

**BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA  
EN PACIENTES CON CÁNCER DE  
MAMA EN ESTADÍOS INICIALES**

**Manuel Fraile**

# **ESTRUCTURA**

## **1. INTRODUCCIÓN**

**1.1. Concepto y desarrollo histórico de la biopsia del ganglio centinela**

**1.2. Metodología desarrollada para la biopsia del ganglio centinela**

**1.2.1. Colorantes vitales y trazadores isotópicos**

**1.2.2. Sonda Gamma portátil**

**1.2.3. Análisis histopatológico**

**1.2.4. Radioprotección**

**1.3. Rendimiento de la biopsia del ganglio centinela en otras neoplasias**

**1.4. Experiencia de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama**

**1.5. Aplicabilidad de la Biopsia del Ganglio Centinela para el cáncer de mama en nuestro medio.**

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **3. POBLACIÓN Y MÉTODOS**

**3.1. Población muestral de estudio. Criterios de inclusión-exclusión.**

**3.2. Técnica de la biopsia del Ganglio Centinela**

**3.3. Metodología Estadística. Procedimiento para el Meta-Análisis**

## **4. RESULTADOS**

## **5. DISCUSIÓN**

**5.1. La biopsia del ganglio centinela como alternativa a la linfadenectomía axilar**

**5.1.1. Papel actual de la linfadenectomía axilar en el cáncer de mama no avanzado**

**5.2. La biopsia del ganglio centinela en sustitución del vaciado axilar:  
Validación**

**6. CONCLUSIONES**

**7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

**8. ANEXO**

A los doctores Jaime FERNÁNDEZ-LLAMAZARES RODRIGUEZ, Profesor Titular de Patología Clínica y Quirúrgica de la UAB, y Antoni ALASTRUÉ VIDAL, Profesor Asociado de Patología Clínica y Quirúrgica de la UAB, directores de esta tesis, por su constante estímulo y por su ayuda en la elaboración y realización de este trabajo.

A los doctores Miquel RULL LLUCH, Francisco J. JULIAN IBAÑEZ y Ferran FUSTÉ SERVET, de los Servicios de Cirugía General y de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, a quienes debe reconocerse todo el mérito de la técnica quirúrgica asociada a este proyecto de investigación clínica.

A las doctoras Mariona LLATJÓS SANUY y Eva CASTELLÀ FERNÁNDEZ, del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, por su extraordinaria profesionalidad y dedicación, que han permitido llevar a puerto una parte esencial del presente trabajo.

A los doctores Joaquim RIBA JOFRE y Virginia VALLEJOS ARROYO, del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, por su constante apoyo y por su gran profesionalidad, sin cuyo concurso no hubiera sido posible el presente proyecto.

A los doctores Agustí BARNADAS MOLINS, Rosa BALLESTER ALABAU y ANTONIO MARISCAL MARTÍNEZ, de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, por su respaldo al proyecto y por su actitud constructiva en todo momento.

A los doctores Marc BROGGI TRIAS, Jefe del Servicio de Cirugía General, Evarist FELIU FRASNEDO, Director Gerente del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol y Anna CARRERAS MOLAS, Directora Médica del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, quienes desde su lugar de responsabilidad han contribuido decisivamente al desarrollo de esta nueva técnica.

Al personal de enfermería de Medicina Nuclear, Unidad de Patología Mamaria y Bloque Quirúrgico del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, por su comprensión y su apoyo a lo largo del desarrollo práctico de la técnica.

A todas aquellas pacientes con cáncer de mama que de forma altruista y voluntaria se han prestado para el desarrollo de una nueva técnica quirúrgica, ayudando así a otras personas en situación semejante a la suya.

# **1. INTRODUCCIÓN**

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Concepto y desarrollo histórico de la biopsia del ganglio centinela

La hipótesis del Ganglio Centinela es, a la vez, sencilla y atractiva, pues el flujo de linfático eferente de las neoplasias sólidas malignas no se distribuye al azar, sino parece seguir un patrón. Se dirige sólo a ciertas regiones colectoras y, dentro de ellas, a un ganglio determinado que es el receptor directo. Posteriormente se produce un paso secundario a otros ganglios. En el melanoma (1) y en el cáncer de mama (2) puede apreciarse empíricamente un orden o patrón de progresión linfática metastásica que concuerda con la hipótesis expresada. La localización y consiguiente biopsia selectiva de este primer ganglio nos ofrece una valoración directa de cuál sería la histología de diseminación ganglionar global, ya que dicho ganglio linfático es el que tiene las máximas probabilidades de albergar una diseminación inicial. Ello implica que podríamos prescindir del vaciamiento linfático convencional en caso de que el ganglio centinela fuera negativo.

La progresiva aceptación práctica de este novedoso concepto se ha ido dando a medida que hemos podido ir comprobado que la técnica muestra un altísimo Valor Predictivo Negativo, cercano al 100%, es decir, que un ganglio centinela negativo predice efectivamente la negatividad del resto de los ganglios linfáticos. En relación a la predicción de positividad, con gran frecuencia, aproximadamente en la mitad de los casos, el ganglio centinela es el único ganglio afectado y, muchas veces, sólo por micrometástasis, cosa que confiere un valor añadido muy significativo a la técnica (3,4,5).

Varios son los hitos que han jalonado el desarrollo histórico de la biopsia del ganglio centinela. De alguna forma ya se tenía la intuición de que podrían existir ganglios predictores de la diseminación linfática en los tumores sólidos. En 1948 un estudiante de medicina llamado R. Randall describió un ganglio de tales características en el cáncer laríngeo y lo denominó “ganglio delfiano” (en honor al oráculo de Delfos) (6). No obstante, la verdadera formulación de la hipótesis del ganglio centinela no se llevó a cabo hasta 1977, momento en que el urólogo R.Cabanas (7), describió la técnica biopsica del ganglio centinela en relación a la diseminación inguinal del cáncer de

pene. Cabanas se basó en estudios linforradiológicos y en su propia experiencia quirúrgica y no llegó a utilizar técnicas específicas de localización intraoperatoria, lo cual probablemente contribuyó a la escasa difusión de la técnica, ya que, entre otras cosas, no se pudo tener en cuenta un importante factor: la gran variabilidad interindividual de flujo linfático en humanos. En 1992, D. Morton et al (8) aplicaron la misma idea a la diseminación linfática del melanoma cutáneo, introduciendo ya un método de su localización intraoperatoria basado en colorantes vitales (Lymphazurin<sup>R</sup>). Este trabajo inicial de Morton et al se considera el catalizador que ha promovido todo el desarrollo posterior de la biopsia del ganglio centinela. Dos años más tarde, en 1994, la biopsia del ganglio centinela basada en colorantes vitales fue aplicada también con éxito al cáncer de mama por Giuliano et al (9). Otro importante hito fue la introducción por Krag et al, en 1993, de trazadores isotópicos coloideos y de una sonda detectora gamma quirúrgica para facilitar la biopsia del ganglio centinela (10). Los acontecimientos se han desarrollado de forma rápida y la situación actual es que, en relativamente poco tiempo, han aparecido numerosos trabajos y publicaciones en la literatura internacional que vienen a confirmar el interés en el desarrollo técnico y en la implementación práctica de esta nueva opción quirúrgica en pacientes con cáncer de mama, con la finalidad de ir abandonando progresivamente el vaciamiento linfático axilar, que clásicamente ha acompañado a la tumorectomía o a la mastectomía, como método de estadificación de la neoplasia.

## **1.2. Metodología desarrollada para la biopsia del ganglio centinela**

### **1.2.1. Colorantes vitales y trazadores isotópicos**

#### **1.2.1.a. Introducción**

Teniendo en cuenta el concepto del ganglio centinela, es evidente que se precisa de algún sistema fiable para la detección del mismo *in vivo*, detección que nos permita distinguirlo del resto de ganglios regionales y que facilite su biopsia selectiva. La base de este sistema es la utilización de trazadores específicos que son inyectados en la vecindad del tumor y que nos van a marcar el drenaje linfático característico de cada

paciente. Los trazadores eficaces del sistema linfático son sustancias con determinadas características fisicoquímicas y farmacocinéticas; especialmente han carecer de polaridad y han de ser poco hidrosolubles. Inicialmente, tal como fue descrita en los trabajos pioneros de Morton en pacientes con melanoma (8), la biopsia selectiva del ganglio centinela se llevó a cabo mediante el uso del colorante quirúrgico Linfazurín<sup>R</sup> (azul de isosulfán). Otro compuesto, el Azul Vital (patent blue-V) también ha sido descrito para la biopsia del ganglio centinela (8,11). Hay que tener en cuenta que, por los requisitos ya mencionados, no todos los colorantes utilizados en cirugía son apropiados, ya que muchos de ellos no presentan una difusión suficiente por vía linfática, como por ejemplo, el Azul de Metileno (8). De todas formas, la experiencia hasta ahora acumulada demuestra que la eficacia técnica en la biopsia del ganglio centinela, concebida como el porcentaje de pacientes en que se detecta y extrae efectivamente al menos un ganglio centinela respecto del total de pacientes estudiados, no alcanza niveles óptimos si sólo se usan colorantes, especialmente si se comparan con la utilización, combinada o no, de trazadores isotópicos, al menos para una mayoría de autores (4,12,13,14). En general, la eficacia técnica que se consigue con los colorantes vitales ronda el 85%, aunque grupos como el de Giuliano publican cifras que mejoran tras un largo y difícil período de aprendizaje (3,9). El propio Giuliano (15) reconoce en una editorial reciente que la utilización combinada de colorantes y trazadores isotópicos representa un avance importante en la biopsia del ganglio centinela. Un inconveniente de utilizar sólo colorantes es que debe identificarse la vía linfática aferente y llegar al ganglio centinela a través de una disección amplia de los tejidos, lo cual va claramente en contra de la idea de una cirugía menos agresiva o de la cirugía mínimamente invasiva, idea que suele ir asociada al desarrollo de este tipo de procedimientos (16). Otros inconvenientes de los colorantes son que, a veces se requiere inyectarlo repetidas veces durante la cirugía, al menos cada veinte minutos, ya que no siempre quedan bien fijados al ganglio y transitan. Por último, existen regiones linfáticas, que pueden contener ganglios centinela, a las que difícilmente puede accederse sólo con colorantes, sin el apoyo de trazadores isotópicos que nos den un mapa previo del drenaje mediante la linfogammagrafía, como serían los ganglios intramamarios, ganglios apicales directos, ganglios en cadena mamaria interna...

### 1.2.1.b. Trazadores isotópicos

Alex y Krag introdujeron en 1993 (17) la utilización de trazadores isotópicos para la biopsia del ganglio centinela. Estos trazadores isotópicos están bien caracterizados, ya que se utilizaban previamente en Medicina Nuclear con otras indicaciones, especialmente para investigar la dinámica de circulación linfática en extremidades inferiores. Se trata de pequeñas sustancias coloidales o micelas, cuyas partículas son neutras y biológicamente inertes. Los coloides son marcados con tecnecio-99m. Este metal formará el núcleo de la micela, a veces ligado a otro metal (renio, antimonio) o bien en forma de sulfuro de tecnecio únicamente. Alrededor del núcleo se dispone una capa de dipolos de moléculas de agua, de manera que la configuración final se asemeja a una esfera en la que las densidades de carga eléctrica quedan compensadas.

Para la biopsia del ganglio centinela puede contemplarse el uso de varios tipos de coloide marcado con  $^{99m}\text{Tc}$ , cuyas diferencias de comportamiento biológico en humanos radican fundamentalmente en el tamaño de partícula (18,19,20). Hay que tener en cuenta que, para cada coloide, no existe un diámetro constante de partículas, sino que se observa un rango o dispersión de diámetros alrededor de un valor medio. Ello a dado lugar al sistema de filtración de algunos de estos productos, como es el caso del sulfuro coloidal, con la finalidad de seleccionar las partículas más pequeñas, procedimiento que ha sido adoptado por algún grupo de trabajo, sobre todo en Estados Unidos, ya que el sulfuro coloidal de tecnecio es el único radiofármaco aprobado con esta indicación por la Food and Drug Administration hasta la fecha (12,21).

En la práctica clínica podemos optar por distintos compuestos, así, tenemos un grupo o familia de pequeños nanocoloides, con diámetros entre 2 y 20 nanómetro, que incluye compuestos tecneciados de seroalbúmina humana (HSA) (22), dextrano (23) o trisulfuro de antimonio (24), que *in vivo* muestran una gran facilidad de difusión, con visualización rápida de canales venosos y linfáticos, y aparición de numerosos ganglios de drenaje, no sólo del primario. El trisulfuro de antimonio es utilizado especialmente por grupos de trabajo en Australia (24). Existe un segundo grupo de coloides de tamaño intermedio, entre 5 y 80 nanómetro, que incluye la albúmina nanocoloidal (25), sulfuro coloidal de tecnecio filtrado, sulfuro de renio y el sulfuro de tecnecio estabilizado con gelatina, que muestran menor penetración sistémica y buena

delimitación de ganglios de drenaje. Estos radiofármacos son más populares en Europa (19). Finalmente, existe un grupo de coloides con tamaño de partícula por encima de 100 nanómetros, como el sulfuro coloidal de tecnecio no filtrado (100 a 400 nm), utilizado por varios grupos de trabajo en Estados Unidos (26,27), o la albúmina microcoloidal de tecnecio (>1000 nm) que ha sido propuesta por el grupo de Milán (28). Con estas partículas existe una tendencia a observar menos ganglios de drenaje y, por tanto, la posibilidad de ser más selectivos a la hora de detectar “el” ganglio centinela, más que una pléyade de ganglios primarios y secundarios. No obstante, también existe el riesgo de que no se produzca migración efectiva del trazador y de que éste quede retenido por fagocitosis rápida en el lugar de inyección (20). En definitiva, cualquier grupo que desee iniciarse en la biopsia del ganglio centinela tendrá que optar técnicamente no sólo por utilizar o no colorantes quirúrgicos, sino también por alguna de estas opciones de trazador isotópico (Tabla I). En la práctica esta opción se traducirá bien en tratar de identificar los vasos aferentes y numerosos ganglios de drenaje con coloides de pequeño tamaño, en cuyo caso será casi obligatorio practicar detecciones linfogammagráficas dinámicas y/o precoces y utilizar colorantes como apoyo operatorio, bien aceptar un cierto riesgo de no migración a cambio de ser más selectivos y, por tanto, de facilitar la imagen gammagráfica y el rastreo intraoperatorio del verdadero ganglio centinela, en cuyo caso probablemente no sean necesarios los colorantes.

En última instancia serán los resultados prácticos que se obtengan en cada centro, en términos de eficacia técnica, sensibilidad y valores predictivos, los que realmente validen la opción práctica que se haya tomado inicialmente. Esta elección, por otro lado, estará condicionada por los medios técnicos, humanos y operativos de que se disponga en cada caso. Los trazadores coloides de que disponemos en estos momentos no fueron diseñados específicamente para localizar el ganglio centinela y, por tanto, quizás no exista ninguno perfecto. Es más que probable que, en el futuro, la investigación radiofarmacológica básica dé como resultado coloides optimizados para esta indicación, que cumplan requisitos exigentes; como difundir rápida y eficazmente por el sistema linfático hasta un *solo* ganglio centinela, sin la elevada retención tisular *in situ* (en el punto de inyección) que observamos con los preparados actuales, consiguiéndose así una relación de señal ganglio centinela/fondo muy alta,

sin presencia de ganglios secundarios marcados, como resultado de todo lo cual se podrá prescindir casi totalmente de los colorantes quirúrgicos (29).

TABLA I

Familias de trazadores linfáticos utilizados en la Biopsia del Ganglio Centinela en cáncer de mama\*

Denominación	Tamaño (nm)	No. GC/paciente	Eficacia
Albúmina (HSA) Trisulfuro de antimonio Dextrano	2 - 30	1 - 6	90 - 94%
Albúmina nanocoloidal Sulfuro coloidal filtrado Sulfuro coloidal de Renio Sulfuro de tecnecio-gelatina	5 - 80	1 - 3	90%
Sulfuro coloidal Albúmina microcoloidal	100 >1000	1 - 2	>97%

\*Modificado de Wilhelm (19)

### 1.2.1.c. Características operativas de la biopsia del ganglio centinela con trazadores

Los coloides son marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ , isótopo o, mejor, radionúclido emisor gamma puro, de período de semidesintegración corto, ampliamente utilizado en Medicina Nuclear, que presenta grandes ventajas prácticas, por la escasa exposición a la radiación que conlleva para el propio paciente y para el personal sanitario, y por la facilidad con que es detectado, externamente con gammacámara o, internamente, mediante la sonda gamma intraoperatoria. Para el marcaje de los coloides con tecnecio ( $^{99m}\text{Tc}$ -pertecnetato) se requiere la modificación del estado de oxidación de este último elemento, mediante un agente reductor que generalmente es una sal de estaño ( $\text{Cl}_2\text{Sn}$ ). Tras el marcaje de los coloides, se procede habitualmente a su control radiofarmacológico mediante minicromatografía instantánea en papel (Figura ).

La eficacia de marcaje (porcentaje de tecnecio ligado al producto de interés) es alta, generalmente por encima del 95%, aunque dicha eficacia presenta unos límites de tolerancia, en función de la sustancia concreta que se utilice, que siempre será en forma de *kit* comercial reconocido por la farmacopea española. Una vez marcados, estos preparados son estables tanto *in vitro* como *in vivo*.

En todos los centros y servicios de Medicina Nuclear queda garantizada la calidad del proceso mediante la utilización de los preceptivos *Procedimientos Normalizados de Trabajo* (PNT). El PNT específico para la biopsia del ganglio centinela contempla todos y cada uno de los pasos implicados en la parte nuclear del procedimiento, no sólo el control de calidad del marcaje del producto, sino también muchos otros aspectos, como la información al paciente, normas de inyección y detección gammagráfica, control de calidad del instrumental, etc...

Tras la administración del trazador, una pequeña fracción de las partículas coloidales difunde por el sistema linfático. El resto del trazador se queda en el lugar de la infiltración alrededor del tumor primitivo mamario, como ya hemos señalado. Las partículas que difunden lo hace introduciéndose en los vasos por aumento de la presión intersticial y son vehiculizadas hasta los ganglios de drenaje, donde son fagocitadas por los histiocitos, especialmente en el seno subcapsular (30,31). Poco tiempo después

de su administración el trazador ya se localiza (y permanece) en el ganglio centinela, lo cual va a permitir posteriormente su detección mediante el instrumental adecuado, tanto gammagráficamente como en el rastreo quirúrgico (32). Técnicamente esta detección puede demorarse incluso varias horas (hasta 24), ya que la farmacocinética y la actividad administrada así lo permiten (21,33). Ello tiene evidentes ventajas logísticas para los servicios quirúrgicos, ya que podemos programar la intervención con liberalidad a lo largo de ese intervalo, sin pérdida de calidad en el proceso. En condiciones técnicas correctas, la eficacia técnica del método isotópico para la localización del ganglio centinela en cáncer de mama podría acercarse al 100% (5,34,35,36), y en todo caso muy superior a la obtenida con el uso aislado de colorantes. No obstante, algunos autores que aconsejan utilizar técnica combinada, ya que en sus manos, se mejora la eficacia global de la biopsia ( 37,38).

