

Mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela en tiempo real con fluorescencia *Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy with real-time fluorescence*

Jorge E. Falco, Fernando Dip, Martín De La Fuente, Matías Norte, Gustavo Eiben, Manuel R. Montesinos

División de Cirugía
Oncológica del Hospital
de Clínicas José de
San Martín y práctica
privada. Buenos Aires.
Argentina.

Correspondencia:
Manuel R. Montesinos
e-mail:
mrmontesinos5@
hotmail.com

RESUMEN

Antecedentes: la biopsia de ganglio centinela (GC) es el procedimiento estándar para estadificación en diferentes neoplasias.

Objetivo: describir la técnica y los resultados iniciales del mapeo linfático y biopsia de GC mediante fluorescencia con verde de indocianina (VI) en tiempo real, en pacientes con melanoma, cáncer de mama y de cavidad oral.

Material y métodos: el radiofármaco fue inyectado pocas horas antes de la cirugía y se realizó la linfocentelografía; el VI se inyectó luego de la inducción de la anestesia. Se detectó el drenaje linfático y el GC en tiempo real con fluorescencia, y el GC con gammaprobe.

Resultados: el GC fue identificado por ambos métodos en los 16 pacientes; 3 GC adicionales fueron encontrados con VI. No se comunicó ningún efecto adverso agudo relacionado con el procedimiento.

Conclusiones: el uso de VI y fluorescencia demostró ser una opción útil y segura para la biopsia de GC, y parece ser una técnica promisoría en el futuro próximo.

■ **Palabras clave:** ganglio centinela, verde de indocianina, fluorescencia, melanoma, cáncer de mama, cáncer de cavidad oral.

ABSTRACT

Background: sentinel lymph node (SLN) biopsy is a standard staging procedure in different neoplasias. **Objective:** to describe the technique and early results of lymphatic mapping and SLN biopsy with real-time infrared fluorescence with indocyanine green (IG), in patients with melanoma, breast cancer and oral cavity carcinoma.

Materials and methods: radioactive tracer was injected few hours prior to surgery and lymphoscintigram was performed; IG was injected after induction of anaesthesia. The lymphatic drainage and the SLN were detected by real-time fluorescence imaging, and the SLN withgammaprobe.

Results: SLN was identified by both methods in the 16 patients; three additional SLN were found with IG. It was not reported any acute side effect related to the procedure.

Conclusions: the use of IG as a fluorescence dye proved to be a useful and safe option for SLN biopsy, and it seems to be a promising technique for the near future.

■ **Keywords:** sentinel lymph node, indocyanine green, fluorescence, melanoma, breast cancer, oral cavity cancer.

Recibido el
06 de septiembre de
2016
Aceptado el
13 de diciembre de 2016

Presentado en la Academia Argentina de Cirugía, sesión del 29 de junio de 2016

Introducción

La metástasis en los ganglios regionales es uno de los factores pronósticos más importantes en varias neoplasias, entre las cuales se encuentran el cáncer de mama, el melanoma y los carcinomas de tracto aerodigestivo superior. Para diagnosticar estas metástasis, el procedimiento adoptado durante mucho tiempo fue el vaciamiento ganglionar electivo, pero a costa de varias complicaciones, como linfedema, déficit funcional, parestesias, dolor crónico y secuelas estéticas¹.

Como alternativa a esta conducta surgieron el mapeo linfático y la biopsia del ganglio centinela. El ganglio centinela es el primero en recibir drenaje linfático de un tumor y, por lo tanto, el que tiene mayor riesgo de desarrollar metástasis¹. Esta técnica fue descrita por Cabanas, de Paraguay, en 1977 en cáncer de pene². Morton, en 1992, demostró por primera vez su utilidad en melanoma³.

Posteriormente, Krag⁴ y Giuliano⁵ hicieron lo mismo en cáncer de mama. En la Argentina, el tema fue motivo de un Relato en el 77º Congreso Argentino de Cirugía, en 2002¹.

Luego de ensayos clínicos de validación fue adoptado como método de elección en la estadificación de ambas neoplasias, con una menor tasa de complicaciones y de secuelas que los vaciamientos tradicionales^{6,7}. Esta técnica requiere un marcador, que puede ser un colorante (azul patente), un radiofármaco (albúmina marcada), o ambos simultáneamente¹.

Kitai y cols., de Japón, comunicaron en 2005 por primera vez la técnica para la biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama empleando fluorescencia con verde de indocianina (VIC). De 18 pacientes estudiadas pudieron identificar el ganglio centinela en 17

(94%) y señalaron que se trataba de una técnica promisoriosa⁸. Desde entonces, distintos investigadores emplearon con éxito el procedimiento tanto en cáncer de mama como en otros tumores.

El objetivo del presente informe es describir la técnica y los resultados iniciales con el empleo de la fluorescencia para el mapeo linfático y la biopsia del ganglio centinela en pacientes portadores de cáncer de mama, de melanoma y de cavidad oral.

Material y métodos

El diseño del estudio fue prospectivo y exploratorio.

Entre enero y mayo de 2016 fueron intervenidos 16 pacientes a quienes se les realizó biopsia de ganglio centinela: 10 con melanoma cutáneo, 5 con carcinoma invasor de mama y 1 con carcinoma de lengua, sin adenopatías regionales clínicamente sospechosas, en la División de Cirugía Oncológica del Hospital de Clínicas José de San Martín y en la práctica extrahospitalaria.

Todos los pacientes contaron con biopsia preoperatoria y con los estudios de imágenes correspondientes para su estadificación según el sistema TNM, 7ª edición de 2010, de la American Joint Commission on Cancer.

Luego de haberseles explicado las características del estudio, firmaron el consentimiento informado. Se tomaron los recaudos éticos según recomendaciones de Helsinki y de Tokio, así como sus modificaciones posteriores.

Las características clínicas de los casos se presentan en la tabla 1.

