayoría de los GC⁶². Si un canalículo teñido estuviera llegando a un ganglio no coloreado, éste es considerado como centinela, ya que la presencia de metástasis masiva puede impedir el ingreso del colorante. Se constata la identidad del ganglio también con el gammaprobe (Foto 6). En caso de existir un ganglio azul y otro que emita radiactividad, se extirpan ambos ganglios.

Debe verificarse la captación del GC "ex vivo" (Foto 7), así como la ausencia de captación en el resto de la axila para evitar subdiagnosticar GC múltiples, como se desarrolló en el Capítulo II.



FOTO 1
Inyección de azul patente al 3% en forma peritumoral.



FOTO 2
Comprobación del sitio de mayor radiactividad en la axila para planear la incisión.



FOTO 3
Proyección cutánea del área donde se encuentra el 94% de los ganglios centinelas.



FOTO 4
Identificación del ganglio centinela teñido de azul.

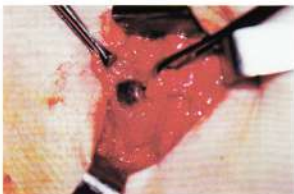


FOTO 5
Ganglio centinela teñido de azul a mayor aumento.



FOTO 6
Comprobación mediante el gammaprobe de la mayor radiactividad del ganglio centinela.



FOTO 7

*Comprobación mediante el gammaprobe
de la mayor radiactividad del ganglio
centinela "ex vivo".*

Es también conveniente explorar digitalmente a través de la incisión a fin de percibir si existe algún otro ganglio sospechoso, que también será extirpado.

Posteriormente, se procede a realizar el vaciamiento axilar, ya que los Relatores consideran que, hasta no contar con resultados de los estudios prospectivos en marcha, el vaciamiento axilar continúa siendo el procedimiento estándar para el tratamiento de la axila.

Si existiera captación en un ganglio de la cadena mamaria interna se aconseja su biopsia, ya sea a través de la incisión de cuadrantectomía o de mastectomía, o a través de una incisión separada, pues si dicho ganglio fuera negativo se evitaría la indicación de radioterapia a ese nivel, con su correspondiente morbilidad cardíaca¹⁸⁷.

Diferentes centros extranjeros de Estados Unidos y Europa realizan el ML y biopsia del GC con ligeras variantes técnicas, las cuales se exponen en la Tabla 9.

Técnica empleada por los Relatores:

- **LCP:** Hasta 24 hs. antes.
Radiofármaco: Tc⁹⁹albúmina coloidal
Dosis: 400 µCi-1 mCi.
Volumen: 1-2 ml.
- **Método:** Combinado.
Colorante: Azul patente 3%, 5 ml.
Gammprobe
- **Inyección:** Intraparenquimatosa peritumoral.

TABLA 9

Variantes técnicas del ML y biopsia del GC empleada por centros de Estados Unidos y Europa.

Centro	Colorante	Sitio de inyección	Radioisótopo	Sitio de inyección
The John Wayne Cancer Institute (E.E.U.U.)	Isosulfan 1 % 5 ml	Peritumoral, 5 minutos antes de comenzar la cirugía	Solo en lesiones mediales	
Instituto Europeo de Oncología (Italia)	No		Albúmina humana Tc ⁹⁹ Filtrado: 200-1000 nm Dosis: 0.135 - 0.27 mCi (5-10 MBq) Volumen: 0.2 - 0.4 ml	Intradérmico (entre 2 y 24 horas preoperatorias)
The H Lee Moffitt Cancer Center (E.E.U.U.)	Isosulfan 1% 5 ml	Peritumoral 5 minutos antes de comenzar la cirugía	Sulfuro coloidal Tc ⁹⁹ Filtrado (filtro 0.22 µm) Dosis: 0.45 mCi (17 MBq) Volumen: 6 ml	Peritumoral (entre 1 y 6 horas preoperatorias)
Cardiff University (ALMANAC) (Gran Bretaña)	Azul patente 4 ml	Peritumoral (preoperatorio inmediato)	Albúmina humana Tc ⁹⁹ Dosis: 0.5 mCi (20 MBq) o 1.0 mCi (40 MBq) Volumen: 2 ml	Peritumoral (el mismo día o el día anterior a la cirugía)
The Netherlands Cancer Institute (Países Bajos)	Azul patente 1 ml	Intralesional 5 minutos antes de comenzar la cirugía	Nanocoloide Tc ⁹⁹ No filtrado Dosis: 1.7 mCi (61.6 MBq) Volumen: 0.2 ml	Intralesional (el mismo día de la cirugía)
Memorial Sloan - Kettering Cancer Center (E.E.U.U.)	Isosulfan 4 ml	Peritumoral (preoperatorio inmediato)	Sulfuro coloidal Tc ⁹⁹ No filtrado Dosis: 0.1 mCi (3.7 MBq) o 0.5 mCi (18.5 MBq) Volumen: 0.05 ml	Intradérmico (1 o 2 horas antes, o el día anterior)
University of Louisville (E.E.U.U.)	Isosulfan 1% 5 ml	Peritumoral (preoperatorio inmediato)	Sulfuro coloidal Tc ⁹⁹ No filtrado Dosis: 0.5 mCi (18.5 MBq) Volumen: 0.2 - 0.5 ml	Intradérmico (30 minutos a 6 horas preoperatorias)

3. Anatomía patológica del ganglio centinela

3.1. ¿Cuál es el mejor estudio intraoperatorio?

3.2. ¿Qué estudio diferido debe hacerse?

3.1. ¿Cuál es el mejor estudio intraoperatorio?

En la fase inicial de la experiencia en el ML y biopsia del GC debe realizarse el vaciamiento axilar en todos los casos. En esta circunstancia, el GC puede ser estudiado exclusivamente por diferido junto con los demás ganglios del vaciamiento, ya que su evaluación intraoperatoria no cambia la conducta.

Ante la posibilidad en el futuro de prescindir del vaciamiento axilar en los casos de GC negativo, surgen dos conductas alternativas.

- **Estudiar el GC por diferido** y realizar el vaciamiento axilar en otro tiempo quirúrgico solo en aquellos casos en que el GC resultara positivo.
- **Estudiar en forma intraoperatoria** el GC de manera lo suficientemente confiable como para decidir en ese momento la necesidad del vaciamiento axilar.

En tal sentido, la **biopsia por congelación** ha mostrado algunos resultados favorables. Veronesi, sobre 50 GC positivos en el estudio definitivo, tuvo un 64% de detección de positividad en la biopsia por congelación²⁵⁰. En estudios similares, Flett encontró una correspondencia del 95% (entre la biopsia por congelación intraoperatoria y la biopsia diferida⁹³ y Tanis del 74%)²³¹.

Zurrida propone un estudio intraoperatorio exhaustivo por congelación con múltiples secciones. Presenta la desventaja de que todo el ganglio es estudiado y no queda material para inclusión y tinción con H&E ni IHQ; implica además más tiempo de espera y mayores costos²⁶⁰.

Weiser analizó los resultados en 890 pacientes consecutivos con biopsia por congelación del GC, y encontró que la sensibilidad aumentó en relación al tamaño tumoral²⁰⁶.

Sin embargo, la biopsia por congelación presenta algunos inconvenientes: demanda tiempo, aumenta los costos, puede mostrar artefactos por la congelación, y puede destruir parte importante del material, sobre todo considerando el número progresivamente creciente de micrometástasis.

Con el objeto de disminuir el tiempo y preservar la totalidad del ganglio para el estudio diferido se ha empleado la **citología exfoliativa (imprompta)** intraoperatoria del GC. Diferentes estudios mostraron porcentajes de correlación entre el estudio citológico intraoperatorio y el diferido de un 87 al 99%^{60, 120, 193, 205}.

Cuando fue comparada la citología exfoliativa con la biopsia por congelación se encontraron resultados similares, aunque con mayor rapidez y menos costos para la primera^{111, 261}.

Las ventajas y desventajas de la biopsia por congelación y de la biopsia exfoliativa fueron expuestas por Turner²⁴², y se resumen en la Tabla 10.

Aun cuando un centro realice el vaciamiento axilar independientemente del resultado del GC, es conveniente que los patólogos se vayan entrenando en algún método de evaluación intraoperatoria de dicho ganglio a fin de estar preparados para cuando decidan hacer el vaciamiento axilar solo a pacientes con GC positivos.

TABLA 10
Ventajas y desventajas de los métodos de estudio intraoperatorio del ganglio centinela.

Técnica	Ventajas	Desventajas
Citología exfoliativa	Rápida, fácil preparación No hay pérdida de tejido No hay artefactos	Sensibilidad variable Dificultades para interpretar
Biopsia por congelación	Diagnóstico confiable Pocos resultados dudosos	Preparación difícil Consume tejido Artefactos por congelación

- Es aconsejable el examen intraoperatorio del GC con citología exfoliativa y biopsia por congelación.
- Aún cuando se hiciera el vaciamiento axilar en todas las pacientes, serviría para entrenar a los patólogos en la evaluación intraoperatoria.

3.2. ¿Qué estudio diferido debe hacerse?

a) Técnica con hematoxilina-eosina

La tinción con H&E es considerada como método estándar. El examen con esta técnica de los ganglios de un vaciamiento axilar diagnóstica micrometástasis en un 8 a 15% de los casos⁹¹, mientras que cuando se aplica a un GC se detectan micrometástasis en un 20 a 25%¹⁰¹.

Weaver revisó preparados con H&E de 431 enfermas previamente diagnosticados como ganglios negativos por patólogos que participaron de un ensayo multicéntrico de GC. Encontraron coincidencia en un 97% de los casos con una tasa de falsos negativos del 6.3% y de falsos positivos del 1.6%²⁶⁸.

Aunque con la tinción con H&E los depósitos metastáticos de hasta 50 µm pueden ser razonablemente identificados, resultan más confiables los acúmulos iguales o mayores de 200 µm (aproximadamente 20 células)⁹⁴.

Deben distinguirse las micrometástasis verdaderas de células tumorales aisladas, que son aquellas células neoplásicas o grupos de células sin evidencia histológica de actividad maligna (implantación, extravasación, proliferación o reacción estromal)¹¹²; también deben diferenciarse de células mesenquimáticas, artefactos, y desplazamiento artificial de células epiteliales benignas o malignas³⁹.

b) Técnica de cortes seriados y con inmunohistoquímica

Un mayor número de cortes (cortes seriados) aumenta los casos de ganglios positivos; esto dependerá también del volumen del ganglio.

La técnica de IHQ para citoqueratina es altamente sensible para metástasis de carcinoma de mama, y convierte aproximadamente un 10% a un 15% de los ganglios negativos en positivos^{76, 240}.

El Colegio Americano de Patólogos ha sugerido que las células identificadas con técnicas de IHQ deben ser confirmadas en el corte con H&E para ser consideradas micrometástasis⁹².

Lieberman en una revisión de la literatura encontró que las instituciones que empleaban técnicas de IHQ presentaban mejores porcentajes de exactitud y tasas de falsos negativos más bajas (3% versus 8%)¹⁴⁰.

Schreiber halló micrometástasis en el 21% de 225 GC. La incorporación rutinaria de tinción para citoqueratina aumentó la detección de micrometástasis en un 36% sobre el uso de secciones seriadas; el 9% de las pacientes fueron cambiadas de estado (de ganglios negativos a ganglios positivos)²¹².

c) ¿Qué importancia tiene una micrometástasis?

La micrometástasis en el GC tiene dos significados clínicos:

- Como factor predictivo de metástasis en los GnoC.
- Como influencia desfavorable en la evolución alejada.

Al ser la micrometástasis en el GC una expresión mínima de compromiso ganglionar, es razonable esperar que sea bajo el compromiso de los GnoC.

Turner halló metástasis en el 10% de los GnoC de los pacientes con micrometástasis en el GC, y en el 58% de aquellos con macrometástasis en el mismo²⁴⁰.

Ku encontró que cuando el GC era positivo con H&E, el 45% de los GnoC eran positivos, mientras que si el GC era positivo por IHQ solo el 5% de los GnoC tenían metástasis¹³³.

Otros trabajos han confirmado estos hallazgos^{48, 115, 119, 257}, y señalan a la micrometástasis como uno de los factores predictivos de bajo compromiso de los GnoC.

Algunos investigadores sugieren que la presencia de micrometástasis en el GC podría influir desfavorablemente en la supervivencia^{24, 50, 76, 212} aunque no existen aún resultados concluyentes²⁶⁶.

El estudio del International (Ludwig) Breast Cancer Study Group consistió en la revisión de los ganglios axilares de 921 pacientes diagnosticados previamente como negativos. Se realizaron 6 cortes de cada ganglio, se tiñeron con H&E, y se consideraron positivos solamente las metástasis en el parénquima ganglionar. Se encontraron depósitos tumorales en 83 casos (9%). Con 6 años de seguimiento se encontró una supervivencia libre de enfermedad del 71% en el grupo de ganglios negativos y del 53% en el de ganglios positivos ($p=0.0008$), y una supervivencia global del 86% en el primero y del 70% en el segundo ($p=0.0009$)¹⁴⁴.

Otras comunicaciones con resultados similares son presentadas en la Tabla 11.

No está claro que muchas de las lesiones identificadas en estos estudios fueran realmente micrometástasis. Algunas correspondían a enfermedad ganglionar no diagnosticada en el examen inicial por una cuestión de muestreo.

Otros estudios ponen en duda el valor pronóstico de las micrometástasis^{4,105}. Fisher no encontró diferencias en la supervivencia en pacientes con micrometástasis, pero en este trabajo los ganglios fueron estudiados con un solo corte y con H&E⁹¹.

Wilkinson realizó cortes seriados y tinción con H&E de los ganglios de 525 pacientes, previamente diagnosticados como negativos; encontró 84 casos de metástasis ocultas (16%), pero no pudo demostrar influencia de este hallazgo en la supervivencia global²⁵⁹.

Hansen no encontró diferencia en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global entre pacientes con GC negativo y aquellos con micrometástasis en el GC demostradas solamente con IHQ¹¹⁰.

El ensayo prospectivo Z0011 liderado por el American College of Surgeons, estudia la relación de las micrometástasis detectadas por IHQ y la supervivencia alejada. Este estudio proveerá de resultados más concluyentes en el futuro²⁶².

Se puede conseguir un nivel de detección más fina aún con el empleo de la técnica RT-PCR. Verblanc empleó esta técnica para identificar células neoplásicas en un significativo número de casos de GC que habían sido negativos tanto para H&E como para técnicas de IHQ²⁴⁷.

Schoenfeld encontró sobre 39 pacientes cuyos GC fueron negativos para H&E y para IHQ, 6 positivos con RT-PCR²¹¹.

Sin embargo, parece poco probable que estos hallazgos tengan relevancia clínica. Además, debido a que el bloque entero de tejido linfático debe ser digerido para realizar este método, sería técnicamente difícil determinar el tamaño exacto de la lesión original, y distinguir entre células tumorales aisladas y grandes depósitos tumorales.

- El estudio del GC con cortes seriados y técnicas de IHQ aumenta la detección de micrometástasis.
- La micrometástasis en el GC se relaciona con un bajo riesgo de compromiso de los GnoC.
- No está todavía claramente demostrado que la micrometástasis se relacione con disminución en la supervivencia global y libre de enfermedad, por lo que no se aconseja el empleo sistemático de IHQ en el GC negativo.

TABLA 11
Detección con IHQ y disminución de la supervivencia libre de enfermedad asociada con metástasis oculta.

Investigadores	Metástasis ocultas detectadas por IHQ	Disminución de supervivencia (%)
Trojani, 1987 ²⁰⁹	21/150 (14%)	22
Sedmak, 1989 ²¹⁶	5/45 (11%)	11
Chen, 1991 ¹⁴⁶	23/89 (29%)	16
De Mascarel, 1992 ⁵⁸	50/218 (23%)	10
Hainsworth, 1993 ¹⁰⁹	41/343 (12%)	15
Clare, 1997 ⁵⁰	11/86 (13%)	5
Cote, 1999 ¹⁶	71/736 (10%)	13
Kuerer, 1999 ¹³⁴	4/43 (9%)	14

4. Experiencia publicada

- 4.1. ¿Cuál es el método aconsejable?
- 4.2. ¿Es necesaria la linfocentellografía preoperatoria?
- 4.3. ¿Es un obstáculo la biopsia mamaria previa?
- 4.4. ¿Dónde y cómo inyectar?
- 4.5. ¿Cuántos ganglios se deben sacar?
- 4.6. ¿Es necesario siempre realizar un vaciamiento axilar con un ganglio centinela positivo?
- 4.7. ¿Cuál es el costo y la morbilidad de la biopsia del ganglio centinela?
- 4.8. ¿Cuáles son los resultados de la aplicación de la biopsia del ganglio centinela?

Por tratarse de un tema aún en desarrollo, algunos resultados del ML y biopsia del GC pueden parecer contradictorios o ambiguos. El tiempo permitirá sedimentar las técnicas más efectivas. A fin de brindar al lector el estado actual de cada tema, se ha preferido analizar los puntos más sobresalientes por separado.

4.1. ¿Cuál es el método aconsejable?

Como ha sido expuesto en Técnica, existen decididos partidarios tanto del colorante, del radiofármaco como de ambos. Con los tres métodos se han publicado resultados satisfactorios en estudios de validación con vaciamiento axilar, como se describe en las Tablas 6, 8, 9.

Recientemente, McMasters, sobre 806 pacientes, encontró recomendable el empleo del **método combinado a fin de disminuir la tasa de falsos negativos**¹⁵³.

Cody, en 1000 casos consecutivos de biopsia del GC empleando el método combinado, tuvo una tasa de identificación del 81% para colorante, 87% para radiofármaco y 95% para las dos técnicas⁹². Al actualizar sus resultados con 2000 casos, encontró una tasa de identificación del 97%, y aunque continúa recomendando ambos métodos, señala que el beneficio marginal del empleo del colorante ha ido disminuyendo con la experiencia. Comparando los primeros 500 casos con los últimos 500, encontró que la localización con radiofármaco aumentó de 88% al 98%, mientras que con colorante no se demostró progreso, ya que varió de 89% al 90%⁷².

- 4.9. ¿Es útil la biopsia del ganglio centinela en la cadena mamaria interna?
- 4.10. ¿Está indicada la biopsia del ganglio centinela en el carcinoma intraductal?
- 4.11. ¿Está indicada el mapeo linfático en el carcinoma localmente avanzado?
- 4.12. ¿Cuál es la experiencia en Argentina?
- 4.13. ¿Cuáles son los ensayos prospectivos en marcha?
- 4.14. ¿Cómo influye la biopsia del ganglio centinela en la indicación de tratamiento sistémico?

Otros autores confirman las ventajas del uso conjunto de colorante y radiofármaco^{73, 80}.

Sin embargo, independientemente del material de inyección, uno de los factores más relacionados con el **éxito del procedimiento es la experiencia del equipo quirúrgico**.

Morrow, en un reciente estudio prospectivo randomizado, no identificó ventaja en adicionar el radiofármaco al uso del colorante, aún en cirujanos en etapa de aprendizaje. El factor que mejor permitió predecir la identificación del GC fue el número de casos hechos por cada cirujano, así como la ubicación del tumor, la localización con aguja y el índice de masa corporal¹⁶⁶.

- **Es aconsejable el uso combinado de radiofármaco y de colorante.**
- **Ofrece una doble oportunidad de identificar al GC, con mejores tasas de identificación y de falsos negativos.**

4.2. ¿Es necesaria la linfocentellografía preoperatoria?

La eficacia de la LCP en la detección del GC siempre ha sido más baja que con el uso del gamma-probe, por lo que en muchos centros emplean ambos procedimientos^{4, 86, 77, 219}.

El Departamento de Defensa de los Estados Unidos llevó a cabo un estudio multicéntrico en 617

pacientes. Concluyó que **la LCP no permitió identificar un subgrupo de enfermas con drenaje extra-axilar en quienes se pueda prescindir del vaciamiento axilar**^{79, 219}.

En un estudio de Burak el ML permitió encontrar todos los GC identificados por la LCP, y también en 5 de 7 pacientes en quienes la LCP había sido negativa³². La falla de la LCP fue significativamente mayor en pacientes con biopsia excisional previa²⁸.

Por lo tanto, **la marcación de un GC en la LCP prácticamente asegura el hallazgo en el ML**, mientras que la no identificación en la LCP no predice el fracaso del ML, ya que existe una mayor tasa de identificación con el gammaprobe. Los drenajes extra axilares son pocos, y la utilidad de la LCP estará ligada a la conducta que el grupo tratante siga con este hallazgo²¹⁹.

La presencia de metástasis en ganglios axilares lleva a clasificar a la paciente como Estadio II, cuando ocurre en la cadena mamaria interna, se considera Estadio III, y cuando se descubre en un ganglio supraclavicular es un Estadio IV.

Sin embargo, las micrometástasis en cualquiera de estos sitios, cuando se trate de un drenaje directo del tumor, probablemente representen el mismo fenómeno biológico²¹⁹.

En cuanto al **momento de inyección**, McCarter demostró que el porcentaje de localización del GC fue similar cuando la LCP se realizaba el mismo día de la cirugía, con una dosis de 0.1 mCi, que cuando se hacía el día anterior, usando una dosis de 0.5 mCi¹⁹⁰.

Similares resultados fueron comunicados por Solórzano²²⁶, del M. D. Anderson Cancer Center usando 2.5 mCi, y por otros investigadores^{41, 253, 260}.

La ventaja de hacer la inyección el día previo es que permite una evaluación más completa de la LCP, y desde el punto de vista organizativo comenzar más temprano la operación el día siguiente.

Si bien se postuló que esta demora podría hacer que la migración del radiofármaco marcara GnoC, en diferentes estudios no se encontró mayor número de GC cuando la inyección se realiza-

ba el día anterior o el mismo día del procedimiento^{150, 228}.

- **La LCP es necesaria ya que:**
 - **Permite conocer la ubicación del GC (axilar o extra-axilar), aunque en menor porcentaje que con el gammaprobe.**
 - **Ayuda a dirigir la disección.**
- **No está definido el significado de los drenajes extra-axilares.**
- **Puede ser hecha el día anterior a la cirugía.**

4.3. ¿Es un obstáculo la biopsia mamaria previa?

Inicialmente la presencia de una biopsia excisional fue considerado una contraindicación del ML, debido a la creencia de que existía una alteración de los conductos linfáticos luego de la biopsia de mama, y se recomendaban los procedimientos diagnósticos menos invasivos (biopsia por punción con aguja fina, biopsia con aguja gruesa)^{28, 131, 176}.

Sin embargo, estudios actuales parecen indicar que esto no es así. Haigh estudió prospectivamente 283 pacientes con biopsia de GC con colorante y vaciamiento axilar. No encontró diferencias en la identificación del GC independientemente del tipo de biopsia realizada para el diagnóstico del tumor primario¹⁰⁸.

Olson estudió prospectivamente 223 pacientes con biopsia de GC con el método combinado seguido de vaciamiento axilar. No se observó relación entre la falla de identificación o de falso negativo con la localización del tumor, el tamaño tumoral, la edad mayor de 50 años ni la presencia de biopsia previa¹⁸³.

Wong, sobre 2206 pacientes con biopsia de GC, tampoco encontró diferencias en las tasas de identificación y de falso negativo, ni en el número de GC extirpados, comparando las pacientes con biopsia excisional previa con aquellas con biopsia por punción²⁰⁵.

- **No existe evidencia de que una biopsia quirúrgica previa altere las tasas de identificación o de falso negativo.**
- **No debe ser considerada una contraindicación para la biopsia del GC.**

4.4. ¿Dónde y cómo inyectar

El drenaje linfático de la mama se produce mayoritariamente hacia la axila homolateral, sin pasaje intermedio por el plexo subareolar, como se creyera anteriormente^{121, 234}

Fue postulado el hecho de que todos los linfáticos de la mama drenan hacia el mismo ganglio de la axila. Esto resultó una atractiva hipótesis, pues hacía menos estricta la elección del sitio de inyección.

Con el fin de demostrarlo, Nathanson inyectó radiofármaco en forma intradérmica a un grupo de pacientes. A un subgrupo de ellos le inyectó colorante intraparenquimatoso en el mismo cuadrante, mientras que al otro subgrupo le inyectó colorante intraparenquimatoso en un cuadrante diferente de aquel en el que estaba el tumor. En el 93.9% del primer grupo y en el 92.5% del segundo el mismo GC fue azul y radiactivo ($p=0.99$), por lo que concluyó que todos los linfáticos de la mama drenan a uno o dos GC¹⁷⁰.

Sin embargo, otros estudios son discordantes. Canavese administró radiofármaco en forma subcutánea sobre el tumor, y luego en otro sitio de la mama. Encontraron que en el 50% de los casos, a diferente sitio de inyección correspondía un GC diferente. Esto le permitió inferir que **si bien existe una amplia red linfática interconectada en toda glándula, es preferible inyectar el marcador lo más cerca posible al tumor primario**²⁸.

Con respecto a la forma de inyección, **existen reportes con buenos resultados con cualquiera de las distintas formas descriptas**, por lo que corresponde tener en cuenta también ventajas operativas:

- **Inyección intradérmica** es más sencilla y provee una imagen más rápida en la LCP debido a la importante red linfática de la piel^{26, 72, 141}. Veronesi empleó esta técnica en su comunicación de 1997²⁵⁰. Borgstein, en un estudio inicial sobre 33 pacientes, tuvo un 100% de concordancia en la identificación del GC inyectando colorante en forma subdérmica y radiofármaco intraparenquimatoso⁵¹. Linehan encontró un mayor porcentaje de identificación con radiofármaco cuando era inyectado en forma intradérmica que cuando se inyectaba en forma intraparenquimatoso (97% versus 78%)¹⁴¹. McMasters, al analizar los resultados de

un estudio multicéntrico, también encuentra mejores tasas de identificación con inyección intradérmica con relación a la intraparenquimatoso¹⁵³.

Sin embargo, otros datos permiten dudar de la certeza de la inyección intradérmica.

En el H. Lee Moffitt Cancer Center, en más de 1200 casos de melanoma, no fue visualizada la captación en ganglios de la cadena mamaria interna, situación que aunque poco frecuente, se observa con la inyección intraparenquimatoso en mama. De la misma manera, la inyección intradérmica permite ver ganglios en la axila contralateral, lo que es un fenómeno excepcional con la inyección intraparenquimatoso²⁹.

Shen también encontró una diferencia en el patrón de drenaje linfático luego de la inyección intradérmica comparada con la intraparenquimatoso¹⁷.

Una desventaja de la inyección intradérmica consiste en que puede dejar un tatuaje en la piel cuando se emplea un colorante.

- La inyección **subareolar** ha mostrado buenos resultados, tanto con colorante como con radiofármaco^{124, 128, 129, 224, 18, 244, 157, 27}. Permite la visualización del GC en más de un 90% de los casos dentro de los primeros 30 minutos de la inyección, así como los conductos linfáticos que comunican el sitio de inyección con los ganglios axilares, y que fueron denominados canales linfáticos centinela. No requiere la guía ecográfica para la inyección en lesiones no palpables ni presenta el riesgo de inyección en la cavidad de una biopsia previa. Cuando se emplea con colorante evita que la tumorectomía se realice en un campo teñido de azul, y cuando se usa con radiofármaco en las lesiones del cuadrante súper externo evita la interferencia del sitio de la inyección con la búsqueda del ganglio en la axila. Como desventaja muestra un bajo porcentaje de marcación de ganglios de la cadena mamaria interna¹²⁵. Kapteijn demostró el drenaje primario hacia los ganglios de la axila y de la cadena mamaria interna, sin pasaje previo por el plexo subareolar, por lo cual **la identificación de GC mediante inyección periareolar no reflejaría fehacientemente el drenaje de tumores localizados en otras partes de la mama**¹²¹.
- Doting, de Amsterdam, ha presentado su experiencia con inyección **intratumoral** de coloran-

te y radiofármaco en 136 pacientes. Tuvieron una tasa de identificación de 93% y de falsos negativos de 5%⁷⁸.

Este tipo de inyección de radiofármaco en lesiones no palpables permite realizar conjuntamente con la biopsia del GC la biopsia radioquirúrgica de la lesión mamaria²³².

- Numerosos estudios han demostrado actualmente que la inyección **intraparenquimatosa peritumoral** refleja el drenaje linfático con mayor exactitud, con menores tasas de falsos negativos, e identificación de GC extra-axilares en un 34%²⁴⁶, lo que conduce a una mejor estadificación^{59, 103, 107, 176, 190, 217, 225}.

El masaje luego de la inyección por aproximadamente 5 minutos permite una mayor tasa de identificación¹⁷.

- La inyección peritumoral parece ser la que más se acerca a una situación similar al drenaje del tumor, y la preferida para la inyección del colorante.
- La inyección intradérmica también ofrece ventajas, y es preferible para el radiofármaco ya que no deja tatuaje.

4.5. ¿Cuántos ganglios se deben sacar?

Se ha discutido sobre la cantidad de GC que deben ser extirpados, ya que algunos pacientes presentan más de uno.

Mc Carter ha encontrado un 15% de enfermas con más de 3 GC; el 98% de los ganglios positivos fueron encontrados entre los 3 primeros GC, mientras que en el 2% el ganglio positivo se encontró recién luego de haber extirpado cuatro o más ganglios. Basados en esta experiencia **recomienda la remoción de todos los ganglios que presenten captación de radiofármaco o que retengan colorante**¹⁴².

Esto fue también confirmado por Wong, que demostró una diferencia estadísticamente significativa de la tasa de falsos negativos en pacientes en quienes se extirpó un solo GC versus aquellos a los que tuvieron más de un GC (14.3% versus 4.3%, $p=0.0004$)²⁵⁴.

Otro tema de debate es si habiendo extraído el ganglio con mayor número de cuentas, se debe persistir en extirpar otros ganglios con nivel de captación algo menor.

Martín analizó 1566 pacientes en quienes se halló más de un GC. Encontró que sobre 463 enfermas con GC positivos, en el 20% de los casos el ganglio con mayor captación fue negativo. Recomendando que para mayor precisión del método es conveniente la resección de todos los ganglios con captación aumentada, el uso simultáneo del colorante y la **extracción de aquellos ganglios clínicamente sospechosos, aun si no estuvieran marcados**¹⁴⁷.

La extirpación de todos los GC aumenta la probabilidad de encontrar un ganglio positivo y disminuye la tasa de falsos negativos.

4.6. ¿Es necesario siempre realizar un vaciamiento axilar con un ganglio centinela positivo?

En un 37 a 63% (promedio 58%) de los casos en los que el GC muestra metástasis, éste ganglio resulta ser el único afectado (Tabla 14). Esto llevó a cuestionar la necesidad del vaciamiento axilar, aún en caso de encontrar un GC positivo.

Chu encontró una menor frecuencia de metástasis en los GnoC en enfermas con micrometástasis en el GC, en comparación con quienes mostraban macrometástasis. Propusieron que podría no ser necesario completar el vaciamiento axilar en algunas pacientes seleccionadas aún con GC positivo⁴⁸.

Kamath halló que la micrometástasis en GC diagnosticada solo por IHQ se asoció con metástasis en los GnoC en un 7.6%, mientras que cuando la micrometástasis fue diagnosticada por H&E los GnoC fueron positivos en un 25%¹¹⁹.