Un aspecto técnico importante a considerar, al respecto de los radiocoloides, es el volumen total inyectado y la vía de administración, que pueden condicionar variaciones importantes en la capacidad para detectar el ganglio centinela, dado el mecanismo físico de acción. Utilizando la vía peritumoral, Krag et al (33) demostraron que el incremento de volúmenes de inyección, de 3 a 8 ml producían un aumento en la eficacia técnica del 72 al 100%. Como ocurre con otros aspectos técnicos importantes de la biopsia del ganglio centinela, no existe un consenso en cuanto al volumen a inyectar. Los defensores de volúmenes pequeños argumentan que no interfieren con la fisiología del sistema linfático y los defensores de volúmenes mayores aportan una clara mejora en la eficacia para detectar el ganglio centinela (29). De nuevo, en la práctica clínica de cada grupo deberá optarse por alguna de estas variantes técnicas. Algo parecido ocurre con las vías de administración, ya que se han ensayado distintas opciones (29,39). Aunque algunos autores refieren la inyección subdérmica (28,37) o intratumoral (40), generalmente se usa la inyección mamaria intersticial peritumoral. Si se opta por la vía peritumoral deben utilizarse varios puntos de inyección (de 4 a 6) con el fin de englobar completamente el nódulo tumoral dentro del volumen inyectado, de manera que toda la superficie del mismo que expuesta al flujo linfático de drenaje. Recientemente se ha descrito la vía sub-areolar, en principio para utilizar sólo con colorantes, aparentemente con buenos resultados (41).

En ocasiones se ha puesto en duda la importancia de practicar linfogammagrafía prequirúrgica (42), dado que, en opinión de algunos, su rendimiento es escaso y no deja de añadir cierta complicación al procedimiento biopsico. Incluso en series importantes, como los estudio multicéntricos norteamericanos (12,26), no se incluía la práctica obligatoria de la linfogammagrafía. De todas formas, una mayoría de autores sí la recomiendan por razones muy importantes (29,37,39,43), especialmente porque nos proporciona una mapa previo del drenaje linfático de cada paciente, con la posibilidad de detectar ganglios centinela en el territorio de la mamaria interna, ganglios intramamarios, apicales, en pared torácica... Además, nos permite realizar un marcaje cutáneo de la zona quirúrgica de interés, que facilita y acorta el procedimiento operatorio (24).

La administración del trazador en el caso de tumores no palpables significa un considerable reto técnico. En algunos casos este problema podría solventarse mediante la punción mamaria ecodirigida, siempre y cuando la lesión se localice bien por ecografía (36). También podemos recurrir a los sistemas percutáneos que se utilizan radiológicamente para la localización de estas lesiones, como guías metálicas o agujas (44). Otra opción, quizás algo menos exacta, pero sin duda técnicamente menos exigente, es calcular las coordenadas aproximadas del lugar en el que se desea depositar el trazador, utilizando como guía para ello las dos proyecciones de la mamografía previa de las pacientes (45).

En la siguiente Figura se esquematiza el procedimiento operativo genérico para la biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, basada en la utilización de trazadores isotópicos coloidales, asociados o no a colorantes vitales, para practicar linfogammagrafía prequirúrgica y rastreo intraoperatorio (29). En función de las características de cada centro se pueden utilizar los tiempos de demora entre inyección, linfogammagrafía prequirúrgica y rastreo intraoperatorio a modo de comodín para favorecer el flujo de pacientes y la programación de los quirófanos .

### **1.2.2. Sonda Gamma portátil. Rastreo Intraoperatorio.**

Las sondas isotópicas son instrumentos portátiles diseñados para la detección de radiaciones, en este caso de radiación gamma, emitidas por tejidos previamente marcados con trazadores isotópicos. Al conjunto de técnicas que utilizan estos

sistemas se le denomina *cirugía radiodirigida*, que está diseñada para “asistir” al cirujano en el acto operatorio, pues le van a permitir ir más allá de lo que sus ojos o sus manos son capaces de ver o palpar. A parte de la biopsia del ganglio centinela, en esta disciplina se incluyen, por ejemplo, procedimientos para la detección intraoperatoria del cáncer de colon, del neuroblastoma o bien la cirugía mínimamente invasiva del adenoma de paratiroides (30,46,47).

La cirugía radiodirigida y, específicamente la biopsia del ganglio centinela, se basa, como hemos visto, en la administración de un trazador isotópico, cuyas características radiofarmacológicas, vía de administración, tiempo requerido para su correcta biodistribución, etc..., serán en cada caso los más idóneos para el marcaje previo de la lesión o tejido de interés, de manera que permitan la realización de un “mapa previo” de la distribución de dicho trazador, que es lo que denominamos gammagrafía prequirúrgica.

De esta manera obtenemos una pre-localización bastante precisa del drenaje linfático específico de cada paciente. Como ya se ha señalado, el momento de la detección gammagráfica puede aprovecharse para marcar en la piel la proyección externa del ganglio centinela, de manera que se orienta y se acota ya la incisión que deberá practicarse. En un segundo tiempo, en quirófano, y mediante el uso de la sonda isotópica portátil, se localiza el tejido premarcado y, en el caso que nos ocupa específicamente el ganglio centinela. A esta maniobra de detección se denomina *rastreo intraoperatorio* (rastreo linfático intraoperatorio en el caso de la biopsia del ganglio centinela). Al final del procedimiento, una vez completada la exéresis, se procede a una comprobación de los contajes *ex vivo* de las piezas y también deberemos cerciorarnos mediante la sonda que no dejamos restos de los tejidos de interés en el campo quirúrgico.

La *sonda isotópica portátil* o *sonda gamma* que utilizamos para la biopsia del ganglio centinela es un instrumento conocido por los especialistas en medicina nuclear, pues ingenios parecidos ya se habían utilizado históricamente para realizar detecciones externas de fibrinógeno marcado en pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda o trombo embolismo pulmonar hasta bien entrada la década de los ochenta. Las sondas de entonces se componían de cristales de yoduro sódico acoplados a un tubo fotomultiplicador. Actualmente, la mayoría de sondas detectoras portátiles

consisten en un pequeño cabezal o elemento detector, que suele ser de un material semiconductor como el telurato de cadmio, al cual se adapta un colimador, es decir, un adminículo plomado, a modo de diafragma, que confiere a la sonda resolución espacial y direccionalidad. Es importante el diseño del colimador en cada tipo de sonda, ya que determina la capacidad de frenar la radiación difusa que no proviene del objeto de interés. No obstante, el colimador reduce la sensibilidad y puede afectar a la detección de lesiones de baja actividad o marcadas por radionúclidos de baja energía, como el  $^{125}\text{I}$ , en cuyo caso no se aconseja su utilización. Generalmente las sondas están diseñadas para una repuesta óptima a determinados radionúclidos. Así, algunas están optimizadas para el  $^{125}\text{I}$ , mientras otras cuentan con cabezales de distinto diseño en función de la energía de distintos radionúclidos que se pretendan detectar, por ejemplo, cabezal del telurato de cadmio para  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  y de yoduro sódico para el  $^{131}\text{I}$  (30).

Para el rastreo intraoperatorio, el cabezal de la sonda se introduce, debidamente protegido, generalmente en bolsa de plástico estéril, en el campo quirúrgico. El cabezal transforma la radiación gamma emitida por el ganglio centinela en una señal eléctrica que es ampliada, filtrada y convertida en “cuentas o impulsos por segundo” (cps) en una unidad electrónica de procesado, de manera que podemos medir la radiactividad emitida por el tejido que se va rastreando en todo momento. Los distintos modelos de sonda gamma (Figura) que existen en el mercado actualmente (Neoprobe 1000 y 1500, C-Track - CareWise, USA, Gamed o Europrobe, Scintiprobe, Navigator USSC) pueden variar en prestaciones por ejemplo en sensibilidad y resolución espacial y, sobre todo, en ergonomía y tamaño, que debe ser el menor posible. En última instancia, el éxito quirúrgico puede depender de este tipo de prestaciones (30). Es, por tanto, pertinente asesorarse de la calidad de la sonda en el momento de su adquisición, así como practicar algunas comprobaciones técnicas periódicamente de manera que se garantice el buen funcionamiento del detector a lo largo de su vida útil. Estas comprobaciones deben realizarse con una periodicidad mínima e incluir la sensibilidad, o capacidad de respuesta en cps en función de la actividad presente, la resolución, o capacidad de distinguir dos puntos activos muy próximos, la resolución angular o direccionalidad y la capacidad de respuesta en función de la energía fotónica (resolución espectral) (30,48).

### 1.2.3. Análisis Histopatológico

El tipo de análisis anatomopatológico que se aplique es un punto crucial en el desarrollo de la biopsia del ganglio centinela por parte de cualquier grupo de trabajo. En la fase inicial de validación e implementación en que nos vemos inmersos es obligatorio ir comparando el resultado del análisis tisular del ganglio centinela con el del vaciado axilar convencional. El hallazgo de un resultado falsamente negativo, es decir, ganglio centinela negativo para metástasis asociado a presencia de metástasis al menos en uno de los ganglios no centinela del vaciado axilar, es siempre perturbador y pone en duda todo el edificio teórico-práctico en el que reposa esta nueva técnica. Sin embargo, ante esta eventualidad debemos considerar sus posibles causas; la primera es que no se cumpla la regla esperada y el ganglio centinela sea “saltado” por el proceso de diseminación metastásica y, por tanto, no sea realmente predictor, al menos en esa paciente en concreto. En segundo lugar podría producirse algún tipo de fallo técnico durante la preparación o durante la práctica del procedimiento biopsico. En tercer lugar, podría producirse un error en el análisis histológico como consecuencia del cual, a pesar de que existan verdaderamente metástasis en el ganglio centinela, éstas no sean detectadas.

Ya en los primeros estudios del grupo de Giuliano se observaron casos falsamente negativos mediante la aplicación del análisis histológico convencional, que, tras su revisión fueron reconvertidos a verdaderos positivos al aplicar técnicas más depuradas de análisis del ganglio centinela (9). A medida que hemos ido avanzando en el desarrollo de la biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama se ha ido asentando muy claramente la idea de que debemos implementar técnicas histopatológicas especiales, optimizadas, que permita no sólo catalogar correctamente como positivos o negativos a los ganglios centinela, sino incluso mejorar la estadificación de las pacientes gracias a la detección de micrometástasis (micro estadificación). En 1995, el propio grupo de Giuliano (49) publica la optimización de la estadificación axilar en el cáncer de mama mediante linfadenectomía selectiva del ganglio centinela. En ese estudio se compararon prospectivamente dos grupos, el primero compuesto por 134 pacientes sometidas a linfadenectomía axilar convencional y el segundo por 162 pacientes sometidas a la técnica del ganglio centinela. En el primero se aplicó el protocolo histopatológico clásico de bisección y estudio con hematoxilina-eosina. En

el segundo grupo se aplicaron cortes seriados que se estudiaron mediante hematoxilina-eosina y mediante inmunohistoquímica para citoqueratinas. Ambos grupos eran perfectamente comparables en cuanto a las variables clínico-epidemiológicas. La frecuencia de metástasis axilares fue del 29% en el grupo de linfadenectomía y del 42% en el grupo del ganglio centinela. La diferencia más importante se observó en la aparición de micrometástasis (< 2mm), que fue del 3% en el primer grupo y del 16% en el segundo.

Jannink et al (50) mostraron en un corto estudio piloto de 19 pacientes como, de las 13 inicialmente informadas como negativas por bisección y hematoxilina-eosina, 3 (23%) fueron subsiguientemente re-estadificadas al aplicar cortes seriados (2 pacientes) e inmunohistoquímica (1 paciente). En una serie, más reciente y amplia, en la que se incluyeron 210 pacientes, Schreiber et al (51) analizaron los resultados de estadificación utilizando para el análisis histopatológico cortes seriados y tinción con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica para citoqueratinas. Treinta pacientes fueron positivas de entrada con hematoxilina-eosina, mientras que de los 180 restantes, el estudio inmunohistoquímico reveló micrometástasis en 17 (9,4%). Esta micro-re-estadificación mostró una relación inversa con el tamaño tumoral, de manera que fue mucho más importante en pequeños tumores (in situ y T1). Los autores especulan con la idea de que estas metástasis ocultas podrían explicar porqué una proporción significativa de pacientes en estadio I presentan recidivas. En otro estudio reciente, Kelley et al confirman el valor de la microestadificación del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama mediante cortes seriados e inmunohistoquímica (52).

Es evidente que el ganglio centinela, por su propia naturaleza , constituye materia prima privilegiada para el patólogo, ya que en él pueden concentrarse recursos y técnicas especiales de estudio que permiten una óptima estadificación de las pacientes. Estas técnicas especiales no pueden aplicarse masivamente al resto de los ganglios de un vaciado axilar, ya que sería incosteable e inasumible para cualquier laboratorio de histopatología. Surge por tanto la pregunta ¿no se está sesgando el estudio del ganglio centinela respecto del resto de ganglios? ¿no se están perdiendo micrometástasis en ganglios no-centinela?. Turner et al (53) respondieron a esta pregunta al publicar su investigación sobre 103 pacientes sometidas a biopsia del ganglio centinela. En ellas aplicaron hematoxilina-eosina e inumonuhistoquímica tanto a los ganglios centinela

como a los ganglios no centinela. El primer análisis con hematoxilina-eosina demostró que 33 pacientes (32%) tenían metástasis en el ganglio centinela y 70 (68%) no. La aplicación de más cortes y de inmunohistoquímica a los 157 ganglios centinela de estas últimas pacientes produjo una tasa de reconversión por paciente del 14,3% (10/70 pacientes) y una tasa de reconversión por ganglio del 6,4% (10/157). De las 60 pacientes restantes, la aplicación de hematoxilina-eosina y de inmunohistoquímica a los 1087 ganglios no-centinela sólo produjo un ganglio positivo (tasa de reconversión 1/1087 ó 0,09%). La conclusión es evidente; (*sic*) “si el ganglio centinela es negativo para hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica, la probabilidad de afectación de los ganglios no-centinela es inferior al 0,1%”. Es evidente que la aplicación de estas técnicas específicas de estudio es el proceder más adecuado para valorar histopatológicamente los ganglios centinela en cáncer de mama. No obstante, debe reconocerse que no existe un protocolo uniformemente aceptado por los distintos laboratorios. Presumiblemente las metástasis linfáticas del cáncer de mama se concentran en una franja ecuatorial, paralela al eje mayor del ganglio y, por tanto, los cortes con mayor rendimiento serían los centrales, tal como señalan Turner et al (54). En definitiva, la detección de muy pequeños focos metastásicos en un ganglio linfático utilizando determinadas estrategias de corte y tinción es una cuestión de probabilidades, en las que deben contrapesarse parámetros de coste y de efectividad ajustados para cada laboratorio y para cada grupo de trabajo concretos (55,56).

Otro aspecto interesante es la posibilidad de llevar a cabo un estudio histológico intraoperatorio (peroperatorio). Este análisis permitiría al cirujano decidir si debe practicar o no linfadenectomía completa, en función del resultado del ganglio centinela, sin tener que recurrir posteriormente a reintervenciones. Al respecto podemos decir que es una cuestión en desarrollo y que no existen técnicas bien maduras. Recientemente van Diest et al (57) han dado a conocer unos resultados relativamente aceptables utilizando cortes congelados procesados con hematoxilina-eosina y citología de improntas (Quickdiff) en una serie de 54 pacientes estudiadas mediante método combinado (colorante-trazador isotópico). El diagnóstico definitivo se confirmó en material parafinado, empleando cortes seriados con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica. Los cortes congelados mostraron una sensibilidad del 87% para la detección de metástasis en ganglios centinela (análisis por ganglio), mientras que las improntas sólo alcanzaron una sensibilidad del 62%. En el análisis

por paciente, las correspondientes sensibilidades fueron del 91% y del 63%. Estos resultados son alentadores, pero debe aguardarse a que puedan ser confirmados independientemente por otros grupos de trabajo.

#### 1.2.4. Radioprotección

La utilización de trazadores isotópicos en el rastreo intraoperatorio suscita, evidentemente, una necesidad de información sobre posibles riesgos radiológicos para personal sanitario que no está habituado al trabajo con estos productos, como es el caso del personal de quirófano. El uso de dichos trazadores deberá someterse, en todo caso, a la legislación pertinente y a los protocolos de trabajo supervisados por los servicios de protección radiológica de cada centro.

En nuestro hospital se llevó a cabo un estudio piloto destinado a hacer una estimación de los riesgos radiológicos posiblemente derivados de la actividad descrita, cuyos principios y resultados resumimos a partir del pertinente informe del Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica (Dres. A. Castel y J. Molero): “Informe sobre las condiciones radiológicas que se derivan de las intervenciones quirúrgicas del estudio del ganglio centinela”, emitido en Junio de 1998. A lo largo de una intervención quirúrgica estándar de ganglio centinela se llevaron a cabo, en el propio quirófano y a cargo del Dr. J. Molero (radiofísico), una serie de medidas de irradiación externa, contaminación superficial del personal, de las superficies de trabajo, del instrumental, de las piezas extirpada y residuos. En este estudio, que consideramos estándar en nuestra práctica, se inyectaron dos dosis de coloide de tecnecio, en total 1.2 mCi ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de forma peritumoral en una paciente con lesión en mama derecha. La intervención se practicó veinte horas después. Como aparato de medida se utilizó una cámara de ionización modelo Babyline 81 (Nuclear enterprises). La tasa de dosis equivalente (TDE) de fondo ambiental en el quirófano fue de 0.1  $\mu\text{Sv/h}$ . Durante la intervención la TDE fue 0.4  $\mu\text{Sv/h}$  en contacto con la mama, de 0.2  $\mu\text{Sv/h}$  a 30 cm (posición del cirujano) y TDE de fondo a 1 metro (posición del instrumentista). Para la medida de contaminación superficial se utilizó un contador proporcional de cámara plana modelo LB-122 (Berthold). Con él se hicieron medidas de las piezas quirúrgicas, instrumental y fómites, resultando unos valores de contaminación superficial de 800  $\text{Bq/cm}^2$  para la pieza de mastectomía (dosis infiltrada no migrada), de 50  $\text{Bq/cm}^2$  para el ganglio centinela, de 10  $\text{Bq/cm}^2$  para gasas e instrumental y de 2  $\text{Bq/cm}^2$  para los guantes del cirujano.

Los resultados de este estudio señalan que la TDE debida a irradiación externa durante la biopsia del ganglio centinela se sitúan sólo muy ligeramente por encima del fondo ambiental en posiciones cercanas a la pieza y resulta irrelevante en posiciones más alejadas, como la del instrumentista. De acuerdo con la legislación española actual sobre radioprotección, el límite de dosis equivalente para los miembros del público (no expuestos profesionalmente a radiaciones ionizantes) es de 5 mSv/año, por lo que, si consideramos la TDE medida a 30 cm durante la cirugía monitorizada, se necesitarían 250 intervenciones semanales de 2 horas para superar dicho límite legal. Por otro lado, la contaminación superficial (gasas, guantes, instrumental...etc) muestra valores inferiores a los límites recomendados por la International Commission on Radiation Protection (ICRP) en su guía ICRP-57 de 1989, excepto por lo que respecta a las piezas remitidas a estudio anatomopatológico, que están ligeramente por encima de esos valores recomendados, por lo que sólo se tendrían que confinar durante unas horas antes de su manipulación por personal no profesionalmente expuesto.

Como conclusiones podemos decir que los niveles de irradiación externa producidos en una intervención de ganglio centinela están muy por debajo de límite legal para el público general por lo que no se requiere ninguna medida especial, como guantes o batas plomadas, ni tampoco dosímetros personales. Tampoco los niveles de contaminación externa detectados hacen aconsejable medidas de protección especiales, más allá de las que ya habitualmente se toman en quirófano para la manipulación de muestras y piezas.

Miner et al han publicado una serie de recomendaciones para la utilización de materiales radiactivos en el curso de la biopsia del ganglio centinela, tanto en melanomas como en cáncer de mama (58). En el caso del cáncer de mama se utilizó una dosis peritumoral de 1.0 mCi de coloide de  $^{99m}\text{Tc}$ . Se usó un detector tipo Geiger-Mueller (Ludum 3) para medir la radiactividad de cpm, hasta 72 horas post-inyección. También determinó la actividad específica mediante un contador de centelleo de yoduro sódico (Canberra Nuclear Model 150). La tasa de exposición en manos se determinó mediante dosímetros de termoluminiscencia TDL. En total se hicieron mediciones en 46 intervenciones de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Todas las piezas quirúrgicas superaron el límite legal de transporte (EEUU) para considerarlas material radiactivo (0.002 mCi/g). A las 72 horas dichos

materiales pasaron a la consideración de “no radiactivos”, lo cual indica la necesidad de confinación durante ese período. La dosis de radiación en manos fue de 10 mrem/caso para el cirujano y de 8 para el ayudante. Con estos datos de exposición, el cirujano podría realizar más de 5000 intervenciones/año sin acercarse al límite legal. Tampoco existe necesidad de llevar dosímetro.