■ TABLA 1

Características clínicas de 16 pacientes con biopsia de ganglio centinela con verde de indocianina

	Sexo	Edad	Histología	Ubicación	TNM
1	F	40	MES, Clark III, Breslow 1,9 mm	Glúteo	T2N0M0
2	M	78	MES, Clark IV, Breslow 1,2 mm	Antebrazo	T2N0M0
3	M	51	MES, Clark IV, Breslow 1,7 mm	Dorsolumbar	T2N0M0
4	M	36	MES, Clark IV, Breslow 1,8 mm	Dorso	T2N0M0
5	M	88	MN, Clark IV, Breslow 4,0 mm	Pectoral	T3N0M0
6	M	67	MES, Clark IV, Breslow 1,2 mm	Cuello	T2N0M0
7	M	51	MES, Clark IV, Breslow 5,4 mm	Dorso	T4N0M0
8	F	67	MAL, Clark IV, Breslow 1,0 mm	Planta de pie	T2N0M0
9	F	40	MAL, Clark III, Breslow 1,0 mm	Dedo de pie	T2N0M0
10	F	49	MN, Clark IV, Breslow 1,5 mm	Brazo	T2N0M0
11	F	36	Carcinoma ductal infiltrante	Hora 11 MD	T1N0M0
12	F	74	Carcinoma ductal infiltrante	Hora 9 MD	T2N0M0
13	F	50	Carcinoma ductal infiltrante	Hora 9 MD	T2N0M0
14	F	81	Carcinoma ductal infiltrante	Hora 12 MI	T1N0M0
15	F	70	Carcinoma ductal infiltrante	Hora 12 MI	T1N0M0
16	F	72	Carcinoma escamoso	Lengua	T2N0M0

F = femenino; M = masculino; MES = melanoma extensivo superficial; MN = melanoma nodular; MAL = melanoma acrolentiginoso; MD = mama derecha; MI = mama izquierda.

Dentro de las 18 horas preoperatorias se efectuó la linfocentellografía con un nanocoloide^{m99Tc} (Linfofast, M. R.), que permitió ubicar al menos en un ganglio centinela una estación de drenaje linfático (Fig. 1). En un solo paciente con melanoma de dorso se encontró drenaje hacia ambas axilas, por lo que el número de procedimientos fue 17.

Técnica de fluorescencia con verde de indocianina

El método comienza con la administración intradérmica de 1 mL (2,5 mg) de VIC, periareolar o peritumoral. El tiempo de migración del contraste por los canalículos oscila entre 5 y 15 minutos. Trascorrido este tiempo se ilumina el campo operatorio con una luz con una longitud de onda de 780 nanómetros (infrarrojo cercano), a una distancia de entre 20 y 30 cm. A tal fin se utiliza una cámara manual de radiación infrarroja, de 24 cm de longitud y 75 mm de diámetro (Fluobeam 800®, Fluoptics, Grenoble, Francia), que se envuelve en una funda plástica estéril para que el equipo quirúrgico pueda manipularla. Durante la iluminación con luz infrarroja es necesario apagar las luces que caen directamente en el campo operatorio.

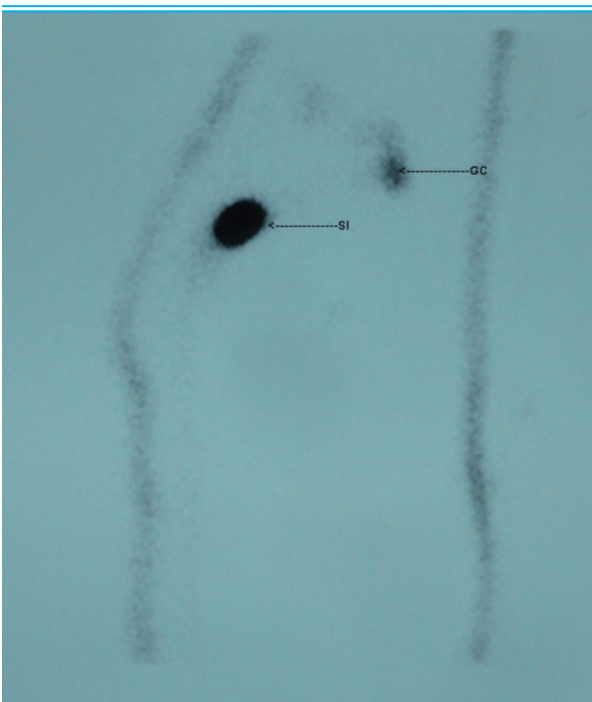
La luz infrarroja impacta sobre el VIC que se encuentra en los canalículos linfáticos. Por ser una sustancia fluorescente, el VIC cambia la longitud de onda inicial de 780 nm y emite una longitud de onda de 830 nm que no puede ser percibida por el ojo humano.

Un filtro localizado en la cámara captura dicha emisión y proyecta la imagen en una computadora, en la cual se registra también un video (Fluosoft®, Fluoptics, Grenoble, Francia)(Fig.2).

El trazador puede ser seguido en tiempo real a través de los conductos linfáticos y su llegada al ganglio centinela (Fig. 3); se visualiza con luz blanca y se comprueba radiactividad con gammaprobe (Figs. 4 y 5), luego de lo cual es extirpado. La incisión cutánea fue dirigida por la marcación del ganglio centinela con radiofármaco (*gold standard*) y coincidió con la marcación con VIC.

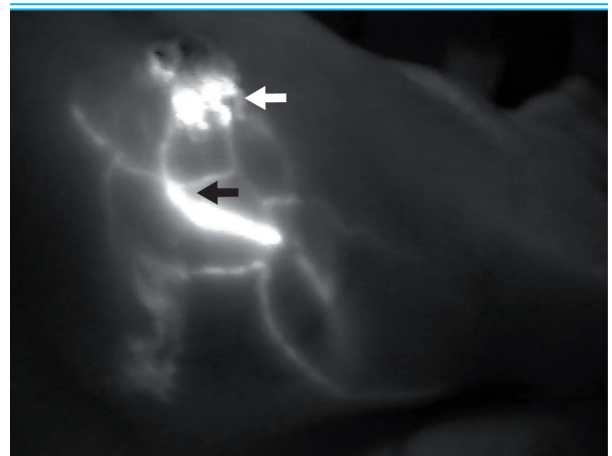
Luego se confirmó la captación exvivo (Fig. 6), así como la ausencia de captación radiactiva y de fluorescencia en el lecho quirúrgico.