Weiser encontró que en pacientes con GC positivo la probabilidad de encontrar metástasis en GnoC se relacionaba con tamaño tumoral mayor de 1 cm, invasión linfovascular y metástasis en GC mayor de 2 mm²⁵⁷.

Wong estableció que la positividad de los GnoC estaba relacionado con el tamaño tumoral y la existencia de más de un GC positivo²⁶³. Un resumen se expone en la Tabla 12.

Si bien existen factores predictivos de falta de compromiso de los GnoC, siempre persiste un ries-

TABLA 12
Factores pronóstico de metástasis en GnoC.

Investigador	n	Factores pronósticos de metástasis en GnoC
Chu, 1999 ¹⁸	157	Macrometástasis en GC, tamaño tumoral
Kamath, 2001 ¹¹⁹	101	Micrometástasis en GC con hematoxilina eosina
Weiser, 2001 ²⁹⁷	1000	Tumor > 1 cm, invasión LV, macrometástasis en GC
Wong, 2001 ²⁹³	1268	Tamaño tumoral, más de un GC positivo

LV: Linfovascular

go de metástasis en dichos ganglios. Al igual que otros autores, los Relatores aconsejan el vaciamiento axilar en las pacientes con GC positivos¹⁶⁶.

- Existen factores que permiten predecir el compromiso de los GnoC en enfermas con GC positivos.
- Hasta que no se tengan resultados de los ensayos clínicos prospectivos en marcha es recomendable indicar el vaciamiento axilar ante un GC positivo.

es necesario conocerlos para advertir a la paciente y evitar posteriores reclamos²³⁷.

- Cuando la biopsia de GC reemplaza al vaciamiento axilar no aumenta los costos del tratamiento.
- La paciente debe ser advertida de la existencia de una baja frecuencia de secuelas.

4.7. ¿Cuál es el costo y la morbilidad de la biopsia del ganglio centinela?

Como toda nueva técnica, ha sido analizado el costo asociado a la biopsia del GC.

Geminiani, del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, comparó los gastos en un grupo de pacientes con biopsia del GC, examen por congelación y vaciamiento axilar solo en caso de ser positivo, frente a otro grupo a quienes se le realizó a todos el vaciamiento axilar en forma electiva. No se encontró diferencia en lo referente a costos, ya que todos los gastos que demanda el ML se ven compensados por la reducción de la internación al evitar el vaciamiento axilar cuando el GC es negativo⁹⁹.

Existe poca información sobre la **morbilidad** de la biopsia del GC como única operación.

Rietman encontró cambios en la movilidad del miembro superior luego de la biopsia del GC; curiosamente en su serie no halló diferencias con las alteraciones del vaciamiento axilar¹⁹⁹. Temple demostró que existen síntomas sensitivos que persisten luego del año de la cirugía. Si bien ocurren con menor frecuencia que con el vaciamiento axilar,

4.8. ¿Cuáles son los resultados de la aplicación de la biopsia del ganglio centinela?

Luego de haber llevado a cabo estudios de validación con vaciamiento axilar y de establecer una técnica precisa, se han presentado resultados de estudios multicéntricos y de centros con gran número de casos^{11,28}.

El primer ensayo multicéntrico de GC en cáncer de la mama se realizó en 443 pacientes; tuvo una tasa de identificación del 91% y una tasa de falsos negativos del 11%^{13,114}. A pesar de este alto índice, que es similar al comunicado por instituciones individuales, la exactitud fue del 97%. La tasa de identificación varió entre el 79% y el 98% y la tasa de falsos negativos entre 0% y 29% entre los 11 cirujanos participantes¹⁷¹.

Un segundo ensayo multicéntrico que incluyó 806 pacientes mostró rango similar en la tasa de identificación, y sus resultados sugieren que la combinación de colorante y radiofármaco puede mejorar los resultados y acortar la curva de aprendizaje¹⁵³.

Los resultados de algunos grupos pueden ser observados en la Tabla 13.

Los rangos de falsos negativos oscilaron entre un 1% y un 13% (promedio 7%).

TABLA 13
Resultados de la biopsia de GC en pacientes con cáncer de la mama.

Investigadores	n	Tasa de identificación	Exactitud	% GC único afectado	Tasa de falsos negativos
Krag, 1998 ¹³¹	443	91	97	59	11
McMasters, 2000 ¹³²	806	88	97,5	*	7,2
Borgstein, 1998 ²⁵	130	94	99	59	5
Veronesi, 1999 ²⁵¹	376	99	97	43	7
Reynolds, 1999 ¹³⁵	225	98	97	53	*
Kollias, 1999 ¹³⁶	117	81	98	42	7
Hill, 1999 ¹¹³	492	93	*	61	11
Haigh, 2000 ¹⁰⁸	284	81	99	58	3
Cox, 2000 ²⁴	1147	96	99	60	1
Tafra, 2001 ²³⁰	535	87	96	37	13
Zurrida, 2000 ²⁴⁸	371	98	96	41	6,5
Nos, 2001 ¹⁷⁸	253	84	97	*	9
Ahrendt, 2001 ³	177	85	99	*	3,7
Shivers, 2002 ²¹⁹	426	92	98	63	4

* Datos no disponibles.

Esto coincide con el meta-análisis publicado por Miltenburg, quien comunicó una tasa de falso negativo de 5,1%, basado en 11 estudios anteriores¹⁶¹.

Varios trabajos han indicado que los promedios altos de falsos negativos se asocian con pacientes mayores de 50 años, tumores de ubicación medial y cirujanos con poca experiencia^{29, 48, 58}.

83, 108, 113, 120, 131, 161, 171, 179, 219, 230, 251.

- Las series extranjeras muestran altos porcentajes de identificación y de exactitud del GC.
- La existencia de falsos negativos lleva a ser aún prudente en abandonar el vaciamiento axilar con GC negativo.

4.9. ¿Es útil la biopsia del ganglio centinela en la cadena mamaria interna?

La metástasis ganglionar en la cadena mamaria interna (CMI) ha sido reconocida ampliamente como factor de mal pronóstico en el cáncer de la mama^{54, 228, 243}.

El vaciamiento rutinario de la CMI como complemento de la mastectomía radical fue evaluado ex-

tensamente en el pasado, pero diferentes ensayos clínicos no pudieron demostrar ventajas en la supervivencia alejada, por lo cual el procedimiento dejó de emplearse^{136, 156, 249}.

Por otra parte, en pacientes tratadas con mastectomía radical modificada y quimioterapia, menos del 1% de las fallas de tratamiento ocurren en ganglios de la CMI¹²⁶.

La biopsia del GC en mama ha renovado el interés por la investigación y tratamiento de los ganglios de la CMI, ya que la LCP permite identificar a las pacientes con mayor riesgo de metástasis en dicha cadena, y realizar la biopsia con baja morbilidad²³.

Las mayores tasas de identificación de GC en CMI se consiguen a través de una inyección intraparenquimatosa²³⁴.

Un estudio de van der Ent sobre LCP en 256 pacientes, reveló drenaje hacia la CMI en un 25,3%^{55/206}. La biopsia del GC fue factible en un 63%^{41/65}. Existieron metástasis en un 26,8%^{11/41}, y en un 7,3% (3/41) dicha metástasis coincidió con ganglios axilares negativos. Esto representó un avance en la estadificación de la enfermedad, aunque haya ocurrido solo en el 1% de la población²⁴⁵.

Dupont, sobre 1273 pacientes, realizó 30 (2,4%) biopsias de GC en la CMI; cinco (16,7%) tuvieron metástasis, y en tres de ellos coincidió con ganglios axilares negativos. En esta serie el beneficio de la mejor estadificación correspondió al 0,4% de las en-

fermas^{51273, 76}; además en aquellas con GC negativo se pudo evitar la radioterapia para-esternal, con su correspondiente morbilidad cardíaca¹⁸⁷ y pulmonar²⁰³.

Otros estudios confirmaron la factibilidad de la biopsia del GC en la CMI^{118, 207, 214}.

Investigadores del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center recomiendan actualmente la biopsia del GC en dicha cadena cuando la información obtenida permita cambiar la conducta terapéutica.

Esto ocurre en enfermas con tumores menores de 1 cm y con ganglios axilares negativos, quienes habitualmente no recibirían tratamiento adyuvante sistémico con quimioterapia, salvo que el ganglio de la CMI sea positivo¹²⁸.

Implica un número reducido de pacientes. Se sabe a partir de estudios históricos que el porcentaje de enfermas con metástasis en la CMI y con ganglios axilares negativos oscila entre el 4 y el 18%¹²⁸. El porcentaje de ellos con tumores menores de 1 cm se desconoce pero se presume como muy reducido, ya que las pacientes con ganglios axilares negativos y tumores menores de 1 cm exhiben una supervivencia alejada superior a 90%²⁰¹.

La presencia de una metástasis en la CMI está clasificado como N3 según el sistema vigente de estadificación, lo que lleva a incluir a la paciente en un Estadio IIF. Al ser esta clasificación principalmente clínica, para que dicha metástasis sea detectada mediante la palpación debe ser voluminosa.

Es probable que el diagnóstico de una metástasis en un GC no palpable en la CMI supondría un valor pronóstico diferente¹⁷³.

- Ante el drenaje hacia un GC de la CMI en la LCP, debe intentarse su biopsia.
- Es poco probable que dicha biopsia represente un cambio en el tratamiento, debido a la baja frecuencia con que es el único ganglio positivo en tumores menores de 1 cm.

4.10. ¿Está indicada la biopsia del ganglio centinela en el carcinoma intraductal?

Debido a la difusión del empleo del GC, algunos centros lo comenzaron a aplicar en pacientes con

carcinoma intraductal, y **encontraron GC positivos en un 6 a un 12% de los casos**^{127, 188}.

Algunos investigadores opinan que la biopsia del GC en carcinoma intraductal mejora la capacidad de estadificación, ya que los reportes previos señalaban solo un 2% de metástasis axilares en las piezas de vaciamiento axilar estudiadas rutinariamente²⁸¹.

Sin embargo, el carcinoma intraductal tratado con mastectomía simple tiene una mortalidad específica por cáncer de solo el 1%, por lo que será difícil probar cualquier estrategia que pueda mejorar estos datos.

Por otra parte, si bien está altamente probada la capacidad pronóstica de las metástasis ganglionares detectadas por H&E, no ocurre lo mismo con aquellas demostradas solo por IHQ^{58, 76}.

Además, Carter demostró que los procedimientos quirúrgicos previos pueden desplazar artificialmente células epiteliales benignas o de carcinoma intraductal por los vasos linfáticos hasta los ganglios, originando falsos positivos³⁸.

Sobre la base de estas razones, Lagios y Silverstein concluyen que el problema del carcinoma intraductal, descartado todo componente invasor, es una adecuada resección con un margen de al menos 1 cm, a fin de prevenir la recidiva como invasor, y que es altamente cuestionable la aplicación de la técnica del GC, ya que podría producir un aumento artificial de la estadificación¹³⁷.

La Conferencia de Consenso sobre Tratamiento del Carcinoma Ductal In Situ concluyó que la baja morbilidad de la biopsia del GC no es una excusa para su uso, y que solo debería ser realizada en el contexto de un ensayo clínico controlado²¹⁵.

Sin embargo, como lo considera Anderson, estaría justificado en aquellas pacientes en las que existe una alta sospecha de microinvasión (nódulo palpable, nódulo acompañando a las microcalcificaciones, alto grado histológico) ya que si son intervenidas como carcinoma intraductal con una cuadrantectomía amplia, y en el estudio diferido se encuentra un carcinoma invasor, habrían perdido la posibilidad de realizar una biopsia de GC y deberían ser sometidas a un vaciamiento axilar, muy probablemente innecesario⁸.

- La biopsia de GC en carcinoma intraductal encuentra un bajo porcentaje de metástasis ganglionares, en su mayoría con IHQ.
- El significado pronóstico de este dato es dudoso.
- Estaría justificado ante la sospecha de microinvasión: nódulo palpable, nódulo con microcalcificaciones, alto grado histológico.

4.11. ¿Está indicado el mapeo linfático en el carcinoma localmente avanzado?

Se ha comunicado el empleo del ML en el carcinoma localmente avanzado antes o después de la quimioterapia neoadyuvante.

- a) **ML antes de la neoadyuvancia.** Algunos especialistas entienden que la quimioterapia neoadyuvante no ofrece mejoría en la supervivencia alejada, y que sirve principalmente para reducir el tamaño tumoral y permitir la cirugía conservadora. Proponen llevar a cabo la biopsia del GC conjuntamente con el tratamiento quirúrgico primario en aquellas pacientes que aceptan la mastectomía o que admiten una cirugía conservadora sin necesidad de neoadyuvancia. En los casos en que el GC fuera negativo se evitaría el vaciamiento axilar.

Chung realizó biopsia de GC en 41 pacientes con tumores de 5 cm o mayores. A pesar de una tasa de identificación del 100% y una tasa de falsos negativos del 3%, el hecho de haber encontrado metástasis axilares en el 76% de los casos hizo que el procedimiento haya sido menos útil para evitar vaciamientos axilares⁴⁹.

Esta estrategia permitiría seleccionar a las pacientes con ganglios negativos para evitarles el vaciamiento axilar posterior a la quimioterapia, asumiendo que ésta puede producir modificaciones anatómicas que dificulten la técnica.

Algunos autores han realizado biopsia del GC previo a la neoadyuvancia aún en T2⁵⁰.

- b) **ML después de la neoadyuvancia.** Breslin efectuó la biopsia de GC posterior a terminar la quimioterapia neoadyuvante en 51 enfermas con cáncer de mama en estadio II y III. Comunicaron una tasa de identificación del 84% (94% en los últimos casos). En 43 enfermas evaluables,

la tasa de falsos negativos fue de 12%. El porcentaje de metástasis ganglionares demostrado con estudio de secciones seriadas, con o sin IHQ, fue del 51.2%⁵⁰. Otros autores reprodujeron estos resultados^{12, 160, 227}.

La poliquimioterapia neoadyuvante produce regresión histológica hasta en un 23% de los casos¹⁰⁴.

La biopsia del GC luego del tratamiento sistémico permitiría identificar a estos pacientes a fin de evitarles el vaciamiento axilar.

Como puede apreciarse, se trata de series reducidas, ya que los tumores avanzados son poco frecuentes, y menos aún con ganglios clínicamente negativos.

Si bien demuestran la factibilidad del método, los criterios de selección de pacientes, así como la oportunidad de la biopsia fueron diferentes en cada uno de los estudios²⁵.

El ML no estaría indicado en el carcinoma localmente avanzado ya que:

- La biopsia del GC no cambia el tratamiento sistémico.
- El alto porcentaje de metástasis axilares limita la utilidad del método como alternativa al vaciamiento axilar.

4.12. ¿Cuál es la experiencia en Argentina?

Diferentes centros han desarrollado experiencia con ML y la biopsia del GC en cáncer de la mama en Argentina, ya sea con colorante, con radiofármaco o con ambos métodos. Las series publicadas hasta el cierre del presente Relato, así como las comunicadas en Jornadas, en forma personal y la de los Relatores puede verse en la Tabla 14.

Sus resultados son equivalentes a las series extranjeras, y sin duda mejorarán aún más a medida que aumente la experiencia.

Estimulados por los resultados en melanoma, los Relatores comenzaron su experiencia en cáncer de la mama en 1996 con azul patente en algunos casos aislados.

Sin embargo, como ocurrió a otros grupos, la práctica inicial no fue enteramente satisfactoria, por lo que el procedimiento fue transitoriamente abandonado.

En 1999 se reinició la experiencia, con azul patente en algunos casos, y con la técnica combinada en otros, según fue descrito en 2.4.

TABLA 14
Experiencia con biopsia de GC en cáncer de mama en Argentina.

Investigador	n	Tasa de identificación	Tasa de falsos negativos	Método
Noblia ¹⁷⁴	62	84 % (52/62)	20% (5/25)	Azul
	62	100 %	5% (1/17)	Azul & gammaprobe
Cassanello ⁴²	172	74 % (128/172)	9% (5/56)	Azul
Ferreira ⁸⁷	41	95 % (39/41)		Azul & gammaprobe
Del Castillo ⁷⁰	139	95 %	6.5%	Azul
				Gammaprobe
				Azul & gammaprobe
Loza ¹⁴³	107	88 % (94/107)	5,7% (2/35)	Azul & gammaprobe
Barbera ¹³	100	98 % (98/100)	4.6 (2/43)	Gammaprobe
	92	97.8 % (90/92)	*	Gammaprobe
Mc Lean ¹⁵²	100	72 % (72/100)	8% (2/25)	Azul
Lorusso ¹⁴²	72	77.8 % (56/72)	6.6%	Azul
Relatores	76	93 % (71/76)	7.6 % (2/26)	Azul
				Azul & gammaprobe

* No realizaron vaciamiento axilar cuando el GC fue negativo.

Población

Durante el período marzo 1999 - abril 2002 se realizó el ML y biopsia de GC a 76 pacientes con cáncer de la mama, en la División de Cirugía Oncológica del Hospital de Clínicas, en el Servicio de Cirugía del Hospital Alemán y en la práctica privada.

Descripción de la muestra

- **Edad:** Promedio = 61 años $\pm$ 13
Rango = 32 - 83 años
- **Tamaño tumoral:**
Promedio = 20,0 mm $\pm$ 9,5
Rango = 4 - 45 mm.
- **T1a = 1; T1b = 14; T1c = 31; T2 = 30**
- **Palpable:** 57 casos (75%)
No palpable: 19 casos (25%)
- **Ubicación:**

Cuadrante	n	%
Supero externo	44	58
Supero interno	6	8
Infero interno	8	10
Infero externo	14	18
Retroareolar	4	5

Resultados

• Técnica quirúrgica:

Cuadrantectomía y vaciamiento axilar = 64 (84,2%)
Mastectomía radical modificada = 12 (15,8%)

• Patología:

	n	%
Carcinoma ductal infiltrante	64	84,2
Carcinoma lobulillar	9	12,0
Carcinoma mucinoso	2	2,5
Carcinoma medular	1	1,3

• Método:

	n	%
Colorante	26	34
Colorante y neoprobe	50	66

• Tasa de identificación:

Colorante	92 %	(24/26)
Colorante y neoprobe	94 %	(47/50)
Total	93 %	(71/76)

• Estado de los GC y GnoC:

	GC	GnoC
Negativos	47	57
Positivos	24	14

- **Falsos negativos:** 2
- **Tasa de falsos negativos:** 7.6% (2/26)
- **Exactitud:** 97% (69/71)
- **Valor predictivo negativo:** 96% (47/49)
- **GC como único positivo:** 50% (12/24)

4.13. ¿Cuáles son los ensayos prospectivos en marcha?

Actualmente existen varios ensayos clínicos prospectivos randomizados en marcha que buscan validar diferentes aspectos del ML y biopsia del GC en cáncer de la mama²⁰².

- El **NSABP-32** (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) busca determinar si existe diferencia en la supervivencia y control regional entre pacientes con vaciamiento axilar sistemático vs. vaciamiento axilar solo en caso de GC positivo (Figura 1). El Grupo Oncológico del American College of Surgeons ha iniciado dos ensayos clínicos.
- El **Z0010** tiene como objetivo estudiar la falla axilar en aquellas enfermas con GC negativo

y sin vaciamiento axilar, y el significado pronóstico de las micrometástasis en GC y médula ósea (Figura 2). Las pacientes con GC positivo con H&E se incluirán en el protocolo Z0011.

A diferencia del protocolo B-32 del NSABP, no está estandarizado el método de ML, pero se exige a los participantes documentar una experiencia mínima con 20 casos, con una tasa de identificación de 90% y una tasa de falsos negativos menor o igual a 10%.

- El protocolo **Z0011** recluta pacientes provenientes de una de las ramas del protocolo Z0010. Este ensayo busca responder la pregunta sobre el valor terapéutico del vaciamiento axilar (Figura 3).
- En Gran Bretaña, se ha iniciado también un estudio prospectivo randomizado multicéntrico llamado **ALMANAC** (Axillary Lymphatic Mapping Against Node Axillary Clearance), en el que participan 15 centros⁵¹. El **objetivo primario** de este ensayo es **determinar la morbilidad del vaciamiento axilar**, así como **comparar los costos y calidad de vida** entre pacientes con linfadenectomía sistemática y aquellas con vaciamiento solo

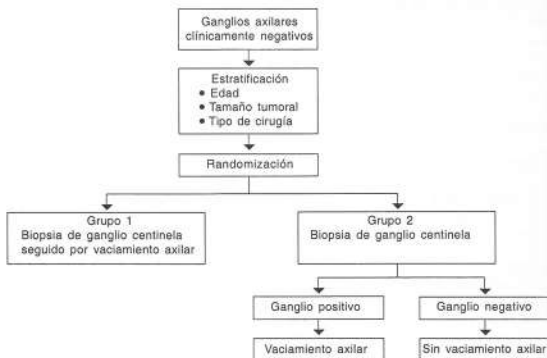


FIGURA 1

Esquema del protocolo B-32 del NSABP sobre ganglio centinela en cáncer de la mama.

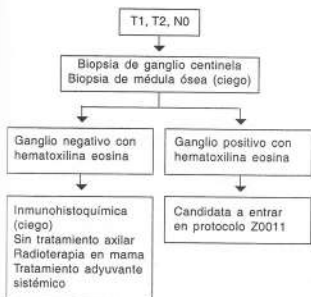


FIGURA 2

Esquema del protocolo Z0010 del Grupo Oncológico del American College of Surgeons.

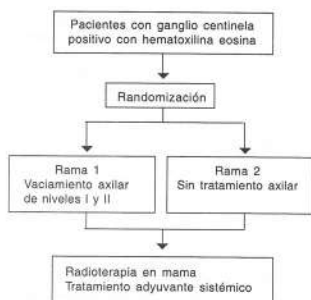


FIGURA 3

Esquema del protocolo Z0011 del Grupo Oncológico del American College of Surgeons.

en caso de GC positivo. Secundariamente, el objetivo a largo plazo es mensurar la tasa de recidiva axilar en pacientes con GC negativo a los que no se les realizó vaciamiento axilar (Figura 4).

- El Instituto Europeo de Oncología ha también llevado a cabo un ensayo prospectivo. A pacientes con tumores menores de 2 cm se les realizó biopsia de GC y luego fueron randomizadas entre vaciamiento axilar ($n = 257$) y vaciamiento axilar solo en presencia de GC positivo ($n = 259$). Los resultados iniciales han mostrado en el grupo de vaciamiento axilar, para la biopsia de GC un valor predictivo negativo de 95.4%, una sensibilidad del 91.2% y una especificidad del 100%²⁷¹.

- Los ensayos clínicos prospectivos randomizados en marcha son NSABP-32, Z0010 y Z0011 (E.E.U.U.), ALMANAC (Gran Bretaña), Instituto Europeo de Oncología (Italia).
- Permitirán obtener evidencia de Nivel A sobre:
 - Valor diagnóstico del GC.
 - Utilidad terapéutica del vaciamiento axilar.
 - Significado pronóstico de las micrometástasis.

4.14. ¿Cómo influye la biopsia del ganglio centinela en la indicación de tratamiento sistémico?

- Cuando el ML encuentra un GC positivo, permite indicar tratamiento sistémico en enfermas con tumores menores de 1 cm y con ganglios clínicamente negativos¹¹⁴. En ellas no se recomienda habitualmente tratamiento adyuvante con quimioterapia, ya que la supervivencia alejada luego del tratamiento locoregional es superior al 90%. Varios grupos han comunicado resultados de cambio de indicaciones en base a los hallazgos del GC^{74, 151, 182}. Debido a que la quimioterapia a altas dosis no ha mostrado ventajas con respecto a otras modalidades, resulta menos importante la estratificación de pacientes en base al número de los ganglios positivos. Esto podría cambiar si los resultados de estudios con densidad de dosis o combinaciones de quimioterapia con taxanos o con Herceptin demuestran ser efectivos en pacientes de alto riesgo²²³.
- Al ofrecer al patólogo uno o pocos ganglios permite que éstos sean estudiados en forma más completa. Existe evidencia que sugiere que las micrometástasis detectadas por IHQ podrían influir en la supervivencia alejada, por lo que se-

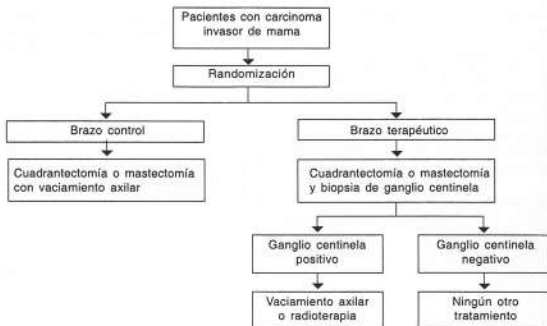


FIGURA 4
Esquema del protocolo ALMANAC.

ría recomendable indicar tratamiento sistémico en estas pacientes^{7, 239, 45, 68, 216, 109, 90, 98}. El uso de técnicas de IHQ en el estudio del GC ha resultado en un cambio de categoría de pacientes con ganglios negativos a pacientes con ganglios positivos en 12% a 29% de enfermas con T_{1a} y T_{1b}.

- Como contrapartida de estos beneficios, **el mayor riesgo reside en subtratar a pacientes con un GC falso negativo**. Ante la presencia de tasas de falsos negativos superiores a 10% en varias series, podría ocurrir que pacientes con T_{1a} o T_{1b} con GC falso negativo no recibirían tratamiento adyuvante, o que pacientes con T_{1c} recibieran esquemas menos agresivos que si se comprobara que realmente tienen varias metástasis axilares.

Debido al riesgo de la toma de decisión equivocada por influencia de los falsos negativos, la biopsia de GC sin vaciamiento axilar debe estar reservada por ahora solo para centros con alto número de pacientes y técnica estandarizada, con bajo porcentaje de falsos negativos, y en el marco de ensayos clínicos.

- La biopsia de GC permitiría una mejor estadiación e indicación de tratamiento adyuvante sistémico.
- La existencia de falsos negativos constituye un riesgo del procedimiento que debe ser considerada.

5. Acreditación en biopsia de ganglio centinela en mama

Ante la posibilidad cierta en el futuro próximo de que la biopsia de GC reemplace al vaciamiento axilar, deben precisarse las condiciones bajo las cuales sea cumplido²²².

La American Society of Breast Surgeons recomendó una tasa de identificación del 85% o mayor y una tasa de falsos negativos del 5% o menor, para quienes quieran abandonar el vaciamiento axilar²²².

Cox, al estudiar los resultados de 16 cirujanos empleando colorante y radiofármaco, encontró que

quienes realizaron menos de 3 procedimientos por mes tuvieron un 86.2% de identificación, de 3 a 6 procedimientos por mes un 88.7%, y más de 6 procedimientos por mes un 97.8%⁶¹.

McMasters encontró un aumento en la tasa de identificación y disminución de la tasa de falsos negativos luego de los primeros 20 casos, y afirma que cada cirujano debería realizar al menos 20 procedimientos con resultados aceptables antes de abandonar el vaciamiento axilar¹⁵⁴. Diferentes autores presentaron resultados similares (Tabla 15).

Sin embargo, un reciente estudio estadístico teórico de Tanis estimó que para obtener tasas de identificación y de falsos negativos aceptables se requerirían al menos 150 procedimientos con por lo menos 60 de ellos con metástasis ganglionares. Esto sería posible en los centros con gran volumen de pacientes. Para los cirujanos que actúan en forma individual, con menos casos por año, una curva de aprendizaje inicial de 20 o 30 casos no sería suficiente para asegurar buenos resultados posteriores²³³.

Zervos analiza la aplicación de la biopsia de GC en la práctica comunitaria, por parte de cirujanos que tomaron cursos de formación en esta metodología. El éxito de la implementación de la biopsia del GC estuvo relacionada con el volumen de pacientes atendidas con cáncer de la mama. Pero lo más notable fue que casi todos (95%) de los cirujanos que ofrecían la biopsia de GC como alternativa al vaciamiento axilar no habían completado lo 30 casos de validación (con vaciamiento axilar), y un 55% habían completado menos de 10²⁶⁷.

De la misma manera, una encuesta llevada a cabo en los Países Bajos mostró que el vaciamiento axilar fue omitido por el 43% de los cirujanos que había realizado menos de 10 biopsia de GC, por el 44% de quienes hicieron menos de 25 y por el 70% de los que tuvieron una curva de aprendizaje menor de 50 casos²⁰⁶.

La proliferación de cirujanos que ofrezcan la biopsia de GC sin el adecuado entrenamiento puede conducir a una disminución en la tasa de identificación y un aumento en la de falsos negativos por incorrecta aplicación del método, y por lo tanto a un injustificado desprestigio.

Debe puntualizarse que la experiencia debe ser individual, adecuadamente registrada, y hecha en combinación con los especialistas de Medicina Nuclear y de Patología.

Resulta recomendable que el cirujano que realice biopsia de GC y quiera prescindir del vaciamiento axilar posea una tasa de identificación del 85% y una tasa de falsos negativos del 5%, lo que se conseguiría en la mayoría de las oportunidades con unos 20 a 30 casos con vaciamiento axilar.

Bibliografía

1. Abdullah TI, Iddon J, Barr L et al: Prospective randomized controlled trial of preservation of the intercostobrachial nerve during axillary node clearance for breast cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 1443-1445.
2. Abner AL, Collins L, Peiro G et al: Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1999; 83: 2502-2508.
3. Ahrendt GM, Laud P, Tjoe J et al: Does breast tumor location influence success of sentinel lymph node biopsy? *J Am Coll Surg* 2001; 194: 278-284.
4. Alazraki NP, Eshima D, Eshima LA et al: Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer and other potential cancers. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 55-67.
5. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C et al: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1995; 276: 1818-1822.
6. Allred DC, Ellende RM: Caution concerning micrometastatic breast carcinoma in sentinel lymph nodes (editorial). *Cancer* 1999; 86: 905-907.
7. American Joint Committee on Cancer. *Breast. En: AJCC Cancer Staging Manual*, 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven: 159-170, 1998.
8. Anderson BO: Axillary metastases with DCIS: is the glass half empty or half full? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 631-633.
9. 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-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1204-1209.
10. Baeza MR, Sole J, Leon A et al: Conservative treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 669-676.
11. Balch CM, Lange JR: Lymphatic mapping and sentinel node lymphadenectomy for cancer: an overview. *Ann*

Tabla 15
Relación entre el número de casos y la tasa de identificación del GC.