Recientemente, Stratmann et al (59) han publicado sus datos sobre la evaluación de la exposición a radiaciones ionizantes del personal de cirugía y de anatomía patológica, en un protocolo de biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, en el que se administraron de 700 a 1100 microCi de  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfuro coloidal, entre 1.5 y 3 horas antes de la cirugía. Se usó un contador Geiger para medir las tasas de exposición a partir de la inyección mamaria, a partir de la pieza quirúrgica y a partir de los ganglios centinela, a distancias de 3 cm hasta 3 metros. La máxima exposición correspondió a las manos del cirujano, con una tasa de 34 mRem/h. La tasa para la instrumentista (tronco) fue 0.15 mRem/h. La máxima exposición para las manos del patólogo fue de 19 mRem/h. Las piezas quirúrgicas sobrepasaron los límites legales para considerarlas como desechos convencionales (0.04 mRem/h en EEUU), mientras que el 70% de los ganglios centinela no lo hicieron. Como conclusiones de ese estudio se constató que la exposición a radiaciones ionizantes del personal de cirugía y de anatomía patológica es mínima. Un cirujano puede intervenir pacientes en este protocolo durante más de dos mil horas al año, mientras que la instrumentista puede hacerlo durante más de 33 mil y el patólogo durante más de 14 mil. Tras su estudio en el laboratorio de Anatomía Patológica, las piezas quirúrgicas deben guardarse confinadas hasta que la tasa de exposición remita a valores de fondo (desecho convencional).

### **1.3.Rendimiento y aplicabilidad de la biopsia del ganglio centinela en otras neoplasias.**

Como ya se ha señalado, históricamente la biopsia se desarrolló sobre todo a partir de los estudios de Morton et al en 1992 (8) en pacientes con melanoma cutáneo.

El melanoma maligno es una neoplasia cutánea cuya incidencia va incrementándose de forma muy importante en los últimos años (aumento del 4 al 6% anual). El tratamiento del melanoma es fundamentalmente quirúrgico. El pronóstico de los pacientes con melanoma está en gran parte determinado por la profundidad de invasión cutánea de la lesión primitiva en el momento del diagnóstico, profundidad que se mide por el grosor micrométrico de Breslow y por los niveles de Clark (de I a V). De acuerdo con el grosor de Breslow, los melanomas cutáneos pueden clasificarse en “finos” (inferiores a 0,76 mm), “intermedios” (de 0,76 a 4 mm) y “gruesos” (más de 4 mm), de tal manera que el riesgo de metástasis, primero linfáticas y luego sistémicas, aumenta en proporción a dicho grosor.

A pesar de conocerse la temprana tendencia a la diseminación linfática en pacientes con melanoma de riesgo intermedio o alto, los estudios “randomizados” y prospectivos que se han llevado a cabo sobre el valor relativo de la linfadenectomía profiláctica en estos pacientes (OMS, Clínica Mayo, Intergroup Melanoma Trial) no han demostrado globalmente un beneficio pronóstico significativo respecto de la conducta expectante (linfadenectomía terapéutica si aparecen adenopatía clínicamente detectables), de modo que cualquiera de los dos enfoques de manejo clínico del paciente estaría igualmente justificado. No obstante, análisis detallados de estos estudios sí que demuestran un cierto beneficio pronóstico en pacientes de riesgo intermedio (Breslow 1,5 a 4 mm), así como en pacientes de menos de 60 años de edad (60). Recientemente, el grupo de la OMS ha publicado sus resultados comparativos entre la linfadenectomía inmediata o diferida en un grupo de 252 pacientes con melanoma del tronco. De nuevo no se demostraron beneficios pronósticos significativos para la linfadenectomía “profiláctica” en estos pacientes de forma global. Sin embargo, en el análisis detallado de los datos (análisis multi variante) se demostró que el “status” histopatológico de los ganglios sí tiene impacto pronóstico, y se concluye que la linfadenectomía inmediata es útil, pero sólo en aquellos pacientes que tienen metástasis ganglionares

(clínicamente ocultas) y se apunta un papel determinante en el futuro para la biopsia del ganglio centinela (61).

Por lo que respecta a la linfadenectomía en pacientes con melanoma, debemos tener en cuenta un aspecto importante. A diferencia de los patrones de drenaje linfático clásicos (Línea media y línea de Sappey), estudios con linfogammagrafía prequirúrgica han demostrado una importante variación individual, de manera que las zonas de “indeterminación” son mayores a lo esperado. El melanoma frecuentemente drena a dos o más territorios linfáticos y atraviesa las “líneas” clásicamente consideradas (62,63). En la experiencia de nuestro grupo, esta discordancia afecta a más de la mitad de los pacientes (64).

Las dudas respecto a la actitud clínica práctica ante un paciente diagnosticado de melanoma de riesgo intermedio (linfadenectomía profiláctica versus actitud conservadora) y las incertidumbres sobre el verdadero drenaje linfático de estos tumores han sido despejadas gracias al advenimiento de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela. Ya en los primeros estudios se pudo comprobar la validez de la hipótesis del ganglio centinela en el melanoma, de acuerdo con la cual ese es el primer ganglio que puede albergar una metástasis inicial, mientras que los ganglios no centinela de la misma región no se afectan o se afectan sólo tardíamente, en una suerte de “progresión ordenada” de las metástasis ganglionares (1). Rápidamente esta técnica fue implementada por numerosos grupos de trabajo, que utilizando colorantes vitales y/o trazadores isotópicos han conseguido una eficacia técnica elevada, con una tasa de metástasis ocultas del 15,4%.

El análisis histológico óptimo del ganglio centinela debe incluir la práctica de cortes seriados con H&E, técnicas de inmunohistoquímica e incluso técnicas avanzadas de PCR (tirosinasa), con el fin de poder diagnosticar micrometástasis ocultas que tienen valor pronóstico contrastado (65). La importancia de esta optimización histopatológica ha sido recientemente subrayada por un estudio de seguimiento a largo plazo de 243 pacientes sometidos a la biopsia del ganglio centinela con resultado negativo en el hospital MD Anderson de Houston. En ese estudio la revisión anatomopatológica de los pocos pacientes con recidiva de su enfermedad (11%) demostró una mayoría (80%)

en los que se habían pasado por alto micrometástasis ganglionares en el análisis histológico inicial (66).

Una vez comprobado el altísimo valor diagnóstico de la biopsia del ganglio centinela, se acepta que el “estándar” actual en el tratamiento quirúrgico primario de pacientes con melanoma de riesgo intermedio y ganglios clínicamente negativos debe basarse en dicho procedimiento (biopsia del ganglio centinela), incluyendo linfogammagrafía prequirúrgica, rastreo intraoperatorio con sonda gamma portátil, asociado o no a la utilización de colorantes vitales, y técnicas especiales de estudio anatomopatológico (cortes seriados, inmunohistoquímica). En caso de positividad se practica linfadenectomía completa y tratamiento adyuvante (con alfa-2b interferón) (67). En caso de negatividad no procederá a la linfadenectomía completa y sólo se observa al paciente. Estudios recientes demuestran que el estado histopatológico y la aplicación de técnicas de estadiage molecular (RT-PCR tirosinasa) en el ganglio centinela constituyen el más valioso factor pronóstico en pacientes con melanoma (68).

Además del melanoma, y del cáncer de mama, el concepto del ganglio centinela empieza a aplicarse en pacientes con otras neoplasias sólidas, entre las que podemos citar el cáncer de pene (69), cáncer vulvar (70), carcinoma de Merckel (71), carcinoma escamoso de cavidad oral (72,73), cáncer de tiroides (74), cáncer gastrointestinal y otros (75). En estos casos la experiencia disponible hasta ahora es preliminar y no podemos hablar todavía de resultados con una mínima fiabilidad, aunque se intuyen diversas líneas de desarrollo futuro.

#### **1.4.Experiencia acumulada en la biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama**

Tras los buenos resultados iniciales con la biopsia del ganglio centinela en melanoma, la técnica fue adaptada para su utilización en pacientes con cáncer de mama por Giuliano y colaboradores que publicaron sus primeros resultados en 1994 (9). Esta publicación pionera viene del mismo centro (St. John's Health Center, Santa Mónica, California) y en gran parte del mismo grupo que dos años antes había descrito la técnica del ganglio centinela en el melanoma cutáneo. En esta primera experiencia, para la que se utilizó una técnica basada sólo en colorantes vitales (Lymphazurin<sup>R</sup>) se estudiaron 174 pacientes programadas para tratamiento quirúrgico primario que incluía vaciamiento axilar completo, la mayoría de ellas con T1 y T2. La biopsia del ganglio centinela se completó con éxito en el 65,5% de las pacientes (eficacia técnica) y el análisis histológico convencional (bisección y tinción con hematoxilina-eosina) reveló una sensibilidad del 88% y valor predictivo negativo del 93,5%. De los cinco falsos-negativos, la revisión del material, con nuevos cortes y la aplicación de inmunohistoquímica para citoqueratinas, mostró focos de micrometástasis en tres. Otro hallazgo de la serie fue la constatación de que existía una evidente “curva de aprendizaje” en el proceso de implementación de esta nueva técnica quirúrgica, ya que la eficacia aumentó del 58,6% en las primeras pacientes hasta el 78% al final de la serie. El mismo grupo de trabajo describió ya en 1995 un hecho básico que se ha ido repitiendo a lo largo del desarrollo de la técnica, es decir, la constatación de la biopsia del ganglio centinela mejora claramente la estadificación ganglionar del cáncer de mama (49) . En ese estudio se compararon dos grupos homogéneos; uno tratado mediante disección axilar convencional y otro mediante biopsia del ganglio centinela seguida de linfadenectomía axilar estándar. En los ganglios centinela se aplicaron cortes seriados teñidos con hematoxilina-eosina y eventualmente con inmunohistoquímica para citoqueratinas. La incidencia de ganglios positivos (micro y macrometástasis) en el grupo del ganglio centinela fue significativamente superior (42%) a la incidencia del grupo tratado convencionalmente (29%). Para las micrometástasis (focos ganglionares igual o menores a 2 mm en su máxima dimensión) la incidencia fue del 38,2% vs 3,0%, respectivamente. La conclusión de ese estudio es obvia; la posibilidad de aplicar una metodología exhaustiva de análisis histopatológico del ganglio centinela, que sería impracticable en la totalidad de los ganglios axilares, se traduce directamente en una re-estadificación significativa de las

pacientes con cáncer de mama. Posteriormente, en 1997 Giuliano et al comunicaron la ampliación de sus resultados con una nueva serie de pacientes (3). En esta nueva etapa de consolidación, la experiencia adquirida se tradujo en una eficacia técnica superior (100/107 pacientes o 93,5%), en tanto que los resultados seguían siendo excelentes en términos de sensibilidad y exactitud (100%). En más del 60% de los casos, el ganglio centinela fue el único ganglio positivo. En el 45,2% de los casos de positividad se detectaron micrometástasis en el ganglio centinela,. Todos estos datos refuerzan claramente la validez de la hipótesis del ganglio centinela e indican que su aplicación mejora claramente el proceso de estadificación.

Un importante interrogante que se abre con los trabajos del grupo de Santa Mónica es si estos resultados podrían ser reproducidos por otros grupos de trabajo, en el camino hacia una validación universal de la biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama. Especialmente llamativa era la marcada curva de aprendizaje que tendría que superarse y que, en parte, podría estar condicionada por la utilización exclusiva de colorantes linfáticos intraoperatorios. De otra parte, en 1993, Krag et al (10) habían introducido ya la utilización de trazadores isotópicos coloideos para la localización y biopsia de los ganglios centinela en pacientes con cáncer de mama, con la posibilidad de facilitar y mejorar la técnica. Es por ello que en casi todas las publicaciones aparecidas con posterioridad se describe el uso de trazadores isotópicos linfáticos, solos o en combinación con colorantes. Así, Albertini et al publican en JAMA, a finales del año 1996, la experiencia inicial de otro importante grupo de trabajo, radicado en el Lee Moffit Cancer Center, de Tampa, Florida (12). En ese estudio se incluyeron 62 pacientes programadas para tratamiento primario de cáncer de mama, tras diagnóstico citológico por punción aspirativa con aguja fina. Todas ellas presentaban palpación axilar normal. El tipo histológico predominante (89%) fue carcinoma ductal infiltrante y el tamaño tumoral medio fue de 2,2 cm. En el 63% de los casos se practicó cirugía conservadora. Para la biopsia del ganglio centinela se utilizó sulfuro coloidal de tecnecio filtrado, que se inyectó entre 2 y 4 horas antes de la intervención, de forma peritumoral, con una dosis media de 16 MBq. También se inyectó el colorante linfático Lymphazurín. En quirófano se utilizó una sonda gamma portátil (Neoprobe 1000) para la localización de los focos de actividad axilar. De esta manera se pudieron biopsiar 2,2 ganglios centinela por paciente, a lo que siguió una disección axilar convencional que dio una media de 15,5 ganglios no centinela por paciente. El análisis

histológico fue común para ganglios centinela y no-centinela y consistió en bisección y tinción con hematoxilina-eosina. Los resultados de este estudio mostraron que la adición del trazador isotópico aumentaba la eficacia técnica del 73% hasta el 92% y que en ningún caso se observaron ganglios coloreados que no captaran trazador, dejando bien clara la imprescindible contribución de los métodos isotópicos al éxito de la técnica bióptica. El ganglio centinela en ese estudio fue totalmente predictivo de la afectación axilar, con sensibilidad del 100%, sin falsos negativos. En el 67% de los casos positivos, el ganglio centinela fue el único ganglio positivo. Dos años más tarde, este mismo grupo de trabajo publica una serie de “recomendaciones” para la biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama (4), que se basan en la considerable experiencia ya adquirida colectivamente por sus miembros, pertenecientes a distintos departamentos hospitalarios: Cirugía, Oncología, Anatomía Patológica y Medicina Nuclear, lo que da una clara idea de la naturaleza pluridisciplinar de la técnica. Las recomendaciones se dan a partir de una serie acumulada de 466 pacientes consecutivas que entraron en un estudio prospectivo sobre el valor de la biopsia selectiva del ganglio centinela utilizando una combinación de trazador isotópico y colorante vital. En este caso se incluyeron pacientes con diagnóstico citológico o por biopsia quirúrgica previa (más de la mitad de los casos). La eficacia técnica fue elevada (440/466 o 94,4%). De los 26 pacientes en los que falló la técnica, en 11 se había practicado biopsia quirúrgica. Se detectaron 1,92 ganglios centinela por paciente. Llama la atención en esta serie la inclusión de 87 pacientes con carcinoma in situ, entre las cuales se detectaron ganglios centinelas metastásicos en una proporción no despreciable (4/87 o 4,6%). Por otro lado, se observó una relación previsible entre frecuencia de positividad del ganglio centinela y tamaño tumoral.

Otros grupos en Europa ha seguido el camino iniciado en Estados Unidos de América para la validación del ganglio centinela en cáncer de mama. Hay que mencionar a la experiencia neerlandesa, muy importante en este campo, y, especialmente, al grupo encabezado por P. Borgstein, que en 1998 publica también unas recomendaciones para la práctica de la técnica (5). En dicho estudio se incluyeron 130 pacientes consecutivas con T1-T2, N0 y la técnica consistió sólo en la administración de un trazador isotópico (albúmina coloidal de tecnecio), sin colorantes, tras lo cual se practicó linfogammagrafía prequirúrgica y posteriormente rastreo intraoperatorio con sonda portátil (C-track). La intervención se planificó entre 17 y 23 horas post-inyección. La

eficacia técnica fue del 94% (122/130) y los fallos se correlacionaron con la práctica de biopsia quirúrgica previa. La sensibilidad y el valor predictivo negativo fueron muy altos y sólo se observó un 1,7% de falsos negativos (exactitud del 98%), en comparación con el vaciamiento axilar convencional practicado en todos los casos. La conclusión de este estudio (sic) es que “la biopsia del ganglio centinela es un método preciso y mínimamente invasivo para la estadificación de pacientes con cáncer de mama, que puede reducir la morbilidad y el coste económico de la intervención quirúrgica evitando una linfadenectomía axilar innecesaria en la mayoría de los pacientes”

Otro importante grupo de trabajo europeo es el liderado por U. Veronesi, en el Instituto Europeo de Oncología, de Milán. En 1997, Veronesi et al publicaron en *Lancet* sus resultados en la biopsia del ganglio centinela, proponiendo ya esta técnica como alternativa a la disección axilar convencional (34), en base a una amplia experiencia de 163 pacientes. Recientemente, el mismo grupo ha actualizado sus resultados con la técnica (43), incluyendo 376 pacientes consecutivas con cáncer de mama, en las que se aplicó una técnica basada en trazadores isotópicos (albúmina microcoloidal) administrados por vía subdérmica o peritumoral, practicando linfogammagrafía prequirúrgica y rastreo intraoperatorio con sonda portátil (Scinti Probe). El estudio histopatológico incluyó cortes congelados múltiples seriados (hasta 60 secciones por ganglio) en los ganglios centinela, teñidos con hematoxilina-eosina y, eventualmente, con un método novedoso de inmunohistoquímica rápida para citoqueratinas. Este grupo presenta una eficacia técnica muy alta, del 98,7% (371/376 pacientes). En el 67% de los pacientes sólo se detectó un ganglio centinela y en el 26% dos. En las 371 pacientes valorables, la técnica mostró una sensibilidad del 93,3%, valor predictivo negativo del 94,1%, precisión diagnóstica del 96,8% y tasa de falsos negativos del 6,7% (pacientes con ganglio centinela negativo/pacientes con metástasis axilares). En el 43,5% de los casos positivos, el ganglio centinela fue el único positivo y en el 30,3% la metástasis se limitaba a un sólo foco de micrometástasis (que podemos considerar pacientes re-estadificadas). En el análisis multivariado (edad, tamaño o localización tumoral, multicentricidad, receptores estrogénicos, grado de proliferación...) no se pudieron identificar factores que se asociaran significativamente a los resultados falsamente negativos, si bien se sugieren que la multicentricidad pudiera aumentar dichos fallos. Una novedad importante de este

estudio es que presenta los resultados de la técnica (sensibilidad, valores predictivos) en forma de estimación asociada a un intervalo de confianza del 95%, cosa que confiere al trabajo una gran solidez estadística. Finalmente, los autores sugieren la realización de un ensayo aleatorizado en dos ramas: ganglio centinela versus disección axilar convencional con la finalidad de demostrar la eficacia de este método, más allá de cualquier duda.

A lo largo de los años 1997, 1998 y 1999 han aparecido importantes trabajos que relatan la experiencia de muchos autores con esta técnica. Por ejemplo, otro grupo holandés encabezado por Roumen (76) publicó en 1997 su experiencia inicial con 83 pacientes, remarcando la importancia de la linfogammagrafía prequirúrgica en el procedimiento. Aunque la sensibilidad fue alta (96%), la eficacia de la técnica de la biopsia selectiva alcanzó sólo a 57 pacientes (68,7%). Nuevamente, y es una constante en la práctica totalidad de las series publicadas, una proporción importante de pacientes positivos lo fueron sólo en el ganglio centinela (12 de 22). Esta es una de las primeras publicaciones en que se menciona claramente la presencia de ganglios centinela en la cadena mamaria interna (paraesternales), en 7 pacientes. Además en 2 de los 7 se trataba de localización exclusiva paraesternal. Otros drenajes linfáticos poco usuales, puestos de manifiesto por la linfogammagrafía, fueron nivel axilar II directo en el 18% o nivel I y III simultáneamente.