FIGURA 1



Linfocentellografía preoperatoria en paciente con cáncer de mama. SI, sitio de inyección; GC, ganglio centinela

FIGURA 2



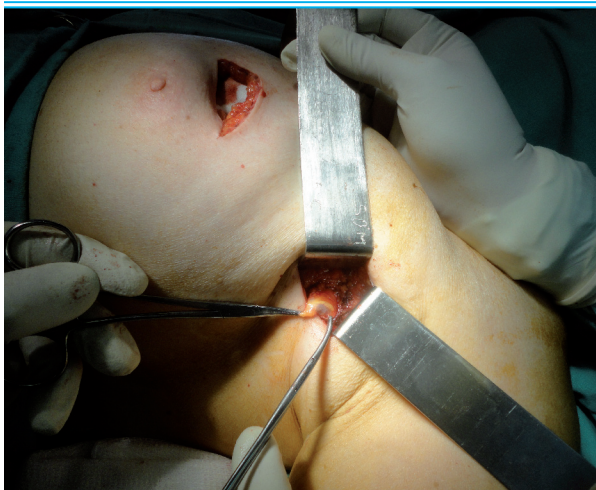
Migración de verde de indocianina. Sitio de inyección (flecha blanca); trayecto linfático (flecha negra)

FIGURA 3



Ganglio centinela con fluorescencia. Ganglio centinela (flecha blanca); trayecto linfático (flecha negra)

FIGURA 4



Ganglio centinela con luz blanca

FIGURA 5

Detección *in vivo* del ganglio centinela con gammaprobe

FIGURA 6

Control *ex vivo* del ganglio centinela con gammaprobe

Resultados

Los resultados de los procedimientos se detallan en la tabla 2.

TABLA 2

Resultados de las biopsias de ganglio centinela con fluorescencia

	Ubicación del GC	Coincidencia con RF	Nº de GC	GC positivo	Tratamiento
1	Ingle	Sí	2	0	No
2	Axila	Sí	2	0	No
3	Ingle	Sí	2	0	No
4	Axila x2	Sí	1 y 2	1/1 y 1/2	VA x 2
5	Axila	Sí	3	2/3	VA
6	Yugular	Sí	2	0	No
7	Axila	Sí	2	2/2	VA
8	Ingle	Sí	2	0	No
9	Ingle	Sí	1	0	No
10	Axila	Sí	2	1/2	No
11	Axila	Sí	1	0	No
12	Axila	Sí	2	0	No
13	Axila	Sí	2	0	No
14	Axila	Sí	1	0	No
15	Axila	Sí	2	0	No
16	Yugular	Sí	1	1	VC

GC = ganglio centinela; RF = radiofármaco; VA = vaciamiento axilar; VC = vaciamiento de cuello.

Se identificó el ganglio centinela en todos los pacientes con fluorescencia y con gammaprobe simultáneamente. Existió concordancia entre ambos métodos en la ubicación de la estación linfática en la que estaba el ganglio centinela. En cinco procedimientos se encontraron ganglios centinela positivos (en un mismo paciente en dos estaciones linfáticas distintas).

El promedio de ganglios centinela extirpados fue de 1,8 (entre 1 y 3). En tres oportunidades, con VIC se encontró un ganglio centinela adicional a los hallados con el radiofármaco. No hubo diferencia en la facilidad para ubicar el GC en ninguna de las estaciones ganglionares.

No se registraron complicaciones atribuibles al procedimiento en ninguno de los casos. A los pacientes en quienes se encontraron metástasis de melanoma o de carcinoma escamoso en el ganglio centinela se les realizaron los vaciamientos ganglionares correspondientes. Todas las pacientes con cáncer de mama tuvieron ganglios centinela negativos, por lo que no se hicieron vaciamientos, y recibieron el tratamiento adyuvante estándar para cada caso.

Discusión

El verde de indocianina es un colorante vital que fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, en 1959, para estudios de

dilución de colorante en la investigación de la función hepática, y en 1975 se aprobó su uso para la realización de angiografías oftálmicas. Recientemente se ha aprovechado su fluorescencia para la evaluación de la perfusión tisular, la identificación intraoperatoria de la vía biliar y para la biopsia del ganglio centinela en distintas neoplasias⁹⁻¹¹.

Luego de la experiencia inicial de Kitai en cáncer de mama, distintos investigadores informaron altas tasas de identificación, como se muestra en la Tabla 3¹²⁻²⁶.

Fujiwara y cols., de Japón, comunicaron una primera experiencia con verde de indocianina para la biopsia del ganglio centinela en 10 pacientes con cáncer de piel (7 con melanoma y 3 con carcinoma escamoso). En todos los casos fue posible identificar el ganglio centinela²⁷.

Varias publicaciones posteriores confirmaron estos resultados. Namikawa y Yamazaki, de Japón, en 49 pacientes con melanoma cutáneo tuvieron un 100% de tasa de identificación empleando un radiofármaco, un colorante vital y el verde de indocianina. Este último marcador permitió encontrar el ganglio centinela en 2 casos en que no era visible con el radiofármaco²⁸.

Gilmore y cols., de Boston, tuvieron similares resultados en 25 pacientes con melanoma²⁹.

Stoffels y cols., de Alemania, comunicaron una experiencia inicial en 40 pacientes con neoplasias cutáneas de cabeza y cuello, en la cual compararon un marcador híbrido de radiofármaco y verde de indocianina versus el radiofármaco solo. Con la limitación del pequeño tamaño de la muestra, el primer compuesto mostró una tasa de identificación ligeramente superior (100% versus 90%)³⁰.

Un metanálisis de 15 estudios publicados, entre 2005 y 2013, sobre la biopsia del ganglio centinela con verde de indocianina en diferentes tumores incluyó datos clínicos de 513 pacientes y demostró una tasa de identificación del 96%³¹.