Investigador	n	Tasa de identificación	n	Tasa de identificación
Cox ⁶⁷	23	90	53	95
Morrow ¹⁹³	20	85		
Cody ⁶⁹	16	86	84	94
Tafra ²²⁰	<10	81	>10	91

- Surg Oncol 2001; 8: 1S-4S.
12. Balch GC, Milhant SK, Richards K, Beauchamp RD, Kelly MC: *Prospective evaluation of the accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after preoperative therapy for locally advanced breast cancer (abstract)*. Ann Surg Oncol 2002; 9: S 28.
 13. Barbera L: Comunicación personal (respuesta a la encuesta), 2002.
 14. Bamwell JM, Arredondo MA, Kolimorgen D et al: *Sentinel node biopsy in breast cancer*. Ann Surg Oncol 1998; 5: 126-130.
 15. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ: *Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma*. Cancer 1997; 79: 1918-1922.
 16. Bass SS, Cox CE, Berman C, Reintgen DS: *The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer*. J Am Coll Surg 1999; 189: 183-194.
 17. Bass SS, Cox CE, Salud CJ et al: *The effects of postinjection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer*. J Am Coll Surg 2001; 192: 9-16.
 18. Bauer TW, Spitz FR, Cailans LS et al: *Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer*. Ann Surg Oncol 2002; 9: 169-176.
 19. Baxter N, McCready D, Chapman JA, et al: *Clinical behavior of untreated axillary nodes after local treatment for primary breast cancer*. Ann Surg Oncol 1996; 3: 235-240.
 20. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R et al: *Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors*. Cancer 2000; 88: 2440-2545.
 21. Bernardello ETL: *Avances en diagnóstico y tratamiento del cáncer de la mama*. Rev Argent Ciruj. Número Extraordinario, 1985.
 22. Black RB, Taylor TV, Merrick MV et al: *Prediction of axillary metastases in breast cancer by lymphoscintigraphy*. Lancet 1980; 2: 15-17.
 23. Bland KI, Scott-Connor CEH, Menck H, 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 implication for survival*. J Am Coll Surg 1999; 188: 586-596.
 24. Bland KI: *Microstaging of sentinel lymph nodes (editorial)*. Ann Surg Oncol 1999; 6: 15-16.
 25. Bland KI: *Utilization of sentinel lymph node mapping to determine pathologic outcomes for patients receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer*. Ann Surg Oncol 2002; 9: 217-219.
 26. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R: *Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer*. Lancet 1997; 349: 1668-1669.
 27. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ: *Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the penicillin blue method*. Ann Surg Oncol 2000; 232: 81-89.
 28. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF et al: *Sentinel Lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection*. J Am Coll Surg 1998; 186: 275-283.
 29. Brenin DR, Manasseh D-M, El-Tamer M et al: *Factors correlating with lymph node metastases in patients with T1 breast cancer*. Ann Surg Oncol 2001; 8: 432-437.
 30. Breslin TM, Cohen L, Sahin A et al: *Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer*. J Clin Oncol 2000; 18: 3480-3486.
 31. Bundred N, Maguire P, Reynolds J et al: *Randomized controlled trial of effects of early discharge after surgery for breast cancer*. BMJ 1998; 317: 1275-1279.
 32. Burak WE Jr, Walker MJ, Yee LD et al: *Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer*. Am J Surg 1999; 177: 445-449.
 33. Byrd DR, Dunnwald LK, Mankoff DA et al: *Internal mammary lymph node drainage patterns in patients with breast cancer documented by breast lymphoscintigraphy*. Ann Surg Oncol 2001; 8: 234-240.
 34. Cabañes RM: *An approach for the treatment of penile cancer*. Cancer 1977; 39: 456-466.
 35. Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR et al: *Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer*. Lancet 1992; 229: 1245-1248.
 36. Cady B: *New era in breast cancer: Impact of screening on disease presentation*. Surg Oncol Clin North Am 1997; 6: 195-202.
 37. Canavese G, Gipponi M, Catturich A et al: *Sentinel lymph node mapping opens a new perspective in the surgical management of early-stage breast cancer: a combined approach with vital blue dye lymphatic mapping and radioguided surgery*. Semin Surg Oncol 1998; 15: 272-277.
 38. Canavese G, Gipponi M, Catturich A, et al: *Pattern of lymphatic drainage to the sentinel lymph node in breast cancer patients*. J Surg Oncol 2000; 74: 69-74.
 39. 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: 259-265.
 40. Carter CL, Allen C, Henson DE: *Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases*. Cancer 1989; 63: 181-187.
 41. Caselegno PS, Sandrucci S, Bello M et al: *Sentinel lymph node and breast cancer staging: final results of the Turin Multicenter Study*. Tumori 2000; 86: 300-303.
 42. Cassanello G, Xynof F, Caprarulo L y col: *Identificación del ganglio centinela mediante el uso de isosulfan blue (abstract)*. Libro de Resúmenes de las XI Jornadas Argentinas de Mastología, 2001.
 43. Cataliotti L, Distanti V, Rontini M et al: *Role of axillary dissection in breast carcinoma*. Chir Ital 1995; 47: 23-31.
 44. Cerota A, Lozza L, Kenda R et al: *Current controversies in the therapeutic approach to early breast cancer in the elderly*. Rays. 1997; 11 (suppl 1): 66-68.
 45. Chen Y-Y, Schmitt SJ: *Prognostic factors for patients with breast cancers 1 cm and smaller*. Breast Cancer Res Treat 1998; 51: 17-33.
 46. Chen ZL, Wen DR, Coulson WF et al: *Occult metastases in the axillary lymph nodes of patients with breast cancer node negative by clinical and histologic examination and conventional histology*. Dis Markers 1991; 9: 239-248.
 47. Chiti A, Agresti R, Maffioli LS et al: *Breast cancer staging using technetium-99m sestamibi and indium 111 peritumoral single-photon emission tomography*. Eur J Nucl Med 1997; 24: 192-196.
 48. Chu KY, Turner RR, Hansen NM et al: *Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection?* Ann Surg 1999; 229: 536-541.
 49. Chung MH, Ye W, Giuliano AE: *Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (> 5 cm) invasive breast cancer*. Ann Surg Oncol 2001; 8: 688-692.
 50. Clare SE, Sener SE, Wilkens W et al: *Prognostic significance of occult lymph node metastases in node-negative breast cancer*. Ann Surg Oncol 1997; 4: 447-451.
 51. Clarke D, Mansel RE: *How we do it: the Cardiff Univer-*

- sity approach. En *Sentinel lymph node biopsy*. Cody HS Ed, Martin Dunitz Ltd, London, pag. 237, 2002.
52. Cody HS, Fey J, Akhurst T et al: Complementary of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 13-19.
 53. Cody HS, Hill A, Tran KN, et al: Credentialing for breast lymphatic mapping: how many cases are enough? *Ann Surg* 1999; 229: 723-728.
 54. Cody HS, Urban JA: Internal mammary node status: a major prognosticator in axillary node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 32-37.
 55. Cody HS: Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res* 2001; 3: 104-108.
 56. Cole RJ, Peterson HF, Chaiwun B et al: Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. *Lancet* 1999; 354: 896-900.
 57. Cox CE, Bass SS, Boulware D, Ku NK, Berman C, Reintgen DS: Implementation of new surgical technology: outcome measures for lymphatic mapping of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 553-561.
 58. Cox CE, Bass SS, McCann et al: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Annu Rev Med* 2000; 51: 525-542.
 59. Cox CE, Bass SS, Reintgen DS: Techniques for lymphatic mapping in breast carcinoma. *Surg Oncol Clin North Am* 1999; 8: 447-468.
 60. Cox CE, Pandas S, Cox JM et al: Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 645-653.
 61. Cox CE, Salid CJ, Cantor A et al: Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 593-600.
 62. Crile G: Results of simplified treatment of breast cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1964; 118: 517-523.
 63. Czerniecki BJ, Scheff AM, Callans LS et al: Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1098-1103.
 64. Davies GC, Millis RR, Path MRC et al: Assessment of axillary node status. *Ann Surg* 1990; 192: 148-151.
 65. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A et al: Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 2080-2084.
 66. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A et al: Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 2080-2084.
 67. De Laurentis M, Gallo C, De Placido S et al: A predictive index of axillary node involvement in operable breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 1241-1247.
 68. De Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M: Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer* 1992; 66: 523-527.
 69. Dees EC, Shulman LN, Souba WW, Smith BL: Does information from axillary dissection change treatment in clinically node-negative patients with breast cancer? *Ann Surg* 1997; 226: 279-287.
 70. Del Castillo R, Garelo N, Clavijo J y col: Ganglio centinela en carcinoma mamario: nuestra experiencia (abstract). Libro de Resúmenes de las XI Jornadas Argentinas de Mastología, 2001.
 71. Delouche G, Bachelot F, Premont M et al: Conservation treatment of early breast cancer: long-term results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 29-34.
 72. Derossis AM, Fey J, Yeung H et al: A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 473-478.
 73. Dershaw DD, Panicek DM, Osborne MP: Significance of lymph nodes visualized by the mammographic axillary view. *Breast Dis* 1991; 4: 271-280.
 74. DiFranzo LA, Hansen NM, Stern SL, Brennan MB, Giuliano AE: Does sentinel lymphadenectomy improve staging and alter therapy in elderly women with breast cancer? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 406-410.
 75. Doting MHE, Jansen L, Nieweg OE et al: Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients. *Cancer* 2000; 88: 2546-2552.
 76. Dowlatabadi K, Fan M, Anderson JM, Bloom KJ: Occult metastases in sentinel nodes of 200 patients with operable breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 675-682.
 77. Dunnwald LK, Mankoff DA, Byrd DR et al: Technical aspects of sentinel node lymphoscintigraphy for breast cancer. *J Nucl Med Technol* 1999; 27: 102-111.
 78. Dupont E, Cox CE, Nguyen K et al: Utility of internal mammary lymph node removal when noted by intraoperative gamma probe detection. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 833-836.
 79. Dupont EL, Kamath VJ, Ramnath EM et al: The role of lymphoscintigraphy in the management of the patient with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 354-360.
 80. Dupont EL, McCann C, Shons AR et al: The role of sentinel lymph node biopsy in women undergoing prophylactic mastectomy. *Eur J Nucl Med* 1999; 26 (suppl): S72.
 81. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444-1455.
 82. Eubus D, Leitch AM, Huth J et al: Hot, blue or hot and blue: maximizing the accuracy of mammary sentinel lymph node (SLN) biopsy (abstract). 52nd Annual Meeting of the Society of Surgical Oncology; March 4 - 7, 1999; Orlando, Florida, Estados Unidos.
 83. Euhus DM, Peters GN, Leitch AM et al: Validating the performance of the mammary sentinel node team [Abstract 107]. 22nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 1999.
 84. Farshid G, Pradhan M, Kollias J, Gill PG: Computer simulations of lymph node metastasis for optimizing the pathologic examination of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2527-2537.
 85. Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL et al: Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol* 1997; 65: 34-39.
 86. Fernandez K, Swanson M, Verbanec K, Tafra L: Is sentinel lymphadenectomy accurate in multifocal and multicentric breast cancer (abstract). *Ann Surg Oncol* 2002; 9: S 16.
 87. Ferreyra HD, Goldsman MG, Aliende Pinto H y col: Estudio del ganglio centinela en pacientes con cáncer inicial de mama. Posibilidades de linfadenectomía en menos (abstract). Libro de Resúmenes de las XI Jornadas Argentinas de Mastología, 2001.
 88. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al: Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1673-1682.
 89. Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al: Ten-year results of randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with and without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312: 674-681.

90. Fisher B, Wolmark N, Banes M: *The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast.* Gynecol Obstet 1981; 152: 765-772.
91. Fisher ER, Palekar A, Rockette H et al: *Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4).* V. Significance of axillary nodal micro- and macrometastases. Cancer 1978; 42: 2032-2038.
92. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al: *Prognostic factors in breast cancer.* College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 968-978.
93. Flett MM, Going JJ, Stanton PD, Cooke TG: *Sentinel node localization in patients with breast cancer.* Br J Surg 1998; 85: 991-993.
94. Forrest A, Stewart H, Roberts R et al: *Simple mastectomy and axillary node sampling in the management of primary breast cancer.* Ann Surg 1982; 196: 371-378.
95. Forstner-Barthel AW, Pockaj BA, Gray RJ, Halyard MY, Schild SE: *Implications of previous implant augmentation on breast conservation therapy and sentinel lymph node biopsy (abstract).* Ann Surg Oncol 2002; 9: S58.
96. Galimberti V, Zurrada S, Zucali P, Luini A: *Can sentinel node biopsy avoid axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients?* Breast 1998; 7: 8-10.
97. Gann PH, Colilla SA, Gapstur SM et al: *Factors associated with axillary lymph node metastasis from breast carcinoma: descriptive and predictive analyses.* Cancer 1999; 86: 1511-1519.
98. Gately CA, Mansel RE, Owen A et al: *Treatment of the axilla in operable breast cancer.* Br J Surg 1991; 78: 750 (abstract).
99. Gemignani ML, Cody HS, Fey JV et al: *Impact of sentinel lymph node mapping on relative charges in patients with early-stage breast cancer.* Ann Surg Oncol 2000; 7: 575-580.
100. Giuliano A: *Mapping a pathway for axillary staging: a personal perspective on the current status of sentinel lymph node dissection for breast cancer.* Arch Surg 1999; 134: 195-199.
101. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR et al: *Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy.* Ann Surg 1996; 222: 394-401.
102. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB et al: *Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node negative breast cancer.* J Clin Oncol 2000; 18: 2553-2559.
103. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R: *Sentinel lymphadenectomy in breast cancer.* J Clin Oncol 1997; 15: 2345-2350.
104. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer.* Ann Surg 1994; 220: 391-401.
105. Gravenon HP, Blichert-Toft M, Andersen JA et al: *Breast cancer; risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla.* Eur J Surg Oncol 1998; 14: 407-412.
106. Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR: *Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting.* Cancer J Sci Am 1997; 3: 336-340.
107. Gulic SA, Moffat FL, Carroll RG et al: *Sentinel lymph node localization in early breast cancer.* J Nucl Med 1998; 39: 1388-1393.
108. Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE: *Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer.* Ann Surg Oncol 2000; 7: 21-27.
109. Hainsworth PJ, Tjandra JJ, Stillwell RG et al: *Detection and significance of occult metastases in node-negative breast cancer.* Br J Surg 1993; 80: 459-463.
110. Hansen NM, Grube BJ, Te W, Brennan ML, Turner R, Giuliano AE: *Clinical significance of axillary micrometastases in breast cancer: How small is too small? (Abstract 91).* Proceedings of ASCO, 2001; 20: 24a.
111. Henry-Tillman RS, Korourian S, Rubio I et al: *Intraoperative touch preparation for sentinel lymph node biopsy: A 4-year experience.* Ann Surg Oncol 2002; 9: 333-339.
112. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittenkind C: *Classification of isolated tumor cells and micrometastasis.* Cancer 1999; 86: 2668-2673.
113. Hill AD, Tran KM, Adhust T et al: *Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer.* Ann Surg 1999; 229: 528-535.
114. Hsueh EC, Turner RR, Glass EC, Brenner RJ, Brennan MB, Giuliano AE: *Sentinel node biopsy in breast cancer.* J Am Coll Surg 1999; 189: 207-213.
115. Hwang R, Krishnamurthy S, Hunt K et al: *Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer (abstract).* Ann Surg Oncol 2002; 9: S 24.
116. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ et al: *Assessment of morbidity from complete axillary dissection.* Br J Cancer 1992; 66: 136-138.
117. Jaderborg JM, Harrison PB, Kiser JL, Maynard SL: *The feasibility and accuracy of the sentinel lymph node biopsy for breast carcinoma.* Am Surg 1999; 65: 699-705.
118. Johnson N, Soot L, Nelson J et al: *Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer.* Am J Surg 2000; 179: 386-388.
119. Kamath VJ, Giuliano R, Duway EL et al: *Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla.* Arch Surg 2001; 136: 688-692.
120. Kane JM, Edge SB, Winston JS et al: *Intraoperative pathologic evaluation of a breast cancer sentinel lymph node biopsy as a determinant for synchronous axillary lymph node dissection.* Ann Surg Oncol 2001; 8: 361-367.
121. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Peterse JL, et al: *Identification and biopsy of the sentinel node in breast cancer.* Eur J Surg Oncol 1998; 24: 427-430.
122. Kern KA, Rosenberg R: *Preoperative lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: improved sentinel node imaging using subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid.* J Am Coll Surg 2000; 191: 479-489.
123. Kern KA: *Lymphoscintigraphic anatomy of sentinel lymphatic channels after subareolar injection of technetium 99m colloid.* J Am Coll Surg 2001; 193: 601-608.
124. Kern KA: *Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye.* J Am Coll Surg 1999; 189: 539-545.
125. Kissin MW, Querici della Rovere G, Easton D et al: *Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer.* Br J Surg 1986; 73: 580-584.
126. Klauber-DeMore N, Bevilacqua JLB, Van Zee KJ, et al: *Comprehensive review of the management of internal mammary lymph node metastases in breast cancer.* J Am Coll Surg 2001; 193: 547-555.
127. Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L et al: *Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-*

- risk ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 636-642.
128. Kimberg VS, Rubio IT, Henry R et al: Subareolar versus pentumoral injection for localization of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999; 229: 860-865.
 129. Koller M, Barsuk D, Zippel D et al: Sentinel lymph node involvement - a predictor for axillary node status with breast cancer - has the time come? *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 166-168.
 130. Kollias J, Gill PG, Chatterton BE et al: Reliability of sentinel node status in predicting axillary lymph node involvement in breast cancer. *Med J Aust* 1999; 171: 461-465.
 131. Krag D, Weaver D, Ashikaga T et al: The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-946.
 132. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 235-242.
 133. Ku NKK: Pathologic examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 1999; 8: 469-479.
 134. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK et al: Incidence and impact of documented positive to negative complete conversion of axillary lymph node metastases in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1999; 230: 72-78.
 135. Kyle J: Management of early cancer of the breast: report of an international multicentre trial supported by the Cancer Research Campaign. *Br Med J* 1975; 1: 1035-1038.
 136. Lacour J, Le M, Caceres E et al: Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Ten year results of an international cooperative trial in breast cancer. *Cancer* 1983; 51: 1941-1943.
 137. Lagios MD, Silverstein MJ: Sentinel node biopsy for patients with DCIS: a dangerous and unwarranted direction. *Ann Surg Oncol* 8: 275-277, 2001.
 138. Leonard C, Chen B, Tenny C et al: Clinical implications of axillary dissections for tubular carcinoma of the breast in a community setting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: A233 (abstract).
 139. Leung S, Olmezguine Y, Calitchi E et al: Locoregional recurrences following radical external beam irradiation and interstitial implantation for operable breast cancer: a twenty-three year experience. *Radiother Oncol* 1986; 5: 1-10.
 140. Lieberman L: Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer* 1999; 88: 971-977.
 141. Lineham DC, Hill ADK, Akhurst T et al: Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 450-454.
 142. Lorusso C, Orti R, Corrao F, Guixà H, Testa R: Ganglio centinela en el cáncer de mama: su detección y correlación anatomopatológica. *Rev Arg Mastol* 2000; 19: 297-302.
 143. Loza J, Coló F, Sporn V y col: La biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama. Resultado de un estudio de 108 pacientes. *Rev Arg Mastol* 2000; 19: 181-197.
 144. Ludwig Breast Cancer Study Group: Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990; 335: 1565-1568.
 145. Lythgoe JP, Palmer MK: Manchester regional breast study - 5 and 10 years result. *Br J Surg* 1982; 69: 693-696.
 146. Maribenco DC, Weiss LK, Pawlish KS, Severson RK: Axillary lymph node metastases associated with small invasive breast carcinomas. *Cancer* 1999; 85: 1530-1536.
 147. Martin RCG, Fey J, Yeung H, Borgen PI, Cody HS: Highest isotope count does not predict sentinel node positivity in all breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 592-597.
 148. Mc Lean LH, Bernabó OL, Santillán F et al: Linfadenectomia axilar. *Rev Argent Cirug* 1998; 75: 186-191.
 149. McCarter MD, Jun H, Fey J et al: The breast cancer patient with multiple sentinel nodes: when to stop? *J Am Coll Surg* 2001; 192: 692-697.
 150. McCarter MD, Yeung H, Yeh S et al: Localization of the sentinel node in breast cancer: identical results with same-day and day-before isotope injection. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 682-686.
 151. McIntosh SA, Going JJ, Soukup M et al: Therapeutic implications of the sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999; 354: 579.
 152. McLean I, Bernabó O, Vuoto D y col: Biopsia de ganglio linfático centinela con colorantes vitales en pacientes con cáncer de mama. *Rev Argent Cirug* 2002; 82: 55-63.
 153. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ et al: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2560-2566.
 154. McMasters KM, Wong SL, Chao C et al: Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new techniques. *Ann Surg* 2001; 234: 292-300.
 155. McMasters KM, Wong SL, Martin RC et al: Dermal injection of radioactive colloid is superior to pentumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy. Results of a multiinstitutional study. *Ann Surg* 2001; 233: 676-687.
 156. Meier P, Ferguson DJ, Karrison T: A controlled trial of extended radical versus radical mastectomy. Ten-year results. *Cancer* 1989; 63: 188-195.
 157. Mertz L, Mathelin C, Marin C et al: Subareolar injection of 99m Tc sulfur colloid for sentinel node identification in multifocal invasive breast cancer. *Bull Cancer* 1999; 86: 939-945.
 158. Metzger U, Mosseri V, Clough KB et al: Axillary node involvement in breast carcinomas less than 3 cm in diameter. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37 (suppl): 42.
 159. Meyer JE, Munzenrider JE: Computed tomographic demonstration of lymph node metastases in patients with recurrent breast cancer. *Radiology* 199; 661-663, 1991.
 160. Miller AR, Thomason VE, Yeh I-T et al: Analysis of sentinel lymph node mapping with immediate pathologic review in patients receiving preoperative chemotherapy for breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2000; 9: 243-247.
 161. Miltenberg DM, Miller C, Karami TB, Brunicaudi FC: Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84: 138-142.
 162. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP et al: Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 315-321.
 163. Mitsuyama S, Anank K, Toyoshima S et al: Histo-

- pathological predictors of axillary lymph node metastases in patients with breast cancer. *Breast cancer* 1999; 6: 237-244.
164. Moffat FL, Gulec SA, Sittler SY et al: Unfiltered sulfur colloid and sentinel node biopsy for breast cancer: technical and kinetic considerations. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 746-755.
 165. Morrow M, Rademaker AW, Berthke KP et al: Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999; 126: 714-720.
 166. Morrow M: Is axillary dissection necessary after positive sentinel node biopsy? *Yes!* *Ann Surg Oncol* 2001; 8(5): 74-76.
 167. Morton DL, Wen D-R, Wong JH et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.
 168. Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A: Prediction of axillary lymph node status in invasive breast cancer with dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1997; 203: 317-321.
 169. Mustafa IA, Cole B, Wanebo HG et al: The impact of histopathology on node metastases in minimal breast cancer. *Arch Surg* 1997; 132: 384-391.
 170. Nathanson SD, Wachna L, Gilman D et al: Pathways of lymphatic drainage from the breast. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 837-843.
 171. Ng PC, Chua AC, Lannin DP et al: Age and surgeon experience: the only significant factors contributing to sentinel node mapping failure in breast cancer. [Abstract 12]. 22nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 1999.
 172. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BBR: The definition of a sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 538-541.
 173. Nieweg OE: Lymphatics of the breast and the rationale for different injection techniques. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 71S-73S.
 174. Nobila C, Cresta Morgado C, González E y col: Ganglio centinela en mama. A propósito de 124 casos. *Rev Arg Mastol* 2001; 20: 190-201.
 175. Noguchi M, Motomura K, Imoto S et al: Axillary dissection can be avoided by sentinel lymph node biopsy in small breast cancer: a multicentric study by the Japanese Breast Cancer Society [Abstract 118]. 22nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 1999.
 176. Nos C, Fréneaux P, Guilbert S, Falcou MC, Salmon RJ, Clough KB: Sentinel lymph node detection for breast cancer: which patients are best suited for the patent blue dye only method of identification? *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 438-443.
 177. Nwariaku FE, Euhus DM, Beitsch PD et al: Sentinel lymph node biopsy, an alternative to elective axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg* 1998; 176: 529-531.
 178. O'Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbiny AM et al: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 423-427.
 179. Offodile R, Hoh C, Barsky SH et al: Minimally invasive breast carcinoma staging using lymphatic mapping with radiolabeled dextran. *Cancer* 1998; 82: 1704-1708.
 180. Ogawa Y, Nishioka A, Inomata T et al: Conservation treatment intensified with tamoxifen and CAF chemotherapy without axillary dissection for early breast cancer patients with clinically negative axillary nodes. *Oncol Rep* 1999; 6: 801-805.
 181. Olivetto IA, Jackson JS, Mates D et al: Prediction of axillary lymph node involvement of women with invasive breast carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer* 1998; 83: 948-955.
 182. Ollila DW, Brennan MB, Giuliano AE: Therapeutic effect of sentinel lymphadenectomy in T1 breast cancer. *Arch Surg* 1998; 133: 647-651.
 183. Olson JA, Fey J, Winsawer J et al: Sentinel lymphadenectomy accurately predicts nodal status in T2 breast cancer. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 593-599.
 184. Osborne MP, Ormiston N, Harmer CL et al: Breast conservation in the treatment of early breast cancer: a 20 year follow-up. *Cancer* 1984; 53: 349-355.
 185. Page DL, Anderson TJ, Carter BA: Minimal solid tumor involvement of regional and distant sites. When is a metastasis not a metastasis? (editorial) *Cancer* 1999; 86: 2589-2592.
 186. Paramo JC, Wilson C, Velarde D, Giraldo J, Poppiti RJ, Mesko TW: Pure mucinous carcinoma of the breast: is axillary staging necessary? *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 161-164.
 187. Passat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Boyd C, Schulze K, Holowaty E: Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2625-2631.
 188. Pendas S, Dauway E, Giuliano R et al: Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 15-20.
 189. Pierquin B, Mazeron J-J, Glasbiger D: Conservative treatment of breast cancer in Europe: report of the Groupe Européen de Curiethérapie. *Radiother Oncol* 1986; 6: 187-198.
 190. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS et al: Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997; 38: 366-368.
 191. Port ER, Borgen PI, Fey J et al: Reoperative sentinel lymph node biopsy is feasible following previous axillary surgery (abstract). *Ann Surg Oncol* 2002; 9: S49.
 192. Port ER, Tan LK, Borgen PI, Van Zee KJ: Incidence of axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 23-27.
 193. Ratanawichitrasin A, Biscotti CV, Levy, Crowe JP: Touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for detecting axillary metastases in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1999; 86: 1346-1348.
 194. Ravdin PM, De Laurentis M, Vendely T et al: Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1771-1775.
 195. Recht A, Pierce SM, Abner A et al: Regional node failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 988-996.
 196. Reynolds C, Mick R, Donohue JH et al: Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol* 1999; 17: 1720-1726.
 197. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R et al: The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clin Oncol* 1993; 5 (5): 278-283.
 198. Rietman JS, Dijkstra PU, Geertzen JH et al: Short-term morbidity of the upper limb after sentinel lymph node biopsy (SLNB) or axillary lymph node dissection (ALND) for stage I or II breast cancer (abstract). *Ann Surg Oncol* 2002; 9: S 54.
 199. Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, et al: Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 800 patients. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 1-6.

200. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L: *Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up.* J Clin Oncol 1993; 11: 2090-2100.
201. Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, et al: *A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma.* J Clin Oncol 1989; 7: 355-366.
202. Ross MI: *Sentinel node dissection in early-stage breast cancer: ongoing prospective randomized trials in the USA.* Ann Surg Oncol 2001; 8: 77S-81S.
203. Rothwell RI, Kelly SA, Sosin CAF: *Radiation pneumonitis in patients treated for breast cancer.* Radiother Oncol 1985; 4: 9-14.
204. Roumen RMH, Valkenburg JGM, Geuskens LM: *Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer.* Eur J Surg Oncol 1997; 23: 495-502.
205. Rubio IT, Korkourian S, Cowan C et al: *Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer.* Ann Surg Oncol 1998; 5: 689-694.
206. Rubio IT, Korkourian S, Cowan C, Krag DN et al: *Sentinel lymph node biopsy for staging breast cancer.* Am J Surg 1998; 176: 532-537.
207. Sacchini V, Borgen PI, Galimberti V et al: *Surgical approach to internal mammary lymph node biopsy.* J Am Coll Surg 2001; 193: 709-713.
208. Sacre RA: *Clinical evaluation of axillary lymph nodes compared to surgical and pathological findings.* Eur J Surg Oncol 1985; 12: 189-173.
209. Schijven M, Rutten H, Roumen RMH: *Implementation of the sentinel node biopsy: a survey among surgeons in the Netherlands.* Eur J Surg Oncol 2000; 26: 431-432.
210. Schneebaum S, Stadler J, Cohen M et al: *Gamma probe-guided sentinel node biopsy - optimal timing for injection.* Eur J Surg Oncol 1998; 24: 515-519.
211. Schoenfeld A, Luqmani Y, Smith D et al: *Detection of breast cancer micrometastases in axillary lymph nodes by using polymerase chain reaction.* Cancer Res 1994; 54: 2986-2990.
212. Schreiber RH, Pendas S, Ku NN et al: *Microstaging of breast cancer patients using cytokeratin staining of the sentinel lymph node.* Ann Surg Oncol 1999; 6: 95-101.
213. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W: *Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma.* Cancer 2000; 88: 608-614.
214. Schroen AT, Euhus DM, Peters GN, Chacko C, Leitch AM: *Internal mammary sentinel lymph node biopsy: value in accurate prognostic staging (abstract).* Ann Surg Oncol 2002; 9: S 58.
215. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA et al: *The consensus conference on the treatment of the in situ ductal carcinoma of the breast.*, April 22-25, 1999. Semin Breast Dis 2000; 3: 209-219.
216. Sedmak DD, Meineke TA, Knechtgges DS, Anderson J.: *Prognostic significance of cytokeratin-positive breast cancer metastases.* Mod Pathol 1989; 2: 516-520.
217. Shen P, Glass EC, Di Fronzo LA, Giuliano AE: *Dermal vs intra-parenchymal lymphoscintigraphy of the breast.* Ann Surg Oncol 2001; 8: 241-248.
218. Shetty MR, Reiman HM Jr: *Tumor size and axillary metastasis, a correlative occurrence in 244 cases of breast cancer between 1980 and 1995.* Eur J Surg Oncol 1997; 23: 139-141.
219. Shivers S, Cox C, Leight G et al: *Final results of the Department of Defense multicenter breast lymphatic mapping trial.* Ann Surg Oncol 2000; 9: 248-255.
220. Silverstein MJ, Gamagami P, Masetti R et al: *Results from a multidisciplinary breast center. Analysis of disease discovered.* Surg Oncol Clin North Am 1997; 6: 301-314.
221. Silverstein MJ, Roser RJ, Gierson ED et al: *Axillary lymph node dissection for intra ductal breast carcinoma - is it indicated?* Cancer 1987; 59: 1819-1824.
222. Simmons RM: *Review of sentinel lymph node credentialing: how many cases are enough?* J Am Coll Surg 2001; 193: 206-209.
223. Singletary SE: *Systemic treatment after sentinel lymph node biopsy in breast cancer: who, what and why?* J Am Coll Surg 2001; 192: 220-230.
224. Smith L, Cross M, Klimberg V: *Subareolar injections a better technique for sentinel lymph node biopsy.* Am J Surg 2001; 180: 434-438.
225. Snider H, Dowlatsahi K, Fan M, Bridger WM, Rayudu G, Oleske D: *Sentinel node biopsy in the staging of breast cancer.* Am J Surg 1998; 176: 305-310.
226. Solorzano CC, Ross MI, Delpassand E et al: *Utility of breast sentinel lymph node biopsy using day-before-surgery injection of high-dose ^{99m}Tc-labeled sulfur colloid.* Ann Surg Oncol 2001; 8: 821-827.
227. Stearns V, Ewing A, Slack R et al: *Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer.* Ann Surg Oncol 2000; 9: 235-242.
228. Sugg SL, Ferguson DJ, Posner MC, Heimann R: *Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era?* Ann Surg Oncol 2000; 7: 188-192.
229. Tadych K, Donegan WL: *Postmastectomy seromas and wound drainage.* Surg Gynecol Obstet 1967; 165: 483-487.
230. 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: 51-59.
231. Tanis PJ, Boom RPA, Koops HS et al: *Frozen section investigation of the sentinel node in malignant melanoma and breast cancer.* Ann Surg Oncol 2001; 8: 222-226.
232. Tanis PJ, Deurloo EE, Valdés Olmos RA et al: *Single intralesional tracer dose for radio-guided excision of clinically occult breast cancer and sentinel node.* Ann Surg Oncol 2001; 8: 850-855.
233. Tanis PJ, Nieweg OE, Hart AAM, Kroon BBR: *The illusion of the learning phase for lymphatic mapping.* Ann Surg Oncol 2002; 9: 142-147.
234. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Kroon BBR: *Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy.* J Am Coll Surg 2001; 192: 399-409.
235. Tate JT, Lewis V, Archer T et al: *Ultrasound detection of axillary lymph node metastases in breast cancer.* Eur J Surg Oncol 1989; 15: 139-141.
236. Tjandra JJ, Sacks NPM, Thompson CH et al: *The detection of axillary lymph node metastases from breast cancer by radiolabelled monoclonal antibodies: a prospective study.* Br J Cancer 1989; 59: 298-302.
237. Temple LK, Baron R, Fey J et al: *Sensory morbidity after sentinel node biopsy (SLNB): A significant and persistent sequela (abstract).* Ann Surg Oncol 2002; 9: S 28.
238. Tobin MB, Lacey HJ, Meyer L et al: *The psychological morbidity of breast cancer-related morbidity of lymphedema.* Cancer 1993; 72: 3248-3252.
239. Trojani M, de Mascarel I, Bonichon F et al: *Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of the breast: detection by immunohistochemistry and*

- prognostic significance. *Br J Cancer* 1987; 55: 303-306.
240. Turner RR, Chu KU, Qi K et al: Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast cancer in a sentinel lymph node. *Cancer* 1999; 88: 971-977.
 241. Turner RR, Hansen NM, Stern SL, Giuliano AE: Intraoperative examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 627-634.
 242. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL et al: Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997; 226: 271-278.
 243. Turner RR: Histopathologic assessment of the sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 56S-59S.
 244. Tuttle TM, Colbert M, Chistensen R, et al: Subareolar injection of ^{99m}Tc facilitates sentinel lymph node identification. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 77-81.
 245. Van der Ent FWC, Kengen RAM, van der Poll HAG et al: Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2000; 234: 79-84.
 246. Van der Ent FWC, Kengen RAM, van der Poll HAG, Hooftwijk AGM: Sentinel node biopsy in 70 unselected patients with breast cancer. Increased feasibility by using 10 mCi raiodocolloid in combination with blue dye tracer. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 24-29.
 247. Verblanc KM, Fleming TP, Min CH et al: RT-PCR increases detection of breast cancer sentinel lymph node micrometastases. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57: 41 [Abstract 125].
 248. Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R et al: Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 1983; 198: 681-684.
 249. Veronesi U, Marubini E, Mariani L et al: The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. Thirty-year results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1320-1325.
 250. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-1867.
 251. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al: Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 368-373.
 252. Visser TH, Haan M, Keidan R et al: T1a and T1b breast cancer: a twelve-year experience. *Am J Surg* 1997; 63: 621-626.
 253. Watanabe T, Kimijima I, Ohtake T, Tsuchiya A, Shishido F, Takenoshita S: Sentinel node biopsy with technetium-99m colloidal rhenium sulphide in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 704-707.
 254. Wazer DE, Erban JK, Robert NH et al: Breast conservation in elderly women for clinically negative axillary lymph nodes without axillary dissection. *Cancer* 1994; 74: 878-883.
 255. Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T et al: Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1099-1107.
 256. Weiser MR, Montgomery LL, Susnik B, Tan LK, Borgen PI, Cody HS: Is routine intraoperative frozen-section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer worthwhile? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 651-655.
 257. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK et al: Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 145-149.
 258. White RE, Vezzeridia MP, Konstadoulakis M et al: 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; 183: 575-582.
 259. Wilkinson EJ, Hause LL, Hoffman RG et al: Occult axillary lymph node metastases in invasive breast carcinoma: Characteristics of the primary tumor and significance of the metastases. *Pathol Annu* 1982; 17: 67-91.
 260. Winchester DJ, Sener SF, Winchester DP 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.
 261. Wong JS, Harris JR: Can specific axillary radiotherapy be omitted in undissected, clinically node-negative patients who undergo breast-conserving therapy? *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 117-119.
 262. Wong JS, Recht A, Beard CJ et al: Treatment outcome after tangential radiation therapy without axillary dissection in patients with early-stage breast cancer and clinically negative axillary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 915-920.
 263. Wong SL, Edwards MJ, Chao C et al: Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes. A multicenter study. *Arch Surg* 2001; 136: 563-568.
 264. Wong SL, Edwards MJ, Chao C et al: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 648-691.
 265. Wong SL, Edwards MJ, Chao C et al: The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2000; 9: 272-277.
 266. Yeatman TJ, Cox CE: The significance of breast cancer lymph node micrometastases. *Surg Oncol Clin North Am* 1999; 8: 481-496.
 267. Zervos EE, Saha S, Hoshaw-Woodward S, Wheatley GH, Burak WE: Localizing the sentinel node outside of the specialty center: success of a lymphatic mapping course in disseminating new technology. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 7-12.
 268. Zurrida S, Galimberti V, Orvieto E et al: Radioguided sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 28-31.
 269. Zurrida S, Mazzarol G, Galimberti V et al: The problem of the accuracy of intraoperative examination of axillary sentinel nodes in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 817-820.
 270. Zurrida S, Orecchia R, Galimberti V et al: Axillary radiotherapy instead of axillary dissection: a randomized trial. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 156-160.
 271. Zurrida S: Early results of sentinel node biopsy randomized trial in T1 N0 breast cancer (abstract). *Ann Surg Oncol* 2002; 9: S29.

CAPÍTULO V

CÁNCER COLORRECTAL

1. ¿Cuál es el fundamento del mapeo linfático en cáncer colorrectal?
2. ¿En qué pacientes estaría indicado?
3. ¿Cómo se realiza el mapeo linfático?
 - 3.1. Técnica "in vivo"
 - Técnica "ex vivo"
 - 3.2. Técnica de estudio anatomopatológica
4. Experiencia publicada
5. Experiencia de los autores
6. ¿Qué ventajas brinda el mapeo linfático en cáncer colorrectal?
7. Conclusiones

1. ¿Cuál es el fundamento del uso del mapeo linfático en cáncer colorrectal?

El **cáncer colorrectal (CCR)** es la neoplasia gastrointestinal más frecuente. La presencia de **metástasis ganglionares** es el **factor pronóstico más importante** en el desarrollo de la recurrencia locorregional y de enfermedad a distancia^{8, 26, 1, 25}. El uso de tratamiento adyuvante en estos casos ha demostrado una mejoría en la supervivencia de aproximadamente un 30%. Por esta razón una estadificación adecuada es indispensable para el tratamiento correcto de estos enfermos^{6, 22, 33}. Aproximadamente el 55% de los pacientes con CCR presentan la enfermedad localizada al intestino (Estadio I-II-AJCC) sin evidencia de diseminación regional. Sin embargo, se ha observado que un **20 a 30%** de estos pacientes con ganglios linfáticos negativos en los estudios anatomopatológicos convencionales **desarrollan progresión de la enfermedad**, independientemente de la resección curativa realizada⁶. Aunque probablemente la etiología de la recurrencia sea multifactorial, hipotéticamente **este subgrupo de enfermos presentaría metástasis ganglionares no diagnosticadas en el momento de la cirugía** que podrían condicionar su evolución clínica. En este contexto es posible postular que este grupo de pacientes en estadio I-II podría beneficiarse con un método de estadificación más preciso y accesible, que permitiera incluirlos en el grupo de enfermos pasibles de tratamiento adyuvante.

La **identificación del compromiso ganglionar linfático** está directamente relacionada con la **cantidad de ganglios estudiados y la metodología de estudio**. Por esta razón, hasta la actualidad, es

recomendable que se identifiquen y estudien la mayor cantidad posible de ganglios⁸.

El método convencional para evaluar la **presencia de metástasis en los ganglios** de las piezas con CCR es habitualmente inadecuado. Existen **dos errores fundamentales** que ocurren con frecuencia:

- 1) **Número de ganglios estudiados insuficiente.**
 - 2) **Técnicas de estudio anatómico patológico insuficientes.**
- 1) **El número de ganglios estudiados es insuficiente.** Se debe, en general a dos razones:

- **Resecciones insuficientes**
- **Dificultad de los patólogos en aislar una adecuado número de ganglios.**

Varios trabajos han establecido que la cantidad mínima de ganglios a examinar para una correcta estadificación es entre 6 y 15^{28, 36}.

Se ha observado que podrían identificarse entre un 25 a 30% más de metástasis cuando se analiza un número mayor de ganglios. Maurel demostró que el número de pacientes a los que se les identificaron metástasis fue directamente proporcional a la cantidad de ganglios examinados¹⁹. Distintas técnicas se han usado para aumentar el número de ganglios identificados en las piezas quirúrgicas, desde la disección inmediata en fresco³² hasta la dilución de la grasa con sustancias como el xileno¹³. Estas técnicas son engorrosas y requieren tiempo, todo lo cual las

hace poco prácticas y falibles, sobre todo con ganglios pequeños.

El tamaño de los ganglios no tiene relación con la presencia o ausencia de metástasis, habiéndose encontrado hasta un 70% de las mismas en ganglios menores a los 5mm²⁷.

- 2) **Técnicas de estudio anátomo patológico insuficientes:** Tal como fue explicado en el Capítulo II, **las técnicas convencionales (H&E) son insuficientes** para el diagnóstico de micrometástasis. Numerosos estudios retrospectivos han comunicado la presencia de micrometástasis ganglionares utilizando **cortes multiseriados** y el empleo de **IHQ**. Se las ha diagnosticado en ganglios histológicamente negativos entre un 9 a 54%¹⁰. También se ha descrito para el diagnóstico de metástasis ganglionares el uso de la **RT-PCR**²⁰ buscando la expresión del ARNm de diferentes genes expresados por el tumor (CEA, citoqueratina 20, β -hCG -beta-chain human chorionic gonadotropin-, c-Met -hepatocyte growth factor receptor- y UIMAGE -universal melanoma associated antigen A family) o métodos basados también en PCR para detectar mutaciones del ADN (MASA: mutant allele specific amplification).

Si bien estos procedimientos aumentan sensiblemente el porcentaje de metástasis diagnosticadas, consumen tiempo a un costo elevado si son aplicados a todos los ganglios resecaados, por lo cual no pueden ser usados rutinariamente.

El fundamento de la aplicación del ML en CCR es identificar el primer/os ganglio/s (GC) al cual drena directamente el tumor y que tiene, por lo tanto, el mayor potencial de albergar metástasis.

- Treinta por ciento de los pacientes estadio I-II tienen progresión de la enfermedad.
- El uso de quimioterapia adyuvante en estadio III aumenta la supervivencia en un 30%.
- Los métodos de estudio anátomo-patológico convencionales subdiagnostican la enfermedad metastásica ganglionar.
- El ML permite estudiar selectivamente el GC mejorando la estadificación.

2. ¿En qué pacientes estaría indicado?

El ML está indicado en todos aquellos pacientes con diagnóstico de carcinoma de colon y recto estadio I-II.

No está indicado en:

- a) Evidencia de invasión a tejidos vecinos y/o metástasis a distancia.
- b) Tratamientos previos en la cavidad abdominal, quirúrgicos o radioterápicos, que pudieran haber alterado el drenaje linfático normal.
- c) Tumor de colon previo (relativa).
- d) Presencia de tumor primario extracolónico no diferenciable histológicamente.

3. ¿Cómo se realiza el mapeo linfático en cáncer colorrectal?

- 3.1. **Identificación del ganglio centinela.** Puede identificarse de dos formas:

- a) Técnica "in vivo"
- b) Técnica "ex vivo"

- a) **Técnica "In vivo"**²⁸. Luego de explorar la cavidad abdominal incluyendo el uso de la ecografía intraoperatoria, a fin de descartar enfermedad regional y a distancia, se expone y moviliza el tumor, minimizando la disección del mesenterio a fin de no alterar el drenaje linfático. Posteriormente se inyecta 1 a 2 ml de azul patente al 3% en la subserosa de los cuatro cuadrantes de la lesión, utilizando una aguja de 26G (Foto 1-2). Se debe evitar la inyección del colorante en la luz intestinal. Se secciona el peritoneo mesocolónico para identificar los canalículos linfáticos, que se visualizan luego de 1 a 2 minutos. A continuación deberá observarse el primer ganglio coloreado de azul; hasta el cuarto ganglio teñido serán reconocidos como "centinela". Se los identifica con un hilo de sutura y se extirpan en bloque con la pieza quirúrgica (Foto 3-4). Puede emplearse una técnica combinada inyectando junto con el colorante, 1 mCi de un radiofármaco, generalmente Tc 99 (Linfostart[®] Gelatina de colágeno bovino). La concentración



FOTO 1

Inyección subserosa de colorante en los cuatro cuadrantes de la circunferencia del intestino.



FOTO 2

Colorante inyectado



FOTO 3

Luego de 5' de inyectado el colorante disecando el mesocolon se visualiza un canaliculo linfático y el GC



FOTO 4

Visualización de tres GCs

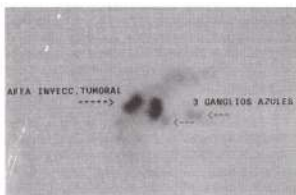


FIGURA 1

Linfocentellografía de pieza quirúrgica de hemicolectomía derecha donde se observan tres GC

del radiofármaco en los ganglios luego de su migración se identifica intraoperatoriamente con el gammaprobe. Se define como GC aquel con una captación 5-10 veces mayor al fondo (Fig. 1). En caso de **abordaje laparoscópico**, o en **tumores no palpables** (tumores rectales, tumores pequeños), la **inyección del material** se realiza en la submucosa **por vía endoscópica**, controlando visualmente no sobrepasar la serosa. Los pasos ulteriores se realizan como se han descrito anteriormente.

Luego se procede con la cirugía de la forma habitual. Los GC son disecados y aislados de la pieza quirúrgica.

- b) **Técnica "ex vivo"**. Wong²⁷ describió una técnica similar pero **luego de realizada la resección**.

Inmediatamente de resecada la pieza quirúrgica se envía sin fijar al laboratorio de anatomía patológica, debiendo realizarse el procedimiento dentro de los 30 minutos. Se secciona el colon a través del borde antimesentérico, y el recto a través de la cara opuesta al mesorecto y se inyecta en forma submucosa 0.25 ml de isosulfan blue en los cuatro cuadrantes adyacentes al tumor. Los sitios de inyección son masajeados durante 2-5 minutos. Luego, se secciona el peritoneo mesentérico, sobre el borde colónico, identificándose los canalículos linfáticos teñidos de azul que se siguen hasta el/los correspondiente/s ganglio/s. Identificados los GC la pieza se procesa de la forma habitual.

3.2. Técnica de estudio anatomopatológico

Los GC se estudian por separado. Se fijan en parafina, hemiseccionan a través de su eje mayor y colorean con H&E. Si no se observan metástasis en ninguno de ellos se estudian con cortes multiseriados. Se corta el ganglio cada 2 mm y se realiza un corte de cada sección, uno para estudio con H&E y otro para IHQ. De ser negativo el estudio con H&E se realiza la inmunomarcación con citoqueratina 20.

Están descritas otras formas de cortar los ganglios, reduciendo su tamaño a lonjas no mayores a 5 mm y luego realizar los cortes sobre ellas. También se pueden usar otros marcadores como CEA y EMA (antígeno epitelial de membrana).

El uso de la RT-PCR no está estandarizado, y se lo utiliza solo en centros altamente especializados.

- **Técnica "in vivo": Inyección subserosa laparotómica o submucosa endoscópica en tumores no palpables**
 - Simple: colorante o radiocoloide.
 - Combinada: colorante y radiocoloide.
- **Técnica "ex vivo": Inyección submucosa.**
 - Colorante: azul patente 3% (2-3 ml)
- **Estudio anatomopatológico:**
 - Cortes multiseriados.
 - Tinciones con H&E e IHQ.

4. Experiencia publicada

Los trabajos publicados muestran una mejor estadificación del CCR con el uso de esta técnica.

Diferentes autores han demostrado la factibilidad del ML utilizando colorantes "in vivo". La experiencia más importante corresponde a Saha²⁹ con 203 pacientes, quien utiliza solo colorante. La tasa de identificación fue del 98%. El 37% de los pacientes tenían GC positivo. En el 18% el GC fue el único sitio de metástasis. En ocho pacientes en quienes el GC fue negativo, otros ganglios fueron positivos. Por lo tanto el porcentaje de falsos negativos fue del 9.8%. En ausencia de metástasis en los GC la probabilidad de metástasis en los GnoC fue del 0.5%³⁰.

TABLA 1
Resultados del mapeo linfático en cáncer colorectal

	n	Técnica	Tasa de identif.	Efectivid.	GC/enf.	Tasa falsos neg.	Pte. GC posit.
Joosten 1999 ¹⁸	50	C	70%	40%	**	60%	22% *
Kitagawa 2000 ¹⁷	33	RC	85%	93%	3.7	**	**
Tsioulis 2000 ³⁴	50	C	94%	**	**	8%	20%
Paramo 2001 ³⁴	35	C	71%	71%	2	0	28%
Merrie 2001 ²¹	26	C/RC	88%	56%	3	43%	
Esser 2001 ¹⁰	31	C	58%	94%	2	5.5%	11%
Wong 2001 "ex vivo" ³⁷	26	C	92%	96%	2.6	1%	62%
Huertas, 2001 ¹⁴	20	C	100%	**	**	**	**
Saha 2001 ²⁸	203	C	98%	96%	1.8	9.8%	37%
Autores 2002	34	C/RC	88%	88%	1.8	0	6.6%

* Solo hematoxilina&eosina. ** Datos no disponibles.

Otros autores confirman este alto porcentaje de marcación (Tabla 1). Sin embargo Joosten demuestra que si bien el ML en cáncer colorrectal es posible (tasa de identificación del 70%), el porcentaje de falsos negativos fue del 60%^{12/20}, valor predictivo positivo 55%. Concluyen que el GC no predice el estado del resto de los ganglios. Es probable que esta discrepancia se deba a una búsqueda demorada de los GC, una vez finalizada la resección, permitiendo que se tiñan ganglios que no lo son, alterando los resultados y al alto número de tumores avanzados con metástasis ganglionares masivas que pudieran haber alterado el drenaje linfático.

Otras causas de falsos negativos son atribuidas a deficiencias en el sitio de inyección, el volumen de colorante o radiofármaco, o alteraciones del drenaje linfático provocadas por la técnica quirúrgica.

Merrie utiliza el colorante mezclado con el RF, realizando la inyección intraoperatoria y la búsqueda "ex vivo" luego de una linfocentellografía de la pieza quirúrgica²¹. En 25 pacientes (26 tumores) encuentran el GC en 23 (88%). Solamente 51% de los ganglios azules tenían actividad radiactiva. Esto podría explicarse por el tiempo transcurrido entre la inyección del colorante ("in vivo") y la disección ("ex vivo"). Diez casos (43%) presentaron "skip metástasis". Concluye, que si bien el porcentaje de detección es alto, la baja correlación entre el estado de los GC y el resto de los ganglios brinda poca utilidad clínica. Kitagawa utiliza solamente Tc⁹⁹ Sn coloidal. Inyecta 0.15 a 4 mCi en un volumen de

1-2 ml en forma submucosa, con un porcentaje de efectividad del 78%¹⁷.

El uso solamente del colorante ha sido validado por Saha (efectividad del 96%) quien además destaca su bajo costo³¹. El valor de una dosis de la marcación radioisotópica es 50 veces mayor que una dosis de colorante, por lo cual la relación costo beneficio es altamente favorable. El uso de ambos marcadores en forma conjunta no demostró beneficios en cuanto a los porcentajes de detección. Por otra parte la proximidad del sitio de inyección a los ganglios epicólicos puede dificultar la individualización de los puntos de captación. En nuestra experiencia el procedimiento es factible pero no ofrece ventajas adicionales al uso del colorante.

Las técnicas "ex vivo" permiten porcentajes de detección del GC de hasta un 92%, similares al procedimiento "in vivo". Sus teóricas ventajas estarían dadas por que el patólogo puede concentrar los casos haciendo el aprendizaje más rápido. La curva de aprendizaje en mama y melanoma requiere un mínimo de 30 casos, número que excede el promedio de colectomías anuales realizadas por cirujanos en los EEUU que es de 13 casos.

Merrie afirma que otra ventaja teórica del método es el evitar el masaje intraoperatorio del tumor para facilitar la migración del colorante. Esto podría provocar migración de células tumorales²¹. La bibliografía no avala esta conclusión.

Un inconveniente esta referido a la imposibilidad de detectar drenajes linfáticos aberrantes, como fue mencionado anteriormente.

TABLA 2
Localización anatómica y tipo de cirugía realizada

Localización del tumor	Tipo de cirugía	n
Ascendente	Hemicolect. Derecha	9
Sigmoide	Hemicolect. Izquierda	4
Ciego	Hemicolect. Derecha	4
Sigmoide	Sigmoidectomía	3
Descendente	Hemicolect. Izquierda	3
Transverso	Hemicolect. Derecha	3
Recto	Resección anterior	2
Transverso	Colectomía transversa	2
Transverso	Colectomía transversa laparoscópica	1
Sigmoide	Hemicolect. Izquierda laparoscópica	1
Transverso	Hemicolect. Derecha laparoscópica	1
Ascendente	Colectomía total	1
Total		34

TABLA 3
Efectividad de las distintas técnicas en la marcación del ganglio centinela.

	Positivo (%)	Negativo (%)	Total (%)
Azul patente	28/32 (87.5)	4/32 (12.5)	32/34 (94.1)
Azul patente/ radiofármaco	2/2 (100)		2/34 (5.9)
Total	30/34 (88.3)	4/34 (11.7)	34 (100)

5. Experiencia de los autores

Entre septiembre del 2000 y abril del 2002, 34 pacientes cumplieron los criterios de inclusión.

El abordaje fue realizado por laparotomía o laparoscopia. Veintiún pacientes (61.7%) fueron hombres y 13 (38.3%) mujeres. La edad promedio fue de 68.3 años (rango 28-88). La localización de los tumores y el tipo de cirugía realizada se detalla en la tabla 2.

Se identificaron ganglios centinelas en 30 casos (88%) utilizando azul patente. En tres pacientes, que fueron operados por vía laparoscópica, se realizó la marcación por vía endoscópica. En 2 pacientes se utilizó radiofármaco junto al colorante siendo positiva su marcación en ambos casos (Tabla 3).

El promedio de ganglios coloreados durante la cirugía fue de 1.7. En todos los casos el tiempo utilizado para realizar la marcación fue menor a 10

minutos. El promedio de ganglios aislados de la pieza fue de 17.4 (rango 10-28). En dos pacientes el GC fue positivo (6,6%), en uno diagnosticado con H&E y en el otro con IHQ. En ambos casos el GC fue el único ganglio positivo. No se identificaron metástasis en otros ganglios cuando los GC fueron negativos. La efectividad del procedimiento fue del 100%.

Al analizar los resultados de la presente serie se observa que la sensibilidad y especificidad del método fue del 100%. Es importante destacar que los resultados surgen de analizar una muestra pequeña. No se estudió la correlación entre la identificación con colorante y radiofármaco dado que este último fue utilizado en sólo dos pacientes.

6. ¿Qué ventajas brinda el mapeo linfático en CCR?

Una de las ventajas más importantes del ML está en la posibilidad de diagnosticar micrometástasis. En ésta eventualidad los enfermos se reestadian a un estadio superior, con probables implicancias pronósticas y terapéuticas. La Tabla 4 ilustra sobre distintas experiencias mostrando que **el ascenso de estadio se produce aproximadamente en un 25% de los pacientes.** Saha²⁹ encuentra 36/198 pacientes (18%) con metástasis solo en GC. De éstos, en 27 (14% del total de enfermos) presentaban micrometástasis. En 11/27 (41%) enfermos dichas metástasis se diagnosticaron mediante IHQ. Es probable que no hubieran sido diagnosticadas en un examen histológico convencional. El

TABLA 4

Análisis del diagnóstico de metástasis en el ganglio centinela.

	GC positivo	HE	Cortes multiseriados e IHQ	Ascenso estadio
Saha	36	9	27	13.6%
Wong	15	11	4	29%
Tsioulas	10	2	8	20%
Paramo	6	2	4	11%
Autores	2	1	1	6.6%

porcentaje de metástasis en los GC fue del 28% y sólo del 11% en los GnoC. Tsioulas³⁴ confirma una experiencia similar con un 20% de ascenso de estadio.

El uso de la RT-PCR aumenta el diagnóstico de micrometástasis. Bilchik² en 46 pacientes en quienes estudió el ganglio centinela con H&E, IHQ y RT-PCR encuentra un 30% con resultados positivos para RT-PCR, que habían sido negativos para H&E e IHQ.

En nuestra experiencia de 34 pacientes la identificación de metástasis como único sitio en el GC ha ocurrido en dos casos, es decir, en el 6,6%. Si bien la cifra obtenida no es alta, esto ha modificado el estadio de dichos enfermos. Es probable que esta baja incidencia esté relacionado con el tamaño de la muestra. No se demostró la presencia de metástasis en GnoC cuando estos habían sido negativos. En la literatura esta eventualidad también es muy baja (1 al 3%)^{24, 25}.

Tres aspectos merecen ser discutidos:

- **Influencia sobre la táctica quirúrgica;**
- **Importancia biológica de las micrometástasis**
- **Si los pacientes con cambio de estadio deben recibir quimioterapia adyuvante.**

- 1) **Influencia sobre la táctica quirúrgica:** A diferencia de lo que ocurre con el melanoma y el cáncer de la mama donde la disección ganglionar puede provocar secuelas importantes, en el CCR no hay morbilidad asociada al mismo, de tal forma que **no cambia la extensión ni el tipo de resección**. Sin embargo en alguna oportunidad la visualización de un **drenaje linfático inusual** permite extender la resección incluyendo el/los

ganglios fuera de la resección convencional³⁶. Esta circunstancia se ha informado hasta en un 6% de las resecciones³⁰.

- 2) **Importancia biológica de las micrometástasis:** El valor pronóstico y la implicancia terapéutica de las micrometástasis **no está establecido**²³.

Los pacientes con tumores Dukes A y B, que desarrollan enfermedad recurrente tienen menor supervivencia a 5 años, hecho potencialmente atribuible a las micrometástasis. Se desconoce si el diagnóstico precoz de ellas pudiese beneficiarlos.

Calaluce en una reciente revisión concluye que el uso rutinario de técnicas de IHQ no estaría justificado debido a que no hay evidencias concretas de que su diagnóstico mejore el pronóstico³. Jeffers identificó micrometástasis en el 25% de los pacientes estudiados sin hallar diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a 5 y 10 años¹⁵. Estos hallazgos fueron confirmados en otros trabajos⁹. Oberg concluye que las micrometástasis ganglionares no son útiles como marcador pronóstico en estadio Dukes A y B y su presencia no implica estrategias terapéuticas diferentes²³.

Por el contrario Greenson¹² y Leifers¹⁸ encontraron resultados opuestos. En el primer caso la identificación de micrometástasis con técnicas de IHQ modificó el estadio en 28 de 50 pacientes, que tuvieron un peor pronóstico. En el segundo, utilizando RT-PCR identificaron microimplantes en 14 de los 26 pacientes estudiados. Este grupo tuvo una supervivencia a los 5 años significativamente menor al de la población sin micrometástasis (36% vs. 75% $p = 0.03$). Resultados similares con técnicas de IHQ fueron presentados en nuestro medio por Fajra y colaboradores¹¹.

La falta de consenso en la literatura, y la ausencia de trabajos randomizados no permiten tener conclusiones sobre el valor de las micrometástasis.

- 3) **¿Deben recibir quimioterapia adyuvante?** El mayor valor del ML en CCR es identificar aquellos pacientes con micrometástasis que pudieran beneficiarse de terapias adyuvantes. Sin embargo **no hay información bibliográfica sobre su utilidad**.

7. Conclusiones

- El uso del ML en el CCR se encuentra en una etapa inicial de su desarrollo.
- No cambia la táctica quirúrgica excepto en el caso de detección de drenajes anómalos. Actualmente resecciones menores a la linfadenectomía estándar no están indicadas.
- Es un procedimiento factible, seguro y de bajo costo. Puede ser realizado sin variar la técnica quirúrgica ni el tiempo operatorio.
- Puede aplicarse en cirugía laparoscópica utilizando la técnica endoscópica.
- Permite al patólogo focalizar el estudio en unos pocos ganglios, usando técnicas más sensibles pudiendo diagnosticar micrometástasis, que hubieran pasado inadvertidas con técnicas convencionales.
- Logra una estadificación más precisa. La sensibilidad y especificidad para detectar micrometástasis es elevada.
- No existen aún resultados con seguimiento a largo plazo, que permitan concluir sobre la utilidad del procedimiento y el valor pronóstico de las micrometástasis ganglionares.
- La falta de información bibliográfica sobre la utilidad de quimioterapia adyuvante, obliga a plantear la necesidad de un protocolo de investigación que permita conclusiones con base científica.