Barnwell et al (14) publicaron en 1998 una serie de 42 pacientes con T1-T2, en las que se administró una mezcla de trazador radiactivo (sulfuro coloidal) y colorante (azul de isosulfán - Lymphazurin<sup>R</sup>) 60-90 minutos antes de la cirugía. Sin linfogammagrafía previa, la eficacia de la técnica fue del 90% con sonda gamma (Neoprobe 1000). La sensibilidad y el valor predictivo negativo fue del 100%.

O'Hea et al publicaron en 1998 la primera experiencia del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York en 60 pacientes con axila clínicamente negativa (13). Se utilizó una combinación de trazadores isotópicos (sulfuro coloidal no filtrado) que fueron administrados peritumoralmente en 4cc, de 2 a 4 horas antes de la cirugía y de colorantes (Lymphazurín<sup>R</sup>). Se obtuvo linfogammagrafía 50-60 minutos post-inyección. El ganglio centinela se pudo localizar con éxito (eficacia técnica) mediante colorantes en el 75%, mediante trazadores en el 88% y combinadamente en el 93% de

los casos. El promedio de ganglios centinela fue de 2,2 por paciente. Hubo tres falsos negativos (Sensibilidad 85%, Valor Predictivo Negativo 92%, Precisión 94,5%, Tasa de Falsos Negativos 15%). En el 41% de los casos, el ganglio centinela fue el único ganglio positivo. La precisión diagnóstica fue superior en las pacientes con T1 (98%) que en las pacientes con T2 (82%). ..”Como consecuencia (*sic*) de este estudio se ha modificado el protocolo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center con el fin de evaluar la biopsia del ganglio centinela sola en pacientes con cáncer de mama T1 y axila clínicamente negativa. Se realizarán cortes congelados peroperatorios del ganglio centinela y el examen anatomopatológico de las pacientes con cortes congelados negativos se completará con cortes seriados e inmunohistoquímica del resto del ganglio. Las pacientes con ganglio centinela positivo serán sometidas a disección axilar. Las pacientes con T1 y ganglio centinela negativo no serán sometidas a mayor cirugía axilar. Este mismo grupo ha publicado la ampliación de su serie (37) con un total de 500 casos, en la que con una base muestral amplia, confirman una eficacia técnica alta, del 92%, mediante la utilización del método combinado. Relatan que el éxito en la localización del ganglio centinela no parece estar directamente condicionado por las variables comúnmente contempladas, como son, el tamaño o el tipo tumoral, la multicentricidad, presencia de invasión linfovascular en el tumor, grado histológico o nuclear, o la biopsia quirúrgica previa. Se practicó linfadenectomía convencional comparativa sólo en los 104 primeros casos, en los que se calculó una sensibilidad del 89,4% (tasa de falsos negativos del 10,6%), a pesar de lo cual se opta por ofrecer el ganglio centinela como alternativa a la linfadenectomía convencional, al menos en pacientes de bajo riesgo (T1).

En 1998 Krag et al publican en New England Journal of Medicine (26) un estudio multicéntrico de validación de la biopsia del ganglio centinela, apoyado por el NCI (National Cancer Institute), mediante la utilización exclusiva del trazador isotópico sulfuro coloidal no filtrado, que se inyectó de forma peritumoral en un volumen de 4 ml, y rastreo intraoperatorio con sonda gamma (C-trak), entre 2 y 4 horas p.i., sin obtención de linfogammagrafía prequirúrgica. Este estudio fue llevado a cabo entre 1995 y 1997 por cirujanos de once centros, principalmente hospitales universitarios de distintas ciudades estadounidenses. Se incluyeron 443 pacientes, con cáncer invasivo de mama (1,9 cm de diámetro medio). La eficacia técnica global fue del 93%, aunque pudieron observarse importantes diferencias entre los distintos cirujanos participantes,

desde el 79 % al 98%. A parte de este factor individual, otros factores asociados a fallos en la detección del ganglio centinela fueron: edad superior a 50 años, biopsia quirúrgica previa y tumores en cuadrantes internos. En este estudio se dan detalles precisos sobre el número y la localización de los ganglios centinelas. Así, el promedio de ganglios centinela por paciente fue de 1,1 y mayoritariamente la localización fue a nivel axilar I (88,4%), si bien hay que remarcar que se observaron otras localizaciones: nivel I y II simultáneo (4,4%), nivel apical directo (0,7%), mamaria interna (4,3%) y otras como pared torácica, intramamario, etc.... En comparación con el vaciado axilar convencional a tres niveles (tercer nivel optativo), la sensibilidad de la técnica fue del 88,6% (101/114), la tasa de falsos negativos de 11,4% (13/114) y el valor predictivo negativo de 95,7% (291/304). Podemos considerar que la tasa de falsos negativos fue relativamente alta y que, a diferencia de la eficacia técnica, no varió sensiblemente entre los distintos cirujanos. Una explicación para este elevado número de resultados falsamente negativos sería la inclusión de pacientes con biopsia quirúrgica previa. Feldman et al han llamado la atención sobre esta posible limitación de la biopsia del ganglio centinela (77), en una especie de secuela del estudio multicéntrico inicial, en el que se incluyeron 75 pacientes con cáncer invasivo de 1,9 cm de diámetro medio, entre las cuales se detectaron ganglios centinelas en 70 (eficacia 93%). En 43 pacientes se había practicado biopsia quirúrgica previa con fines diagnósticos y en este grupo la sensibilidad del ganglio centinela en comparación con el vaciado axilar convencional fue del 60% (6/10) (tasa de falsos negativos del 40%). En el grupo de pacientes 27 sin biopsia quirúrgica previa, la sensibilidad fue del 100% (11/11) y la tasa de falsos negativos 0%. No se observaron diferencias significativas entre las pacientes con resultado falsamente negativo y verdaderamente positivo en relación al tamaño tumoral o a las características técnicas de la biopsia del ganglio centinela, aunque sí se apreció diferencia en el diámetro máximo de la pieza de biopsia quirúrgica previa, ya que las pacientes con resultado falso negativo mostraban tendencia a unas piezas mayores. Basándose en los datos de su serie, los autores (*sic*): "decididamente recomendamos evitar la biopsia quirúrgica previa en aquellas pacientes que son candidatas a la biopsia del ganglio centinela".

## **1.5 Aplicabilidad de la biopsia del ganglio centinela para el cáncer de mama en nuestro medio**

Basándonos en la experiencia de la literatura internacional y en nuestra propia trayectoria previa en la realización de técnicas de cirugía radiodirigida, nos propusimos, a partir de Octubre de 1997, implementar la biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en nuestro medio asistencial, es decir en el área geográfica propia (Badalona-Barcelona), y en el ámbito hospitalario de referencia, es decir, en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Ya a finales del año 1996 empezamos a practicar estudios linfogammagráficos y, posteriormente, técnicas de detección intraoperatoria del ganglio centinela en pacientes con melanoma de riesgo intermedio, gracias a la colaboración estrecha entre los servicios de Dermatología (Dr. C. Ferrándiz, junto con los Drs. C. Paradelo y X. Bigatà), Cirugía General (Dr. A. Alastrué, junto con los Drs. M. Broggi y M. Rull), Anatomía Patológica (Drs. M Vaquero) y Medicina Nuclear (Drs. M Fraile, J Riba, V Vallejos). Esta experiencia previa nos permitiría superar con mayor facilidad y celeridad la inevitable fase inicial de puesta a punto de la técnica o “curva de aprendizaje” en las pacientes con cáncer de mama.

En nuestro centro existe una Unidad de Patología Mamaria, coordinada por Dr. A. Mariscal (Radiología), con la participación del equipo quirúrgico formado por los Dres. M. Rull, F.J. Julián (Cirugía General), F Fuster (Ginecología y Obstetricia), Dra. Fullana. (Cirugía Plástica), de Anatomía Patológica (Drs. M Llatjós y E.Castellà), de Radioterapia (Dra. R. Ballester) y de Oncología Médica (Dr. A. Barnadas). Entre otras labores asistenciales, dicha unidad decide sobre el tratamiento quirúrgico primario a realizar en unas 150 pacientes con cáncer de mama cada año. Los diagnósticos se basan mayoritariamente en la toma de muestras por punción con aguja fina o por técnicas de “core-biopsia”, siendo relativamente pocas las pacientes sometidas a biopsia quirúrgica previa, circunstancia que posiblemente haga mermar relativamente el valor predictivo de la biopsia del ganglio centinela. En total, unas 110 pacientes al año tendrían criterios suficientes para la práctica de la biopsia del ganglio centinela, de acuerdo con los criterios de inclusión y de exclusión fijados, que se pormenizan más adelante (Población y Métodos). Actualmente, la política de nuestro centro para el

tratamiento quirúrgico en estas pacientes se basa en los estándares comúnmente aceptados y basados en la mejor evidencia científica de que disponemos. Estos estándares aconsejan, en cada caso, la práctica de tumorectomía o mastectomía total modificada (técnica de Madden), a lo que se asocia siempre linfadenectomía axilar tan completa como sea razonable, con inclusión de los ganglios linfáticos de niveles I y II, por lo menos. Por tanto, existe un terreno potencialmente adecuado para la implementación de la biopsia del ganglio centinela en nuestro medio, como método alternativo a la linfadenectomía axilar.

Previsiblemente, la implementación práctica de la biopsia del ganglio centinela para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en nuestro centro tendrá que superar tres fases; primero la “curva de aprendizaje” en la que se adquirirán las habilidades individuales y de equipo para la práctica de la biopsia del ganglio centinela basada en la seguridad para las pacientes y en la ausencia de riesgos y de efectos indeseables, junto a la adquisición máxima eficacia técnica en un período aceptable. Después ha de seguir una fase de “validación” de la técnica, en la que se compararán los resultados de la biopsia del ganglio centinela con los obtenidos mediante la linfadenectomía axilar convencional. Finalmente se podrá ofrecer la biopsia del ganglio centinela, sin linfadenectomía axilar, como opción terapéutica a las pacientes, tras el preceptivo consentimiento informado, siempre que los resultados de la segunda fase garanticen dicha opción.

## **La biopsia del ganglio centinela como alternativa a la linfadenectomía axilar**

Tras haber conseguido un buen nivel técnico y organizativo, y superada la primera fase de aprendizaje el equipo pluridisciplinar sobre el cual reposa la biopsia del ganglio centinela tendría que asentar sus resultados con una buena base estadística, de manera que dichos resultados puedan ser extrapolables a la población general de pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico primario. Tal como se desarrollará más adelante en detalle, en la sección de metodología, para determinar el rendimiento de este nuevo procedimiento quirúrgico de estadificación, se necesitará llegar a un número mínimo de pacientes sometidas a la técnica, en las que necesariamente se tendrá que hacer una comparación con la linfadenectomía axilar convencional, en términos de sensibilidad y de valores predictivos. Sólo cuando se pueda demostrar dicha solidez predictiva podremos pasar a ofrecer la biopsia del ganglio centinela como alternativa de menor agresividad quirúrgica, sin merma de eficacia en la estadificación ganglionar..

## **Mejora en la estadificación del cáncer de mama a través de la biopsia del ganglio centinela**

A parte de poder prescindir del vaciamiento axilar en el tratamiento quirúrgico primario del cáncer de mama, la biopsia del ganglio centinela permite, de acuerdo con la evidencia de la literatura y en nuestra propia experiencia preliminar, mejorar significativamente la estadificación de las pacientes, ya que facilita la detección de metástasis incipientes (metástasis ocultas y micrometástasis) en el propio ganglio centinela, sin mayor afectación axilar, además de poder detectar metástasis en ganglios linfáticos a los que generalmente no se accede en la linfadenectomía axilar convencional, por ejemplo en ganglios apicales, en el territorio de la mamaria interna o en ganglios intramamarios.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

La hipótesis que contempla el presente trabajo es que el ganglio centinela efectivamente predice el estado de diseminación linfática regional en las pacientes con cáncer de mama y que, por lo tanto, su biopsia selectiva puede utilizarse para ahorrar la linfadenectomía axilar completa en una mayoría de pacientes que no presentan metástasis linfáticas. Además, la biopsia del ganglio centinela permite mejorar la estadificación, convirtiendo algunas de las pacientes N0 a N1, por detección de micrometástasis o de afectación de ganglios en localizaciones a las que habitualmente no se accede en la cirugía convencional.

Por ello los objetivos concretos que nos planteamos hacen referencia a la implementación práctica de la biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama y son los siguientes:

- 1- Comprobar la aplicabilidad de la biopsia del ganglio centinela para el cáncer de mama en nuestro medio.
- 2- Plantear la biopsia del ganglio centinela como alternativa a la linfadenectomía axilar
- 3 - Constatar la mejora de la estadificación del cáncer de mama a través de la biopsia del ganglio centinela

### **3. POBLACIÓN Y MÉTODO**

### **3. POBLACIÓN Y MÉTODOS**

**3.1. Población muestral de estudio. Criterios de inclusión-exclusión.**

**3.2. Técnica de la biopsia del Ganglio Centinela**

**3.3. Metodología Estadística. Procedimiento para el Meta-Análisis**

### **3. POBLACIÓN Y MÉTODO**

#### **3.1.Población muestral de estudio. Criterios de inclusión-exclusión.**

Entre Octubre de 1997 y Noviembre 1999 se estudiaron prospectivamente 132 pacientes con carcinoma de mama. En todas ellas se practicó biopsia del ganglio centinela e, inmediatamente después, linfadenectomía axilar convencional a tres niveles, que sirvió como técnica de referencia o “Patrón Oro”.

Del total de ..... pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en nuestra Unidad de Patología Mamaria durante el período de estudio y programadas para tratamiento quirúrgico primario, se incluyeron aquellas pacientes que consintieron entrar en el estudio, tras ser convenientemente informadas, y que presentaban un tamaño tumoral máximo de cinco centímetros (T1 y T2). Al diagnóstico se había llegado tras biopsia con aguja fina (PAAF) o con aguja gruesa (Core-biopsia).

Se excluyeron pacientes con cualquier evidencia de cáncer de mama localmente avanzado o cáncer de mama diseminado en el momento del diagnóstico. En cuanto a la presencia de adenopatías palpables axilares, éstas sólo se consideraron motivo de exclusión tras haber demostrado su afectación metastásica por PAAF. Otros motivos de exclusión fueron cirugía o radioterapia axilar previa y la quimioterapia neoadyuvante (pre-quirúrgica)

## **3.2. Técnica de la Biopsia del Ganglio Centinela**

### **3.2.1. Trazador: Preparación y Control de Calidad**

Se utilizó, como trazador, albúmina microcoloide marcada con Tecnecio-99m, con un tamaño de partícula superior a 1000 nanómetro. Para el marcaje, en cada caso se siguió el Procedimiento Normalizado de Trabajo de Radiofarmacia de nuestra Unidad. Se practicaron controles de calidad al azar, y en los cambios de lote, mediante cromatografía de tipo ITLC-SG (instant thin layer chromatography - silica gel) utilizando como fase móvil una disolución de metanol-agua (85:15 v/v). Tras un período de 4 minutos de migración del disolvente en un vial de vidrio de 10 ml, se cortaba la tira de ITLC-SG en dos mitades. El rendimiento de marcaje se calculó determinando las cuentas por minuto de cada mitad, en una contadora semiautomática gamma de centelleo (Modelo Berthold LB 951G), utilizando la siguiente fórmula:

$$\%Rendimiento\ de\ marcaje = (cpm\ segmento\ inferior / suma\ cpm\ de\ segmentos) \times 100$$

En la siguiente Tabla se muestran los rendimientos de marcaje calculados para el producto a lo largo del período de estudio:

<b>Fecha</b>	<b>Rendimiento de marcaje</b>
Noviembre 97	94.6
Abril 98	96.1
Septiembre 98	99.0
Abril 99	99.7
Octubre 99	99.9
<b>Promedio</b>	<b>97.8</b>

### **3.2.2 Técnica de Punción y Linfogammagrafía**

Entre un mínimo de tres horas y un máximo de 20 horas antes de la cirugía se inyectaron tres dosis de 11 MBq del trazador intersticialmente alrededor del tumor en un volumen total aproximado de seis mililitros (Figura ). La punción fue simple en los tumores palpables, para los que se utilizaron agujas subcutáneas de 25G. En los tumores no palpables la punción se guió a través de las proyecciones cráneo-caudal y medio-lateral de la mamografía, utilizando agujas de punción lumbar de 25 G, de unos nueve centímetros de largo. En lo posible se colaboró con el radiólogo especialista en patología mamaria (Dr. A. Mariscal) para el cálculo de las coordenadas de dosis, en incluso se utilizaron sistemas estereotáxicos con dicha finalidad.

La linfogramagrafía se practicó inmediatamente antes de la cirugía en todos los casos, con la intención de identificar los ganglios centinela y su localización. En esta gammagrafía se pueden incluir varias proyecciones de tipo planar y, en nuestra opinión, siempre debe practicarse una oblicua anterior a unos treinta grados, con el brazo de la paciente en posición quirúrgica, tal como muestra la Figura superior. En este caso, en la proyección oblicua se identificaron dos ganglios centinela a nivel axilar I (Figura inferior). Generalmente se apantalla con plomo el lugar de la infiltración (lesión mamaria), con el fin de no tener mucha interferencia, ya que contiene la mayor parte del trazador administrado.

En la proyección anterior, ideada para detectar ganglios en la cadena mamaria interna, o en la proyección oblicua anterior a treinta grados, más idónea para explorar la región axilar, se marcó con tinta la proyección cutánea del o de los eventuales ganglios centinelas, con el fin de acotar la búsqueda intraoperatoria posterior.

La técnica gammagráfica se llevó a cabo en todos los casos aplicando el correspondiente Protocolo Normalizado de Trabajo (Ver anexo) de nuestro servicio:

Con la información previa de las imágenes gammagráficas, en quirófano se procedió: 1 a la exéresis tumoral, 2 a la biopsia del ganglio centinela y, finalmente, 3 al vaciamiento axilar convencional. El autor de este trabajo participó activamente en el procedimiento intraoperatorio de todas las pacientes, asistiendo al cirujano en la búsqueda de los ganglios centinelas. Para ello se utilizó una sonda detectora gamma portátil (Navigator, USSC, USA), con la que se realizó rastreo cuidadoso de las zona de interés, previamente identificada en la linfogramagrafía prequirúrgica (Figura). Durante el rastreo se consideró indicativo de ganglio centinela una relación de cuentas por segundo de diez a uno, como mínimo, respecto del tejido graso vecino (fondo).

En la Tabla se expresan las principales características operativas de la sonda utilizada en este trabajo (Figura).

Fabricante	USSC (Norwack, USA)
Distribuidor	AutoSuture España
Cabezal	14mm. Telurato de Cadmio. Colimador encastado.
Ergonomía	Sonda acodada, peso adecuado
Unidad Comando	Display digital, señal sonora graduable, ventana energética graduable en keV
Estabilidad	Bien mantenida a lo largo del estudio: Sensibilidad, colimación....

### **3.2.3. Procedimiento Histopatológico**

Las piezas de biopsia del ganglio centinela y del vaciado axilar fueron remitidas al Servicio de Anatomía Patológica, donde se siguió el siguiente protocolo, establecido para el presente estudio: el tumor mamario primitivo y el vaciado axilar fueron tratados de forma rutinaria, incluyendo bisección y tinción con hematoxilina-eosina para los ganglios axilares no centinela. Los ganglios centinela fueron incluidos en su totalidad, realizándose secciones de aproximadamente 1mm de grosor y, de cada bloque parafinado, se obtuvieron tres laminillas con diversos cortes realizados a distintos niveles. Las muestras fueron teñidas con hematoxilina-eosina y analizadas por dos patólogos. En casos de duda se practicó inmunohistoquímica (CAM 5.2, anti-citoqueratina de alto y bajo peso molecular, Clones MNF 116 y LP34, Dako A/S, Dinamarca). Se definió como micrometástasis la presencia de en los ganglios de grupos de células neoplásicas epiteliales de un diámetro inferior a dos milímetros. En caso de haberse detectado inicialmente en las preparaciones de inmuno-histoquímica, estas micrometástasis debían ser confirmadas morfológicamente en los correspondientes cortes de hematoxilina-eosina con el fin de considerarlas verdaderamente como significativas.