Murawa y cols., de Polonia, evaluaron la morbilidad de la biopsia de ganglio centinela con verde de indocianina solo o conjugado con albúmina sérica, en 47 pacientes con cáncer de mama y melanoma al año del procedimiento. Se registraron complicaciones alejadas en 3 (6,4%): un paciente presentó alteración del color de la piel, otro un leve linfedema y otro una limitación funcional menor. Concluyen afirmando que tiene un resultado más favorable que con azul patente, que presenta mayor cantidad de tatuajes. El linfedema podría estar relacionado con un mayor número de ganglios centinela que permitió identificar el método³².

Recientemente, Christensen y cols., de Dinamarca, informaron los resultados de la biopsia del ganglio centinela en 30 pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral, mediante el empleo simultáneo de radiofármaco y verde de indocianina. Constituye la serie más grande hasta ahora comunicada con estos métodos y en esta localización tumoral. La tasa de identificación con ambos marcadores fue del 97% (29/30); sobre 94 ganglios centinela, 11 (12%) fueron hallados solo por el verde de indocianina³³.

El colorante verde de indocianina permite detectar la migración del marcador desde la zona de inyección hasta uno o más ganglios centinela en tiempo real, en una o más regiones ganglionares, y así realizar su biopsia con seguridad.

Además es de fácil implementación, ya que no requiere preparación previa del paciente, y no inhabilita la utilización simultánea del radiofármaco para mayor seguridad y hasta que se complete una curva de aprendizaje. Con respecto a los costos, una vez adquirido el aparato, el valor del verde de indocianina es muy bajo.

En relación con el radiofármaco, evita la incomodidad de tener que realizar la linfocentellografía previa, y de manipular radiactividad.

Con referencia al azul patente, tiene la venta-

■ TABLA 3

Publicaciones sobre biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama con verde de indocianina

Autores	Año	País	Diseño	n	TI (%)
Aoyama K, et al (11)	2011	Japón	Prospectivo	312	100
Polom K, et al (12)	2012	Polonia	Prospectivo	49	96
Wishart GC, et al (13)	2012	Reino Unido	Prospectivo	104	100
van der Vorst JR, et al (14)	2012	Países Bajos	Prospectivo aleatorizado	24	100
Hirche C, et al (15)	2012	Alemania	Prospectivo	48	97,8
Guo W, et al (16)	2014	China	Prospectivo aleatorizado	68	97,2
Ballardini B, et al (17)	2013	Italia	Prospectivo	134	99,6
Chi C, et al (18)	2013	China	Prospectivo	22	100
Schaafsma BE, et al (19)	2013	Países Bajos	Prospectivo	32	100
Verbeek FPR, et al (20)	2014	Multicéntrico	Prospectivo	95	99
Jung S-Y, et al (21)	2014	Corea	Prospectivo aleatorizado	86	100
Samorani D, et al (22)	2015	Italia	Prospectivo	301	99
Pitsinis V, et al (23)	2015	Reino Unido	Prospectivo	50	100
Grischke E-M, et al (24)	2015	Alemania	Prospectivo	126	89
Toh U, et al (25)	2015	Japón	Prospectivo	168	100

TI: tasa de identificación

ja de no producir tatuajes en la piel ni dificultar la resección del primario. No se conocen antecedentes de reacciones alérgicas, que sí ocurren con el colorante. Tampoco interfiere con la oximetría intraoperatoria ni se han comunicado casos de necrosis cutánea.

Las desventajas del procedimiento son la baja penetración de la luz infrarroja en los tejidos, que puede dificultar la visión en pacientes obesos o con ganglios profundos por la interposición del tejido adiposo, y la rápida depuración hepática, por lo que el procedimiento debe completarse en 30 minutos.

La principal limitación del presente informe es el bajo número de casos estudiados, propio de un estudio

exploratorio; por lo tanto, sus resultados son provisionarios.

La fortaleza es que se trata de la primera comunicación en la Argentina de un procedimiento cada vez más difundido en el exterior.

En conclusión, en cumplimiento del objetivo propuesto y sobre la base de la experiencia inicial aquí presentada y de las comunicaciones de la literatura extranjera, es posible afirmar que la biopsia del ganglio centinela con fluorescencia con verde de indocianina en melanoma y en cáncer de mama es un método con claras ventajas sobre los empleados actualmente. El aumento de la experiencia con mayor número de casos permitirá confirmar estos hallazgos promisorios.