Bibliografía

1. Abulef AM, Williams NS: Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br J Surg* 1994; 81: 7-19.
2. Bilchik AJ, Saha S, Wiese D, Stonecypher JA, et al. Molecular staging of early colon cancer on the basis of sentinel node analysis: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1128-36.
3. Calaluce R, Miedema B, Yesus Y. Micrometastasis in colorectal carcinoma: A review. *J Surg Oncol* 1998; 67: 194-202.
4. Casillas S, Pelley RJ, Milson JW. Adjuvant therapy for colorectal cancer: present and future perspectives. *Dis Colon Rectum*. 1997; 40: 977-92.
5. Cawthorn SJ, Gibbs NM, Marks CG. Clearance technique for the detection of lymph nodes in colorectal cancer. *Br J Surg* 1986; 76: 1165-7.
6. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg* 1985; 72: 698-702.
7. Cutait RA, Alves VAF, Lopes LC, et al. Restagin of colorectal cancer based on the identification of lymph node micrometastases in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1991; 34: 917-920.
8. Daneker GW Jr, Ellis LM. Colon cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am* 1996; 5:173-189.
9. Davidson BR, Sams VR, Styles J et al. Detection of occult nodal metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 967-970.
10. Esser S, Reilly TW, Riley LB, Eyyvazzadeh C Arcona S: The role of sentinel lymph node mapping in staging of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 850.
11. Fajre M, Mosto J, Mallardi P y col: Importancia pronóstica de la micrometástasis ganglionares en cáncer de colon y recto. *Rev Argent Cirug* 2000; 79: 250-255.
12. Greenson JK, Isenhardt CE, Rice R, et al. Identification of occult micrometastases in pericolic lymph node of Dukes B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. *Cancer* 1994; 73: 563-569.
13. Haboubi NY, Abadia SA, Amini S, et al. The novel combination of fat clearance and immunohistochemistry improves prediction of the outcome of patients with colorectal carcinoma: a preliminary study. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13: 99.
14. Huertas E, Grigallés A, Recupito G, Kaplan J y Sánchez Loria F. Ganglio centinela en el cáncer de colon. Técnica y análisis preliminar-20 primeros casos. *Oncol Clin* 2002; 7: 691-692.
15. Jeffers MD, O'Dowd, Mulcahy H et al. The prognosis significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastases in colorectal carcinoma. *J Pathol* 1994; 172: 183-187.
16. Joosten JJA, Stobbe LJA, Wauters CAP, Pruszczyński, et al. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal surgery. *Br J Surg* 1999; 86: 482.
17. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, et al: The role of sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am* 80:1799: 2000.
18. Liefers GJ, Cleton-Jasen AM, van de Velde CJ, et al. Micrometastasis and survival in stage II colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 223.
19. Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel: a French population-based study. *Cancer* 1996; 82: 1482-6.
20. Merrie A, Phillips L, Kankatsu Yun and McCall JL. Skip metastases in colon cancer: Assessment by lymph node mapping using molecular detection. *Surgery* 2001; 129: 684-691.
21. Merrie H, Arend E, van Rij A, Phillips LV, et al. Diagnostic use of sentinel node in colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 410-417.
22. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy for resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-8.
23. Oberg A, Stenling R, Tavelin B, Lindmark G. Are lymph node micrometastases of any clinical significance in Dukes stages and B colorectal cancer?. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1244-9.
24. Paramo JC, Sumeral J, Wilson C, Cabral A et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in patients with colon cancer. *Am J Surg* 2001; 182: 40-43.
25. Quirke P, Durdley P, Dixon MF and Williams NS: Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 2: 998-8.
26. Ratto C, Solo L, Ippoliti MM, et al: Accurate lymph node

- detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 143.
27. Rodriguez-Bigas MA, Maamoun S, Weber TK, et al: Clinical significance of colorectal cancer: Metastasis in lymph node < 5mm in size. *Ann Surg Oncol* 7: 124, 1996
 28. Rotholtz NA, Peczan CE, Heidenreich A, Mezzadri NA. Factibilidad técnica del mapeo linfático en el cáncer colorrectal. Experiencia inicial. En prensa *Rev Argent Cirug*.
 29. Saha S, Bilchik A, Wiese D, Espinosa M, et al. Ultrasounding of colorectal cancer by sentinel lymph node mapping technique- A multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(9S): 94-98.
 30. Saha S, Dean N, Wong JH and Weise D: Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: a review. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 1811.
 31. Saha S, Wiese D, Badin J, Boutler T, et al: Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:120.
 32. Scott KWM, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after re clearance. *Br J Surg* 1989; 76: 1165-1167.
 33. Steele GD, Augenlicht LH, Begg CB, et al: National Institutes of Health consensus development conference statement: adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
 34. Tsioulas GJ, Wood TF, Morton DL and Bilchik AJ. Lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes upstage gastrointestinal neoplasms. *Arch Surg* 2000; 135: 926.
 35. Wiggers Tarends JW, Volovics A: Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 33-41.
 36. Wong JH, Severino R, Honnebiar NB, et al: Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 78: 2896.
 37. Wong JH, Steineman S, Calderia C, Bowles J, Namik T. Ex vivo sentinel node mapping in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 2001; 233: 515-521.

CAPITULO VI

OTROS TUMORES GASTROINTESTINALES

I. Estómago

1. ¿Cuál es el fundamento del mapeo linfático en cáncer gástrico?
2. ¿En qué pacientes estaría indicado?
3. ¿Cómo se realiza el mapeo linfático en cáncer gástrico?
 - 3.1. Linfocentellografía preoperatoria
 - 3.2. Mapeo linfático intraoperatoria
 - 3.3. Estudio anátomo patológico
4. Experiencia publicada

II. Otras localizaciones

III. Conclusión

Existe menos experiencia con el empleo del ML en otros tumores gastrointestinales diferentes del colon y recto.

I. Estómago

1. ¿Cuál es el fundamento del mapeo linfático en cáncer gástrico?

La magnitud de la resección ganglionar en el tratamiento del cáncer gástrico ha sido intensamente debatida en la literatura quirúrgica de los últimos años con relación a su importancia en cuanto a estadificación y supervivencia.

Hay evidencia que **las resecciones ganglionares amplias (D2 vs. D1) mejoran la exactitud de la estadificación**^{7, 15}, siendo tema de debate si representan una mejoría en la supervivencia.

Estudios japoneses han demostrado una **ventaja en la supervivencia** de los pacientes con vaciamientos D2 frente a aquellos con D1¹⁷. Trabajos retrospectivos y prospectivos no randomizados que reflejan la **experiencia americana y europea**, han referido **aumento de la morbilidad con los vaciamientos extendidos sin mejoría en la supervivencia**, resultados que se contraponen a la experiencia japonesa^{5, 24}.

Bonenkamp² y Cushieri³ en **trabajos prospectivos-randomizados-multicéntricos**, que han recibido críticas metodológicas, **no hallan diferencia en la supervivencia** y sí un **aumento de la morbilidad** en pacientes con vaciamiento D2 frente a aquellos con D1.

La mayoría de los trabajos reflejan que con vaciamientos más amplios los tumores se clasifican en un nivel superior, lo cual mejora la supervivencia para cada estadio sin cambios en la supervivencia global¹⁷.

La incidencia de metástasis ganglionares es de alrededor del **50% para los T2** (invasión de la muscular propia o subserosa)²³. Por lo tanto **un grupo considerable de enfermos (50%)** a quienes se realiza una resección estándar **recibirán una linfadenectomía mayor a la necesaria**.

El tratamiento estándar para el **cáncer gástrico temprano** (CGT) (tumores limitados a la mucosa o submucosa) continúa siendo la **gastrectomía y linfadenectomía radical** debido al riesgo de micrometástasis ganglionares (menor al 20%)^{15, 6}. En los **tumores limitados a la mucosa**, con una incidencia de metástasis menor al 3%, se han propuesto **vaciamientos ganglionares menores a lo estándar**, resecciones locales submucosas¹⁹ o resecciones locales menores con márgenes adecuados, por vía laparoscópica¹⁸. La probabilidad de metástasis se basa en la evaluación de distintos parámetros como diámetro macroscópico, ulceración histológica, invasión de vasos linfáticos y grado de diferenciación.

Otsuji analizó 423 CGT con ganglios linfáticos negativos, comparando CGT mucoso y submucoso con linfadenectomía D1 vs. D2. Encontró que no hubo diferencia significativa en la supervivencia a 10 años entre ambos grupos del CGT mucoso. En el submucoso con vaciamiento D2 la supervivencia fue mayor (95% vs. 82% p = 0.019). Sugiriere

que ello depende de la presencia de "skip" metástasis no diagnosticadas²⁰.

El drenaje linfático gástrico es multidireccional y forma complejas redes siendo cuestionable si un área específica del estómago drena exclusivamente en un solo nivel ganglionar. Si bien se ha observado que las metástasis ganglionares son más frecuentes en los ganglios perigástricos, próximos al tumor primario^{23, 24}, pueden producirse de una manera no sistemática saltando estaciones ganglionares ("skip" metástasis)¹³. Sano estudió 89 tumores T1-2 con un solo ganglio positivo. En el 62% de los casos el ganglio positivo se encontró en nivel N1. En el 13% en nivel N2 sin compromiso de N1²².

El concepto de "skip" metástasis está basado en la clasificación anatómica de los ganglios, y no teniendo en cuenta las rutas de drenaje linfático que son específicas para cada enfermo y localización tumoral. Kitagawa refiere en 14/35 casos (40%) la ubicación del GC en el segundo nivel ganglionar, y en uno en el tercer nivel (grupo suprapilórico en carcinoma de cardias)¹⁰. En estos casos el segundo nivel ganglionar debe ser considerado un primer nivel funcional.

Los métodos de diagnóstico por imágenes actualmente usados (ecografía, TC, RNM, ecoendoscopia) no tienen la sensibilidad suficiente para detectar metástasis ganglionares microscópicas. La disponibilidad de un método que permita su diagnóstico harían más seguros los tratamientos conservadores.

El concepto de ML en tumores gástricos ha sido propuesto como un método útil para identificar el GC pasible de presentar metástasis y que sean reflejo del estado del resto de los ganglios²⁵.

Su utilidad está dada por:

- Mejor estadificación (diagnóstico de micro-metástasis).
- Detección de drenajes anómalos fuera del territorio convencional²⁵.
- Eventualidad de realizar una resección ganglionar menor ante la ausencia de metástasis en el GC⁶.

En el CGT los autores japoneses han sido pioneros en este nuevo enfoque diagnóstico y tera-

péutico proponiendo el uso de técnicas miniinvasivas. Asocian el ML intraoperatorio con la laparoscopia, para descartar la presencia de metástasis ganglionares y realizar resecciones menores a las convencionales. Paradójicamente, así como han preconizado durante años vaciamentos ganglionares extensos para el tratamiento del cáncer gástrico en estos momentos lideran un cambio respecto al tratamiento del CGT.

- Los vaciamentos ganglionares ampliados (D2 vs. D1) mejoran la estadificación del cáncer gástrico. No hay consenso sobre su influencia en la supervivencia global.
- El salto ganglionar ("skip" metástasis) puede ser de hasta un 15%.
- El ML permitiría mejorar la estadificación, disminuir la magnitud de la resección ganglionar y detectar drenajes linfáticos anómalos.

2. ¿En qué pacientes estaría indicado?

El ML es aplicable en tumores localizados al estómago y sin evidencia de diseminación regional. Por ser una metodología nueva y en desarrollo debe limitarse a ensayos clínicos controlados.

En lesiones avanzadas, no debiera realizarse por la posibilidad de falsos negativos secundarios a bloqueo o alteración del drenaje linfático, o por compromiso ganglionar evidente.

El ML en está indicado en pacientes con cáncer de estómago T1-2 N0

3. ¿Cómo se realiza el mapeo linfático en cáncer gástrico?

- 3.1. Linfocentellografía preoperatoria
- 3.2. Mapeo linfático intraoperatoria
- 3.3. Estudio anatómo patológico

3.1. Linfocentellografía preoperatoria

Es útil para objetivar la distribución y el número de ganglios facilitando la identificación intraoperatoria (Fig. 1). Puntos de hipercaptación pueden



FIGURA 1

Cáncer gástrico temprano antral. GC en curvatura mayor.

encontrarse en zonas alejadas de los lugares convencionales, en el segundo o tercer nivel ganglionar. Esta evidencia cambia el concepto anatómico del nivel posible de metástasis por uno funcional. El GC localizado anatómicamente en el segundo nivel deber considerarse funcionalmente como un primer nivel.

El uso asociado de la LCP y del gammaprobe intraoperatorio facilitan y mejoran la detección ganglionar.

3.2. Mapeo linfático intraoperatoria

La identificación del GC puede realizarse con colorante y/o radiofármacos. Los colorante más usados son el isosulfan blue al 1% (1 ml)²⁵, verde de indocianina (5 ml, 25 mg)¹², carbón¹⁰ y azul patente al 3%. La individualización del GC con colorante puede ser dificultosa debido a que la red linfática de los órganos gastrointestinales es compleja y el colorante difunde muy rápidamente, pudiendo tefirse GnoC. Para obviar esta dificultad se puede asociar o usar exclusivamente radiofármacos (0.15-4.0 mCi en un volumen de 1.0-2.0 ml) que al estar constituidos por partículas de mayor tamaño se retienen por más tiempo en los ganglios.

Luego de realizada la laparoscopia o laparotomía y explorada la cavidad abdominal, el tumor primario se moviliza cuidando no alterar el drenaje linfático, para permitir la inyección del colorante y/o radiofá-

maco. La inyección debe hacerse en la subserosa subyacente al tumor, sin volcar el contenido en la luz gástrica¹⁰. En lesiones pequeñas superficiales (CGT), se puede inyectar el radiofármaco por vía endoscópica 2 hs. antes de la cirugía, en la submucosa de los cuatro cuadrantes de la lesión.

Algunos autores^{25, 21} discrepan sobre la utilidad del gammaprobe sugiriendo solo el uso de colorantes. Uno de los inconvenientes está dado por la cercanía del punto de inyección del radiofármaco al GC, lo cual podría impedir detectar la captación diferencial entre ambos puntos.

Después de haber identificado y marcado los GC se realiza la resección radical convencional del tumor primario y del territorio ganglionar. A continuación se comprueba la ausencia de radiactividad con el gammaprobe en la cavidad abdominal.

3.3. Estudio anátomo patológico.

Cada uno de los GC identificados es extraído de la pieza por el patólogo y estudiado de acuerdo a un protocolo similar al usado para el GC en colon. Se realizan tinciones con H&E e IHC con anticuerpos anticitoqueratina.

Si bien hay trabajos publicados¹⁰ que mencionan el uso de RT-PCR, su utilidad clínica está en fase de investigación.

- Se utiliza azul patente al 3% y/o radiofármacos inyectados en la subserosa del tumor.
- Si el tumor no es palpable la inyección se hará por vía endoscópica.

4. Experiencia publicada

La experiencia publicada hasta el presente hace suponer que el alto índice de efectividad del ML en tumores gástricos, permitiría una estadificación mas precisa, (Tablas 1-2). La mayoría de las series sin embargo, tienen el defecto de incluir tumores de diferentes tamaños, con distintas probabilidades de compromiso ganglionar, con un número de casos insuficiente como para tener potencia estadística, y con limitaciones metodológicas en el estudio de los GnoC, lo cual puede desvirtuar el número real de falsos negativos.

La primera serie publicada fue la de Tsioulas²⁶ que analizó en conjunto tumores de estómago,

TABLA 1
Resultados del mapeo linfático en cáncer gástrico

Investigadores	n	Método	Identificación	Efectividad	Falso negativo	Ascenso de estadio
Tsioulis 2000 ²⁵	6	C	(6/6) 100%	100%	0	(2) 33%
Kitagawa 2000 ¹⁰	36	R	(35/36) 97%	100%		
Kitagawa 2001 ⁹	101	CR	(93/101) 92%	98%	2%	14%
Hiratsuka 2001 ⁴	74	C	(73/74) 98%	99%	1%	(3) 4%

C: Colorante, R: Radiofármaco.

TABLA 2
Resultados del mapeo linfático en cáncer gástrico temprano

	n	Identificación	Efectiv.	Sensib.	Especif.	Falsos negativos	Ascenso de estadio
Miwa 2000 ¹⁴	163		91%	100%	98%		
Aikou 2001 ¹	18	94%	88%			6%	17%

TABLA 3
Resultados del ML en esófago, intestino delgado y páncreas

	Órgano	n	Detección	Efectividad	Sensibilidad
Tsioulis, 2000 ²⁵	I. delgado	5	100%		
	Páncreas	4	100%		
Kitagawa, 2000 ¹¹	Esófago	16	(14/16) 88%	(13/14) 92%	(8/9) 88%
Gibbs, 2002 ¹	Hígado	15	(10/15) 67%		

páncreas, intestino delgado y colon. Presentó 6 casos de cáncer gástrico, con una detección y efectividad del 100%.

Hiratsuka⁴ publicó una serie de 74 pacientes con tumores gástricos exclusivamente, T1 y T2. Utilizó solo el colorante verde de indocianina, e identificó el GC en el 98.6% de los casos, (sensibilidad 100%, efectividad 99%, falso negativo 1%). Este único caso (T2) puede ser explicado por un bloqueo linfático provocado por tumor.

Bilchik, en 126 pacientes con neoplasias gastrointestinales (10 carcinomas gástricos) observó una relación inversa entre el tamaño del tumor (T) y la presencia de metástasis única en el GC.

Kitagawa en 12 pacientes con CGT mucoso, usando colorante y radiofármaco, identificó por laparoscopia un número similar de GC que con

cirugía abierta¹¹. En la tabla 2 pueden observarse la experiencia de otros autores.

El valor del ML en CGT está asociado a la posibilidad de realizar estudios por congelación con IHQ para el diagnóstico rápido de micrometástasis. El uso de esta técnica permite incrementar el diagnóstico intraoperatorio de las micrometástasis de un 24 al 32%¹. En caso que el estudio sea negativo, un vaciamiento ganglionar menor al estándar pudiera estar indicado.

No hay comunicaciones con el procedimiento en la bibliografía nacional. Los Relatores lo hemos realizado en 3 pacientes. El primero en un CGT mediante la inyección endoscópica de radiofármaco (Linfotest) e intraoperatoria de azul patente. Los otros 2 tumores correspondían a lesiones de antro (T2) y se usó colorante inyectado

en forma subserosa. El GC no pudo ser hallado, debido probablemente a que se trataba de pacientes obesos.

II. Otras localizaciones

El procedimiento también se ha empleado en **cáncer de esófago, páncreas, intestino delgado y metástasis hepáticas** previa a la resección quirúrgica. Las series publicadas son menores, tienen escasa relevancia estadística y a nuestro juicio su importancia solo estriba en mostrar la factibilidad del método (Tabla 3)^{5, 15, 24, 4}.

III. Conclusiones

- El ML en tumores gastrointestinales (excluyendo colon) está en las primeras etapas de desarrollo. Por tal motivo no hay aun conclusiones firmes en cuanto a los beneficios clínicos.
- Respecto a los aspectos técnicos habrá que determinar la utilidad del uso combinado del colorante y el radiofármaco, tamaño de partícula, método de inyección y eficacia del estudio de IHQ en la biopsia por congelación.
- Con respecto a las implicancias clínicas de una estadificación más precisa, su utilidad esta dada por contar con un tratamiento adyuvante efectivo que mejore la supervivencia como ocurre en el cáncer colorrectal.
- El ML es factible y seguro en la experiencia internacional. Puede ser realizado sin variar la táctica quirúrgica y no insume mayor tiempo en el acto operatorio. No se han detectado reacciones adversas con el uso de colorantes.
- La tasa de identificación es alta, y estado del GC permite predecir el estado del resto de los ganglios. La tasa de falsos negativos es menor al 6%.
- La presencia de GC positivo reestadifica al paciente en un estadio superior.
- La ausencia de metástasis en el GC, en el CGT, permitiría realizar resecciones menores con mayor certeza diagnóstica.

Bibliografía

1. Aikou T, Higashi H, Shoji N, Hokita S, et al. Can sentinel node navigation surgery reduce the extent of lymph node dissection in gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2001; 8(9S): 90-93.

2. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ. Extended lymph node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-14.
3. Cushtieri A, Weeden S, Fielding J et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Cooperative Group. Br J Cancer* 1999; 79: 1522-30.
4. Gibbs J, Kane J, Bigas-Rodriguez M, et al. Intraoperative hepatic lymphatic mapping in patients with colorectal liver metastases. (Abstract). *Ann Surg Oncol* 2001; 8:107S.
5. Gouzi JL, Hugulier M, Fagniez PL, et al. Total vs. Subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. *Ann Surg* 1989; 209:162-166.
6. Hiratsuka M, Mishayiro I, Ishikawa O, et al. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surg* 2001;129: 335.
7. Hundahl SA. Gastric cancer nodal metastases: Biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Ci North Am* 1996; 5: 129-144.
8. Kim JP, Hur YS, Yang HK. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in early gastric cancer: analysis of 1136 early gastric cancers.1997; 44: 907-911.
9. Kitagawa Y, Fuji H, Mukai M, Kubota T, Ohgami M, et al. The validity of sentinel node concept in gastrointestinal cancer. Poster 96, 54th Annual Cancer Symposium, Society of Surgical Oncology, Washington DC, March 2001.
10. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, et al. The role of sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Ci North Am* 2000; 80: 1799.
11. Kitagawa Y, Ohgami M, Fuji H, Mukai M, Kubota T, et al. The role of sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;78 (9S): 86-89.
12. Lucci A, Turner RR, Morton DL. Carbon dye as an adjunct to isosulfan blue dye for sentinel lymph node dissection. *Surgery* 1999; 126: 48-53.
13. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, et al. Can sentinel biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? *Langebeck's Arch Surg* 1999; 384: 149.
14. Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastasis of gastric cancer: general pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989; 210: 596-602.
15. Miwa K. Optimal nodal dissection for early gastric cancer. *Journal of Japan Surgical Society*. 102: 484-9; 2001. Resumen.
16. Miwa K. Sentinel node concept and its application for cancer surgery. *Journal of Japan Surgical Society*. 2000; 101: 307-10; Resumen.
17. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A, et al. Radical Surgery for gastric cancer: A review of the Japanese experience. *Cancer* 1989; 64: 2053-2062.
18. Ohgami M, Otani, Kumai K, et al. Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: Five year experience. *World J Surg* 1999; 23: 187-193.
19. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Yamaguchi H, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48: 225-229.
20. Otsuji E, Toma A, Kobayashi S, et al. Outcome of prophylactic radical lymphadenectomy with gastrectomy in patients with early gastric carcinoma without lymph node metastases. *Cancer*; 2000; 89: 1425-1430.
21. Saha S, Wiese D, Badin J, Beutler T, et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 120.

CAPITULO VII

MISCELÁNEAS

- I. Tumores del tracto aerodigestivo superior
- II. Tiroides
- III. Tumores cutáneos "no melanoma"

I. Tumores del tracto aerodigestivo superior (TADS)

1. ¿Cuál es el valor del estado ganglionar en los tumores del TADS y el mejor métodos para el diagnósticos de metástasis ganglionares subclínicas?
2. ¿En qué pacientes está indicado?
3. ¿Cómo se realiza el mapeo linfático?
 - a) Linfocentellografía preoperatoria
 - b) Mapeo linfático intraoperatoria
 - c) Estudio anátomo patológico
4. Experiencia publicada
5. Nuestra experiencia
6. Conclusiones

1. ¿Cuál es el valor del estado ganglionar en los tumores del TADS y el mejor método para el diagnóstico de metástasis ganglionares subclínicas?

- La presencia de **metástasis en los ganglios linfáticos regionales** de tumores del TADS es el **factor pronóstico más importante** en el desarrollo de enfermedad a distancia reduciendo la supervivencia en un 50%⁸.
- **El drenaje ganglionar de las distintas localizaciones anatómicas es predecible en la mayoría de los casos.** Las lesiones laterales drenan preferentemente a los ganglios homolaterales. Las próximas a la línea media tienen hasta un 30% de drenaje bilateral. Los tumores de la cavidad oral drenan más frecuentemente a los niveles I-II y los tumores de orofaringe a los niveles III-IV⁷. Metástasis en el nivel V se encuentran en el 7% de los tumores de hipofaringe, 6% orofaringe, 2% laringe y 1% cavidad oral¹². Veinte por 100 de los pacientes con lesiones de la cavidad oral presentan metástasis en los ganglios yugulares medios o inferiores, sin compromiso de estaciones ganglionares intermedias.
- La **evaluación clínica del cuello es falible** (sensibilidad y especificidad de 60-70%^{3,8}, falsos positivos y negativos del 20 al 30%). El uso

combinado de la ecografía, la TAC y la RNM reduce estos porcentajes a un 10-15%^{13,9}. A pesar de los avances del diagnóstico por imágenes, **ninguna de las técnicas actualmente disponibles permite diagnosticar metástasis ocultas ganglionares** y mucho menos diferenciar un ganglio aumentado de tamaño por hiperplasia de uno tumoral.

- La probabilidad de **metástasis ocultas (entre un 15 y 60%)⁹** depende de la localización, tamaño, espesor, profundidad de invasión, invasión vascular y neural, ploidia y angiogénesis del tumor de (glótis menor al 10%, nasofaringe 50%, cavidad oral, orofaringe o supraglóticos entre 20 a 50%)⁹.

Debido a la falibilidad de los métodos de detección de metástasis ocultas y al hecho que el tratamiento de la enfermedad temprana en el cuello conlleva mejor pronóstico que la tardía¹⁴, **es aceptado el tratamiento del cuello N0 cuando el riesgo de enfermedad ganglionar es mayor al 20%**.

- El **estudio convencional** de las piezas quirúrgicas de los vaciamientos electivos **subdiagnostica la presencia de las metástasis ocultas**. Estudios con **cortes multiseriados permiten diagnosticar desde un 7-8% de metástasis**

ocultas⁴ y hasta un 15% con técnicas de IHQ. Brennan⁶ usando RT-PCR para la identificación de mutaciones del gen p53 modifica la estadificación en cuatro de 5 pacientes.

Si bien en los últimos años se ha focalizando el tratamiento sobre aquellos pacientes con ganglios con alto riesgo de metástasis (**vaciamiento ganglionar electivo**), un numeroso grupo de enfermos recibirán un vaciamiento ganglionar innecesario.

El ML y la BGC se presenta como una técnica en evolución que permitiría identificar los pacientes con metástasis ganglionares ocultas, en quienes se realizaría una disección terapéutica de cuello, evitando los vaciamientos ganglionares electivos y reduciendo las secuelas funcionales y estéticas.

Sus ventajas son:

- Identificación segura del nivel ganglionar de riesgo.
- Aplicación sobre el GC de técnicas anatómo patológicas especializadas.

El vaciamiento ganglionar se realizaría ante la presencia real de metástasis y no por su riesgo teórico. Solamente pacientes con metástasis demostradas recibirían tratamiento, evitándolo en 55 a 85% restante sometidos al riesgo pero no afectados.

En síntesis:

- La presencia de tumor en los ganglios linfáticos regionales es el factor pronóstico más importante.
- La probabilidad de metástasis ocultas oscila entre un 15 y 60%.
- El estudio convencional de las piezas quirúrgicas de los vaciamientos electivos subdiagnostica la presencia de las metástasis ocultas.
- El ML y la linfadenectomía selectiva permitiría identificar los pacientes con metástasis ganglionares ocultas

2. ¿En qué pacientes está indicado?

Está indicado en pacientes con **enfermedad temprana y cuello clínicamente negativo (Estadio I-**

II AJCC), que pueden beneficiarse con un vaciamiento ganglionar cervical ante el hallazgo de ganglio/s metastático/s.

Debe considerarse una **contraindicación relativa** la realización de **tratamientos** previos, debido a la alteración del drenaje linfático, tal cual lo demostró Chiesa¹¹ analizando pacientes en los cuales se practicó el vaciamiento ganglionar **después** un mes después de la resección del primario.

Esta indicado en:

- Estadio I-II AJCC (T1-2 N0)

Contraindicación relativa:

- Tratamientos previos

3. ¿Cómo se realiza el mapeo linfático?

- a) **Linfocentellografía preoperatoria**
 - b) **Mapeo linfático intraoperatorio**
 - c) **Estudio anátomo patológico**
- a) **Linfocentellografía preoperatoria.** Aproximadamente dos horas antes de la cirugía, **se inyectan en la submucosa, alrededor al tumor, 0.5-1.0 mCi del radiofármaco** elegido en un volumen de 0.5 a 1 ml, distribuidos en cuatro inyecciones equivalentes. Debido a que la inyección provoca ardor y eventualmente dolor, se realiza una anestesia tópica con lidocaína al 4%. Inmediatamente luego de la inyección, **se obtienen imágenes dinámicas** en cámara gamma, en sentido anterior y lateral hasta visualizar captación por parte del GC. Para facilitar su identificación se cubre la zona de inyección con alta radiactividad, con un protector de plomo a fin de minimizar el enmascaramiento del ganglio.
- La LCP se usa para tener información preoperatoria sobre el número de ganglios y su localización (Fig. 1.1)**
- b) **Búsqueda intraoperatoria.** En quirófano y bajo anestesia general, **se inyecta 1ml de azul patente al 3% en la submucosa periférica al tumor.** El punto de máxima captación en el cuello se identifica mediante el uso del gamma-probe. Debido a que la captación elevada del sitio de inyección puede obstaculizar la identificación del GC en los primeros niveles ganglionares, es aconsejable luego de unos minutos de la inyec-



FIGURA I.2

Inyección intraoperatoria de azul patente 3% perilesional. Previamente se habían inyectado 1 mCi de radiocoloide.



FIGURA I.3

Disección en el cuello sobre el punto de máxima captación y búsqueda con gammaprobe

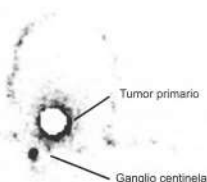


FIGURA 1.1
Linfocentellografía Ca. de borde lateral derecho de
lengua. GC cervical sector III

- LCG preoperatoria.
- Búsqueda intraoperatoria:
 - Simple: colorante o radiofármaco.
 - Combinada: Colorante y radiofármaco.
 - Colorante 1 ml.
 - Radiofármaco 0.5-1.0 mCi.
 - Inyección intraoperatoria perilesional.
- Examen anátomo patológico con: H&E, cortes multiseriados e IHQ.

4. Experiencia publicada

La primera comunicación en la literatura corresponde a Alex y Krag en 1996. Emplearon radiofármaco en un paciente portador de un carcinoma supraglótico¹. Desde entonces diferentes autores publicaron series poco numerosas con resultados alentadores.

La tasa de identificación del GC es variable (Tabla 1.1). Porcentajes más altos se obtuvieron con el uso de radiofármacos. Alex² y Taylor²³ si bien con escaso número de enfermos, usando Tc99 sulfuro coloidal, identifican el GC en el 100% de los casos. Mozzillo¹⁶ con el uso combinado de radiofármacos y colorante tiene un porcentaje del 95%.

Por el contrario, el uso exclusivo de colorante, no logró identificar ganglios en las 2 series publicadas. Pitman¹⁷ estudia 16 pacientes N0 y N1, inyectando isosulfan blue, no logrando identificar el GC en ninguno de ellos. Atribuye el fracaso a: 1) Dificultades en la inyección del colorante y

TABLA 1.1
Resultados del ML en el cáncer de cel escamosas del TADS

	n	Técnica	Tasa de identificación	GC/pte.	GC positivos	Tasa Falsos neg.
Pitman, 1998 ¹⁷	16	C	0%	-	-	-
Koch, 1998 ¹⁵	5 (N0)	RC	40%	-	-	-
Bilchik, 1998 ⁵	5	C	100%	1.8	1	Ss
Shoab, 1999 ²⁰	6	C	0%			
	9	RC+C	0%			0
Alex, 2000 ²	8 (N0)	RC	100%	5.7*	1/8 (12%)	0 Ss
Taylor, 2001 ²³	9 (N0)	RC	100%	2	4 (44%)	0 Ss
Mozzillo, 2001 ¹⁶	41 (N0)	RC+C	95%	1.1	4 (10%)	20%
Stoeckli, 2001 ²²	19 (N0)	RC	100%		6 (32%)	0 Ss
Shoab, 2001 ¹⁹	40	RC+C	90%	2.2	16%	1 (6%)
FICSNB, 2001 ¹⁸	316**		95%		76 (26%)	8 (4%)
Autores (no publ.)	4	C				
	12	RC+C	100%		3 (18%)	2 (40%)

Ss: Sin seguimiento. *Incluye 6 vaciamientos bilaterales. ** Cuellos tratados.

un volumen insuficiente; 2) Excesivo tiempo transcurrido entre la inyección y la búsqueda; 3) Los ganglios se tiñen durante unos 15' siendo necesario reinyectar el colorante; 4) Ambigüedad del drenaje linfático en el cuello; 5) Falta de localización radiolabelada preoperatoria. Shoaib²⁰ realiza primero 6 pacientes con colorante con resultado negativo; y luego 9 pacientes con radiofármaco, identificándolo en el 100% de los casos.