### **3.3. Metodología Estadística. Procedimiento para el Meta-Análisis**

Para diseñar la estrategia del análisis estadístico de los datos, con el fin de dar validez práctica a la biopsia del ganglio centinela en las pacientes con cáncer de mama, se consiguió el apoyo logístico de un especialista en metodología epidemiológica, el Dr. JM Gonzalez, del Servei de Registre i Epidemiologia del Cancer, del Institut Català d'Oncologia, quien ha ido siguiendo la evolución del estudio mediante varias entrevistas con nuestro grupo de trabajo y a través del correo electrónico.

Se analizaron primero separadamente los resultados de nuestra serie y, posteriormente, éstos fueron incorporados en un “pool” de resultados globales junto a los de otras series de la literatura, comparables a la nuestra. Con esa finalidad se intentaron identificar de forma exhaustiva todos los estudio relevantes, publicados entre Enero de 1996 y Octubre de 1999, mediante una consulta a MEDLINE en la que se utilizaron los términos asociados “sentinel node” y “breast cancer”, como palabras clave. Sólo se tuvieron en cuenta artículos publicados en lengua inglesa, que fueran trabajos originales sometidos a una correcta revisión científica (peer reviewed) y que contuvieran datos de al menos cincuenta pacientes con cáncer de mama no avanzado, en las que se hubiera comparado prospectivamente la biopsia del ganglio centinela con el vaciado axilar convencional. Esta limitación de cincuenta pacientes fue un dintel arbitrario de exigencia que se utilizó con el fin de evitar series pequeñas de pacientes, en las que los resultados de la biopsia del ganglio centinela podría estar significativamente afectados por la curva de aprendizaje. Además, en cada uno de los estudios considerados las tasas de resultados verdaderos y falsos tenían que aparecer claramente expresadas, o bien eran fácilmente deducibles a partir de la presentación de resultados. Para la realización del meta-análisis se tuvieron en cuenta las recomendaciones de Irwin et al (78)

Se definió como “porcentaje de éxito técnico” al número de pacientes en las que efectivamente se consiguió biopsiar el ganglio centinela en relación al número total de pacientes. Tomando los resultados del estudio histopatológico de la linfadenectomía axilar como “Patrón Oro” (Golden standard), el resultado final de la biopsia del ganglio centinela de cada paciente fue categorizado como Verdadero Positivo - VP - si el ganglio centinela fue positivo, siendo o no positivo alguno de los ganglios del

vaciado axilar. Verdadero Negativo - VN - si el ganglio centinela resultó negativo, siendo negativos todos los ganglios del vaciado axilar. Falso Negativo - FN - si el ganglio centinela resultó negativo, siendo positivo al menos uno de los ganglios del vaciado axilar. Se consideraron los siguientes parámetros de eficacia de la biopsia del ganglio centinela como prueba diagnóstica: Sensibilidad ( $S=VP/VP+FN$ ), Tasa de Falsos Negativos ( $TFN=FN/FN+VP$ ) y Valor Predictivo Negativo ( $VPN=VN/VN+FN$ ). Para dichos parámetros se calcularon los intervalos de confianza del 95% ( $IC_{95\%}$ ) de acuerdo con la aproximación de Diamond al método exacto para proporciones (79). Dado que, por definición, la biopsia del ganglio centinela no presenta resultados falsamente positivos, ya que un ganglio centinela positivo por sí mismo ya se considera N1 aunque el resto de ganglios sea negativo, no se consideraron los parámetros de especificidad ni de valor predictivo positivo.

Para la práctica del meta-análisis se utilizó un modelo de efectos fijos y al azar con el fin de poder combinar adecuadamente los datos de exactitud diagnóstica de las distintas series (80). Se calcularon las funciones logit de los valores de sensibilidad y 1-especificidad de las publicaciones para combinarlos. Se hizo una transformación inversa de la función logit para el valor combinado de sensibilidad, con el fin de obtener así una estimación de la sensibilidad global, junto a su correspondiente  $IC_{95\%}$ . Se utilizó un análisis de regresión por mínimos cuadrados, con y sin ponderación, con la finalidad de estimar los correspondientes parámetros del modelo SROC (Summary Receiver Operating Characteristic Curve). Se calculó un modelo de dos parámetros mediante la regresión lineal de la diferencia de la diferencia de logits D ( $D=\text{logit}(\text{sensibilidad}) - \text{logit}(1-\text{especificidad})$ ) en relación a la suma de logits S ( $S=\text{logit}(\text{sensibilidad}) + \text{logit}(1-\text{especificidad})$ ), de manera que  $D = a + bS$ . En este modelo, el parámetro S aporta información sobre posibles efectos de la variabilidad de los dinteles o puntos de corte utilizados en los distintos estudios incluidos en el meta-análisis (81). Como factor de ponderación para cada observación se utilizó la varianza de la diferencia entre logits. También se utilizó un modelo SROC de un solo parámetro, ajustando sólo la ordenada en origen ( $S=0$ ). Dado que no existen falsos positivos, se añadió un valor de 0.5 a todas las celdas con el fin de evitar errores en la estimación de las funciones logit. Se utilizó el área bajo la curva SROC para ayudar a definir la eficacia de la técnica, puesto que este parámetro es una medida global de exactitud. Ya que en el meta-análisis contamos con un número mucho mayor de

pacientes que en cualquier estudio aislado, los intervalos de confianza de los datos combinados se producen en un rango de valores bastante estrecho, mejorando así sensiblemente la estimación de la sensibilidad en la población diana.

## **4. RESULTADOS**

## **4. RESULTADOS**

### **Aplicabilidad y Eficacia de la técnica**

La biopsia del ganglio centinela fue introducida en Octubre de 1997 en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, donde fue acogida con gran comprensión y entusiasmo por todo el personal implicado, siendo notable desde los primeros momentos el papel de la enfermería de Medicina Nuclear, Quirófanos, Anatomía Patológica, Plantas de Hospitalización etc,... Los procedimientos fueron rápidamente aprendidos y se introdujeron en esos primeros momentos algunas modificaciones y mejoras. El aprendizaje no fue extraordinariamente difícil porque ya contábamos con meses de experiencia en la biopsia del ganglio centinela en melanoma cutáneo. En todo momento fue básico el concepto de trabajo en equipo por parte de las personas y de los distintos servicios participantes.

A continuación expondremos los resultados de la biopsia del ganglio centinela en nuestro grupo de estudio de 132 pacientes. En las siguientes tablas y figuras se expresan los datos básicos clínico-epidemiológicos de dichas pacientes y los resultados concretos de la biopsia del ganglio centinela.

ID	EDAD	Palp/nop	FOCOS	Locprim	T. HISTO.	GRADO	I Vasc/Linf	DIA. TUM.	Cir.
lal	46	palp	multifocal	csi	medular		N	2	cons
eac	38	nop	unifocal	cse	cdi	3	N	0,9	mx
mar	66	nop	unifocal	ucs	cdi	2	N	1,5	cons
mam	51	palp	unifocal	cse	cdi	2	N	2	cons
cav	66	nop	unifocal	cse	cdi	1	N	0,9	cons
lab	65	palp	unifocal	ucs	cdi	1	N	1,3	cons
aad	73	palp	unifocal	ra	cdi	3	N	1,5	mx
jaa	79	palp	unifocal	cse	cdi	1	N	0,7	mx
var	62	palp	unifocal	cse	cdi	2	N	2	cons
aap	64	palp	unifocal	cse	medular		N	1,5	mx
jbr	70	nop	unifocal	cse	cdi	1	N	1,5	cons
vbr	64	palp	unifocal	ra	cdi	2	N	2,2	mx
pbl	60	nop	unifocal	ucs	cdi	1	N	1,1	cons
pbl	60	nop	unifocal	cii	cdi	1	N	1,2	cons
bbm	54	palp	unifocal	cii	cdi	2	N	2	mx
abc	72	palp	unifocal	ucs	lobulillar		N	3,5	mx
rbm	64	palp	unifocal	csi	cdi	1	N	1.3	cons
abc	70	palp	unifocal	cse	cdi	3	N	2.5	mx
lbr	75	palp	unifocal	cse	cdi	2	S	4,2	mx
rbc	57	palp	unifocal	ra	cdi	2	N	3	cons

aco	57	palp	unifocal	uci	cdi	2		2,2	cons
ica	69	palp	unifocal	cii	cdi	3		3,2	mx
mcl	66	nop	unifocal	cse	lobulillar		N	2	cons
jcg	68	palp	unifocal	cse	cdi	3		2	cons
acn	45	nop	unifocal	ucs	CDIS	0		2	cons
mcp	65	nop	unifocal	cii	cdi	2	S	1,5	cons
mcp	65	nop	unifocal	cse	cdi	2	N	2	cons
tcj	82	palp	unifocal	ra	cdi	2	N	3,5	mx
ddg	69	palp	multifocal	cse	cdi	2	N	2,5	mx
ada	54	palp	unifocal	cse	cdi	2	S	3,2	mx
<b>ID</b>	<b>EDAD</b>	<b>Palp/nop</b>	<b>FOCOS</b>	<b>Locprim</b>	<b>T. HISTO.</b>	<b>GRADO</b>	<b>I Vasc/Linf</b>	<b>DIA. TUM.</b>	<b>Cir.</b>
mdj	35	nop	unifocal	cie	cdi		N	2	cons
ddr	55	palp	unifocal	cse	cdi	2	N	2	cons
cdm	58	palp	multifocal	cse	medular		S	2	cons
mep	68	palp	unifocal	cie	cdi	3	N	3	mx
neb	69	palp	unifocal	uci	CDIS		N	0,9	cons
mem	44	palp	unifocal	cse	cdi	2	S	4,3	mx
cfp	53	palp	unifocal	ucs	cdi	2	N	1,5	cons
afc	61	palp	unifocal	ucs	cdi	2	N	1,5	cons
mgd	60	palp	unifocal	csi	cdi	2	N	2,2	cons
agd	59	palp	unifocal	cii	cdi	3	N	5	mx
egh	62	palp	multifocal	csi	cdi	2	N	2,5	mx

mgl	53	palp	unifocal	ucs	cdi	1	N	1,8	mx
jgr	63	palp	unifocal	cse	cdi	3	S	2	mx
mgl	48	palp	unifocal	cse	cdi	2	N	3,5	cons
agc	44	nop	unifocal	cse	CDIS			0,8	cons
tgh	54	palp	unifocal	ra	cdi	3	S	2	mx
dgh	70	nop	unifocal	cse	cdi	2		1,2	cons
jgs	68	nop	unifocal	cie	cdi	1	N	0,9	cons
cga	47	nop	multifocal	ucs	CDIS			0,6	cons
agb	66	palp	unifocal	ucs	cdi	2	N	2,3	mx
mgl	62	palp	unifocal	ucs	cdi	1	N	2	cons
jge	39	palp	unifocal	ra	cdi	3	S	1	mx
ahm	57	palp	unifocal	cse	cdi	2	N	2	cons
ihr	32	palp	unifocal	ucs	cdi	1	N	1,5	cons
ehp	40	nop	unifocal	ucs				2	cons
jhb	58	palp	unifocal	cse	cdi	3	N	1,7	mx
iib	86	palp	unifocal	cie	mucinoso	3	N	2	mx
cim	67	palp	unifocal	uci	cdi	2	S	1,6	mx
rid	41	palp	unifocal	cse	cdi	3	N	1,5	cons
ajc	72	palp	unifocal	cse	cdi	2		2,5	cons
<b>ID</b>	<b>EDAD</b>	<b>Palp/nop</b>	<b>FOCOS</b>	<b>Locprim</b>	<b>T. HISTO.</b>	<b>GRADO</b>	<b>I Vasc/Linf</b>	<b>DIA. TUM.</b>	<b>Cir.</b>
njm	60	palp	unifocal	ra	lobulillar		N	3,5	mx
vll	66	palp	unifocal	ra	cdi	2	S	2	cons

clp	73	palp	unifocal	cse	cdi	2	N	2,5	mx
all	76	palp	unifocal	cse	cdi	2	N	2,5	mx
flm	60	nop	unifocal	cie	cdi	1	N	1	cons
dlo	48	palp	unifocal	cie	cdi	3	N	2,1	cons
pls	66	palp	unifocal	uci	cdi	2	S	1,6	cons
mlg	79	nop	unifocal	csi	cdi	3	N	4	mx
jll	52	palp	unifoca	cse	cdi	2	N	3	cons
clg	44	palp	unifocal	csi	cdi	2	N	1,2	cons
rmz	50	palp	unifocal	cse	cdi	2	N	2	cons
fmp	69	palp	unifocal	ra	cdi	2	N	4	mx
rmf	51	palp	unifocal	cie	cdi	2	N	1.4	mx
lml	50	nop	unifocal	csi	cdi	2	N	1,5	cons
cml	70	palp	unifocal	cse	cdi	2	N	1,1	cons
amm	48	nop	unifocal	ra	papilar			3	mx
imp	37	palp	unifocal	ra	cdi	2	N	3	mx
cmr	81	palp	unifocal	cse	cdi	2	S	2	mx
imm	61	palp	unifocal	cse	cdi	2	N	1	cons
amp	60	palp	unifocal	csi	cdi	3		1,5	cons
tmc	72	palp	unifocal	uci	cdi	2	S	2	mx
amg	63	palp	unifocal	csi	cdi	2	N	2	cons
cmu	44	palp	unifocal	axilar	cdi	2	N	1.4	cons
tmb	43	palp	unifocal	cie	cdi	2	S	2	mx

jmf	65	nop	unifocal	cse	lobulillar		N	1,8	mx
aml	52	palp	unifocal	ucs	cdi	2	N	1,5	cons
bnc	52	palp	unifocal	cse	cdi	2	N	1	cons
png	67	nop	unifocal	cii	cdi	1	N	2,5	cons
mnp	41	palp	multifocal	uci	cdi	2	S	2.2	mx
pnf	86	palp	unifocal	ucs	cdi	2	N	2.2	mx
<b>ID</b>	<b>EDAD</b>	<b>Palp/nop</b>	<b>FOCOS</b>	<b>Locprim</b>	<b>T. HISTO.</b>	<b>GRADO</b>	<b>I Vasc/Linf</b>	<b>DIA. TUM.</b>	<b>Cir.</b>
dob	51	palp	unifocal	uci	cdi	3	N	2,3	cons
mpe	63	nop	unifocal	ucs	cdi		N	1,8	mx
jpl	79	palp	unifocal	cie	cdi	3	N	3,5	mx
jps	77	nop	unifocal	ucs	cdi	2	S	1,2	cons
epj	67	palp	unifocal	cie	cdi	3	N	2	cons
ipt	61	nop	unifocal	ra	cdi	2	N	3,4	cons
epg	42	palp	unifocal	cse	cdi	3	S	2,2	cons
apb	73	nop	unifocal	ucs	tubular		N	0,8	cons
tpb	68	palp	unifocal	cse	cdi	2	S	1,7	cons
mpe	56	palp	unifocal	ra	medular		N	2.5	cons
ipp	45	nop	unifocal	ucs	cdi	2	S	3	mx
dpb	61	nop	unifocal	ucs	cdi	1	N	1,2	cons
mrc	71	palp	unifocal	ra	cdi	1	N	1,5	cons
jrs	58	palp	unifocal	sce	cdi	3	N	1,5	mx
mrb	48	palp	unifocal	cse	cdi	3	N	1,5	cons

ars	61	palp	unifocal	cse	cdi	3	S	2	mx
jrc	72	nop	unifocal	cie	cdi	2	N	2,5	mx
ira	57	palp	unifocal	ucs	cdi	1	N	1,5	cons
rrv	66	nop	multifocal	cie	cdi	2	S	0,8	cons
erg	62	palp	unifocal	csi	cdi	2	N	3,5	mx
mrm	47	palp	multifocal	cii	cdi	1	N	2,3	cons
orp	71	palp	unifocal	uci	tubular	1		1,5	cons
dra	50	palp	unifocal	axilar	cdi	2	S	1,6	cons
orc	57	palp	unifocal	cse	cdi	2	N	1,2	cons
mrg	55	nop	unifocal	cse	cdi	3	N	1,3	cons
mrs	75	palp	unifocal	ra	cdi	3	S	1,5	cons
mrv	75	palp	unifocal	uci	cdi	3	S	3	mx
ira	45	palp	unifocal	cie	cdi	2	S	1	cons
mrh	58	nop	multifocal	cse	cdi	2	N	1,5	cons
asa	57	palp	unifocal	cse	cdi	3	N	1,5	cons
<b>ID</b>	<b>EDAD</b>	<b>Palp/nop</b>	<b>FOCOS</b>	<b>Locprim</b>	<b>T. HISTO.</b>	<b>GRADO</b>	<b>I Vasc/Linf</b>	<b>DIA. TUM.</b>	<b>Cir.</b>
dsm	46	palp	unifocal	cse	cdi	2	N	3,5	mx
mss	62	palp	unifocal	csi	cdi	3	N	3	mx
asa	64	palp	unifocal	csi	cdi	3	N	2,5	mx
csr	45	palp	unifocal	ucs	lobulillar		S	3	mx
csm	69	palp	unifocal	uci	cdi	2	S	2	cons
jtp	73	palp	unifocal	ra	cdi	2	N	4	mx

ctr	48	nop	unifocal	cse	cdi	2	N	2	cons
etv	75	nop	unifocal	ucs	cdi	1	N	1,5	cons
etv	75	nop	unifocal	cie	cdi	1	N	1	cons
avc	80	palp	unifocal	ucs	cdi	3	S	3	mx
evl	60	palp	unifocal	uci	cdi	3	S	2	mx
myb	59	palp	unifocal	cse	cdi	2	N	1,5	cons