Referencias bibliográficas

- Falco JE, Mezzadri NA, Montesinos MR. Valor del mapeo linfático en cirugía oncológica. Rev Argent Cirug. 2002; N° Extraordinario: 49-167.
- Cabanas RM. An approach for the treatment of penile cancer. Cancer. 1977; 39: 456.
- Morton DL, Duan Ren W, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992; 127:393.
- Krag D, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radio-localization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol. 1993; 2: 335.
- Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 1994; 220:391.
- Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012; 23 (Supplement 7): VII86-VII91.
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010; 11:927-33.
- Kitai T, Inomoto T, Miwa M, et al. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. Breast Cancer. 2005; 12:211-5.
- Polom K, Murawa D, Rho YS, Nowaczyk P, Hünerbein M, Murawa P. Current trends and emerging future of indocyanine green usage in surgery and oncology: a literature review. Cancer. 2011; 117(21):4812-22.
- Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, Heniford BT, Augenstein VA. Indocyanine green: historical context, current applications, and future considerations. Surg Innov. 2016; 23(2):166-75.
- Dip F, Alle L, Nahmod M, Bolea P, Reverendo R, Ferraina P. Utilización de verde de indocianina fluorescente intraoperatorio en vía biliar. Factibilidad del método: experiencia inicial. Rev Argent Cirug. 2011; 100(1-2):19-22.
- Aoyama K, Kamio T, Ohchi T, Nishizawa M, Kameoka S. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients using fluorescence navigation with indocyanine green. World J Surg Oncol. 2011; 9:157.
- Polom K, Murawa D, Nowaczyk P, Rho YS, Murawa P. Breast cancer sentinel lymph node mapping using near infrared guided indocyanine green and indocyanine green-human serum albumin in comparison with gamma emitting radioactive colloid tracer. Eur J Surg Oncol. 2012; 38(2):137-42.
- Wishart GC, Loh SW, Jones L, Benson JR. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2012; 38(8):651-6.
- Van der Vorst JR, Schaafsma, Verbeek FPR, et al. Randomized comparison of near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green and 99m technetium with or without patent blue for the sentinel lymph node procedure in breast cancer patients. Ann Surg Oncol. 2012; 19:4104-11.
- Hirche C, Mohr Z, Kneif S, Murawa D, Hünerbein M. High rate of solitary sentinel node metastases identification by fluorescence-guided lymphatic imaging in breast cancer. J Surg Oncol. 2012; 105(2):162-6.
- Guo W, Zhang L, Ji J, Gao W, Liu J, Tong M. Breast sentinel lymph node mapping using near-infrared guided indocyanine green in comparison with blue dye. Tumor Biol. 2014; 35:3073-8.
- Ballardini B, Santoro L, Sangalli C, et al. The indocyanine green method is equivalent to the 99mTc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: a concordance and validation study. Eur J Surg Oncol. 2013; 39 (12):1332-6.
- Chi C, Ye J, Ding H, et al. Use of indocyanine green for detecting the sentinel lymph node in breast cancer patients: from preclinical evaluation to clinical validation. PLoS ONE 2013 Dec 16; 8 (12): e83927. doi:10.1371 /journal.pone.0083927. eCollection 2013.
- Schaafsma BE, Verbeek FPR, Rietbergen DDD, et al. Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Br J Surg. 2013; 100:1037-44.
- Verbeek FPR, Troyan SL, Mieog JS, et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in breast cancer: a multicenter experience. Breast Cancer Res Treat. 2014; 143:333-42.
- Jung S-Y, Kim S-K, Kim SW, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by the multimodal method of indocyanine green fluorescence, radioisotope, and blue dye versus the radioisotope method in breast cancer: a randomized controlled trial. Ann Surg Oncol. 2014; 21:1254-9.
- Samorani D, Fogacci T, Panzini I, et al. The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: a prospective study. Eur J Surg Oncol. 2015; 41(1): 64-70.
- Pitsinis V, Provenzano E, Kaklamanis L, Wishart GC, Benson JR. Indocyanine green fluorescence mapping for sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. Surg Oncol. 2015; 24(4):375-9.
- Grischke E-M, Röhm, Hahn M, Helms G, Brucker S, Wallwiener D. ICG fluorescence technique for the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a prospective open-label clinical trial. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015;75(9):935-40.
- Toh U, Iwakuma N, Mishima N, Okabe M, Nakagawa S, Akgi Y. Navigation surgery for intraoperative sentinel lymph node detection using Indocyanine green (ICG) fluorescence real-time imaging in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2015; 153(2):337-44.
- Fujiwara M, Muzukami T, Suzuki A, Fukamizu H. Sentinel lymph node detection in skin cancer patients using real-time fluorescence navigation with indocyanine green: preliminary experience. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2009; 62(10): e373-8.
- Namikawa K, Yamazaki N. Sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green fluorescence for cutaneous melanoma. Eur J Dermatol 2011; 21(2):184-90.
- Gilmore DM, Khullar OV, Gioux S, et al. Effective low-dose escalation of indocyanine green for near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in melanoma. Ann Surg Oncol. 2013; 20:2357-63.
- Stoffels I, Leyh J, Pöppel T, Schadendorf D, Klode J. Evaluation of a radioactive and fluorescence hybrid tracer for sentinel lymph node biopsy in head and neck malignancies: prospective randomized clinical trial to compare ICG-99mTc-nanocolloid. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015; 42(11):1631-8.
- Xiong L, Gazyakan E, Yang W, et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: A meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. Eur J Surg Oncol. 2014; 40(7):843-9.
- Murawa D, Polom K, Morawa P. One-year postoperative morbidity associated with near-infrared-guided indocyanine green (ICG) or ICG in conjugation with human serum albumin (ICG:HSA) sentinel lymph node biopsy. Surg Innov. 2014; 21(3): 240-3.
- Christensen A, Juhl K, Charabi B, et al. Feasibility of real-time near-infrared fluorescence tracer imaging in sentinel node biopsy for oral cavity cancer patients. Ann Surg Oncol. 2016; 23:565-72.

Discusión

Dr. Osvaldo González Aguilar: me parece muy interesante, Manuel Montesinos, el trabajo, por lo novedoso para nosotros. Yo no lo conocía, no lo había leído tampoco, así que me parece muy útil haberlo presentado en la academia. Ahora un interrogante que me surge es cuál es el costo-beneficio de este procedimiento, teniendo en cuenta que la aparatología debe ser costosa y teniendo en cuenta también que hubo concordancia entre el procedimiento con radiofármaco y con este novedoso procedimiento. Entonces interesa si se puede sacar alguna conclusión sobre el costo-beneficio de este procedimiento. Una pregunta de la que no estoy muy seguro, pero el caso n°7 que era un melanoma de dorso tenía un Breslow de 5,4 mm: ¿es común que ustedes hagan mapeo linfático por encima de los 4mm? Muchas gracias y felicitaciones.

Dr. Manuel R. Montesinos: gracias, Dr. González Aguilar. Con respecto a la relación costo beneficio hay que explicar que, en los lugares en donde se está difundiendo, reemplaza al método de la linfocentellografía y que el aparato tiene otras aplicaciones diferentes de las que estamos viendo acá, como el estudio de la perfusión tisular de los colgajos por ejemplo. Hay descripciones en los colgajos de piel, los colgajos libres, los colgajos de la mastectomía, o sea que tiene muchas otras aplicaciones que permiten amortizar el costo. También tiene la ventaja operativa de que el paciente no debe estar yendo a hacerse el procedimiento antes de subir a quirófano. Para un análisis comparativo habría también que considerar el costo tanto de la cámara gamma como del gammaprobe. Así, que analizando en conjunto todos los costos creemos que ofrece ventajas.