Una ventaja adicional del ML fue que permitió determinar drenajes linfáticos a territorios no convencionales, más allá del territorio ganglionar supuesto (nivel IV-V), hasta en el 22% de los casos^{23, 18}. Las metástasis en estos sitios no deben considerarse "skip" metástasis. Este concepto se basa en el concepto anatómico de distribución ganglionar, mientras que el ML está basado en la evidencia funcional del drenaje.

El estudio de los falsos negativos es importante para evaluar la efectividad de la técnica. La mayoría de las series realizan el vaciamiento ganglionar luego del ML, no habiendo falsos negativos. Sin embargo Mozzillo,¹⁸ en la única serie con seguimiento de hasta 58 meses, registra una metástasis ganglionar contralateral a los 10 meses de la cirugía (falso negativo 20%).

El análisis de las presentaciones de 22 centros en la "First International Conference on Sentinel Lymph Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer" en Canniesburn, Glasgow, Reino Unido, constituye la contribución más importante sobre el tema¹⁸. Incluyen 316 cuellos N0 con ML y posterior vaciamiento electivo. Los resultados conjuntos son comparables a la estadificación con un vaciamiento de cuello. Sin embargo aquellos centros con menos de 10 casos tuvieron una sensibilidad menor (57% vs 94%) respecto de centros con mayor número de casos.

5. Nuestra experiencia

Desde el año 1998 a la fecha realizamos el procedimiento en 16 pacientes (mujeres: 10; hombres: 6) con carcinoma de células escamosas de borde lateral de lengua (T1: 10; T2: 6), sin tratamientos previos. Todos realizaron LCP. El ML se realizó con azul patente 3% en 4 enfermos, y con técnica combinada (C y RC) en 12. La tasa de identificación fue del 100% (C: 4; RC: 2; C+RC: 10). Se localizaron en nivel I: 8; II: 2; III: 6.

En 12 enfermos se complementó la resección radical del tumor primario con un vaciamiento de cuello. Tres pacientes tuvieron GC positivo en el estudio con H&E. En el vaciamiento realizado acompañando el ML no se hallaron GnoC con metástasis. Dos pacientes, en el inicio de la serie, (T1) con GC negativo y sin vaciamiento de cuello, presentaron metástasis cervicales durante el seguimiento (tasa de falsos negativos: 40%), y fallecieron por la enfermedad.

Los resultados publicados si bien preliminares, son alentadores. Muestran la factibilidad del método y una alta sensibilidad y especificidad. De confirmarse, en el futuro se podrá lograr una estadificación certera mediante un procedimiento mínimamente invasivo, brindando información precisa para la indicación quirúrgica o tratamiento radiante complementario. Con el uso exclusivo de colorante el hallazgo del GC puede ser dificultoso por ser un territorio con drenaje linfático muy variable. Es difícil precisar la localización, el número de ganglios y si el ganglio extraído es realmente el primero. Un problema adicional es que los ganglios se tiñen por un período que puede ser menor al requerido para su identificación, por lo cual es necesario reinyectar la lesión. Por el contrario con el uso solamente de radiofármacos los resultados parecen ser óptimos con tasas de identificación cercanas al 100%.

6. Conclusiones

- La identificación del GC en tumores del TADS es factible. El uso de radiofármacos permite su identificación en un porcentaje mayor al 95%.
- Proporciona una metodología miniinvasiva que mejora la estadificación por sobre los procedimientos no invasivos disponibles (palpación, imágenes).
- Los resultados expuestos, si bien promisorios no tienen aun fuerza estadística como para validar el procedimiento.
- Teniendo en cuenta que es una técnica en desarrollo es necesario todavía, la realización de los procedimientos actualmente aceptados.

Bibliografía

1. Alex JC, Krag DN: *The gamma probe guided resection of radiolabeled primary lymph nodes*. Surg Oncol Clin N Am 1996; 5: 33-41.
2. Alex JC, Sasaki CT, Krag DN, et al: *Sentinel lymph node*

- radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*, 2000; 110: 198.
3. Ali S, Tiwari RM, Snow GB: *False positive and false negative neck nodes*. *Head and Neck Surgery* 1985; 8: 78-82
 4. Ambrosi P, Kron M, Fisher G, et al: *Micro-metastases in carcinoma of the upper aero-digestive tract: Detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion*. *Head Neck* 1985; 17:473
 5. Bichik AJ, Giuliano A, Essner R, et al: *Universal application of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms*. *Cancer J Scient Am* 1998; 4: 351-58.
 6. Brennan JA, Mao L, Hruban RH, et al: *Molecular assesment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck*. *N Engl J Med* 1995; 332: 429
 7. Byers RM: *Modified neck dissection: a study of 967 cases from 1970 to 1980*. *Am J Surg* 1985; 150: 414.
 8. Byers RM: *Modified neck dissection: a study of 967 cases from 1970 to 1980*. *Am J Surg* 1985; 150: 414.
 9. Byers EI, Naggar AK, Lee YY, et al: *Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue*. *Head and Neck Surg* 1998; 20: 136-44.
 10. Chiesa F, Botti G, et al: *Sentinel node biopsy in head and neck cancer*. *Ann S Oncol* 2001; 8(9S): 103-105
 11. Chiesa F, Mauli S, Grana C, et al: *Is there a role for sentinel node biopsy in early N0 tongue tumors?* *Surgery* 2000; 128: 16-21.
 12. Davidson BJ, Kulkarny V, Delacure MD: *Posterior triangle metastases of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract*. *Am J Surg* 1993; 166: 395.
 13. Friedman M, Mafe MS, Pacella BL, et al: *Rationale for elective neck dissection in 1990*. *Laryngoscope* 1990; 100: 54.
 14. Haddain KJ, Soutar DS, Oliver RJ et al. *Improved survival for patients with clinically T1-2 N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection*. *Head Neck*. 1999; 21: 517-525.
 15. Koch WM, Choli M, Civelek AC, et al: *Gamma probe directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 455-459.
 16. Mozzillo N, Chiesa F, Botti G, et al: *Sentinel node biopsy in head and neck cancer*. *Ann S Oncol* 2001; 8(9S): 103-105.
 17. Pitman KT, Jonson JT, Edington H, et al: *Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 790
 18. Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, et al: *"First International Conference on Sentinel Lymph Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer and Adoption of a Multicenter Trial Protocol"*. *Ann S Oncol* 2002; 9: 406-410.
 19. Shoaib T, Soutar DS, MacDonald Gordon P et al. *The accuracy of head and neck carcinoma sentinel node lymph node biopsy in the clinically N0 neck*. *Cancer* 2001; 91: 2077-2083.
 20. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, et al: *A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Head and Neck* 1999; 21: 728-733.
 21. Spiro RH, Gallo O, Shah JP. *Selective jugular node dissection in patients with squamous carcinoma of the larynx or pharynx*. *Am J Surg* 199; 166: 399.
 22. Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M, Schmid S: *Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 221-6.
 23. Taylor RJ, Wahl RL, Sharma PK, et al: *Sentinel node localization in oral cavity and oropharynx squamous cell cancer*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001; 127: 970.

II. Tiroides

1. ¿Qué significado tienen las metástasis ganglionares en cáncer diferenciado de tiroides (CDT)?
2. ¿Cuál es el mejor método para el diagnóstico de metástasis ganglionares?
3. Drenaje linfático tiroideo
4. ¿En que pacientes podría realizarse?
5. ¿Cómo se realiza el mapeo linfático en el cáncer diferenciado de tiroides?
6. Experiencia publicada
7. Conclusiones

1. ¿Qué significado tienen las metástasis ganglionares en el cáncer diferenciado de tiroides (CDT)?

El significado pronóstico de las metástasis ganglionares y su manejo en el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) continua siendo **controversial**. Esto es debido a que la historia natural de la enfermedad, hace necesarios largos períodos de seguimiento dificultando la elaboración de estudios

prospectivos randomizados, que puedan evaluar científicamente distintos tratamientos.

- Numerosas publicaciones comunican la **ausencia de correlación entre la presencia de metástasis ganglionares y mortalidad**^{7, 29}. La **supervivencia en pacientes tratados con disección electiva o terapéutica es similar**^{21, 15}. El compromiso ganglionar tiene un comportamiento indolente, a menos que no esté asociado con otros factores de riesgo. En contraste con el car-

cinoma papilar (CPT), tanto en el carcinoma folicular (CFT) como en el medular se publican aumentos de la mortalidad asociados a metástasis ganglionares^{20, 22, 9}. En pacientes mayores de 40 años las metástasis ganglionares disminuyen la supervivencia^{16, 4}.

- El compromiso ganglionar se asocia a una mayor recurrencia local en el CPT, CFT y el carcinoma de células de Hurthle (19% vs. 2%) llegando a un 30-50% al cabo de 10 años²⁰⁻²². Por otra parte, los ganglios cervicales son el lugar más frecuente de recurrencia (84% de los pacientes)^{21, 21}.
- Aproximadamente entre un 50% a 90% de los enfermos con CDT presentan ganglios histológicamente positivos luego de vaciamientos ganglionares electivos³. Noguchi²⁴ comunica que el 69% de los pacientes con CPT menores a 1 cm, en quienes se realizó una disección electiva presentaban metástasis ganglionares.

El manejo de los ganglios cervicales varía entre la observación clínica, la disección ganglionar modificada electiva de cuello^{24, 17, 25}, la biopsia de adenomegalias sospechosas²³ y la extirpación ganglionar del compartimiento central¹². Este último si bien permite diagnosticar la mayoría de los pacientes con metástasis, se asocia a un mayor porcentaje de lesión recurrencial e hipoparatiroidismo¹⁴, como también ocurre en las reoperaciones. La disección solamente del compartimiento central, conlleva la posibilidad de no resecar la totalidad de los ganglios comprometidos dado que hasta en un 80% de los casos puede haber micrometástasis en los ganglios yugulares.

- En grupos de alto riesgo el compromiso ganglionar se asocia a mayor recurrencia locorregional y mayor mortalidad.
- Los vaciamientos electivos diagnostican un alto porcentaje de micrometástasis.
- Los vaciamientos ganglionares se asocian a mayor morbilidad.

2. ¿Cuál es el mejor método para el diagnóstico de metástasis ganglionares?

El método de detección de las metástasis ganglionares es variable y no estandarizado. La minu-

ciosa búsqueda intraoperatoria y su estudio anátomo patológico es el "gold standard". Sin embargo cuán efectivo es el juicio del cirujano para el diagnóstico, es difícil de evaluar. Diferentes estudios muestran una falta de correlación entre la evaluación clínica intraoperatoria y el resultado histológico de los ganglios extirpados. El diagnóstico de metástasis ocultas puede llegar a un 80% dependiendo de la magnitud de la disección ganglionar¹³.

La palpación intraoperatoria consecuentemente no es un procedimiento diagnóstico efectivo.

Entre un 3% y un 30% de los pacientes con CPT en quienes no se realiza una exploración sistemática del cuello desarrollarán metástasis ganglionares.

En esta línea argumental sería lógico pensar en un procedimiento que permita identificar a los pacientes con metástasis ganglionares ocultas. En 1998, Kelemen del John Wayne Cancer Institute, realizó la primera publicación sobre el uso del ML en CDT¹⁸, y lo propuso como un método factible para identificar metástasis ganglionares ocultas.

- La biopsia intraoperatoria de adenomegalias sospechosas es el "gold standard" para la identificación de ganglios con micrometástasis.
- El ML en CDT se propone como un método que permitiría identificar con mayor exactitud aquellos pacientes en riesgo de tener metástasis ganglionares ocultas.

3. Drenaje linfático tiroideo

El territorio ganglionar asiento de las metástasis es variable (Fig. II.1). El istmo tiroideo y los polos inferiores de ambos lóbulos drenan primariamente en los ganglios prelaríngeos y paratraqueales homolaterales, y luego a los ganglios mediastinales altos, y pueden en algunas oportunidades drenar al lado contralateral. El resto de la glándula drena primariamente a los ganglios yugulares superiores, medios e inferiores homolaterales²⁷. Bloqueos linfáticos por metástasis pueden alterar estos patrones normales. En un 80-90% de los casos están comprometidos los ganglios paratraqueales homolaterales y la cadena yugular, 15% los ganglios me-

Ganglios clínicamente neg. Ganglios clínicamente posit.

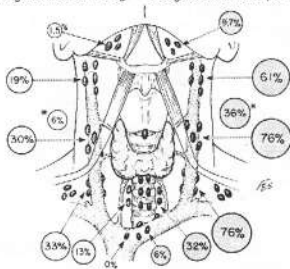


FIGURA II.1

Patrones de compromiso ganglionar en CDT. En los estadios tempranos la diseminación se hace primariamente a los ganglios centrales e inferiores del cuello. En los estadios más avanzados, hacia los compartimentos laterales superiores.

Modificado de Frazell EL. Papillary thyroid carcinoma: Pathological findings in cases with and without clinical evidence of cervical node involvement. Cancer: 1164:1955

diastinales, y en un 30% el compromiso es bilateral.

Sahin³⁰, mediante el uso de Tc⁹⁹ nanocoloide encontró que 30% de los pacientes drenaban a los ganglios paratraqueales y yugulares homolaterales, 60% a un solo territorio en la cadena yugular, 10% al lado contralateral.

4. ¿En qué pacientes podría realizarse?

Por ser el ML un método en desarrollo deberá realizarse dentro de ensayos clínicos controlados.

Podría indicarse en:

- 1) **Grupos de alto riesgo**, en los cuales permitiría identificar los pacientes con metástasis ganglionares ocultas y mayor probabilidad de recurrencia local.
- 2) **Cambio táctica quirúrgica**. En pacientes en quienes por las características del tumor se realiza una lobectomía, el diagnóstico de metástasis ocultas permitiría cambiar la táctica hacia una tiroidectomía total, **facilitando el seguimiento postoperatorio** con dosajes de tiroglobulina y centellografía con ¹³¹I en la búsqueda de recurrencia local o metástasis a distancia.

- 3) **Carcinoma medular de tiroides**, en el cual la incidencia de metástasis ocultas es alta, y podrían beneficiarse de una linfadenectomía temprana.

Estaría indicado en:

- Grupos de alto riesgo
- Cambio táctica quirúrgica
- Carcinoma medular de tiroides

5. ¿Cómo se realiza el mapeo linfático en el cáncer diferenciado de tiroides?

Se puede realizar con la técnica simple, colorante o radiofármaco, o la técnica combinada con ambos marcadores.

Se aborda la glándula de la forma habitual. Previa identificación con una mínima disección del nervio recurrente y de ambas paratiroides homolaterales, se inyecta directamente en el nódulo tiroideo, 0.1 a 0.8 ml de colorante¹⁰. Inmediatamente se ven canalículos linfáticos en el tejido periglandular, dirigiéndose a los ganglios del compartimento central, o atravesando el mismo hacia el mediastino superior o los territorios yugulares. Una vez identificados el/los GC teñidos de azul, se extraen y envían para una biopsia por congelación. Se harán tinciones con H&E e IHQ para tiroglobulina o calcitonina, a fin de diagnosticar micrometástasis.

El ML también se puede realizar inyectando un radiofármaco en el nódulo tiroideo varias horas antes de la cirugía. Se obtienen imágenes dinámicas inmediatas y luego en plano anterior, lateral y oblicuas o con SPECT. La glándula tiroides se extirpa antes de la búsqueda ganglionar para evitar el enmascaramiento de los ganglios por la radiactividad del lugar de inyección.

- Técnica: Simple: colorante o radiofármaco. Combinada: Colorante y radiofármaco.
- Colorante: 1 ml.
- Radiofármaco: 0.5-1.0 mCi.
- Inyección intraoperatoria directamente en el nódulo.

6. Experiencia publicada

Las series más importantes publicadas se resumen en la tabla II.1.

TABLA II.1
Resultados del mapeo linfático en CDT.

Investigador	n	Tasa de identificación	Efectividad	Tasa de falsos neg.	GC posit.
Kolemen 1998 ¹⁸	17	88%	(11/12) 93%*	(1/6) 16%*	(5/12) 42%
Dixon 2000 ⁹	40	65%	(8/10) 80%*	(2/8) 25%*	(6/10) 60%
Fukui 2001 ¹⁰	22	90%	(21/21) 100%	0	33%
Pelizzo 2001 ²⁶	29	76%	(22/22) 100%	0	(4/22) 18%
Arch 2001 ²	22	90%	(18/20) 90%	(2/14) 14%	(12/20) 60%
Reitenbacher 2000 ^{22**}	9	78%	(6/6) 100%	0	2/6 33%

* Se calcula sobre los pts. con CT en quienes se identificó el GC. ** Solo radiofármaco

La tasa de identificación varió entre el 65 y el 90%. En el 10-12% de los casos no se halló ganglio teñido. Los canaliculos coloreados atraviesan el compartimiento central, y se dirigen fuera del campo quirúrgico, hacia el mediastino superior o los compartimentos laterales del cuello. La efectividad varió entre el 80% y 100%.

El número de ganglios encontrados es variable y oscila entre 1 y 5 (promedio 2), siendo la ubicación preferentemente paratraqueal (75%).

El porcentaje de pacientes con metástasis ganglionares varió entre el 33 y el 60%, porcentaje este último concordante con las cifras de metástasis ganglionares en los vaciamientos electivos. El verdadero número de falsos positivos es desconocido, dado que a no todos los pacientes se les realiza un vaciamiento ganglionar.

La experiencia con el uso de radiofármacos (Tc99 nanocoloide) es menor que con colorante^{11, 26}, y no hay conclusiones definitivas. La tasa de identificación con colorante es lo suficientemente alto como para suponer que el uso de radiocoloide no aportaría ventajas.

En nuestro medio no hay experiencia publicada con el método. Los Relatores realizaron el procedimiento en 11 pacientes, cuatro con diagnóstico preoperatorio de cáncer de tiroides y 7 con nódulos sospechosos por citología. Se empleó 1-3 cc azul patente al 3%, en un volumen variable. El procedimiento nos ha resultado engorroso. La inyección del colorante tiñe rápidamente los tejidos adyacentes, la tinción ganglionar es muy tenue y lava muy rápidamente, con lo cual se dificulta su identificación. Se individualizaron ganglios teñidos en 3 pacientes (27%). El total de ganglios hallados fue de 5, todos paratraqueales recurrentiales y ninguno con metástasis. En

2 casos se individualizó el canaliculo linfático siguiéndolo hasta su entrada en el mediastino.

7. Conclusiones

- El mapeo linfático en CDT es en la escasa experiencia publicada factible y seguro.
- El uso de colorantes permite porcentajes de identificación homologables a la experiencia inicial en otras patologías.
- El uso de radiofármacos no parece mejorar la tasa de identificación con colorante.
- La real utilidad del procedimiento todavía debe precisarse, requiriéndose estudios clínicos con casuística y seguimiento adecuados.
- Los autores no hemos podido repetir los resultados publicados.

Bibliografía

2. Arch-Ferrer J, Velásquez D, Fajardo R, Gamboa-Dominguez A and Herrera MF. Accuracy of sentinel lymph node in papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2001; 130: 907-13.
3. Attie JN, Khafif RA, Stecker RM. Elective neck dissection in papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg*. 1971; 122: 464-471.
4. Cady B, Rossi RL, Silverman M, Wool M. Further evidence of the validity of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1985; 98: 1171-1178.
5. Cady B, Rossi RL. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Saunders Company, 3ª Edition, 1991.
6. Catarci M, Zaraca F, Angeloni R, Manzini B, de Filippo MG, et al. Preoperative lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. A pilot study. *J Surg Oncol* 2001; 77: 21-4.
7. DeGroot LJ, Kaplan EL, Mc Cormick M Straus FH. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71: 414.
8. Dixon E, Mc Kinnon G, Pasieka JL. Feasibility of sentinel node biopsy and lymphatic mapping in nodular

- thyroid neoplasms. *World J Surg* 2000; 24: 1396-1401.
9. Ellenhorn JDI, Shah JP, Brennan MF. Impact of therapeutic regional lymph node dissection for medullary carcinoma of the thyroid gland. *Surgery*. 1993; 114: 1078.
 10. Fukui Y, Yamakawa T, Toshikatsu T, et al. Sentinel node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2868-2874.
 11. Gallowitch HJ, Mikosch P, Kresnik E, et al. Lymphoscintigraphy and gamma probe-guided surgery in papillary thyroid carcinoma: The sentinel lymph node concept in thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 744.
 12. González Aguilar O. *Cancer de tiroides*. Número extraordinario. *Rev Argent Cirug*. 1997.
 13. Grebe SKG, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg O Clinics North A* 1996; 5: 43-63.
 14. Hamming JF, Van De Velde CJH, Fleuren GJ, Gostligns BM. Differentiated thyroid cancer: a stage-adapted approach to the treatment of regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1998; 24: 325.
 15. Hamming JF, van de Velde CJH, Gostligns BM, et al. Perioperative diagnosis and treatment of metastases to the regional lymph nodes in papillary carcinoma of the thyroid cancer. *Surg Gynecol Obstet*. 1989; 169: 107.
 16. Harwood J, Clark OH, Dunphy JE. Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1978; 136: 107-110.
 17. Harness JK, Thompson NW, McLeod MK et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *World J Surg* 1992; 16: 547.
 18. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 1998; 133:288.
 19. Loeper RD. Thyroid cancer. *Med Clinics North Am* 1985; 69: 1079-1096.
 20. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994; 97: 418.
 21. Mazzaferri EL, Young RL, Oertel JE et al: *Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy*. *Medicine* 1977; 56: 171.
 22. Mc Henry CR, Rosen IB, Wallish PJ. Prospective management of nodal metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg*. 1991; 162:353.
 23. McHenry CR, Rosen IB, Wallish PG. Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1991; 162: 353-356.
 24. Noguchi S, Murakami N. The value of lymph node dissection in patients with differentiated thyroid cancer. *Surg Clin North Am*. 1987; 67: 251.
 25. Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid.II. Value of prophylactic lymph node excision. *Cancer*. 26:1061, 1070.
 26. Pelizzo MR, Boschini IM, Toniato A, Brnante P, et al. The sentinel node procedure with patent blue V dye in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2001; 121:421-4.
 27. Pollack RS: Cervical lymph node metastasis of thyroid cancer. *Am J Surg* 1961; 102: 388.
 28. Rettenbacher L, Sungler P, Gmeiner D, et al. Detecting the sentinel lymph node in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1399-401.
 29. Saha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular thyroid. *Surgery*, 1995; 118: 1131-1138.
 30. Sahin M, Yapici O, Dervisoglu A, Basoglu T et al.: Evaluation of lymphatic drainage of cold thyroid nodules with intratumoral injection of Tc-99 nanocolloid. *Clin Nucl Med* 2001; 26: 602.
 31. Scheumann GFW, Gimm O, Wegener G, et al. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 1994; 18: 559.
 32. Tubiana MM, Rougier P, Laplanche A, et al. Long term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 1985; 55: 794-804.

III. Tumores cutáneos "no melanoma"

1. Carcinoma de células escamosas
2. Carcinoma de células de Merkel (CCM)
3. Conclusión

Los tumores malignos cutáneos "no-melanoma" son los más frecuentes de la piel. Aproximadamente 80% son carcinomas basocelulares, y 20% carcinomas de células escamosas. Un tercer tumor muy poco frecuente, del cual hay 600 casos registrados en la literatura, es el **carcinoma de células de Merckel**. Los dos últimos por la posibilidad que tienen de dar metástasis ganglionares son los que analizaremos.

1. Carcinoma de células escamosas

Estos tumores se diagnostican habitualmente en estadios tempranos de la enfermedad. Si bien de

buen pronóstico, pueden recurrir (8%) y dar metástasis ganglionares (5% a 5 años)¹. El factor pronóstico más importante es la presencia de enfermedad metastásica, manifestada inicialmente en el 80% de los casos en los ganglios linfáticos regionales.

Distintos factores se han estudiado a fin de evaluar el **riesgo de metástasis: tamaño, localización, recurrencia, patrones histológicos, etiología**, etc.

- a) **Tamaño**. El incremento del tamaño se asocia a mayor probabilidad de metástasis ganglionares y consecuentemente peor pronóstico. Treinta por ciento de las lesiones mayores a 2 cm de diámetro dan metástasis con una frecuencia tres veces superior que las de menor tamaño¹⁵.

- b) **Localización.** Los tumores localizados en pabellón auricular y labio tienen comportamiento agresivo pudiendo dar metástasis en ganglios regionales entre el 10 y 25%. Otras localizaciones con tendencia similar son el cuero cabelludo, sien, narinas y dorso de manos pene, escroto y ano.

Los originados en cicatrices de quemaduras o heridas crónicas (úlceras, osteomielitis, lesiones de irradiación,) se asocian con un riesgo de metástasis de hasta el 40%¹⁵.

- c) **Recurrencia local.** Las recurrencias locales duplican la posibilidad de metástasis, desde el 25%, en la mayoría de las localizaciones, hasta el 30-45% en pabellón auricular y labios⁹.

- d) **Estado inmunitario.** El riesgo de metástasis en pacientes inmunosuprimidos (transplantados) es mayor al 10%¹⁶.

El **grado de diferenciación pobre**¹⁵, la **profundidad de la invasión** (invasión de dermis, tejido subcutáneo, fascia, músculo, hueso o cartílago), el **espesor** (mayor a 4 mm), la **respuesta inflamatoria escasa**, y la **invasión perineural**, han sido todos asociados a un incremento del índice de metástasis regionales y peor pronóstico¹⁰.

El tratamiento estándar es la resección radical local con un margen de 0.6-1 cm., alcanzando un índice de curación del 95%. También se ha propuesto la cirugía micrográfica con porcentajes de control local de hasta el 97%.

Los vaciamientos ganglionares electivos no tienen indicación. Los pacientes deben tener un seguimiento periódico, a fin de diagnosticar precozmente la enfermedad regional y entonces realizar un vaciamiento terapéutico.

Si bien no hay series con número de casos y seguimiento a largo plazo que permitan evaluar la validez del **ML y la biopsia del GC** hipotéticamente **podrían beneficiarse con el procedimiento pacientes con riesgo elevado de metástasis ganglionares**.

Los Relatores realizaron el procedimiento en 5 pacientes portadores de tumores mayores de 3 cm y 2 de ellos recidivados. Se localizaban 4 en miembro inferior y uno en el superior. La tasa de identificación combinada fue del 100%. Todos los ganglios identificados fueron negativos. En tres

pacientes con seguimiento de hasta 30 meses no se registraron recurrencias.

2. Carcinoma de células de Merkel (CCM)

Es un carcinoma neuroendócrino originado en las células de Merkel, ubicadas en la capa basal de la epidermis y en el folículo piloso^{7, 11}. Este tumor se localiza preferentemente en zonas expuestas al sol, es más frecuente en cabeza y cuello, miembros y en la región glútea. Su incidencia aumenta en mayores de 65 años. Su comportamiento clínico es similar al melanoma con tendencia a recurrir localmente, diseminarse ordenadamente desde el lugar de origen a los ganglios linfáticos regionales y luego a distancia.. Recurre localmente entre un 26 y 44%, desarrollando metástasis ganglionares en 50-75% de los casos en el curso de la enfermedad. La supervivencia global a 5 años oscila entre 30 y 85%¹⁹, y es menor al 30% con ganglios positivos^{7, 13}.

El tratamiento consiste en la resección radical local y el vaciamiento ganglionar en caso de metástasis regionales. **Las indicaciones del vaciamiento ganglionar profiláctico son controversiales.** El factor pronóstico más importante es el estado de los ganglios linfáticos regionales, por dicha razón algunos centros han preconizado el vaciamiento ganglionar electivo⁵. Otros no han encontrado diferencias en la supervivencia de pacientes con vaciamiento ganglionar electivo o terapéutico¹⁸.

Homologando estas características al melanoma, distintos autores han sugerido el uso del ML y biopsia del GC en el tratamiento del CCM^{8, 12, 17}.

En todos los tumores cutáneos la técnica del mapeo linfático es similar a la de melanoma, obteniéndose los mejores resultados con el uso combinado de colorante y radiocoloide.

El uso de técnicas de IHQ usando marcadores como la citoqueratina 20, cromogranina o CAM 5.2, duplica aproximadamente el número de metástasis diagnosticadas con H&E³.

Debido a la baja prevalencia de la enfermedad, las series publicadas no tienen un número suficiente de casos como para extraer conclusiones definitivas como se puede observar en la tabla III.1.

Podemos observar que los porcentajes de detección del GC han sido en todos los casos del 100%,

TABLA III.1
Mapeo linfático en carcinoma de células de Merkel

Investigador identificación	n	Tasa de	GC positivos	Falso negativos
Messina, 1997 ¹²	12	100%	2(16%)	
Ames, 1998 ⁹	7	100%	3(42%)	0
Allen, 1999 ⁷	26	100%	5 (19%)	0
Sian, 1999 ¹⁷	2			
Rodríguez, 2001 ¹⁴	6	100%	3 (50%)	
Duker, 2001 ⁴	5	100%	4(80%)	
Autores	4	100%	3(75%)	0

con porcentajes de positividad elevados (entre 16 y 80%). Las series con tasas de falso negativo de 0, no tienen un seguimiento prolongado.

Nuestra experiencia

Realizamos el ML en 4 enfermos (mejilla 2, región pectoral 1 y región glútea 1). Se usó en dos enfermos la marcación con colorante, y en otros dos con colorante y radiofármaco.

La tasa de identificación fue del 100% con ambos métodos. En 3 pacientes el GC fue positivo para tinciones convencionales. Dos enfermos presentaron recurrencia local y fallecieron con enfermedad diseminada a los 8 y 14 meses. Otro tuvo recidiva locorregional tratada con cirugía y radioterapia y se encuentra libre de enfermedad luego de 24 meses. El único paciente con GC negativo se encuentra libre de enfermedad luego de 18 meses.

3. Conclusión

El MP en cáncer cutáneo no-melanoma es factible, permite una efectiva estadificación al identificar el territorio de drenaje linfático, y el estudio exhaustivo del GC, seleccionando de esta forma los pacientes que podrían beneficiarse de un vaciamiento ganglionar.