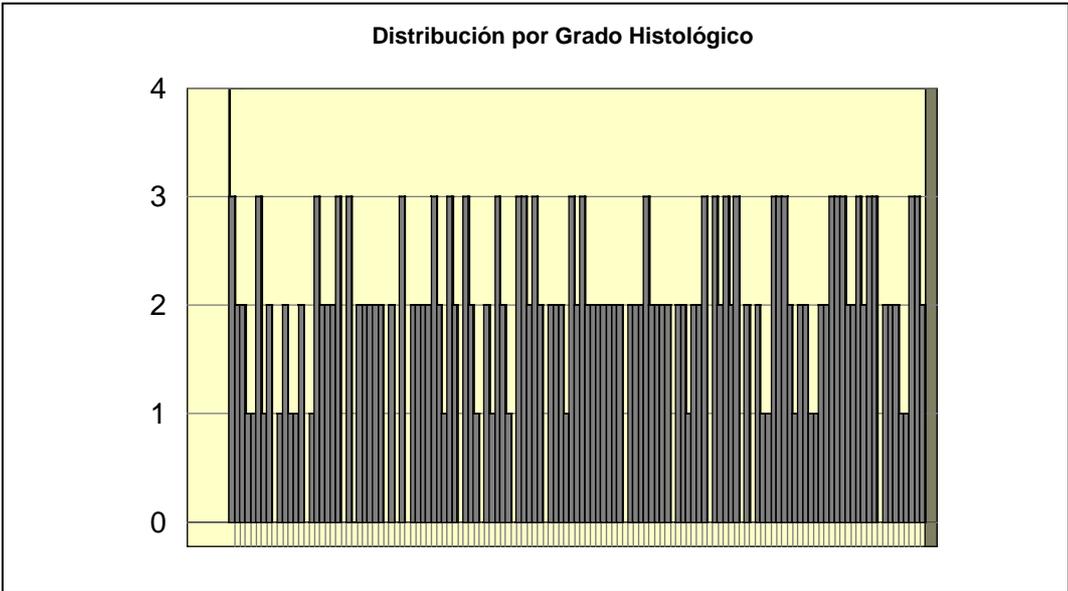
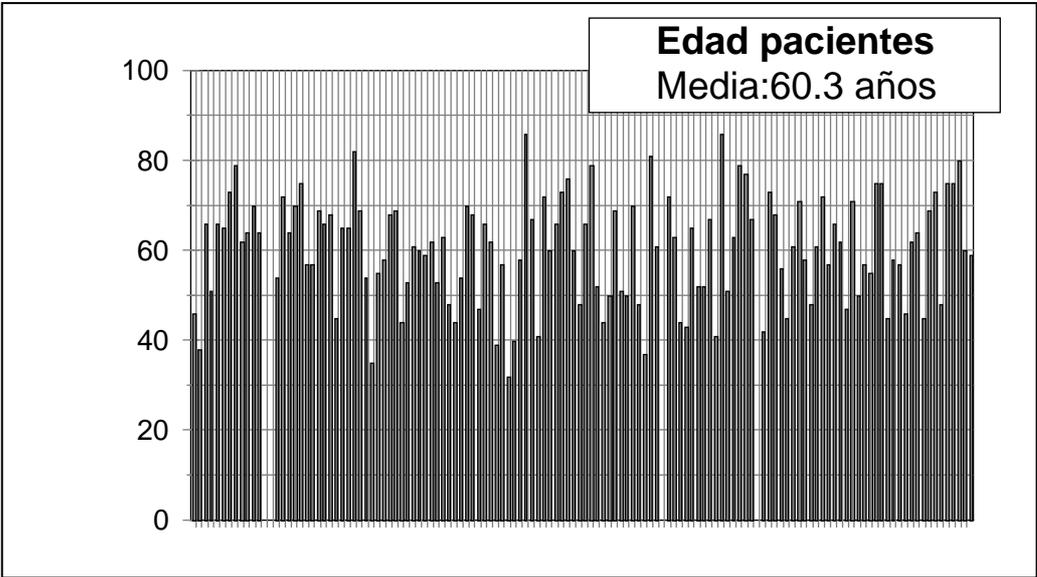
Leyendas:

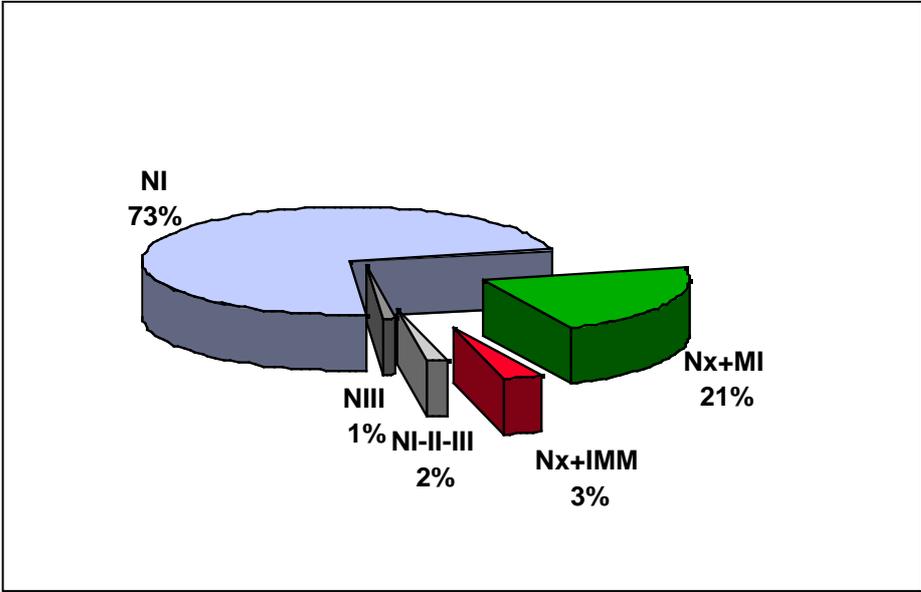
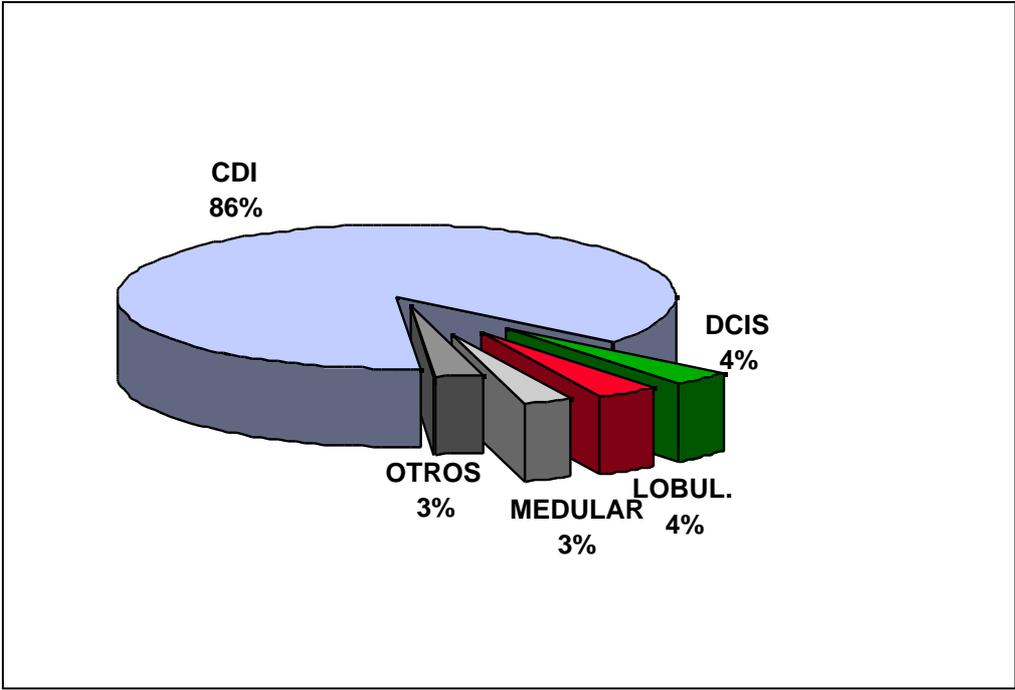
ID - iniciales de la paciente, Palp/nop - tumor palpable o no, Locprim - Cuadrante lesión tumoral (cse-cuadrante súpero-externo, ucs-uniión de cuadrantes superiores, csi -c. Súpero-interno, ra-retroareolar, cie-c.ífero-externo, uci-uniión cuadrantes inferiores, cii.c.ífero-interno.

T. HISTO- Tipo histológico (cdi-carcinoma ductal infiltrante, CDIS-carcinoma ductal in situ)

I Vasc/Linf - invasión vascular y linfática. DIA. TUM.-diámetro tumoral en centímetros

Cir-tipo de cirugía (mx - mastectomía, cons - tumorectomía)





ID	HORAS	n° GC total	Localiz	n° GC +	n° VAX total	n° VAX +	RESULT.	RES2	OBS.
lal	18	1		0	16	0	vn	vn	
eac	3	1	N1	0	23	0	vn	vn	0
mar	18	1	MI	0	11	0	vn	vn	MI solo
mam	18	2	N1+MI	0	9	0	vn	vn	0
cav	3	1	N1	0	15	0	vn	vn	0
lab	24	2	N1+MI	0	16	0	vn	vn	0
aad	2,5	4	N1	4	10	3	vp	gs+gns	0
jaa	18	1	N1	0	19	0	vn	vn	0
var	15	2	N1-2	0	10	0	vn	vn	0
aap	18	2	N1	0	13	0	vn	vn	0
jbr	14	2	N1	0	11	0	vn	vn	0
vbr	3	2	N1+MI	2	15	2	vp	gs+gns	0
pbl	18	2	N1+IMM	0	15	0	vn	vn	0
pbl	18	1	N1	0	14	0	vn	vn	0
bbm	3	2	N1	2	12	2	vp	gs+gns	0
abc	2	2	N1	0	16	0	vn	vn	0
rbm	3	1	N1	0	6	0	vn	vn	0
abc	16	1	N1	1	11	2	vp	gs+gns	axilar-mmt
lbr	3	1	N1	1	16	6	vp	gs+gns	micromet

rbc	3	3	N1+MI	1	8	0	vp	sólo gc	micromet
aco	16	1	N1	1	14	1	vp	gs+gns	0
ica	3	pf	pf	pf	16	2	pf	pf	pf
mcl	18	1	IMM	0	12	0	vn	vn	0
jcg	3	2	N1+MI	1	17	0	vp	sólo gc	0
acn	4	2	N1	0	4	0	vn	vn	0
mcp	18	2	N1+N2	0	8	0	vn	vn	0
mcp	18	1	N1	0	13	0	vn	vn	0
tcj	18	4	N1-2-3+MI	0	3	0	vn	vn	0
<b>ID</b>	<b>HORAS</b>	<b>nº GC total</b>	<b>Localiz</b>	<b>nº GC +</b>	<b>nº VAX total</b>	<b>nº VAX +</b>	<b>RESULT.</b>	<b>RES2</b>	<b>OBS.</b>
ddg	3	1	N1	1	7	0	vp	sólo gs	0
ada	1	4	N1	1	13	7	vp	gs+gns	0
mdj	18	1	N1	0	10	0	vn	vn	0
ddr	16	1	N1	0	11	0	vn	vn	0
cdm	18	1	N1	0	14	0	vn	vn	axilar
mep	1	3	N1	0	21	0	vn	vn	0
neb	2	4	N1+MI	0	16	0	vn	vn	CDIS
mem	18	3	N1	1	15	0	vp	sólo gs	0
cfp	3	3	N1+N3	0	10	0	vn	vn	0
afc	3	3	N1+N3+MI	0	16	0	vn	vn	0
mgd	16	1	N1	1	26	16	vp	gs+gns	0

agd	1	3	N1	3	12	2	vp	gs+gns	0
egh	2	1	N3	1	14	6	vp	gs+gns	0
mgl	18	1	N1	0	14	0	vn	vn	0
jgr	16	1	N1	1	9	1	vp	gs+gns	0
mgl	18	pf	pf	pf	20	0	pf	pf	pf
agc	20	2	N1-2	0	15	0	vn	vn	CDIS
tgh	18	4	N1-2-3,MI	1	28	15	vp	gs+gns	0
dgh	3	3	N1+MI	0	17	0	vn	vn	0
jgs	2,5	pf	pf	pf	8	1	pf	pf	pf
cga	2	1	N1	0	14	0	vn	vn	CDIS
agb	16	3	N1	2	10	1	vp	gs+gns	
mgl	2	3	N1	0	9	0	vn	vn	0
jge	2	6	N1-2,MI	2	12	0	vp	sólo gs	0
ahm	16	1	N1	0	7	0	vn	vn	0
ihr	3	3	N1+MI	0	5	0	vn	vn	0
ehp	20	2	N1	1	12	0	vp	sólo gs	0
jhb	2	1	N1	1	8	0	vp	sólo gc	0
<b>ID</b>	<b>HORAS</b>	<b>nº GC total</b>	<b>Localiz</b>	<b>nº GC +</b>	<b>nº VAX total</b>	<b>nº VAX +</b>	<b>RESULT.</b>	<b>RES2</b>	<b>OBS.</b>
lib	2	2	N1	0	10	0	vn	vn	0
cim	16	2	N1+MI	0	17	0	vn	vn	0
rid	2	2	N1	0	10	0	vn	vn	0

ajc	20	2	N1	0	6	0	vn	vn	0
njm	2	6	N1	0	9	0	vn	vn	0
vll	1	5	N1	2	5	0	vp	sólo gc	0
clp	3	1	N1	0	5	0	vn	vn	0
all	18	1	N1	1	14	0	vp	sólo gc	0
flm	1,5	1	N1	0	8	0	vn	vn	0
dlo	23	1	N1	0	14	0	vn	vn	0
pls	16	1	N1	1	12	0	vp	sólo gc	0
mlg	1	2	N1+IMM	0	18	0	vn	vn	0
jll	16	2	N1	2	19	7	vp	vp	0
clg	18	1	N1	1	19	0	vp	sólo gc	0
rmz	3	2	N1	2	12	3	vp	gs+gns	0
fmp	1	2	N1	0	23	5	fn	fn	fn
rmf	3	1	N1	0	10	0	vn	vn	0
lml	16	2	N1	0	25	0	vn	vn	0
cml	16	1	N1	0	14	0	vn	vn	0
amm	16	5	N1-2-3+MI	0	6	0	vn	vn	0
imp	3	3	N1+MI	2	0	0	vp		0
cmr	16	pf	pf	pf	13	0	pf	pf	pf
imm	6	2	N1	0	8	0	vn	vn	axilar
amp	16	1	N1	1	13	3	vp	gs+gns	0
tmc	1.5	2	N1	0	14	0	vn	vn	0

amg	3	2	N1	0	10	0	vn	vn	0
cmu	20	2	N1	0	10	0	vn	vn	axilar
tmb	2	1	N1	1	14	5	vp	gs+gns	0
<b>ID</b>	<b>HORAS</b>	<b>nº GC total</b>	<b>Localiz</b>	<b>nº GC +</b>	<b>nº VAX total</b>	<b>nº VAX +</b>	<b>RESULT.</b>	<b>RES2</b>	<b>OBS.</b>
jmf	3	pf	pf	pf	7	0	pf	pf	pf
aml	2	3	N1+IMM	1	14	0	vp	sólo gc	intram
bnc	3	2	N1	0	21	0	vn	vn	axilar
png	18	1	N1	0	15	0	vn	vn	0
mnp	3	3	N1-2+MI	1	7	0	vp	sólo gc	0
pnf	3	1	N1	1	9	0	vp	sólo gc	0
dob	3	4	N1+MI	0	22	0	vn	vn	0
mps	2,5	2	N1+MI	0	10	0	vn	vn	0
jpl	18	2	N1	2	14	1	vp	gs+gns	0
jps	16	1	N1	0	10	0	vn	vn	0
epj	2	6	N1	0	2	0	vn	vn	0
ipt	17	1	N1	1	13	0	vp	sólo gc	0
epg	16	3	N1	2	16	13	vp	gs+gns	axilar
apb	20	1	N1	0	15	0	vn	vn	0
tpb	15	1	N1	1	16	3	vp	gs+gns	0
mps	3	3	N1+MI	0	14	0	vn	vn	0
ipp	3	2	N1+MI	2	13	1	vp	gs+gns	0

dpb	2	1	N1	0	14	0	vn	vn	0
mrc	18	3	N1	0	13	0	vn	vn	0
jrs	18	10	N1+MI	0	12	0	vn	vn	0
mrb	0,5	2	N1	0	8	0	vn	vn	0
ars	3	1	N1	0	7	4	fn	fn	axilar-fn
jrc	18	2	N1	1	10	4	vp	gs+gns	0
ira	2,5	4	N1	0	12	0	vn	vn	0
rrv	18	1	N1	1	8	0	vp	sólo gc	micromet
erg	3	3	N1+MI	0	9	0	vn	vn	0
mrm	16	2	N1+MI	2	9	0	vp	sólo gs	MI, micro
orp	20	2	N1+N3	0	3	0	vn	vn	0
<b>ID</b>	<b>HORAS</b>	<b>nº GC total</b>	<b>Localiz</b>	<b>nº GC +</b>	<b>nº VAX total</b>	<b>nº VAX +</b>	<b>RESULT.</b>	<b>RES2</b>	<b>OBS.</b>
dra	16	1	N1	1	21	8	vp	gs+gns	0
orc	3	6	N1-2-3+MI	0	14	0	vn	vn	0
mrg	18	2	N1	0	10	0	vn	vn	0
mrs	12	1	N1	0	15	0	vn	vn	0
mrv	3	1	N1	1	9	0	vp	sólo gc	0
ira	18	2	N1	1	8	0	vp	sólo gc	0
mrh	18	2	N1	1	11	0	vp	sólo gc	micromet
asa	18	2	N1	0	20	0	vn	vn	0
dsm		2	N1	1	20	0	vp	sólo gc	0

mss	3,5	4	N1	0	16	0	vn	vn	0
asa	18	1	N1	0	12	0	vn	vn	0
csr	16	1	N1	0	13	0	vn	vn	0
csm	2	1	N1	1	10	1	vp	gc+gnc	0
jtp	2	1	N1	0	28	0	vn	vn	0
ctr	3	4	N1+N2+N3	0	16	0	vn	vn	0
etv	21	1	N1	0	10	0	vn	vn	0
etv	21	1	N1	1	7	0	vp	sólo gc	micromet
avc	2	1	N1	0	17	0	vn	vn	0
evl	4	1	N1	0	14	0	vn	vn	0
myb	20	3	N1	1	6	0	vp	sólo gc	micromet

Leyendas: ID - iniciales de la paciente. HORAS - tiempo transcurrido entre inyección y linfogammagrafía prequirúrgica.

nº GC total - número de ganglios centinela. Localiz - localización del ganglio centinela (N1 - nivela axilar I,

MI cadena mamaria interna, IMM intramamario).

Nº GC + - número de ganglios centinela positivos. Nº VAX - número de ganglios en el vaciado axilar.

RESULT.- resultado (vn-verdadero negativo, vp-verdadero positivo, fn-falso negativo, pf -fallo técnico).

OBS. - observaciones (micromet - ganglio centinela con micrometástasis

En resumen, nuestros 132 casos estaban compuestos por 129 pacientes (3 tumores bilaterales), de los cuales un hombre y 128 mujeres. La edad promedio fue de 60.3 años (rango de 32 a 86). El tamaño tumoral fue de 0.7 a 5 centímetros, con un valor medio de 1.9 Å 1.0 cm (Å DE). 35 de los casos correspondían a tumores no palpables. Se indicó cirugía conservadora en 77 pacientes (68.3%). En cuanto al tipo histológico, la mayoría de los casos correspondieron a carcinoma ductal infiltrante (86%), mientras que el 4% fueron carcinomas lobulillares infiltrantes, el 4% carcinoma ductal in situ y 2% otros.

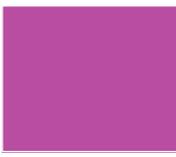
El éxito técnico global de la serie fue del 96% (en la literatura el rango está entre el 68.7% y el 98.7%, con una media del 90.6%). El número de ganglios centinela por caso varió entre 1 y 6, con una media de 2.0 Å 1.4 (Å DE). En el resto del vaciado axilar se recuperaron, como promedio, 12.6 Å 5.1 (Å DE) ganglios por caso. En el 73% de los casos, los ganglios centinelas se localizaron en nivel axilar I, si bien pudieron observarse variaciones muy significativas de este patrón, como por ejemplo ganglios centinela localizados en la cadena mamaria interna en el 21% de los casos, en general asociados a otros ganglios centinelas en axila. Se observaron ganglios centinela intramamarios en el 3% y drenajes complejos a ganglios centinela en distintos niveles axilares simultáneamente en el 2%. Finalmente se observaron ganglios centinela directamente a nivel axilar III en el 1% de los casos.

En comparación con el vaciado axilar estándar, la biopsia del ganglio centinela obtuvo 48 resultados verdaderos positivos, 77 verdaderos negativos y 2 falsos negativos. Por tanto, la sensibilidad de la técnica fue del 96%, el valor predictivo negativo del 97.3% y la tasa de falsos negativos del 4%. En el 48% de los casos verdaderos positivos el ganglio centinela era el único ganglio afectado y en 6 de estos casos (12.5%) sólo por micrometástasis. Gracias a la aplicación de la biopsia del ganglio centinela 7 pacientes fueron re-estadificadas de N0 a N1 (estadío II), en 6 de los casos por micrometástasis sólo en el ganglio centinela (Figura), que habrían pasado inadvertidas en caso de vaciado axilar convencional y bisección simple de los ganglios, así como una paciente sometida a tumorectomía que presentó un ganglio centinela intramamario metastásico con vaciado axilar convencional negativo. Por otro lado, en dos casos se encontraron ganglios centinela metastásicos en la cadena mamaria interna (Figura), si bien en ambos existía afectación en axila.