Y con respecto al paciente con melanoma con espesor de Breslow de 5,4 mm, en general no está indicado. Pero en este caso había sido indicado por el oncólogo, que insistía mucho en que se hiciera; el paciente venía muy entusiasmado con eso. Nos pareció que, si bien la biopsia del ganglio centinela y el eventual tratamiento de las metástasis ganglionares regionales no le mejoraría la supervivencia, que estaría dictada por la aparición de metástasis sistémicas, algunos autores dicen que por encima de los 4 mm lo que permite hacer es establecer pronóstico, y ser considerados eventualmente para algunas nuevas líneas de tratamiento inmunológico.

Dr. Roberto N. Pradier: yo creo que también es interesante el aporte del procedimiento y, como dice el Dr. González Aguilar, no lo conocíamos. Me pregunto, la aparatología que ustedes usaron adquirida en Grenoble ¿está accesible en nuestro país, se puede adquirir o hay que hacer viajar a alguien para comprar la cámara?

Dr. Manuel R. Montesinos: no está disponible en este momento a la venta. No hay oficinas de Fluoptics, que es la marca que está en Grenoble, Francia, ni se sabe que estén trabajando ya en la Argentina y comercializando este producto.

Dr. Roberto N. Pradier: la otra pregunta es, ¿ustedes citan en la discusión, un estudio que comparó radionucleido más indocianina versus indocianina sola, y había una diferencia de, creo, 10% en hallazgo.

Dr. Manuel R. Montesinos: sí, Dr. Pradier. En un estudio sobre 40 pacientes con tumores cutáneos en cabeza y cuello se empleó radiofármaco-verde indocianina versus radiofármaco solo y entonces había 100% con los dos métodos y 90% con radiofármaco solo.

Dr. Roberto N. Pradier: de todas maneras poder suprimir el radiofármaco es útil, porque es bastante engorroso normalmente si uno quiere usar gammaprobe por las horas que deben pasar, etcétera.

Y la otra cosa es que sin duda, como ustedes lo señalan bien, evita radiación del paciente, sobre todo porque, aunque sea pequeña, ninguna radiación es demasiado chica y en cierta medida también sobre los operadores. De manera que, nuevamente creo que es positivo, sobre todo si se puede usar el colorante.

Dr. Manuel R. Montesinos: gracias, Dr. Pradier, por los co-

mentarios, esa es la idea. Reconocemos que este es un estudio exploratorio inicial, que debe ser confirmado con un mayor número de casos. Hay que considerar que con el radiofármaco se encuentra prácticamente en 99 o 100% de los casos. Si con el verde de indocianina se consiguiera lo mismo, como estamos viendo, sería como un estudio de no inferioridad, porque en un estudio de no inferioridad se debe demostrar que el método alternativo no es inferior en cuanto a eficacia, pero ofrece alguna ventaja adicional. En este caso las ventajas son las de no usar radiación y poder disponerlo en cualquier momento, seguir en tiempo real el trayecto hasta el ganglio y poder usarlo para otras disciplinas, para otras prácticas adicionales.

Dr. Oscar C. Curto: los felicito, al Dr. Montesinos y colaboradores, por el trabajo, es muy novedoso, la presentación muy clara y sintética. En realidad, el que impulsó la utilización de colorantes, aparte de Cabanas, que fue anterior, pero en amplio sentido y escala, fue Morton, ya no solo con el trabajo de 1992 sino con la presentación de numerosos casos de melanoma en el Congreso de Chicago en el año 1997. Nosotros durante mucho tiempo empleamos solamente el colorante azul patente por no poder acceder a la sonda detectora radioisotópica o gammaprobe y nos iba bastante bien con un porcentaje de hallazgo superior al 90%, tanto en melanomas como en mama, pero cuando pudimos acceder a la sonda gammaprobe evidentemente el porcentaje se superó y, prácticamente, llegó al mismo nivel que señalan ustedes en este novedoso trabajo con fluorescencia y verde de indocianina casi del 100% de los casos. La ventaja que tiene, a mi manera de ver, es que no produce, con respecto al azul patente, un tatuaje que dura varios meses; no la coloración corporal total que a veces puede suceder porque desaparece al finalizar la operación pero sí el tatuaje que dura varios meses y a veces hasta más de un año. Eso no lo tienen con el verde de indocianina, y no tanto el hallazgo de varios ganglios centinela, porque también lo hemos logrado con el azul. La fortaleza es no solamente que sea la primera presentación, sino todo lo que ha mencionado recién con respecto a otras utilidades de la fluoresceína y del verde de indocianina. El problema que yo le veo fundamentalmente es el costo del aparato porque ahí en la última diapositiva, se pone bajo costo con respecto al colorante pero no el del aparato de luz infrarroja. A mí me gustaría saber, porque lo desconozco, cuánto es el valor, porque si hemos tenido dificultades para conseguir la sonda gammaprobe, no quiero ni pensar lo que puede suceder con el aparato de luz infrarroja. Nuevamente los felicito por el trabajo.

Dr. Manuel R. Montesinos: muchas gracias, Dr. Curto, por los comentarios. Coincido en la ventaja comparativa que tiene con el azul patente. Tal vez la mama es un caso en especial porque hay un drenaje linfático muy direccionado a la axila. En el melanoma es más importante porque puede haber más de una estación linfática comprometida, y con respecto al costo, hay que tener en cuenta que este es un aparato que recién está empezando salir al mercado, va a tener valores altos y que después seguramente lo mismo que pasó con el gammaprobe, va ir bajando y que hay que también tener en cuenta y prorratearlo con todas las otras aplicaciones prácticas que se puedan dar. Actualmente el aparato cuesta alrededor de los 100 000 US\$.