Bibliografía

- Alam M, Ratner D: *Primary care Cutaneous squamous-cell carcinoma*. N Engl J Med 2001; 344: 975-983
- Allen PJ, Zhang ZF, Coit DJ, et al: *Surgical management of Merkel cell carcinoma*. Ann Surg 1999; 229: 97-105
- Ames SE, Krag DN, Brady MS: *Radiolocalization of the sentinel lymph node in Merkel cell carcinoma: A clinical analysis of seven cases*. J Surg Oncol 1998; 47: 251.
- Duker I, Starz H, Balda BR: *Prognosis and therapeutic implications of sentinel lymph node biopsy for Merkel cell carcinoma*. Dermatology 2001; 202: 225-9.
- Gray LN: *Aggressive surgical management for Merkel cell carcinoma*. Plast Reconstr Surg 1995; 96: 237.
- Hill ADK, Brady MS, Coit DG: *Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for Merkel cell carcinoma*. Br J Surg 1999; 86: 518.
- Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG III, et al: *Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Its natural history, diagnosis and treatment*. Ann Surg 1988; 207: 201-7.
- Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA: *Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa)*. J Am Acad Dermatol 1992; 26:467-84.
- Kowalski LP, Medina JE: *Nodal metastases: predictive factors*. Otolaryngol Clin North Am 1998; 31: 621-37.
- Lawrence N, Cottel WJ: *Squamous cell carcinoma of the skin with perineural invasion*. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 30-3.
- Meland N, Jackson I: *Merkel cell tumor: diagnosis, prognosis and treatment*. Plast Reconstr Surg 1986; 77: 632-638.
- Messina JL, Reintgen DS, Cruse CW, et al: *Selective lymphadenectomy in patients with Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma*. Ann Surg Oncol 1997; 4: 389-95
- Ott MJ, Tanabe KK, Gadd MA, Stark P, et al: *Multimodality management of Merkel cell carcinoma*. Arch Surg 1999; 134: 388-393.
- Rodriguez LK, Leong S, Kashani-Sabet M, et al: *J Am Acad Derm (Resumen)* 2001; 45: 303-308.
- Rowe DL, Carroll RJ, Day CL Jr: *Prognostic factors for local recurrence, metastases, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: implications for treatment modality selection*. J Am Acad Dermatol 1992; 26:976-90.
- Shaw JHF and Rumball E: *Merkel cell tumor: clinical behaviour and treatment*. Br J Surg. 1991; 78: 138.
- Sian KU, Wagner JD, Sood R, Park HM, et al: *Lymphoscintigraphy with sentinel lymph node biopsy in cutaneous Merkel cell carcinoma*. Ann Plast Surg 1999; 42: 879-82
- Victor NS, Morton B, Smith JW: *Merkel cell cancer: Is prophylactic lymph node dissection indicated?* Am Surg 1996; 62: 870.
- Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, Urmacher C, Knapper WK: *Merkel cell carcinoma. Prognosis and management*. Arch Surg 1991; 126: 1514-19.

CAPITULO VIII

CONCLUSIONES

Ciencia es todo aquello sobre lo cual siempre cabe discusión.

José Ortega y Gasset

El mapeo linfático y la biopsia del ganglio centinela ha surgido como un procedimiento promisorio, de amplia aplicación en el campo de la oncología quirúrgica. Como muchas veces sucede, avances importantes en medicina se originan a partir de especulaciones conceptualmente sencillas.

La idea no es nueva, ya que data de más de 40 años.

Su aplicación actual ha surgido de investigaciones experimentales y clínicas de grupos quirúrgicos de relevancia sobre anatomía y fisiología del sistema linfático, linfografía, nuevos radiofármacos, tecnología adecuada a la identificación intraoperatoria y nuevas metodologías anatómo patológicas.

Su gran aporte a la oncología moderna ha sido lograr una **estadificación más precisa**, ya que permite:

- **Detectar la ausencia de metástasis** en forma mínimamente invasiva, evitando así el vaciamiento ganglionar en pacientes con ganglios negativos.
- **Un reconocimiento temprano de la metástasis** al identificar micrometástasis ganglionares, posibilitando así indicar un vaciamiento con menor volumen de enfermedad.
- **Detectar metástasis ganglionares fuera de los sitios habituales.**
- **Definir en forma más precisa las poblaciones** que se incluirán en ensayos clínicos controlados.

Se ha especulado sobre el **valor terapéutico** del diagnóstico temprano de las metástasis. El intervalo entre una metástasis microscópica con un umbral de 10^5 a 10^6 células y su exteriorización clínica es de aproximadamente 18 a 24 meses. Este tiempo podría marcar la diferencia entre un tratamiento curativo y uno paliativo en ciertos tipos de cáncer. Además, la extirpación de las metástasis ganglionares simultáneamente con el

tratamiento del tumor primario evita una segunda operación, y posibilita realizarla con una carga tumoral menor.

Sin embargo, **el real valor terapéutico del procedimiento no está aún debidamente probado.**

Los ensayos clínicos prospectivos actualmente en marcha buscan demostrar una mejoría de la supervivencia luego de una resección temprana con una carga tumoral pequeña.

Si esto no fuera así, el diagnóstico de metástasis solo identificaría a un grupo de pacientes con un fenotipo de peor pronóstico.

Por lo tanto, en el momento actual, el mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela es considerado fundamentalmente un procedimiento diagnóstico, ya que sus eventuales ventajas terapéuticas deben aún ser probadas.

Sin dejar de reconocer la importancia del mapeo linfático, es posible suponer que esta nueva tecnología será superada en el futuro por el desarrollo de la oncología genética. Los avances de la tecnología quirúrgica que han permitido el desarrollo del mapeo linfático, ocurren simultáneamente con el descubrimiento de alteraciones moleculares en el tumor primario, de indudable importancia pronóstica y terapéutica. La identificación de marcadores tumorales, así como de factores asociados a las metástasis, están en esta línea de desarrollo. Los progresos en este terreno posibilitarían la obtención del genotipo tumoral, de tal forma que haría posible determinar el pronóstico basado en las características del tumor primario. Es probable que estos exámenes genéticos nos brinden mayor información y en forma más sencilla que el mapeo linfático.

Como bien lo expresa LM Ellis del MD Anderson en un Editorial del Annals of Surgical Oncology, la masiva asignación de fondos por parte del Insti-

tuto Nacional de la Salud de los EE.UU. para el desarrollo de estas investigaciones, hace conjeturar que en unos 5 años todos los tumores podrán tener un análisis molecular para determinar la expresión de genes asociados a las metástasis.

Es importante remarcar que el mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela fue imaginado, desarrollado y aplicado ampliamente por cirujanos.

Se trató de una idea concebida a partir de la observación atenta de la realidad, la búsqueda de los medios técnicos para su aplicación en distintas situaciones, el análisis de las series iniciales, el diseño de estudios prospectivos de validación, la convocatoria a otros especialistas.

Esto nos lleva a reflexionar sobre nuestro papel en el desarrollo de la medicina, ya que en cada cirujano inteligente e inquieto, hay un investigador que cuestiona e intenta mejorar la realidad.

Experiencias de este tipo nos deben animar a no desertar de nuestra misión de producción de conocimiento científico, aun con las limitaciones que el medio actualmente nos impone.

Es un deber de los Cirujanos Argentinos y de las Instituciones que nos representan, el asumir actitudes de liderazgo deponiendo intereses personales que posibilite desarrollar protocolos de investigación clínica que nos permitan tener conclusiones propias. El mapeo linfático es una tecnología nueva, sencilla, posible, que excepto por

la actual coyuntura económica de nuestro país, no ofrecería dificultades organizativas.

Es oportuno finalizar este Relato recordando las palabras del Dr. Edgardo Bernardello en el cierre de su Relato "Recientes avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de la mama":

"Operar una paciente con cáncer de mama debería entenderse como un acto de investigación clínica, y las investigaciones no se hacen con un pequeño número de pacientes. La única manera de ser útil a nivel individual es integrar grupos cooperativos. Antes pedíamos unir experiencia: ahora es necesario unir antes a los hombres para lograr experiencias a nivel nacional."

Si cuando vuelva a tratarse el tema del cáncer de mama en el Congreso Argentino de Cirugía no se analizan los resultados de grupos cooperativos argentinos planeados y supervisados por entidades rectoras, los años habrán pasado en vano."

Han pasado 18 años y estas palabras siguen teniendo vigencia pudiendo extrapolarse a toda la problemática quirúrgica. Estamos en el mismo lugar, o mucho peor, dado el paso fútil del tiempo. **No es posible cambiar el pasado, pero sí planear el futuro. Es nuestro deber que en esta área, los años no sigan pasando en vano.** El desafío queda planteado, solo nos resta comenzar a trabajar.

ÍNDICE DE LOS CONGRESOS ARGENTINOS DE CIRUGÍA

TEMAS

A

Tema	Relator	Congreso
Abdomen agudo en el anciano	Humberto Faraoni	LII-1981
Absceso subfrénico	Oscar J. Cames	XIII-1941
Acción hormonal sobre el desarrollo de la glándula mamaria y la lactancia	E.B. del Castillo	XXV-1954
Actitud del cirujano frente al enfermo crítico	Octavio A. Gil	LXXII-2001
Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología biliopancreática		
Biliar benigna	Juan J. Fontana	LX-1989
Pancreática benigna	Alejandro S. Oría	LX-1989
Biliopancreática maligna	Julio A. Diez	LX-1989
Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología del esófago	José Nallar	LX-1989
Adelantos en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico del cáncer del recto y del ano	Mario Benati	LXII-1991
Afecciones valvulares del corazón		
Tratamiento quirúrgico	F.E. Tricerri	XXV-1954
Alimentación enteral y parenteral en cirugía	José M. Basaluzzo	LIV-1983
Amputaciones	Juan A. De Paula	
	Enos P. Cornelli	XXXIII-1962
	Francisco Nocito	
	Henry H. Kessler*	
Análisis e importancia del costo beneficio en cirugía	Frutos E. Ortiz	LXI-1990
Anestesia endovenosa	José C. Delorme	XIX-1946
Anestesia peridural	Alberto Gutiérrez	X-1938
Aorta abdominal Cirugía de la	Hugo R. Mercado	XLI-1970
Aorta torácica Cirugía de la	Mario M. J. Brea	XLI-1970
Apendicitis. Complicaciones posoperatorias	Pedro Chutro	II-1930
Arteriopatías obstructivas crónicas de los miembros. Tratamiento	Horacio A. Ferrando	XXXIV-1963
Arteriopatías periféricas no oclusivas. Tratamiento	Jorge Tema	XXXIV-1963
	Eduardo C. Palma*	
	E. Stanley Crawford*	
Artropatías crónicas no tuberculosas de la cadera	Julio Diez	XII-1940
Artroplastias de cadera. Indicaciones técnica y resultados	L. Petracchi	XXIV-1953
Atención inicial del traumatizado grave	Fortunato Benain	LXI-1990
	Jorge Neira	
Avances en el tratamiento del «shock»	Julio Baldi	LIII-1982
	Miguel A. Jorge	

* Por invitación.

B

Balace hidroelectrolítico en cirugía	J. Nomaksteinsky	XXIX-1958
Bocio exoftálmico	Alfonso Ruiz Guinazú	
	J. Arce	I-1928
Bronquiectasias en el adulto	Manuel Balado	
Bronquiectasias en el niño	Lázaro Langer	XX-1949
	J.M. Pelliza	XX-1949

C

Cáncer avanzado. Tratamiento quirúrgico	Federico R. Pilheu	XL-1969
Cáncer avanzado. Radiaciones	Oriel Alva	XL-1969
Cáncer avanzado. Drogas antineoplásicas	Roberto A. Estévez	XL-1969
Cáncer de esófago	Juan Gil Mariño	XXXV-1984
Cáncer de estómago	Julio C. Sánchez Pons	
	P. Hülskamp	LXVI-1995

Cáncer de laringe	C. Sylvestre Begnis	XXVI-1955
Cáncer de laringe (Roentgenterapia)	Luis M. Pons	XXVI-1955
	José Cataldo*	
	Jaime del Sel*	
	Pablo Haickel*	
Cáncer de la mama. Estado actual del tratamiento	A. Caviglia	II-1930
	J.C. Ahumada	
Cáncer de mama	E. P. Viacava	XXV-1954
Cáncer de mama. Roentgenterapia	Félix Laborgne	XXV-1954
Cáncer de la mama. Estado actual del tratamiento	R. Varela Chilense	XXXVII-1966
Cáncer del colon sigmoideo y del recto		
Tratamiento quirúrgico	Alberto E. Laurence	XXXVI-1965
Cáncer del intestino grueso (colon derecho y colon transversal)	Oscar Copello	III-1931
Cáncer del intestino grueso con exclusión del recto	A. Ceballos	III-1931
Cáncer del pulmón. Diagnóstico precoz y resultados operatorios	Mario E. Brea	XVIII-1947
Cáncer de tiroides	Oswaldo González Aguilar	LXVIII-1997
Cáncer gástrico. Diagnóstico y tratamiento	José M. Mainetti	XXXVIII-1967
Cáncer oral	Héctor Jorge	XXXII-1961
Cáncer rectal inoperable. Tratamiento	Felipe Carranza	VIII-1936
Cirugía abdominal en el paciente crítico	Egon A. Mettler	LVIII-1987
Cirugía ambulatoria	Pedro A. Ferraina	LXII-1991
Cirugía colorrectal de urgencia	Juan C. Milanese	LVI-1985
Cirugía hepatobiliar: Cuidados pre y posoperatorios	C. Velasco Suárez	XVI-1944
Cirugía oncológica en el paciente afeoso	Juan C. Rodríguez Otero	LXXI-2000
	Gustavo A. Sylvestre Begnis	
Cirugía videoscópica	Carlos A. Pellegrini	LXV-1994
Colecistitis litiasica y alitiásica. Elección del tratamiento	R. E. Donovan	XII-1940
Colitis ulcerosa crónica. Tratamiento	A. G. Russo	XXX-1959
Colitis ulcerosa inespecífica	Norberto Quirno	XXX-1959
	Seymour J. Gray*	
Compresiones medulares no traumáticas	R. J. Babini	XIV-1942
Condiciones que debe reunir una institución donde se practique cirugía	Juan V. Gurruchaga	XLVII-1978
Coxa vara del adolescente	Domingo Muscolo	XXI-1950
D		
Diabetes en cirugía	R. Rodríguez Villegas	V-1933
Diverticulosis colosigmoidea y complicaciones. Tratamiento	A. N. Canónico	XXIII-1952
E		
Educación médica continuada y recertificación	Luis V. Gutiérrez	LVII-1986
Empiema del adulto	V. Annand Ugón	VII-1935
Empiema en el niño	M. Ruiz Moreno	VII-1935
Endoarteritis obliterante de los miembros	Pedro O. Bolo	VI-1934
Endocrinopatías quirúrgicas	J. Reforzo Membrives	XLVIII-1977
	J. Yoel	
	T.J. Oñate	
	E. P. Bagnati	
	E. M. Quesada	
Enfermedad tromboembólica venosa (cirugía)	Rubén Siano Quirós	XLII-1971
Enfermedades precancerosas del tubo digestivo	Manuel R. Baro	LV-1984
Enseñanza de la cirugía en el pregrado	Jorge L. Berra	XLIII-1972
Enseñanza de la cirugía en el graduado. Su educación continua	Oscar L. Aguilar	XLIII-1972
Enseñanza de la cirugía para graduados. Residencias	José Spátola	XLIII-1972
Enter y colopatías vasculares	Arturo Heidenreich	L-1979
Escoliosis	L. A. González	XXVIII-1957
	Ignacio Ponseti*	
Esplenopatías quirúrgicas (con exclusión de lesiones traumáticas y quistes hidatídicos)	Alejandro J. Pavlovsky	XXI-1950
	Alfredo Pavlovsky	
Estenosis mitral. Fisiopatología y clínica desde el punto de vista clínico-quirúrgico	A.C. Taquini	XXV-1954
Estenosis aórtica y mitral. Tratamiento quirúrgico	Roberto P. Glober	XXV-1954
Evolución del riesgo quirúrgico	Daniel A. Allende	L-1979
	Domingo S. Babini	
Eventración posoperatoria. Tratamiento	Vicente Gutiérrez	XII-1940

F

Fallos orgánicos múltiples por patología quirúrgica	Eduardo Burnaschny	LXIII-1992
Fisiopatología quirúrgica del aparato digestivo	Jorge A. Sivorl	LXXI-2000
	Pablo F. Argibay	
	Demetrio Cavadas	
	Guillermo Ojea Quintana	
Fistulas digestivas externas abdominales	J.B. Carpanelli	XLVI-1975
Fiebotrombosis y tromboflebitis	W. Suiffet	XX-1949
	J. Alfredo Ferreira	
Fractura de codo en el niño	Rezende Puech	V-1933
Fractura de la diáfisis femoral en el adulto. Tratamiento	E. Finochietto	IV-1932
	R. Finochietto	
Fractura de la diáfisis femoral en el niño	M. Gamboa	IV-1932
Fractura del antebrazo en el adulto	A. F. Landivar	III-1931
Fractura del antebrazo en los niños. Tratamiento	M. Ruiz Moreno	III-1931
Fractura de la pierna. Tratamiento	E. H. Lagomarsino	XV-1943
	Antonio Caio de Amaral	
	Alberto Croquevielle	
	Conrado J. Rolando	
Fractura del cuello del fémur	Lelio Zeno	VI-1934
Fracturas articulares. Tratamiento operatorio	José M. Jorge	I-1926
Fracturas de la garganta del pie y su tratamiento inmediato	E. Comejo Saravia	XI-1939
Fracturas de codo en el adulto. Tratamiento	N. Tagliavacche	V-1933
Fracturas diafisarias. Tratamiento operatorio	Artemio Zeno	I-1926
Fracturas expuestas. Tratamiento	Carlos E. Ottolenghi	XVII-1945
Futuro del cirujano general y de los servicios de cirugía	Juan J. Moirano	LXV-1994

H

Hemorragias digestivas altas graves	Conrado R. Cimino	LXVII-1996
Hemorragias digestivas altas graves	Vicente P. Gutiérrez	XLIV-1973
Hemorragia digestiva grave por hipertensión portal	César A. de la Vega	XLIV-1973
Hemorragias masivas gastroduodenales. Tratamiento	Iván Goñi Moreno	XXII-1951
Hepatectomías	Juan A. Viaggio	LIV-1983
Hernias diafragmáticas	Jorge R. Defelitto	
	J.J. Boretti	XXIX-1958
	A.J.F. Cesanelli	
Hernias hiatales	Manuel A. Casal	LI-1980
	Juan J. Naveiro	
Hernias recidivadas inguinales y crurales	Carlos I. Allende	XIII-1941
Hernias umbilicales recidivadas	H. Taubenschlag	XIII-1941
Hidatidosis Abdominal	Martín J. Odriozola	
	Ricardo L. Pettinari	LXIX-1998
Hipertensión arterial. Fundamentos fisiopatológicos	E. Braun Menéndez	XIX-1948
Hipertensión arterial. Tratamiento quirúrgico	Anibal Introzzi	XIX-1948
Hipertiroidismo. Tratamiento y resultados	José A. Casero	XV-1943
	José Gutiérrez	
	Sebastián Hermelo	
	Alberto Covarrubias	
	Carlos Piquérez	
Hipertiroidismo. Tratamiento	H. Perinetti	XXXIX-1968
Hipertiroidismo. Tratamiento por radioyodo	Manuel Giner	XXXIX-1968
Hombro paralítico (excluidas parálisis obstétricas)	A. Didier	XXIX-1958
	O. Malvarez	

I

Ileus posoperatorio	D. del Valle	V-1933
Implicancias médico-legales de la práctica quirúrgica	Enrique M. López Avellaneda	LXXIII-2002
Incumbencias de la Asociación Argentina de Cirugía en la Práctica Quirúrgica		
	Héctor D. Santángelo	
	Daniel L. Debonis	
	Emilio J. Pollastri	
	Jorge A. Rodríguez Martín	LXX-1999
Infecciones de la mano. Tratamiento	Alberto Beraldi	IV-1932
	Bartolomé Calcagno	
Injurias quirúrgicas de la vía biliar	Eduardo Cassone	LXX-1999
	Pablo Sonzini Astudillo	

<i>Invaginación intestinal en el niño. Diagnóstico y tratamiento</i>	Alberto Lagos García	XVIII-1947
<i>Infección quirúrgica</i>	Wolfgang Lange	XXXII-1961
	Marcelo J. Frigerio	
	Estéban M. Páez	
	Ignacio Piroski	
L		
<i>Lesiones accidentales operatorias de las vías biliares y de los elementos del pedículo hepático</i>	Alfredo Negri	XXI-1950
<i>Lesiones quirúrgicas de las vías biliares</i>	Arturo E. Wilks	XLIX-1978
	Ricardo A. Berni	
<i>Litiasis biliar: Complicaciones biliares posoperatorias alejadas</i>	A. Althabe	IV-1932
<i>Litiasis biliar: Complicaciones posoperatorias en las operaciones sobre las vías biliares</i>	E. Romagosa	IV-1932
<i>Litiasis de la vía biliar principal</i>	J. M. Allende	
	Santiago G. Perera	LII-1981
	Fernando Magnanini	
	Rodolfo Mazzariello	
<i>Litiasis del colédoco. Tratamiento</i>	E. Blanco Acevedo	XI-1939
	P.L. Mirizzi	
<i>Litiasis reno-ureteral</i>	B. Maraini	VIII-1936
<i>Lumbociáticas rebeldes</i>	G. H. Dickman	XX-1949
<i>Luxación congénita de la cadera. 1ª infancia</i>	Agustín A. Salvati	XIX-1948
<i>Luxación congénita de la cadera. 2ª infancia adolescencia y adultos</i>	José A. Rivarola	XIX-1948
	José A. Piqué*	
M		
<i>Mal de Pott en el niño. Estado actual del tratamiento quirúrgico</i>	A. Rodríguez España	II-1930
<i>Mal de Pott en el adulto. Estado actual del tratamiento quirúrgico</i>	R.E. Pasman	II-1930
<i>Mama. Recientes avances en el diagnóstico y tratamiento de cáncer de la</i>	Edgardo T. L. Bernardello	LV-1984
<i>Mano. Cirugía reparadora de las secuelas de algunas lesiones de tendones y nervios</i>	Eduardo Zancoli	XLI-1970
<i>Megasotago. Tratamiento quirúrgico</i>	R.C. Ferrari	XXIII-1952
	P. de Mattos Barretto	
<i>Mioma uterino. Tratamiento</i>	A. J. Bengolea	III-1931
<i>Mioma uterino. Complicaciones</i>	S. Marino	III-1931
<i>Megacolon en el adulto</i>	E. J. Chambouleyron	XXXVII-1966
<i>Megacolon en el niño</i>	Horacio Aja Espil	XXXVII-1966
O		
<i>Oclusión intestinal aguda. Tratamiento</i>	Domingo Prat	V-1933
<i>Osteomielitis aguda y crónica en el niño. Tratamiento</i>	Gillermo Allende	VII-1935
<i>Osteomielitis aguda y crónica en el adulto. Tratamiento</i>	P. Jáuregui	VII-1935
<i>Obstrucción intestinal aguda</i>	Julio V. Uriburu	XXXI-1960
<i>Obstrucción intestinal en el niño</i>	José E. Rivarola*	XXXI-1960
<i>Organización y funcionamiento de un Departamento de Cirugía</i>	Eduardo R. Trigo	XLV-1974
P		
<i>Pancreatitis aguda. Etiopatogenia y fisiopatología</i>	C.A. Sosa Gallardo	XLVI-1975
<i>Pancreatitis aguda. Consideraciones clínicas y terapéuticas</i>	O. F. Longo	XLVI-1975
<i>Pancreatitis aguda. Etiología. Patogenia</i>	W. Tejerina Fotheringham	XIV-1942
<i>Pancreatitis aguda. Diagnóstico y tratamiento</i>	A. J. Pavlovsky	XIV-1942
<i>Pancreatitis crónica</i>	Clemente J. Morel	XXXIII-1962
	L. Leger*	
	G. L. Nardi*	
<i>Parálisis infantil. Secuelas en miembros inferiores</i>	Rodolfo A. Rivarola	I-1928
<i>Parálisis obstétrica</i>	O. Malvárez	XXIX-1958
<i>Patología anorrectal quirúrgica no maligna en el adulto</i>	Roberto A. Gárriz	XL-1969
<i>Patología anorrectal quirúrgica no maligna en el niño</i>	Sebastián A. Rosasco Palau	XL-1969
<i>Pentonitis</i>	Narciso Hernández	XLVIII-1977

Pentonitis.....	Luis Gramática.....	LIX-1988
Pie plano (en el niño).....	Víctor Ruiz Moreno.....	XXVI-1955
Pie plano (en el adulto).....	José Manuel del Sol.....	XXVI-1955
Pie varo equino congénito. Tratamiento.....	M. R. Liambias.....	XXVII-1956
Precáncer del recto y tratamiento quirúrgico del cáncer de recto.....	G. Zorraquín.....	VIII-1936
Prolapso genital en la mujer. Tratamiento.....	E. Nicholson.....	XVI-1944
Procedimientos invasivos no quirúrgicos en patología abdominal aguda.....	Juan E. Álvarez Rodríguez.....	LXVI-1995

Q

Quemaduras. Secuelas.....	Lelio Zeno.....	XVII-1945
Quemaduras. Tratamiento.....	José M. Delrío.....	XVII-1945
Quimioterapia en cirugía.....	A. A. Covaro.....	XV-1943
Quiste hidatídico del hígado y sus complicaciones. Tratamiento.....	J.C. Casiraghi.....	XXX-1959
Quistes hidatídicos del pulmón. Tratamiento.....	J.E. Cendan Alfonso* O. Ivanisovich.....	X-1938

R

Raquiánestesia.....	A. V. Sacco.....	X-1938
Reintervenciones de urgencia en cirugía abdominal	L. Vargas Salcedo.....	
Complicaciones mecánicas.....	Francisco Loyúdice.....	XXXV-1964
Complicaciones inflamatorias.....	Jorge Sánchez Zinny.....	XXXV-1964
Complicaciones hemorrágicas.....	Juan A. Sugasti.....	XXXV-1964
Resecciones oncológicas. Magnitud de las		
Introducción.....	Manuel Riveros.....	XLV-1974
Cabeza y cuello.....	Víctor E. Argonz.....	XLV-1974
Tórax.....	Eduardo Schieppatti.....	XLV-1974
Tubo digestivo abdominal.....	Jorge A. Ferreira.....	XLV-1974
Ginecología.....	Leoncio A. Arrighi.....	XLV-1974
Mama.....	Enrique N. Centeno.....	XLV-1974
Sarcomas de las partes blandas del tronco y extremidades en el adulto.....		
Responsabilidad ética y jurídica del cirujano.....	José J. Terz y H. Pablo Curutchet.....	XLV-1974
Responsabilidad ética y jurídica de las instituciones.....	Florentino A. Sanguinetti Alfredo Martínez Marull.....	LIX-1988 LIX-1988

S

Secuelas de fracturas de la epifisis femoral superior. Tratamiento.....	José A. Piqué.....	XXXII-1961
Secuelas de la cirugía gastroduodenal.....	Jorge H. Deschamps.....	LIII-1962
Seguridad en el quirófano.....	Aldo O. F. de Paula.....	
Sepsis y cirugía.....	Juan C. Calasso.....	LXIII-1992
	Enrique J. Libonatti.....	XLIX-1978
	Enrique M. Beveraggi.....	
	Roberto Padrón.....	
Seudoartrosis. Tratamiento.....	Oscar R. Marótti.....	XVIII-1947
«Shock» quirúrgico.....	Jorge Manrique.....	XXXIII-1962
	Enrique Acevedo Davenport* Roberto Padrón.....	
SIDA y cirugía.....	Dardo M. Chiesa.....	LXIV-1993
Síndrome cervicobraquial.....	G.F. Cottini.....	XXVIII-1957
	J. C. Christensen.....	
Síndrome poscolecistectomía.....	Miguel A. Figueroa.....	XXXVI-1985
Suficiencia hepática en la cirugía de las vías biliares e hígado.....	O.F. Mazzini.....	IX-1937
Sulfamidoterapia. Conceptos biológicos.....	Carlos A. Correas.....	IX-1937
Supuraciones no tuberculosas del pulmón.....	H. García Lagos.....	VI-1934
Supuraciones pulmonares no tuberculosas. Tratamiento quirúrgico.....	A. Ceballos.....	VI-1934

* Por invitación.

T

Terapia intensiva. Organización y funcionamiento	Gerardo A. Lorenzino	XLIV-1973
Tórax agudo quirúrgico no traumático	Carlos E. Rubianes	
Tórax agudo quirúrgico no traumático. Fisiopatología	Oscar A. Vaccarezza	XXXVIII-1967
Tórax agudo traumático	Aguiles J. Roncoroni	XXXVIII-1967
	Miguel A. Gómez	LIII-1982
	Edgardo E. Rhodius	
Tratamiento multidisciplinario del dolor.		
Indicaciones y resultados	Oreste L. Ceraso	LVIII-1987
Tratamiento de las metástasis hepáticas	Eduardo de Sanluis	XLIV-1993
Tratamiento quirúrgico de las complicaciones de la pancreatitis aguda	Luis A. Chiappeta Porras	LXXII-2001
Tratamiento quirúrgico de las esotagopatías benignas	Juan C. Olaciregui	XLIII-1972
Tratamiento quirúrgico paliativo del cáncer de tubo digestivo abdominal	Oswaldo H. Mammoni	LVII-1986
Tratamientos craneanos y sus secuelas. Tratamiento	M. Balado	VII-1935
	J. Arce	
	Oswaldo Loudet	
Traumatismos del abdomen	Antonio Couceiro	XLVII-1976
Traumatismos de abdomen y pelvis	Ernesto Katz	
Traumatismos de abdomen y pelvis	Francisco Florez Nicolini	LXVII-1996
	Eduardo A. Casaretto	
Traumatismos de la mano. Tratamiento	J.E. Valls	XXIII-1952
Traumatismos de las manos y de los dedos.		
Secuelas	I. Gebauer W.	XXIII-1952
	Guy Pulvertaft*	
Traumatismos de meniscos ligamentos cruzados y laterales de la rodilla	José Valls	XIII-1941
Traumatismo en la columna vertebral	Marcelo Fitte	IX-1937
Traumatismo en la columna vertebral.		
Lesiones medulocerebrales	A. F. Camañer	IX-1937
Traumatismos del carpo. Tratamiento	J. A. Sgross	XVI-1944
Traumatismos del hombro. Secuelas	Rodolfo Ferré	XXII-1951
	Jorge Briones	
	Ricardo Caritat	
	Enrique Castaño	XVII-1945
	A. Trabucco	
Traumatismos del niño		
Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera	Héctor Dal Lago	XXXI-1960
Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera.		
Lesiones torácicas y abdominales	Raúl Velasco	XXXI-1960
Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Quemaduras	Fortunato Benain	XXXI-1960
Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Sistema nervioso	Salvador Viale	XXXI-1960
Traumatismos torácicos	O. Vaccarezza	XIV-1942
Tuberculosis genital. Fisiopatología	J. L. Molinari*	VIII-1936
Tuberculosis genital en la mujer. Tratamiento	B. Galindez	VIII-1936
Tuberculosis genital en el hombre. Tratamiento	L.A. Surrao	VIII-1936
Tuberculosis osteoarticular en el niño	Guillermo Allende	XXV-1954
Tuberculosis osteoarticular en el adulto	I. Castillo Odena	XXV-1954
Tuberculosis pulmonar. Tratamiento quirúrgico	A. N. Bracco	XXVII-1956
	A. A. Santas	
	K. Herrero Ducloux	XXVII-1956
	S. Gorostague	XXVIII-1957
Tumores de parótida	Andrés Bianchi	XXVIII-1957
Tumores del intestino delgado y del mesenterio	Jorge Lavisce	XXVIII-1957
Tumores del intestino delgado y del mesenterio.	José L. Martínez	XXXI-1960
Anatomía patológica	Luis D. Podestá	
Tumores del intestino delgado y del mesenterio.		
Radiología	J. Moroni	XXXIX-1968
Tumores del mediastino	Enrique A. Sivori	XVI-1985
	F. Schajowicz	XXX-1959
Tumores del páncreas	F. Oleaga Alarcón	XXX-1959
Tumores endocrinos del aparato digestivo	A. Lemos Ibáñez	XXX-1959
Tumores malignos de los huesos. Anatomía patológica	F.J. Manfredi	XXIV-1953
Tumores malignos de los huesos. Cirugía	Warren H. Cole*	
Tumores malignos de los huesos. Radioterapia		
Tumores malignos de tiroides		

<i>Tumores malignos primitivos de los huesos.</i>		
<i>Clasificación y diagnóstico anatomopatológico</i>	Brachetto Brian	X-1938
<i>Tumores malignos primitivos de los huesos.</i>		
<i>Diagnóstico</i>	Oscar Copello	X-1938
<i>Tumores malignos primitivos de los huesos.</i>		
<i>Diagnóstico radiológico</i>	José Guardado	X-1938
<i>Tumores retroperitoneales</i>	Carlos A. Apestegui	LXIX-1998
<i>Tumores retroperitoneales con exclusión de los renales</i>	J. Michans	XXIV-1953

* Por invitación.