## RESUMEN RESULTADOS

### ***Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela en e Cáncer de Mama. HUGTIP Noviembre 99***

- \* Eficacia técnica: 127/132 - 96,2% (90-98%)
- \* Sensibilidad: 96% (85-99%)
- \* Valor Predictivo Negativo: 97,3% (94-100)
- \* Tasa Falsos Negativos: 4 (0,7-13%)

			<b>+ VAX</b>	<b>-</b>
	<b>+</b>	<b>VP</b>	48	
<b>GC</b>		<b>FN</b>	2	<b>VN</b>
	<b>-</b>			77

entre paréntesis corresponden a intervalo de confianza del 95%.

GC- Ganglio centinela

VP - verdadero positivo

FN - Falso negativo

VN - Verdadero negativo

L  
o  
s  
v  
a  
l  
o  
r  
e  
s  
e

## Resultados del Meta-Análisis

En la revisión de la literatura se identificaron 18 estudios que cumplían los criterios de selección propuestos: Albertini 96 (12), Giuliano 97 (3), Roumen 97(76), Guenther 97(82), Snider 98 (83), Nwariaku 98(84), Rubio 98 (85), Borgstein 98 (5), Krag 98 (26), Flett 98 (86), Crossin 98 (87), Hill 99 (37), Veronesi 99 (43), Winchester 99 (21), Jaderborg 99 (81), Bass 99 (89), Miner 99 (58), Morrow 99 (90). A ellos se añadieron los datos de nuestra propia investigación. No se intentó hacer clasificación alguna de las series publicadas ya que todas ellas presentaban un diseño muy similar y la diferencia básica radicaba en el número de casos incluidos. El tamaño muestral medio de los estudios de la literatura fue de 104, con un rango de 50 a 443. En el análisis de regresión, el ajuste medio por el método de mínimos cuadrados y los valores de pendiente del modelo lineal de dos parámetros indicaban que el valor estimado de  $S$  no difería significativamente de cero. Por lo tanto, el análisis final se basó en el modelo de un solo parámetro. Por otro lado, no se apreciaron diferencias significativas entre los datos ponderados y los datos no ponderados. El logaritmo natural del “Odds ratio” tomó un valor de 7.36 (IC<sub>95%</sub> de 6.89 a 7.37) para el modelo no ponderado de un solo parámetro. En la Tabla se muestran los valores individuales y el valor resumen de la sensibilidad de la técnica junto a los correspondientes intervalos de confianza. La sensibilidad estimada variaba entre el 83 y el 100%. La sensibilidad “resumen”, corregida por efectos fijos y al azar fue del 91% (IC<sub>95%</sub> 89 % - 93%). El valor calculado para el área bajo la curva resumen SROC fue del 0.9967 para el método ponderado. Este dato nos dice que la combinación de sensibilidad y especificidad para la biopsia del ganglio centinela se acerca al valor de la unidad, lo cual es una situación ideal para la técnica, al menos si consideramos la linfadenectomía sobre todo como una herramienta diagnóstica (estadificación).

<b>Estudio, año de publicación</b>	<b>No. pacientes</b>	<b>VP</b>	<b>FN</b>	<b>VN</b>	<b>Sensibilidad (IC95%)</b>	<b>Factor de peso*</b>
Albertini et al., 1996	62	18	0	39	1.00 (0.81-1.00)	0.606
Giuliano et al., 1997	107	42	0	58	1,00 (0.92-1.00)	0.480
Roumen et al., 1997	83	22	1	34	0,96 (0.76-1.00)	0.615
Guenther et al., 1997	145	28	3	72	0.85 (0.61-0.96)	0.725
Snider et al., 1998	80	13	1	57	0,93 (0.64-1.00)	0.607
Nwariaku et al., 1998	119	26	1	69	0,96 (0.79-1.00)	0.630
Rubio et al., 1998	55	15	2	36	0,88 (0.62-0.98)	0.678
Borgstein et al., 1998	104	44	1	59	0,98 (0.87-1.00)	0.637
Krag et al., 1998	443	101	13	291	0,89 (0.81-0.94)	0.918
Flett et al., 1998	68	15	3	38	0,89 (0.76-0.96)	0.813
Crossin et al., 1998	50	7	1	34	0,93 (0.88-0.96)	0.914
Hill et al., 1999	104	42	5	57	0,90 (0.73-0.97)	0.756
Veronesi et al., 1999	376	168	12	191	0,83 (0.58-0.96)	0.723
Winchester et al., 1999	180	44	4	114	0,88 (0.47-0.99)	0.567
Jaderborg et al., 1999	79	19	1	44	0,92 (0.79-0.97)	0.803
Bass et al.,	186	53	1	119	0,95	0.616

1999					(0.73-1.00)	
Miner et al., 1999	57	12	1	42	0,98 (0.89-1.00)	0.647
Morrow et al., 1999	139	28	4	78	0,92 (0.62-1.00)	0.599
Presente estudio 1999	132	48	2	77	0,96 (0.85-0.99)	0.721
Datos combinados	2569	745	56	1509		
Ponderada					0.91 (0.89-0.93)	

\*Factor de peso=1/varianza

VP - verdaderos positivos. FN - falsos negativos. VN - verdaderos negativos.

## **5. DISCUSIÓN**

## **5. DISCUSIÓN**

### **5.1. La biopsia del ganglio centinela como alternativa a la linfadenectomía axilar**

#### **5.1.1. Papel actual de la linfadenectomía axilar en el cáncer de mama no avanzado**

### **5.2. La biopsia del ganglio centinela en sustitución del vaciado axilar: Validación**

## **5. DISCUSIÓN**

### **5.1. La biopsia del ganglio centinela como alternativa a la linfadenectomía axilar**

#### **5.1.1. Papel actual de la linfadenectomía axilar en el cáncer de mama no avanzado**

Existe hoy día un importante debate sobre el papel real de la linfadenectomía en el cáncer de mama. Un autor tan considerado en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama como B. Cady sentencia taxativamente en la última frase de su editorial en la revista *Cáncer* en 1994 (91) (*sic*): “Mi predicción es que la próxima modificación en el tratamiento primario del cáncer invasivo de mama será el abandono de la disección linfática axilar en todas, excepto en una fracción muy pequeña de las pacientes”. Este punto de vista ha sido adoptado por otros autores, que propugnan el tratamiento conservador *sin* disección axilar (92). Parece pertinente, pues, repasar precisamente el papel de papel actual de la linfadenectomía en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en estadio I-II.

Aunque hoy se ven superados gran partes de los clásicos preceptos del paradigma halstediano, relativos a la historia natural y al tratamiento del cáncer de mama, permanece la importancia de la linfadenectomía axilar como factor pronóstico y de control local de la enfermedad (93). No obstante, puede considerarse, hasta cierto punto, que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica, posiblemente diseminada ya en el momento del diagnóstico, y que, como ya hemos señalado, algunos autores ponen en tela de juicio la necesidad de practicar disección axilar (94). De acuerdo con esta visión, existen otros factores pronósticos tanto o más importantes que la linfadenectomía axilar, como son los marcadores biológicos tumorales (Fase S, ploidía, expresión oncogénica, receptores estrogénicos...) o los propios datos histológicos del tumor primitivo (tamaño, grado tumoral, angiogénesis, invasión vascular y linfática...) (95).

Un punto importante de esta filosofía no agresiva es el poder evitar los efectos indeseables del vaciado axilar. Estos efectos son bien conocidos y, aunque su descripción va más allá de los objetivos del presente trabajo, hay que recordar que son

importantes. La frecuencia de pacientes con síntomas atribuibles al vaciado axilar está entre el 69 y el 75%, incluyendo la sensación de hinchazón del brazo, alteraciones mecánicas del hombro y dolor (96,97). Si se usan mediciones objetivas de movimiento, fuerza y volumen del brazo afecto, la frecuencia de morbilidad es relativamente baja para las alteraciones mecánicas (un 20%), pero en cambio es alta para la pérdida de sensibilidad (80%). Los efectos indeseables del vaciado axilar en general no son graves y tienden a mitigarse con el tiempo, pero representan una carga de morbilidad significativa para las pacientes. En algunos casos los síntomas interfieren claramente en la vida diaria e incluso obligan a cambios laborales. Actualmente el linfedema es infrecuente (alrededor del 9%), pero representa un problema crónico, invalidante y sin tratamiento eficaz. En un estudio comparativo con el vaciado axilar convencional, recientemente se ha demostrado que la biopsia del ganglio centinela no conlleva ninguna morbilidad apreciable (98).

Estamos por tanto en una suerte de “impasse” histórico en el tratamiento quirúrgico primario del cáncer de mama, que se caracteriza precisamente por esta controversia entre los detractores (92,94,99) y los defensores (100,101,102) del vaciado axilar sistemático. Como consecuencia de las campañas de “screening” masivo mamográfico en los países desarrollados, las pacientes con cáncer de mama remitidas para tratamiento quirúrgico cada vez se presentan con tumores de menor tamaño y de menor invasividad, apreciándose un marcado aumento de la fracción de tumores in situ, así como una franca reducción de la afectación axilar. Esta menor carga tumoral en el momento del diagnóstico lleva a un replanteamiento global de la estrategia terapéutica, que necesariamente tenderá a ser menos agresiva (91,103).

Plenamente aceptado el tratamiento quirúrgico conservador en tumores mamarios en los que no exista contraindicación, la pregunta clave es: ¿Podemos prescindir del vaciamiento axilar?. En estos momentos siguen teniendo validez argumentos muy sólidos a favor de la linfadenectomía. Es bien conocido el valor pronóstico de la afectación axilar en el cáncer de mama. Existe una conocida relación entre tamaño tumoral y número de ganglios axilares afectados, pero incluso tumores menores a un centímetro de diámetro puede asociarse a diseminación axilar significativa (100,101,102,104). La combinación de estos dos parámetros (tamaño y número de ganglios afectados) constituye un factor pronóstico de primer orden (105). Independientemente del tamaño tumoral, la presencia de afectación metastásica en los

ganglios linfáticos regionales axilares sigue siendo un potente factor pronóstico independiente (106). La supervivencia a diez años se relaciona inversamente con el número de ganglios axilares afectados (93). En pacientes con tumores de 2 centímetros o menos (T1), la información que, hoy por hoy, obtenemos gracias al vaciamiento axilar mantiene un marcado impacto pronóstico y terapéutico (104,107). Incluso tras una primera recidiva, la afectación ganglionar sigue marcando la evolución pronóstica ulterior de las pacientes, lo que significa que no sólo es un indicador la probabilidad de eventos futuros tras el diagnóstico, sino que verdaderamente es un marcador de agresividad biológica (fenotipo) en cualquier momento de la historia natural del tumor. Por otro lado, el estado ganglionar sigue utilizándose como parámetro básico de comparación de resultados entre distintas opciones en los ensayos de tratamiento primario de Cáncer de Mama (2). Finalmente, tal como ha sido reconocido por el “International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer” de Saint Gallen 1998 (108), se acepta de forma general y consensuada que la disección axilar y la valoración completa del estado ganglionar siguen siendo necesarias para estratificar a las pacientes y para la toma de decisiones en relación al tratamiento adyuvante.

La eficacia del análisis histológico ganglionar depende de la técnica quirúrgica. Sabemos que la incidencia de positividad axilar aumenta con el grado de disección y con el número de ganglios recolectados y por ello se recomienda un vaciado suficiente, con un mínimo de 10 ganglios (109,110), proceder que iría en contra de una actitud ultraconservadora como sería no practicar disección axilar o bien hacer un simple “muestreo” parcial. Aunque se trata de un tema controvertido, con independencia de otros factores pronósticos, parece existir una asociación entre mayor o menor extensión de la disección axilar, la supervivencia global y la supervivencia sin recidiva, lo cual parece conferir a la linfadenectomía un papel verdaderamente “terapéutico” (107,111,112).

También es importante tener en cuenta el valor pronóstico de las micrometástasis axilares. Se ha sugerido que la evolución desfavorable observada en algunas pacientes con Cáncer de Mama y ganglios axilares histológicamente negativos podría estar condicionada, al menos en parte, por un infradiagnóstico de (micro) metástasis (113). El estudio histológico rutinario suele infravalorar las metástasis axilares. El análisis

específico de las micrometástasis, mediante cortes seriados y/o inmunohistoquímica, puede re-estadiar al alza entre el 9 y el 33% de las pacientes (114). Aunque años atrás no se concedía relevancia pronóstica a las micrometástasis, evidencias más recientes sí que señalan un claro impacto pronóstico de las mismas. Así, en un estudio del International (Ludwig) Breast Cancer Study Group, publicado en Lancet en 1990 (115), se revisaron en un laboratorio centralizado en Suiza los ganglios linfáticos de pacientes inicialmente catalogadas como N0 en el centro de origen. Se aplicaron técnicas específicas para detectar micrometástasis, mediante cortes seriados e inmunohistoquímica. Estas pacientes fueron seguidas a 5 años. En total se incluyeron 921 pacientes, descubriéndose micrometástasis en el 9%. Se apreció una clara desventaja pronóstica en las pacientes convertidas a N1, tanto en supervivencia global (58 vs 74%) como en supervivencia libre de enfermedad (79 vs 88%). Esta experiencia ha sido posteriormente confirmada y ampliada con seguimiento a más largo plazo (116). Por tanto, la detección de metástasis ocultas en los ganglios axilares tiene importancia ya que conlleva peor pronóstico. Otra posible causa de e “fallo” pronóstico del vaciamiento axilar convencional sería la presencia de metástasis ganglionares en territorios a los que habitualmente no se accede en el momento de la cirugía, como es la región linfática de la cadena mamaria interna, ganglios intramamarios (117), ganglios apicales...etc. Por ejemplo, recientemente se ha señalado la posibilidad de que los ganglios interpectoriales de Rotter puedan efectivamente ser ganglios centinela, especialmente en lesiones situadas en la mitad superior de la glándula (118). Existe un evidente riesgo de que este tipo de metástasis ganglionares sean dejadas *in situ* y de que a la larga condicionen una recidiva clínicamente evidente.

En el presente momento histórico del tratamiento quirúrgico del Cáncer de Mama en pacientes con estadíos iniciales de la enfermedad, sin evidencia clínica de diseminación axilar, irrumpe la técnica de la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (12,34,49). Esta técnica viene a conciliar posicionamientos antagónicos de mayor o menor agresividad quirúrgica y podría ayudar a superar la controversia existente en cuanto a la disección axilar. Por un lado permite una menor agresividad en la mayor parte de las pacientes, ya que un ganglio centinela negativo nos llevaría a no proseguir con la disección axilar y, por otro lado, aporta una evidente mejora de estadiaje en

caso de positividad, ya que facilita mucho la detección de micrometástasis o de metástasis linfáticas de localización poco habitual.

## **5.2. La biopsia del ganglio centinela en sustitución del vaciado axilar: Validación**

Existe hoy día un importante debate sobre el papel real de la linfadenectomía en el cáncer de mama. Un autor tan considerado en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama como B. Cady sentencia taxativamente en la última frase de su editorial en la revista *Cáncer* en 1994 (91) (*sic*): “Mi predicción es que la próxima modificación en el tratamiento primario del cáncer invasivo de mama será el abandono de la disección linfática axilar en todas, excepto en una fracción muy pequeña de las pacientes”. Este punto de vista ha sido adoptado por otros autores, que propugnan el tratamiento conservador *sin* disección axilar (92). Parece pertinente, pues, repasar precisamente el papel de papel actual de la linfadenectomía en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en estadio I-II.

Aunque hoy se ven superados gran partes de los clásicos preceptos del paradigma halstediano, relativos a la historia natural y al tratamiento del cáncer de mama, permanece la importancia de la linfadenectomía axilar como factor pronóstico y de control local de la enfermedad (93). No obstante, puede considerarse, hasta cierto punto, que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica, posiblemente diseminada ya en el momento del diagnóstico, y que, como ya hemos señalado, algunos autores ponen en tela de juicio la necesidad de practicar disección axilar (94). De acuerdo con esta visión, existen otros factores pronósticos tanto o más importantes que la linfadenectomía axilar, como son los marcadores biológicos tumorales (Fase S, ploidía, expresión oncogénica, receptores estrogénicos...) o los propios datos histológicos del tumor primitivo (tamaño, grado tumoral, angiogénesis, invasión vascular y linfática...) (95).

Un punto importante de esta filosofía no agresiva es el poder evitar los efectos indeseables del vaciado axilar. Estos efectos son bien conocidos y, aunque su descripción va más allá de los objetivos del presente trabajo, hay que recordar que son importantes. La frecuencia de pacientes con síntomas atribuibles al vaciado axilar está entre el 69 y el 75%, incluyendo la sensación de hinchazón del brazo, alteraciones mecánicas del hombro y dolor (96,97). Si se usan mediciones objetivas de movimiento, fuerza y volumen del brazo afecto, la frecuencia de morbilidad es relativamente baja para las alteraciones mecánicas (un 20%), pero en cambio es alta

para la pérdida de sensibilidad (80%). Los efectos indeseables del vaciado axilar en general no son graves y tienden a mitigarse con el tiempo, pero representan una carga de morbilidad significativa para las pacientes. En algunos casos los síntomas interfieren claramente en la vida diaria e incluso obligan a cambios laborales. Actualmente el linfedema es infrecuente (alrededor del 9%), pero representa un problema crónico, invalidante y sin tratamiento eficaz. En un estudio comparativo con el vaciado axilar convencional, recientemente se ha demostrado que la biopsia del ganglio centinela no conlleva ninguna morbilidad apreciable (98).

Estamos por tanto en una suerte de “impasse” histórico en el tratamiento quirúrgico primario del cáncer de mama, que se caracteriza precisamente por esta controversia entre los detractores (92,94,99) y los defensores (100,101,102) del vaciado axilar sistemático. Como consecuencia de las campañas de “screening” masivo mamográfico en los países desarrollados, las pacientes con cáncer de mama remitidas para tratamiento quirúrgico cada vez se presentan con tumores de menor tamaño y de menor invasividad, apreciándose un marcado aumento de la fracción de tumores in situ, así como una franca reducción de la afectación axilar. Esta menor carga tumoral en el momento del diagnóstico lleva a un replanteamiento global de la estrategia terapéutica, que necesariamente tenderá a ser menos agresiva (91,103).

Plenamente aceptado el tratamiento quirúrgico conservador en tumores mamarios en los que no exista contraindicación, la pregunta clave es: ¿Podemos prescindir del vaciamiento axilar?. En estos momentos siguen teniendo validez argumentos muy sólidos a favor de la linfadenectomía. Es bien conocido el valor pronóstico de la afectación axilar en el cáncer de mama. Existe una conocida relación entre tamaño tumoral y número de ganglios axilares afectados, pero incluso tumores menores a un centímetro de diámetro puede asociarse a diseminación axilar significativa (100,101,102,104). La combinación de estos dos parámetros (tamaño y número de ganglios afectados) constituye un factor pronóstico de primer orden (105 ). Independientemente del tamaño tumoral, la presencia de afectación metastásica en los ganglios linfáticos regionales axilares sigue siendo un potente factor pronóstico independiente (106). La supervivencia a diez años se relaciona inversamente con el número de ganglios axilares afectos (93). En pacientes con tumores de 2 centímetros o menos (T1), la información que, hoy por hoy, obtenemos gracias al vaciamiento axilar mantiene un marcado impacto pronóstico y terapéutico (104,107). Incluso tras una

primera recidiva, la afectación ganglionar sigue marcando la evolución pronóstica ulterior de las pacientes, lo que significa que no sólo es un indicador la probabilidad de eventos futuros tras el diagnóstico, sino que verdaderamente es un marcador de agresividad biológica (fenotipo) en cualquier momento de la historia natural del tumor. Por otro lado, el estado ganglionar sigue utilizándose como parámetro básico de comparación de resultados entre distintas opciones en los ensayos de tratamiento primario de Cáncer de Mama (2). Finalmente, tal como ha sido reconocido por el “International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer” de Saint Gallen 1998 (108), se acepta de forma general y consensuada que la disección axilar y la valoración completa del estado ganglionar siguen siendo necesarias para estratificar a las pacientes y para la toma de decisiones en relación al tratamiento adyuvante.