Dr. Ángel M. Vanelli: primero felicitar al doctor. Y todo el grupo del Clínicas pues verdaderamente es un trabajo interesante; tuve la oportunidad de ver el procedimiento en la Universidad de Miami, con el Dr. Civanto, netamente en cabeza y cuello y cavidad oral donde, aparte de la ventaja que relató el doctor, tiene otra ventaja muy grande, sobre todo en los carcinomas de piso de boca. Allí, muchas veces, la inyección de radiofármaco o azul patente puede hacer una confusión cuando los ganglios están muy cerca de la lesión, cosa que con este método se obvia totalmente, porque se puede ver el recorrido del canalículo y llegar al ganglio y no hacer una misma masa entre el carcinoma primario y su me-

tástasis o posible ganglio centinela. Y otra cosa interesante que pude observar ahí es que lo están utilizando en tiroides. Hacen la inyección peritumoral en tiroides y pueden llegar a ver los vaciamientos de los compartimentos centrales en aquellos tumores menores de 3 cm. Y verdaderamente esta gente ha tenido muy buen rédito con esto porque, primero, no llevan el radiofármaco al quirófano, cosa que es bastante, no peligrosa pero sí conflictiva con la gente, y segundo que a veces por la cercanía también suelen confundirse la inyección del radiofármaco y la captación de los ganglios, y de esta manera lo hemos visto. Pude ver dos casos en los que perfectamente se identificaba el ganglio centinela dentro del compartimento central del cuello con un resultado muy, muy exitoso. Nuevamente los felicito. Muchas gracias.

Dr. Manuel R. Montesinos: muchas gracias, Dr. Vanelli. Coincido con la utilidad que se le da en cabeza y cuello porque, aparte, el volumen para inyectar de verde de indocianina es menor que uno inyecta con azul o con radiofármaco. Se inyecta un volumen muy pequeño y se ve nítidamente el trayecto del linfático. Así que coincido con lo comentado aunque no tengo ninguna experiencia. Todavía no hemos incurrido en tiroides pero es una excelente idea la que nos da para que empecemos a incurrir. Muchas gracias.

Dr. H. Pablo Curuchet: bueno, yo quería resaltar que los autores evidentemente han enfatizado muy poco los resultados obtenidos, que son altamente promisorios y seguramente eso se debe, primero a la modestia y segundo a la limitación del trabajo, dado que es un trabajo preliminar y no permite sacar demasiadas conclusiones al respecto. Yo quiero, de todas maneras, tratar de resaltar algunas de las situaciones que ya se han comentado acá con respecto a los procedimientos de localización del ganglio centinela. Evidentemente estos procedimientos han finalizado con la indicación de vaciamiento profilácticos, es decir, hasta no hace mucho todavía en nuestro país se seguían haciendo vaciamiento profilácticos en estos tumores de mamas, melanoma, etc. Hoy en día los vaciamientos tienen que ser terapéuticos, es decir, bajo la presencia de un ganglio positivo ya que si no, cuando uno hace vaciamiento profiláctico en estos enfermos se encuentra con que solamente el 20% tiene ganglio positivo después del vaciamiento. Entonces, uno efectúa el vaciamiento en el 80% de enfermos sin necesidad con la morbilidad que esto representa. Eso es un dato, una ventaja muy importante en estos procedimientos que hay que resaltar porque todavía se siguen haciendo vaciamientos profilácticos. La segunda ventaja es que es un procedimiento dinámico, es decir, en tiempo real; eso es muy importante porque los otros procedimientos que compiten o pueden competir con esto ya han sido mencionados: son estáticos, si uno inyecta el material y después de un tiempo va a buscar el ganglio que está estáticamente teñido o que está marcado por radioisótopo. Este método permite ver el camino del colorante en forma dinámica y permite detectar si hay una o más de una estación ganglionar afectada y cuál es el ganglio centinela y entonces uno tiene la sensación de que está actuando con una dinámica quirúrgica muy, muy interesante que permite extirpar realmente el ganglio. La otra ventaja es que tiene una alta tasa de identificación. El Dr. Montesinos ya mencionó que en la literatura va entre 96 y 100% de localización. Los otros dos procedimientos separadamente llega al azul patente en las mejores manos entre 90 y 92%, el radioisótopo llega entre 94 y 96%, los dos juntos pueden llegar a un 98%. Y este procedimiento solo casi alcanzó cerca del 100% en muchos de los trabajos presentados. Hay un trabajo de Sion muy importante, que está mencionado, que es un metanálisis sobre 15 trabajos presentados, donde se muestra una identificación de 96% como el promedio de estos trabajos, lo cual implica que realmente es una tasa muy, muy alta de identificación y uno puede estar seguro sacando el ganglio centinela de que es el primer ganglio que está comprometido en la región ganglionar. La otra gran ventaja es la buena tolerancia, es bastante inocuo; ya el Dr. Montesinos y otros comentaron las ventajas en los tatuajes, etc. La desventaja del procedimiento evidentemente es el alto costo y eso ya ha sido mencionado también. El aparato como dijo

el Dr. Montesinos, cuesta alrededor de 100 000 US\$, entonces se justifica solamente en centros de alta complejidad; en nuestro país es muy excepcional eso y donde hay concentración de estos enfermos. Frente a ese costo, el azul patente casi no tiene costo, es muy, muy barato y la cámara gamma cuesta alrededor de 15 000 US\$ la nacional y 30 000 US\$ la importada; por lo tanto, hay un costo reducido en cuanto a aparatología; sacando ese efecto importante de costo, yo creo que el equipo puede conseguirse en algún lugar centralizado donde fluya gran cantidad de enfermos para justificar su alto costo y agregando lo que el Dr. Montesinos dijo: que tiene otras aplicaciones terapéuticas y diagnósticas. En conclusión, creo que es una técnica muy útil, es muy dinámica, permite evitar la linfografía previa, está actuando en el momento de la operación con todas las ventajas que presenta; yo creo que es muy promisorio y, salvando el costo, es un procedimiento que puede ser aplicado con suerte en nuestros centros.

Dr. Manuel R. Montesinos: muchas gracias, Dr. Curuchet, agradezco los comentarios. Estoy seguro de que como todo lo que se produce en el mercado, a medida que se difunde y que se use, va a disminuir el costo. Ya existen en el mercado otras firmas que están comercializando aparatos más o menos parecidos, así que el costo seguramente va a bajar, y hay que tener en cuenta las otras utilidades que se le pueden dar también en un centro de alto volumen. Con respecto a las altas tasas de identificación, también a mí me sorprendieron en la literatura, pero creo que está vinculado también a que ya hemos aprendido a hacer biopsia de ganglio centinela. Cuando se empezaron los primeros trabajos de Giuliano y aun los de Morton, no tenían tanta tasa de alta identificación. Sin duda, al tener experiencia al hacerlo muy seguido, al haber empezado a hacerlo desde 1998, cuando empezamos con este método, creo que eso también ayuda a los resultados con este método. Así que creo que eso suma, le da ese pequeño plus que nos faltaba para alcanzar el 100%.