U

<i>Úlcera de duodeno. Tratamiento</i>	Benedicto Montenegro	IX-1937
<i>Úlcera gástrica. Tratamiento</i>	Oscar Gómez	
<i>Úlcera gástrica. Estado actual del tratamiento quirúrgico</i>	Roberto Solé	II-1930
<i>Úlcera gastroduodenal. Estado actual del tratamiento médico</i>	Adolfo M. Rey	XXXIV-1963
	M. M. Ramos Mejía	XXXIV-1963
	Eliseo Otaiza Molina *	
<i>Úlcera péptica posoperatoria</i>	F. E. Christmann	XXII-1951
	Emico Branco Ribeiro	
	Manuel Martínez M.	
	N. Foster Montgomery	
	Juan Carlos de Chiara	

V

<i>Vagotomía en el tratamiento de la úlcera duodenal</i>	Horacio Achával Ayerza	XLII-1971
<i>Valor del mapeo linfático en la cirugía oncológica</i>	Jorge E. Falco	LXXIII-2002
	Norberto A. Mezzadri	
	Manuel A. Montesinos	
<i>Várices del miembro inferior. Tratamiento</i>	Eduardo L. Vila	XI-1939
<i>Várices de los miembros inferiores. Complejo cutáneo</i>	J. J. Puente	XI-1939
<i>Vías de abordaje al abdomen superior</i>	Diego E. Zavaleta	XXVI-1955
<i>Vislaparoscopia en el abdomen agudo</i>	Jorge A. Ortiz	LXVIII-1997

* Por invitación

RELATORES

A

Acevedo Davenport* E.- Shock quirúrgico	XXXIII-1962
Achával Ayerza H.- Vagotomía en el tratamiento de la úlcera duodenal	XLII-1971
Aguilar O.L.- Enseñanza de la cirugía en el graduado. Su educación continua	XLVII-1972
Ahumada J.C.- Cáncer de mama	II-1930
Aja Espil H.- Megacolon del niño	XXVII-1966
Alva Oriol.- Cáncer avanzado. Radiaciones	XL-1989
Alvarez Rodríguez Juan E.- Procedimientos invasivos no quirúrgicos en patología abdominal aguda	LXVI-1995
Althabe A.- Litiasis biliar. Complicaciones posoperatorias alejadas	IV-1932
Allende C.I.- Hernias recidivadas inguinales y crurales	XIII-1941
Allende D.A.- Evaluación del riesgo quirúrgico. Parte general	L-1979
Allende G.- Osteomielitis agudas y crónicas	VII-1935
Allende G.- Tuberculosis osteoarticular en el niño	XXV-1954
Allende J.M.- Litiasis biliar. Complicaciones posoperatorias	IV-1932
Apóstegui C.A.- Tumores Retroperitoneales	LXIX-1999
Armand A.C. de- Fractura de la pierna. Tratamiento	XV-1943
Arce J.- Bocio exoftálmico	I-1928
Arce J.- Traumatismos craneales y sus secuelas. Tratamiento	VII-1935
Argibay P.F.- Fisiopatología quirúrgica del aparato digestivo	LXXI-2000
Argonz V.E.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Cabeza y cuello	XLV-1974
Armand Upon V.- Emplema del adulto	VII-1935
Arrighi L.A.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Ginecología	XLV-1974

* Por invitación

B

Babini D.S.- Evaluación del riesgo quirúrgico. Cirugía Torácica	L-1979
Babini R.J.- Compresiones medulares no traumáticas	XIV-1942
Bagnoli E.P.- Endocrinopatías Quirúrgicas	XLVIII-1977
Balado M.- Bocio exoftálmico. Cáncer de esófago	I-1928
Balado M.- Traumatismos craneales y sus secuelas. Tratamiento	VII-1935
Baldi J.- Avances en el tratamiento del Shock	LIII-1982
Baraldi A.- Infecciones de la mano	IV-1932
Baro M.R.- Enfermedades precancerosas del tubo digestivo	LV-1984
Basaluzzo J.M.- Alimentación enteral y parenteral en cirugía	LV-1983
Benaim F.- Atención inicial del traumatizado grave	LXI-1990
Benaim F.- Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Quemaduras	XXXI-1960
Benati M.- Adelantos en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico del cáncer del recto y ano	LXII-1991
Bengolea A.J.- Mioma uterino	III-1931
Bermúdez O.- Hemorragias masivas gastroduodenales. Tratamiento	XXII-1951
Bernardello E.T.L.- Recientes avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de la mama	LV-1984
Berra J.L.- Enseñanza de la cirugía en el pregrado	XLIII-1972
Berrí R.A.- Lesiones quirúrgicas de las vías biliares	XLIX-1978
Beveraggi M.- Sepsis y cirugía - Aspectos clínicos	XLII-1978
Bianchi A.- Tumores del intestino delgado y del mesenterio. Anatomía patológica	XXVIII-1957
Bianco Acevedo E.- Litiasis del cólecisto	XI-1939
Bolo P.O.- Endoarteritis obliterante de los miembros	VI-1934
Boretti J.J.- Hernias diafrágicas	XXIX-1958
Bracco A.M.- Tratamiento quirúrgico de la tuberculosis pulmonar	XXVII-1956
Brachetto Brian D.- Tumores malignos primitivos de los huesos. Clasificación y diagnóstico anatomopatológico	X-1938
Branco Ribello Enrico.- Úlcera péptica posoperatoria	XXII-1951
Braun Menéndez E.- Hipertensión arterial. Fundamentos fisiopatológicos	XIX-1948
Brea Mario M.- Cáncer de pulmón. Diagnóstico precoz y resultados operatorios	XVII-1947
Brea Mario M.- Aorta torácica cirugía de la	XLI-1970
Briones J.- Traumatismos del hombro. Secuelas	XXII-1951
Bumaschny E.- Fallos orgánicos múltiples por patología quirúrgica	LXIII-1992

C

Caeiro J.A.- Hipertiroidismo	XV-1943
Cafasso J.C.- Seguridad en el quirófano	LXIII-1992
Calcagno B.- Infecciones de la mano	IV-1932
Camañer A.- Traumatismos de columna vertebral. Lesiones medulocencefálicas	IX-1937

Carnes O.- Absceso subfrénico	XIII-1941
Candiano A.N.- Diverticulosis colosigmoidea y complicaciones. Tratamiento	XXIII-1952
Canit R.- Traumatismo del hombro. Secuelas	XXII-1951
Carpanelli J.B.- Fístulas digestivas externas abdominales	XLVI-1975
Carranza F.- Cáncer del recto inoperable	VIII-1936
Casal M.A.- Hernias hiatales	LI-1980
Casaretto E.A.- Traumatismos de Abdomen y Pelvis	LXVII-1996
Casiraghi J.C.- Quiste hidatídico y sus complicaciones. Tratamiento	XXX-1959
Cassone E.- Injurias quirúrgicas de la vía biliar	LXX-1999
Castano E.- Traumatismos del riñón	XVII-1945
Castillo Odena I.- Tuberculosis osteoarticular en el adulto	XXV-1954
Cavadas D.- Fisiopatología quirúrgica del aparato digestivo	LXXI-2000
Cataldo J. A.- Cáncer de laringe (Roentgenterapia)	XXVI-1955
Caviglia A.- Cáncer de mama	II-1930
Ceballos A.- Cáncer de intestino grueso (recto excluido)	III-1931
Ceballos A.- Supuraciones pulmonares no tuberculosas	VI-1934
Centeno E.N.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Mama	XLV-1974
Cendan Alfonso J.E.- Quiste Hidatídico del Hígado y sus complicaciones. Tratamiento	XXX-1959
Ceraso O.L.- Tratamiento multidisciplinario del dolor. Indicaciones y resultados	LVIII-1987
Cesaneli A.J.- Hernias diafragmáticas	XXIX-1958
Cimino C.- Hemorragias digestivas altas graves	LXVII-1996
Comoli E.P.- Amputaciones	XXXIII-1962
Copello O.- Cáncer de colon derecho y transversal	III-1931
Copello O.- Tumores malignos primitivos de los huesos. Diagnóstico clínico	X-1938
Cornejo Saravia E.- Fracturas de la garganta del pie	XI-1939
Correas C.A.- Sulfamidoterapia. Concepto biológico	XXVIII-1957
Cottini G.F.- Síndrome cervicobraquial	XV-1937
Couceiro A.- Traumatismos del abdomen	XLVII-1976
Covaro A. A.- Quimioterapia en cirugía	XV-1943
Covarrubias A.- Hipertiroidismo. Tratamiento	XV-1943
Croquevielle A.- Fractura de la pierna	XV-1943
Cunulchet H.P.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Sarcomas de las partes blandas del tronco y extremidades en el adulto	XLV-1974

* Por invitación

CH

Chambouleyron E.J.- Megacolon en el adulto	XXXVII-1986
Chiappetta Porras L.A.- Tratamiento quirúrgico de las complicaciones de la pancreatitis aguda	LXXII-2001
Chiara Juan C. de - Úlcera péptica posoperatoria	XII-1951
Chiesa D. M.- Sida y cirugía	LXIV-1993
Christensen J.C.- Síndrome cervicobraquial	XXVIII-1957
Christmann F.E.- Úlcera péptica posoperatoria. Tratamiento	XXII-1951
Chutro P.- Apendicitis. Complicaciones posoperatorias	II-1930

D

Del Lago H.- Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera	XXXI-1950
Debonis D.L.- Incumbencias de la Asociación Argentina de Cirugía en la Práctica Quirúrgica	LXX-1999
De la Vega C.A.- Hemorragia digestiva grave por hipertensión portal	XLIV-1973
Defelitto J.R.- Hepatectomías	LIV-1983
Del Castillo E.B.- Acción hormonal sobre el desarrollo de la glándula mamaria y la lactancia	XXV-1954
Delorme J.C.- Anestesia endovenosa	XIX-1948
Delio J.M.- Quemaduras. Tratamiento	XVII-1945
Del Sel J.- Cáncer de laringe (Roentgenterapia)	XXVI-1955
Del Sel J. M.- Pie plano en el adulto	XXVI-1955
Del Valle D.- Íleus posoperatorio	V-1933
De Paula A.O.F.- Secuelas de la cirugía gastroduodenal	LIII-1982
De Paula J.A.- Alimentación enteral y parenteral en cirugía	LIV-1983
De Santibañes E.- Tratamiento de las metástasis hepáticas	LXIV-1993
Deschamps J.H.- Secuelas de la cirugía gastroduodenal	LIII-1982
Dickman G.H.- Lumbociáticas rebeldes	XX-1949
Didier A.- Hombro paralítico (excluidas parálisis obstétricas)	XXIX-1958
Díez J.- Artropatías crónicas no tuberculosas de la cadera	XII-1940
Díez J.A.- Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología biliaropancreática maligna	LX-1999
Donovan R.- Colecistitis: litiasica y alitiasica	XII-1940

E

Estévez R.A.- Cáncer avanzado. Drogas antineoplásicas	XL-1969
---	---------

F

Falco J.E.- Valor del mapeo linfático en la cirugía oncológica	LXXIII-2002
Faraoni H.- Abdomen agudo en el anciano	LII-1981
Ferraina P.A.- Cirugía ambulatoria	LXII-1991
Ferrando H.A.- Arteriopatías obstructivas crónicas de los miembros. Tratamiento	XXXIV-1993
Ferrari, R.C.- Megaesófago. Tratamiento quirúrgico	XXIII-1952
Ferré R.L.- Traumatismo del hombro. Secuelas	XXII-1951
Ferreira J.A.- Fiebotrombosis y tromboflebitis	XX-1949
Ferreira J.A.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Tubo digestivo abdominal	XLV-1974
Figueroa M.A.- Síndrome poscolecistectomía	XXXIV-1995
Finocchioletto E.- Fractura de diáfisis femoral (adultos)	IV-1932
Finocchioletto R.- Fractura de diáfisis femoral (adultos)	IV-1932
Fitte M.- Traumatismos de columna vertebral	IX-1937
Florez Nicolini F.- Traumatismos de Abdomen y Pelvis	LXVII-1996
Fontana J.J.- Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología biopancrática. Biliar benigna	LX-1989
Foster Montgomery W.- Úlcera péptica posoperatoria	XXII-1952
Frigiero M.J.- Infección quirúrgica	XXXII-1961

G

Galíndez B.- Tuberculosis genital de la mujer	VIII-1936
Gamboa M.- Fractura de diáfisis femoral en el niño	IV-1932
García Lagos H.- Supuraciones no tuberculosas del pulmón	VI-1934
Garriz R.A.- Patología anorrectal quirúrgica no maligna en el adulto	XL-1969
Gebauer W.T.- Traumatismos de la mano y de los dedos. Secuelas	XXIII-1952
Gil O.A.- Actitud del cirujano frente al enfermo crítico	LXXII-2001
Gil Manfio J.- Cáncer de esófago	XXXV-1984
Giner M.- Hipertiroidismo. Tratamiento por radiyodo	XXXIX-1968
Gómez M.A.- Tórax agudo traumático	LIII-1982
Gómez O.- Úlcera de duodeno. Tratamiento	IX-1937
González L.A.- Escoliosis	XXVIII-1957
González Aguilar O.- Cáncer de Tiroides	LXVIII-1997
Goli Moreno I.- Hemorragias masivas gastroduodenales. Tratamiento	XXII-1951
Gorostague S.- Tumores del Intestino delgado y mesenterio	XXVIII-1957
Gramática L.- Peritonitis	LIX-1988
Gray Seymour J.* - Colitis ulcerosa	XXX-1959
Guardado J.- Tumores malignos primitivos de los huesos. Radioterapia	X-1938
Gurruchaga J.V.- Condiciones que debe reunir una institución donde se practica cirugía	XLVII-1976
Gutiérrez A.- Anestesia peridural	X-1938
Gutiérrez J.- Hipertiroidismo. Radioterapia	XV-1943
Gutiérrez L.V.- Educación médica continuada y recertificación	LVII-1986
Gutiérrez V.- Evisceración posoperatoria. Tratamiento	XII-1940
Gutiérrez V.P.- Hemorragias digestivas altas graves	XLIV-1973

H

Haickel P.* - Cáncer de laringe (Roentgenterapia)	XXVI-1955
Haldenreich A.- Entero y colopatías vasculares	L-1979
Hermeto S.- Hipertiroidismo. Tratamiento	XV-1943
Hernández N.- Peritonitis	XLVIII-1977
Herrero Ducloux K.- Tumores de parótida	XXVII-1956
Hülkamp P.- Cáncer de estómago	LXVI-1995

* Por invitación

I

Introzzi A.S.- Hipertensión arterial. Tratamiento quirúrgico	XIX-1948
Ivanisovich O.- Quistes hidatídicos de pulmón. Tratamiento	X-1938

J

Jáuregui R.- Osteomielitis aguda y crónica en el adulto. Tratamiento	VII-1935
Jorge H.- Cáncer oral	XXXII-1961
Jorge J.M.- Fracturas articulares. Tratamiento operatorio	I-1928

Jorge M.A. - Avances en el tratamiento del «shock»	LIII-1982
--	-----------

K

Katz E. - Traumatismos del abdomen	XLVII-1976
Kessler Henry H. - Amputaciones	XXXIII-1962

L

Lagomarsino E.H. - Fractura de la pierna	XV-1943
Lagos García A. - Invaginación intestinal en el niño. Diagnóstico y tratamiento	XVIII-1947
Landívar A. - Fractura del antebrazo en el adulto	III-1931
Lange W.G. - Infección quirúrgica	XXXII-1961
Langer L. - Bronquectasias en el adulto	XX-1949
Laurence A.E. - Cáncer de colon sigmoideo y del recto. Tratamiento quirúrgico	XXXVI-1965
Lavisse J. - Tumores del intestino delgado y del mesenterio. Radiología	XVIII-1957
Laborgne F. - Cáncer de mama. Roentgenterapia	XXV-1954
Leger L. - Pancreatitis Crónica	XXXIII-1962
Lemos Ibañez A. - Tumores malignos de los huesos. Radioterapia	XXX-1959
Libonatti E.J. - Sepsis y cirugía. Bacteriología y parte general	XLIX-1978
Longo O.F. - Pancreatitis aguda	XLVI-1975
López Avelaneda E.M. - Implicancias médico-legales de la práctica quirúrgica	LXXIII-2002
Lorenzini C.A. - Terapia intensiva. Organización y funcionamiento	XLIV-1973
Loudet O. - Traumatismos craneales secuelas psíquicas y problemas médico-legales	VII-1935
Loydúdice F. - Reintervenciones de urgencias en cirugía abdominal. Complicaciones mecánicas	XXXV-1964

LL

Liambias M.R. - Pie varo equino congénito	XXVII-1956
---	------------

M

Magnanini F. - Litiasis de la vía biliar principal	LII-1981
Mainetti J.M. - Cáncer gástrico. Diagnóstico y tratamiento	XXXVIII-1967
Malvárez O. - Parálisis obstétrica	XXIX-1958
Mammoni O.H. - Tratamiento quirúrgico paliativo del cáncer del tubo digestivo	LVII-1986
Manfredi F.J. - Tumores malignos de tiroideas	XXIV-1953
Manrique J. - «Shock» quirúrgico	XXXIII-1962
Maraini B. - Litiasis reno-ureteral	VIII-1936
Marino S. - Mioma uterino. Complicaciones	III-1931
Mardtoli D.R. - Seudoartrosis. Tratamiento	XVIII-1947
Martínez J.L. - Tumores del mediastino	XXI-1960
Martínez Marull A. - Responsabilidad ética y jurídica del cirujano y de las instituciones	LIX-1988
Martínez M.M. - Úlcera péptica posoperatoria	XXII-1951
Maturana S. - Hemorragias masivas gastroduodenales. Tratamiento	XXII-1951
Mattos Barreto P. de - Megaeosófago. Tratamiento	XXII-1952
Mazzariello R. - Litiasis de la vía biliar principal	LII-1981
Mazzini O. - Suficiencia hepática en la cirugía del hígado y vías biliares	IX-1937
Mercado H.R. - Aorta abdominal cirugía de la	XLII-1970
Mettler E. - Cirugía abdominal en el paciente crítico	LVIII-1987
Mezzadri N.A. - Valor del mapeo linfático en la cirugía oncológica	LXXIII-2002
Michans J. - Tumores retroperitoneales, con exclusión de los renales	XXIV-1953
Milanesi J.C. - Cirugía colorrectal de urgencia	LVI-1985
Mirizzi P.L. - Litiasis del colédoco. Tratamiento	XI-1939
Moirano J.J. - Futuro del cirujano general y de los servicios de cirugía	LXV-1994
Molinari J.L. - Tuberculosis genital. Fisioterapia	VIII-1936
Montenegro B. - Úlcera de duodeno. Tratamiento	IX-1937
Montesinos M.R. - Valor del mapeo linfático en la cirugía oncológica	LXXIII-2002
Morel C. - Pancreatitis crónica	XXXIII-1962
Moreni J. - Tumores del páncreas	XXXIX-1968
Músculo D. - Cova-vara del adolescente	XXI-1950

N

Nardi G.L. - Pancreatitis crónica	XXXIII-1962
Nallar J. - Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología del esófago	LX-1989
Naveiro J.J. - Hernias hiales	LI-1980

Negri A.- Lesiones accidentales operatorias de las vías biliares y de los elementos del pedículo hepático	XXI-1950
Neira J.- Atención inicial del traumatizado grave	LXI-1990
Nicholson E.- Prolapso genital de la mujer	XVI-1944
Nocito F.J.- Amputaciones	XXXIII-1962
Nomakstinsky J.- Balance hidroelectrolítico en cirugía	XXIX-1958

* Por invitación

O

Odriozola M.J.- Hidatidosis Abdominal	LXIX-1998
Ojeda Quintana G.M.- Fisiopatología quirúrgica del aparato digestivo	LVVI-2000
Olaciregui J.C.- Tratamiento quirúrgico de las esolagopatías benignas	XLIII-1972
Oleaga Alarcón F.- Tumores malignos de los huesos	XXX-1959
Onate T.J.- Endocrinopatías quirúrgicas	XLVIII-1977
Oria A.S.- Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología biliopancreática. Pancreática benigna	LX-1989
Ortiz F.E.- Análisis e importancia del costo beneficio en cirugía	LXI-1990
Ortiz J.A.- Videolaparoscopia en el abdomen agudo	LXVIII-1997
Olazá Molina E.* - Úlcera gastroduodenal. Estado actual del tratamiento	XXXIV-1963
Ottolenghi C.E.- Fracturas expuestas. Tratamiento	XVII-1945

P

Padrón R.A.- Sepsis y cirugía. Características en un área de cuidados intensivos	XLIX-1978
Páez E.M.- Infección quirúrgica	XXXII-1961
Palma E.C.*- Arteriopatías periféricas. Tratamiento	XXXIV-1963
Pasman R.E.- Mal de Pott. Tratamiento quirúrgico	II-1930
Pavlovsky A.- Esplenopatías quirúrgicas con exclusión de lesiones traumáticas y quistes hidatídicos	XXI-1950
Pavlovsky A.J.- Esplenopatías quirúrgicas con exclusión de lesiones traumáticas y quistes hidatídicos	XXI-1950
Pellegrini C.A.- Cirugía videoscópica	LXV-1994
Pelliza J.M.- Bronquiectasias en el niño	XX-1949
Perera S.G.- Litiasis de la vía biliar principal	LII-1981
Perinetti H.- Hipertiroidismo. Tratamiento	XXXIX-1968
Pettinari R.L.- Hidatidosis Abdominal	XLIX-1998
Petracchi L.- Artroplastias de cadera. Indicaciones técnicas y resultados	XXIV-1953
Pilheu F.R.- Cáncer avanzado. Tratamiento quirúrgico	XL-1969
Piqué J.A.*- Luxación congénita de la cadera	XIX-1948
Piqué J.A.- Secuelas de fracturas de la epifisis femoral superior. Tratamiento	XXXII-1961
Piquerez C.- Hipertiroidismo. Tratamiento	XV-1943
Pirosky Y.- Infección quirúrgica	XXVI-1955
Podestà D.- Tumores del mediastino	XXXI-1960
Pollastri E.J.- Incumbencias de la Asociación Argentina de Cirugía en la Práctica Quirúrgica	LXX-1999
Pons L.M.- Cáncer de laringe (Roentgenterapia)	XXVI-1955
Ponselli J.*- Escoliosis	XXVIII-1957
Prat D.- Oclusión intestinal aguda. Tratamiento	V-1933
Puente J.J.- Várices de los miembros inferiores. Complejo cutáneo	XI-1939
Pulvertaft G.*- Traumatismos de las manos y de los dedos. Secuelas	XXIII-1952

*Por invitación

Q

Quesada E.M.- Endocrinopatías quirúrgicas	XLVIII-1977
Quirno N.*- Colitis ulcerosa inespecífica. Tratamiento	XXX-1959

*Por invitación

R

Ramos Mejía M.M.- Úlcera gastroduodenal. Estado actual del tratamiento médico	XXXIV-1963
Reforzo Membreses J.- Endocrinopatías quirúrgicas	XLVIII-1977
Rey A.M.- Úlcera gastroduodenal. Estado actual del tratamiento quirúrgico	XXXIV-1963
Rezende Puech- Fractura del codo en el niño	V-1933
Rhodius E.E.- Tórax agudo traumático	LIII-1982
Riverola J.A.- Luxación congénita de la cadera 2ª infancia adolescencia y adultos	XIX-1948

Rivarola J.E.- Obstrucción intestinal aguda en el niño.....	XXXI-1960
Rivarola R.A.- Parálisis infantil. Secuelas en miembros inferiores.....	I-1928
Riveros M.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Introducción.....	XLV-1974
Rodríguez Egara A.- Mal de Pott en el niño. Tratamiento Quirúrgico.....	II-1930
Rodríguez Martín J.A.- Incumbencias de la Asociación Argentina de Cirugía en la Práctica Quirúrgica.....	LXX-1999
Rodríguez Otero J.C.- Cirugía oncológica en el paciente afeoso.....	LXXI-2000
Rodríguez Villegas R.- Diabetes en cirugía.....	V-1933
Rolando Conrado J.- Fractura de la pierna.....	X-1943
Romagnola E.- Litiasis biliar. Complicaciones posoperatorias.....	IV-1932
Roncoroni A.J.- Tórax agudo quirúrgico no traumático fisiopatología.....	XXXVIII-1967
Rosasco Plau S.A.- Patología anorrectal no maligna en el niño.....	XL-1969
Rubianes C.E.- Terapia intensiva. Organización y funcionamiento.....	XLIV-1973
Ruiz Guñazú A.- Balance hidroelectrolítico en cirugía.....	XXXIX-1958
Ruiz Moreno M.- Fractura en antebrazo en el niño.....	III-1931
Ruiz Moreno M.- Empiema en el niño.....	VII-1935
Ruiz Moreno V.- Pie Plano (en el niño).....	XXVI-1955
Russo A.G.- Colitis ulcerosa crónica. Tratamiento.....	XXX-1959

S

Sacco A.V.- Raquiianestesia.....	X-1938
Salvati A.A.- Luxación congénita de la cadera 1ª infancia.....	XIX-1948
Sánchez Pons J.C.- Cáncer de esófago.....	XXXV-1964
Sánchez Zinny J.- Reintervenciones de urgencia en cirugía abdominal. Complicaciones inflamatorias.....	XXXV-1964
Sanguinetti F.A.- Responsabilidad ética y jurídica del cirujano y de las instituciones.....	LIX-1988
Santángelo H.D.- Incumbencias de la Asociación Argentina de Cirugía en la Práctica Quirúrgica.....	LXX-1999
Santas A.A.- Tratamiento quirúrgico de la tuberculosis pulmonar.....	XXVII-1956
Schajowicz F.- Tumores malignos de los huesos. Anatomía Patológica.....	XXX-1959
Schieppati E.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Tórax.....	XLV-1944
Sgroso J.A.- Traumatismos del carpo. Tratamiento.....	XVI-1944
Siano Quirós R.- Enfermedad tromboembólica venosa (cirugía).....	XLII-1971
Sivori E.A.- Tumores endocrinos del aparato digestivo.....	LVI-1985
Sivori J.A.- Fisiopatología quirúrgica del aparato digestivo.....	LXXI-2000
Sonzini Astudillo P.- Injurias quirúrgicas de la vía biliar.....	LXX-1999
Solé R.- Úlcera gástrica. Tratamiento.....	II-1930
Sosa Gallardo C.A.- Pancreatitis aguda.....	XLVI-1975
Spatola J.- Enseñanza de la cirugía para graduados. Residencias.....	XLIII-1972
Sugasti J.A.- Reintervenciones de urgencias en cirugía abdominal. Complicaciones hemorrágicas.....	XXXV-1964
Suñet W.- Flebotrombosis y tromboflebitis.....	XX-1949
Surraco L.A.- Tuberculosis genital en el hombre.....	VIII-1938
Sylvestre Begnis C.- Cáncer de laringe.....	XXXVI-1955
Sylvestre Begnis G.A.- Cirugía oncológica en el paciente afeoso.....	LXXI-2000

T

Tagliavacche N.- Fractura del codo en el adulto.....	V-1933
Taquini A.C.- Fisiopatología y clínica de la estenosis mitral desde el punto de vista clínico-quirúrgico.....	XXV-1954
Taubenschlag H.- Hernias umbilicales recidivadas.....	XIII-1941
Tejerina Fotheringham W.- Pancreatitis aguda. Etiología y patogenia.....	XIV-1942
Teme J.- Arteriopatías periféricas no oclusivas. Tratamiento.....	XXXIV-1963
Terz J.J.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Sarcomas de las partes blandas del tronco y extremidades en el adulto.....	XLV-1974
Trabucco A.- Traumatismos del riñón.....	XVII-1945
Tricelli F.E.- Afecciones valvulares del corazón.....	XXV-1954
Trigo E.R.- Organización y funcionamiento de un departamento de cirugía.....	XLV-1974

U

Unburu J.V.- Obstrucción intestinal aguda.....	XXXI-1960
--	-----------

V

Vaccarezza O.A.- Traumatismos Torácicos.....	XIV-1942
Vaccarezza O.A.- Tórax agudo quirúrgico no traumático.....	XXXVIII-1967

Valls J.E.- Traumatismos de meniscos ligamentos cruzados y laterales de rodilla. Tratamiento	XXIII-1941
Varela Chilense R.- Cáncer de la mama. Estado actual del tratamiento	XXXVII-1986
Vargas Salcedo L.- Raqui anestesia	X-1938
Velasco R.- Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Lesiones torácicas y abdominales	XXXI-1960
Velasco Suárez C.- Cirugía hepatobiliar. Cuidados pre y posoperatorios	XVI-1944
Vermengo M.J.- Traumatismos craneales	XVI-1944
Vicava E.P.- Cáncer de mama	XXV-1954
Viaggio J.A.- Alepectomías	LIV-1963
Viale S.- Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Sistema nervioso	XXXI-1960
Vila E.- Várices del miembro inferior. Tratamiento	XI-1939

W

Wilks A.E.- Lesiones quirúrgicas de las vías biliares	XLIX-1978
---	-----------

Y

Yóel J.- Endocrinopatías quirúrgicas	XLVIII-1977
--	-------------

Z

Zancollí E.- Mano. Cirugía reparadora de las secuelas de algunas lesiones de tendones y nervios	XLI-1970
Zavaleta D.E.- Vías de abordaje al abdomen superior	XXVI-1955
Zeno A.- Fracturas diafisarias. Tratamiento operativo	I-1928
Zeno L.- Fracturas del cuello de fémur	VI-1934
Zeno L.- Quemaduras. Secuelas	XVII-1945
Zorraquín G.- Precáncer y cáncer de recto	VIII-1936