Dr. M. Ricardo Mateu: lo felicito por el trabajo. Pero a mí me cabe una duda, el utilizar o colocar dentro del mismo esquema de valoración predictiva poblaciones celulares neoplásicas diferentes como son, por ejemplo, los melanomas: algunos grupos tienen comportamientos altamente erráticos, otros grupos saltan los ganglios de las estaciones primarias linfáticas y otros debutan como por ejemplo los melanomas de retina directamente con metástasis hepática; esto está abonado por bastantes teorías sobre las metástasis y las estaciones linfáticas de los tumores, o sea sobre la teoría de la semilla y la tierra en donde hay solamente un tejido, y solo un tejido en donde puede estacionarse una célula neoplásica. La pregunta es: ¿cómo ustedes pueden tener algún tipo de valoración predictiva cuando en realidad estas poblaciones celulares tienen comportamiento tan errático? Otra pregunta sería: ¿se pueden incorporar los melanomas y a su vez hacer la misma valoración predictiva con poblaciones de células neoplásicas de determinados cánceres de mama y obtener algún criterio con respecto al manejo posterior de esos tumores, o en realidad el final de muchos pacientes con melanoma suele ser con metástasis a distancia que nunca evaluamos en principio?

Dr. Manuel R. Montesinos: gracias, Dr. Mateu, por los comentarios. La biopsia de ganglio centinela fue descrita inicialmente, aparte de la presentación de Cabanas en cáncer de pene que no tuvo mucha trascendencia, por Morton precisamente en melanoma, porque se demostraba que el vaciamiento de los ganglios comprometidos mejoraba la supervivencia alejada, mejoraba el intervalo libre de enfermedad y era beneficioso. Todos tenemos anécdotas de melanomas que siguen evoluciones erráticas, pero el ganglio centinela vino a zanjar la alternativa entre vaciamiento electivo y profiláctico, y se demostró que el vaciamiento es útil siempre y cuando se encuentren ganglios positivos. Ya está dentro de las guías de tratamiento en todo el mundo que la biopsia de ganglio centinela en el melanoma está aceptada, o sea que, aunque la mama tenga un tejido distinto que el melanoma desde el punto de vista de su diseminación ganglionar, en los dos es eficaz, es útil conocer el estado ganglionar. En los me-

lanomas es para aplicar tratamiento quirúrgico. En la mama sobre todo para pronóstico, más que para tratamiento, pero en los dos la identificación de la metástasis ganglionar es muy relevante y permite aplicar tratamientos, mejorar la supervivencia alejada. Así que no hay duda de que está dentro de los estándares del tratamiento para las dos neoplasias.

Dr. Enrique A. Sivori: muy interesante el trabajo de Montesinos, pero quisiera hacer una pregunta. ¿Cuál es la posibilidad de que se produzca un *skipping* o salteo de la primera estación ganglionar? ¿o puede verse a veces en otros sectores de la economía?; entonces, si así fuera, uno dejaría de hacer vaciamientos porque encuentra el ganglio centinela negativo y a lo mejor la metástasis linfática está más allá. Yo no sé si en estos tipos de tumores que usted ha descripto esta posibilidad existe, me gustaría que aclarar ese punto.

Dr. Manuel R. Montesinos: usted me está preguntando si podemos tener falsos negativos. O sea si el ganglio centinela que saquemos como centinela fuera un ganglio sano y estemos dejando dentro de la estación ganglionar un ganglio positivo. Eso sería un falso negativo. La tasa real del falso negativo se puede saber únicamente cuando se hace, simultáneamente a la biopsia de ganglio centinela, el vaciamiento de los demás ganglios, entonces de esa manera podemos saber si estamos dejando algún ganglio positivo o no. Eso ya se hizo antes de aceptar el ganglio centinela y se vio que con todos los estudios la tasa de falso negativo estaba cerca del 4 o 5% y se aceptó entonces que la técnica estaba validada para ser empleada. Así que a partir de ahí ya se dijo que ese riesgo es una parte del procedimiento, por lo cual los pacientes no deben dejar de estar controlados, pero se sabe que la chance de que eso ocurra están en 4 o 5%. Gracias.

Dr. Marcelo F. Figari: bueno, felicitaciones, Dr. Montesinos,

por el trabajo muy motivante; yo simplemente quería hacer una apreciación personal y me parece que estamos en el medio de un proceso evolutivo en el cual, del procedimiento combinado de la utilización del azul patente con el gammaprobe, muchos hemos evolucionado. Por ejemplo, en nuestro centro desde hace más de dos años y medio a tres años se ha dejado de utilizar el azul directamente por las tasas de localización del radiofármaco que son cercanas al 100%. Puede ocurrir que en este caso, además de la curva de aprendizaje, también haya habido temas relacionados con la regularidad del tiempo de la inyección del radiofármaco y una serie de cosas que no se han ajustado al procedimiento, por lo cual hemos desistido absolutamente de seguir utilizando el azul desde hace tiempo. Este procedimiento más allá del tema de los costos me da la impresión de que tiene una serie de ventajas, como las ya comentadas de un procedimiento dinámico, y algunas mínimas desventajas aparte del costo como por ejemplo el tema de la búsqueda de ganglios más profundos en algunas axilas o ingles obesas; pero creo que es un tema que con el tiempo se va a ajustar. Si realmente el procedimiento llega a tener con el paso del tiempo tasas similares es probable que se vuelva a producir el mismo salto cualitativo y reemplace definitivamente al radiofármaco. Lo que corresponde al costo beneficio también, como todo en tecnología, se va a equiparar con el paso del tiempo, así que creo que es altamente motivante y estimulante explorar este camino sobre todo en aquellos centros que quizá tenemos más posibilidades de implementarlo con cierta facilidad.

Dr. Manuel R. Montesinos: muchas gracias, Dr. Figari, coincido con las apreciaciones que hizo; en realidad no me hizo ninguna pregunta, pero gracias por los comentarios.