La eficacia del análisis histológico ganglionar depende de la técnica quirúrgica. Sabemos que la incidencia de positividad axilar aumenta con el grado de disección y con el número de ganglios recolectados y por ello se recomienda un vaciado suficiente, con un mínimo de 10 ganglios (109,110), proceder que iría en contra de una actitud ultraconservadora como sería no practicar disección axilar o bien hacer un simple “muestreo” parcial. Aunque se trata de un tema controvertido, con independencia de otros factores pronósticos, parece existir una asociación entre mayor o menor extensión de la disección axilar, la supervivencia global y la supervivencia sin recidiva, lo cual parece conferir a la linfadenectomía un papel verdaderamente “terapéutico” (107,111,112).

También es importante tener en cuenta el valor pronóstico de las micrometástasis axilares. Se ha sugerido que la evolución desfavorable observada en algunas pacientes con Cáncer de Mama y ganglios axilares histológicamente negativos podría estar condicionada, al menos en parte, por un infradiagnóstico de (micro) metástasis (113). El estudio histológico rutinario suele infravalorar las metástasis axilares. El análisis específico de las micrometástasis, mediante cortes seriados y/o inmunohistoquímica, puede re-estadiar al alza entre el 9 y el 33% de las pacientes (114). Aunque años atrás no se concedía relevancia pronóstica a las micrometástasis, evidencias más recientes sí que señalan un claro impacto pronóstico de las mismas. Así, en un estudio del International (Ludwig) Breast Cancer Study Group, publicado en Lancet en 1990

(115), se revisaron en un laboratorio centralizado en Suiza los ganglios linfáticos de pacientes inicialmente catalogadas como N0 en el centro de origen. Se aplicaron técnicas específicas para detectar micrometástasis, mediante cortes seriados e inmunohistoquímica. Estas pacientes fueron seguidas a 5 años. En total se incluyeron 921 pacientes, descubriéndose micrometástasis en el 9%. Se apreció una clara desventaja pronóstica en las pacientes convertidas a N1, tanto en supervivencia global (58 vs 74%) como en supervivencia libre de enfermedad (79 vs 88%). Esta experiencia ha sido posteriormente confirmada y ampliada con seguimiento a más largo plazo (116). Por tanto, la detección de metástasis ocultas en los ganglios axilares tiene importancia ya que conlleva peor pronóstico. Otra posible causa de e “fallo” pronóstico del vaciamiento axilar convencional sería la presencia de metástasis ganglionares en territorios a los que habitualmente no se accede en el momento de la cirugía, como es la región linfática de la cadena mamaria interna, ganglios intramamarios (117), ganglios apicales...etc. Por ejemplo, recientemente se ha señalado la posibilidad de que los ganglios interpectoriales de Rotter puedan efectivamente ser ganglios centinela, especialmente en lesiones situadas en la mitad superior de la glándula (118). Existe un evidente riesgo de que este tipo de metástasis ganglionares sean dejadas *in situ* y de que a la larga condicionen una recidiva clínicamente evidente.

En el presente momento histórico del tratamiento quirúrgico del Cáncer de Mama en pacientes con estadíos iniciales de la enfermedad, sin evidencia clínica de diseminación axilar, irrumpe la técnica de la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (12,34,49). Esta técnica viene a conciliar posicionamientos antagónicos de mayor o menor agresividad quirúrgica y podría ayudar a superar la controversia existente en cuanto a la disección axilar. Por un lado permite una menor agresividad en la mayor parte de las pacientes, ya que un ganglio centinela negativo nos llevaría a no proseguir con la disección axilar y, por otro lado, aporta una evidente mejora de estadiaje en caso de positividad, ya que facilita mucho la detección de micrometástasis o de metástasis linfáticas de localización poco habitual.

### **5.3. La biopsia del ganglio centinela en sustitución del vaciado axilar: Validación**

En un momento dado a lo largo de la aplicación de la biopsia del ganglio centinela por parte de cualquier grupo de trabajo es pertinente plantearse cómo y en qué momento podemos prescindir del vaciamiento axilar convencional y sustituirlo por la nueva técnica alternativa. Para ello, de algún modo, ésta debe ser validada, tanto en nuestro propio ambiente de trabajo, como a nivel general, tomando los datos de la literatura como base.

Actualmente existe un gran interés por adoptar esta nueva técnica en sustitución del vaciado axilar convencional, en gran parte debido a una cierta presión que proviene tanto del ámbito médico como del público en general, condicionada por a una creciente percepción de las ventajas que conlleva la biopsia del ganglio centinela Este momento histórico es similar al que se dió hace unos años, en la transición de la mastectornia radical hacia el tratamiento conservador. En algunos hospitales punteros ya se ha empezado a ofrecer la biopsia de! ganglio centinela como una opción terapéutica, que se somete a la opción de las pacientes, especialmente en casos de T1. Por ejemplo, recientemente investigadores del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York han publicado una serie en la que se comparó la biopsia del ganglio centinela con el vaciado axilar convencional en 104 pacientes (37) Tras ese estudio, en las pacientes con T1 ya no se practica linfadenectomia axilar de rutina, sinó que ésta sólo se lleva a cabo si la biopsia intraoperatoria del ganglio centinela resulta positiva. Otros centros en Estados Unidos han publicado un enfoque práctico muy similar, ofreciendo la biopsia del ganglio centinela como una alternativa asistencial (21,36,89). También en Europa, determinados centros de referencia en Holanda han adoptado una política parecida en relación a la práctica de la biopsia del ganglio centine la (R Valdés-Olmos, comunicación personal). Otro grupo de trabajo en Milán (43) ha publicado recientemente buenos resultados con la biopsia del ganglio centinela en una serie amplia de pacientes Estos autores proponen llevar a cabo un estudio prospectivo aleatorizado que compare la biopsia del ganglio centinela con el vaciado axilar, que se iniciará durante el año 2000. Por tanto, parecen existir dos aproximaciones distintas a la validez de la biopsia del ganglio centinela; una seria comparar en tas mismas pacientes la biopsia del ganglio centinela con la técnica de

referencia (linfadenectomía axilar) con el fin de calcular los parámetros de sensibilidad, valor predictivo negativo y tasa de falsos negativos. Basándonos en los resultados del meta-análisis practicado, pensamos que actualmente existe suficiente experiencia acumulada en la literatura internacional como para poder avalar claramente la biopsia del ganglio centinela como una técnica de alto nivel de seguridad, en sustitución de vaciado axilar. Otra aproximación distinta sería enfocar la cuestión del impacto pronóstico y terapéutico de la biopsia del ganglio centinela a largo plazo. Como ya se ha mencionado, el grupo de U Veronesi en Milán ha diseñado un estudio aleatorizado con el fin de intentar alcanzar conclusiones definitivas sobre el impacto de la nueva técnica. En el Reino Unido, un grupo ubicado en Cardiff ha propuesto un estudio prospectivo muy similar, conocido con el acrónimo ALMANAC (119). Obviamente, este tipo de estudios aleatorizados son ideales para intentar dar respuesta a alguna de las incertidumbres que genera la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama, especialmente en relación a sus implicaciones pronósticas y terapéuticas a largo plazo. No obstante, dada la historia natural del cáncer de mama, el gran inconveniente de dichos estudios es que se requerirá un largo periodo de seguimiento para poder alcanzar significación estadística, quizás unos diez años. Teniendo en cuenta los excelentes resultados que ya se están obteniendo con la biopsia del ganglio centinela por parte de muchos grupos de trabajo, se hace realmente difícil esperar tan largo período. Por otro lado también debemos tener en cuenta que los factores pronósticos en el cáncer de mama se encuentran en pleno desarrollo, de manera que a la postre puede resultar relativamente inútil el gran esfuerzo realizado en los estudios aleatorizados, ya que, en el futuro, es posible que las decisiones sobre el tratamiento adyuvante dependan más de los factores pronósticos derivados del análisis del tumor que del propio estado ganglionar. Mientrastanto, no deberíamos perder la oportunidad de valorar el estado ganglionar mediante esta técnica mínimamente invasiva, ahorrando a nuestras pacientes gran parte de los efectos indeseables de la linfadenectomía axilar completa.

Como aproximación alternativa, nosotros proponemos validar la biopsia del ganglio centinela en la práctica clínica sobre una sólida base estadística, que tenga en cuenta tanto la experiencia local como la experiencia global de la literatura. Localmente es importante

la curva de aprendizaje, como ocurre con tantas otras técnicas quirúrgicas. Recientemente

Orr et al (120) han llamado la atención sobre este punto, tras realizar un estudio de simulación en el que se puso de relieve la necesidad de seguir practicando la linfadenectomía axilar de comprobación mientras se completa la curva de aprendizaje y

que, sólo tras haber demostrado una alta sensibilidad con la nueva técnica, puede prescindirse del vaciado convencional de la axila, ya que de otra manera existe un riesgo real de inducir una disminución de la supervivencia de las pacientes, como consecuencia de una infraestadificación inadvertida. El grupo del Memorial SK de Nueva York han publicado recientemente (121) un estudio de "acreditación" para la práctica de la biopsia del ganglio centinela, analizando su propia experiencia en quinientos casos consecutivos. En dicho estudio observaron que la eficacia técnica es significativamente mayor para cirujanos expertos (94%) que para cirujanos sin entrenamiento específico (86%) y que, aunque los fallos técnicos parecen darse con más asiduidad en los primeros pacientes, no desaparecen totalmente con la experiencia. No obstante, la frecuencia de falsos negativos sí que parece tener una relación directa con la experiencia, ya que en su caso pasó del 10% inicial al 5% en una segunda fase de mayor experiencia. Estas son observaciones muy similares a las de nuestra propia serie, en la que los dos resultados falsamente negativos se dieron en la primera mitad de la casuística, mientras que los cinco fallos técnicos, es decir, casos de no localización del ganglio centinela que obligaron a practicar linfadenectomía axilar estándar, se repartieron a lo largo de los dos años de aprendizaje, incluyendo el último tramo.

En nuestro propio estudio comparativo nos fijamos como objetivo alcanzar una elevada sensibilidad para la biopsia del ganglio centinela. Fue también nuestra intención alcanzar un valor suficientemente alto en el límite inferior del intervalo de confianza de la sensibilidad. Tal intervalo de confianza se describe como un rango de valores de sensibilidad en la muestra de pacientes dentro del cual se encuentra el verdadero valor de la sensibilidad de la biopsia del ganglio centinela de nuestra población-diana de pacientes con cáncer de mama no avanzado. Cuantas más pacientes se incluyan en una determinada serie, más seguridad obtendremos en la estimación de la sensibilidad (79). De esta manera hemos construido un gráfico de validación

(Figura) que muestre la progresión en nuestra aproximación a la validación de la biopsia del ganglio centinela a lo largo de un proceso de dos años. Obviamente, la sensibilidad y su correspondiente intervalo de confianza del 95% dependen exclusivamente de la fracción de pacientes ganglio-positivas. Por tanto, para poder alcanzar nuestros objetivos de validación se requirieron 50 pacientes positivas, lo cual significa que necesitamos incluir un número considerable (132 pacientes) en el global de la serie.

Más allá de nuestra experiencia local, los resultados del meta-análisis vienen a corroborar que la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama es una técnica valiosa, con un alto nivel de sensibilidad, apoyado en estrecho intervalo de confianza con un límite inferior del 89% tras la inclusión de más de dos mil quinientas pacientes provenientes de distintos ámbitos clínicos. Con estas cifras en la mano, tanto locales como globales, nos sentimos plenamente confiados de que contamos con una técnica altamente fiable y de gran sensibilidad para la detección de la afectación ganglionar.

Por último, aunque no por ello menos relevante, debemos considerar el problema del "Patrón Oro". El punto clave en todo este proceso de validación de la biopsia del ganglio centinela es la tasa de falsos negativos o "falta de sensibilidad", que puede afectar al manejo clínico de las pacientes e incluso a la supervivencia. En nuestra serie, la tasa de

falsos negativos fue del 4%: dos casos falsamente negativos de un total de 50 pacientes positivas, en las primeras 132 pacientes estudiadas. No es tan de extrañar este hallazgo, tratándose de una técnica pluridisciplinar y con muchas fuentes potenciales de error, y ello sin menoscabar el impacto negativo de nuestra propia curva de aprendizaje. De hecho, las dos pacientes con resultados falsamente negativo se dieron en la primera mitad de la serie. No obstante, debemos tener en cuenta también la posibilidad de que la linfadenectomía axilar "per se" no sea un estándar "Oro" o perfecto, sino que también comporta un cierto riesgo de falsa negatividad en cuanto a enfermedad ganglionar (122,123). Si tenemos en cuenta el efecto de estadificación al alza de la técnica en nuestras pacientes, podemos calcular una tasa de falsos negativos de hasta el 14% para la linfadenectomía axilar: siete pacientes re-estadificadas de un total de 50 pacientes positivas. El hecho de que previamente no fuéramos conscientes de esta limitación de la linfadenectomía axilar no le resta importancia. ¿Podríamos explicar así en parte el considerable detrimento en la tasa de supervivencia en

pacientes (antes consideradas) ganglio-negativas?. Probablemente la biopsia del ganglio centinela deba utilizarse para redefinir el cáncer de mama con ganglios negativos. La técnica del ganglio centinela permite la detección de metástasis que de otra manera pasarían inadvertidas, como por ejemplo las metástasis en cadena mamaria interna, en ganglios apicales o en ganglios intramamarios, así como afectación ganglionar significativa por micrometástasis que actualmente puede pasar desapercibida si se aplica el protocolo estándar de bisección simple (45,117). Esta es una de las más importantes contribuciones de la técnica del ganglio centinela. El cambio de estadio I a estadio II por positividad *sólo* en el ganglio centinela, incluso sólo por micrometástasis, puede comportar un cambio significativo en el tratamiento adyuvante, de acuerdo con las recomendaciones actuales al uso, previsiblemente con un impacto positivo sobre la supervivencia. Por tanto, creemos que la biopsia del ganglio centinela debe reemplazar al vaciado axilar convencional no sólo por su menor agresividad quirúrgica, sino también porque conlleva la posibilidad real de mejorar significativamente la estadificación de las pacientes con cáncer de mama no avanzado.

## **6. CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

- 1) La hipótesis del ganglio centinela es plenamente válida en las pacientes con cáncer de mama. En el cáncer de mama, la biopsia selectiva del ganglio centinela es predictora de la diseminación linfática.
  
- 2) Tomando el vaciado axilar convencional como estándar de referencia, los resultados obtenidos en nuestro estudio indican un alto rendimiento diagnóstico de la biopsia del ganglio centinela, en términos de sensibilidad (96%) y valor predictivo negativo (97.3%), con una baja tasa de falsos negativos (4%).
  
- 3) La biopsia del ganglio centinela comporta una marcada “curva de aprendizaje” y un proceso de validación local. No debe abandonarse prematuramente la práctica del vaciado axilar en tanto no se cumplan estos requisitos.
  
- 4) La biopsia del ganglio centinela no sólo es una técnica de alto rendimiento, sino que constituye un método superior de estadificación de las pacientes con cáncer de mama, abriendo la posibilidad de llegar a una verdadera microestadificación. En virtud de esta significativa mejora de la estadificación, se espera un importante impacto terapéutico y pronóstico de la aplicación a largo plazo de esta nueva técnica, que además menos agresiva quirúrgicamente.

## **7. BIBLIOGRAFIA**

## REFERENCIAS

- 1) Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Frenske N, Glass F et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;220:759-767.
- 2) Veronesi U, Luini A, Galimberti S, Marchini V, Sacchini V, Rilke F. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:127-133.
- 3) Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-2350.
- 4) Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, et al: Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227:645-653.
- 5) Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg*, 1998,186:275-83
- 6) Alex JC, Krag DN, Harlow SP, Meijer S, Loggie BW, Kuhn J et al. Localization of regional lymph nodes in melanomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:135-140.
- 7) Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456- 466.
- 8) Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm K, et al: Technical details of intraoperative Lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
- 9) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994,220:391-401.

- 10) Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT.: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma-probe. *Surg Oncol* 1993; 2:335-340.
- 11) Morton DL, Duan-Ren W, Foshag LJ, Essner R, Cochran A. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993; 11:1751-1756.
- 12) Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818-1822.
- 13) O'Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbiny AM, Yeh SDJ, Rosen PP, Coit DG, 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.
- 14) Barnwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D, Gibbs JF, Lamonica D, Carson W et al. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:126-130.
- 15) Giuliano AE: Mapping a pathway for axillary staging. *Arch Surg* 1999; 134:195-199.
- 16) Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL et al: Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995; 130:654-658.
- 17) Alex JC, KragDN. Gamma probe guided localization of lymph nodes *Surg Oncol* 1993;2:137-142
- 18) Keshtgar MRS, Ell JP. Sentinel lymph node detection and imaging. *Eur J Nucl Med* 1999;26:57-67.
- 19) Wilhelm AJ, Mijnhout GS, Franssen EJJ. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph- node detection. An overview. *Eur J Nucl Med* 1999;26:S36-S42.

- 20) Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Niewg OE, Jansen L, Rutgers EJT, Borger J et al. Lymphoscintigraphy in oncology: a rediscovered challenge. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:S2-S10.
- 21) Winchester DJ, Sener SF, Winchester DP, Perlman RM, Goldschmidt RA, Morykie G, et al. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: experience with 180 consecutive patients: efficacy of filtered technetium 99m sulphur colloid with overnight migration time. *J Am Coll Surg* 1999; 188:597-603.
- 22) Bedrosian I, Scheff AM, Mick R, Callans L, Bucky L, Spitz FR, et al. 99mTc-human serum albumin: an effective radiotracer for identifying sentinel lymph nodes in melanoma. *J Nucl Med* 1999; 40:1143-1148.
- 23) Offodile R, Hoh C, Barsky SH, Nelson SD, Elashoff R, Eilber FR et al. Minimally invasive breast carcinoma staging using lymphatic mapping with radiolabeled dextran. *Cancer* 1998; 82:1704-1708.
- 24) Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM, Thompson JF, Malouf D, Ramsey-Steward G et al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 1995; 36:1775-1780.
- 25) Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EFI, Boom RPA, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997; 38:366-368.
- 26) Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339:941-946.
- 27) Linehan DC, Hill ADK, Tran KN, Yeung H, Yeh S, Borgen PI, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: unfiltered radioisotope is superior to filtered. *J Am Coll Surg* 1999; 188:377-381.

- 28) Paganelli G, Chicco C, Cremonesi M, Prisco G, Calza P, Luini A et al. Optimised sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 1998; 42:49-53
- 29) Nieweg OE, Jansen L, ValdésOlmos RA, Rutgers EJT, Peterse JL, Hoefnagel KAA et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: S11-S16.
- 30) Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG. The expanding clinical role for intraoperative gamma probes. En: *Nuclear Medicine Annual 1997*, Ed. LM Freeman. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia 1997.
- 31) Bergquist L, Strand SE, Persson B. Particle sizing and biokinetics of interstitial lymphoscintigraphic agents. *Semin Nucl Med* 1983; 12:9-19.
- 32) Alazraki NP, Eshima D, Eshima LA, Herda SC, Murray DR, Vansant JP, 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.
- 33) Krag DN, Harlow SP, Weaver DL, Ashikaga T. Technique of selected resection of radiolabeled lymph nodes in breast cancer patients. *Semin Breast Dis* 1998; 1:111-116.
- 34) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M et al. Sentinel- node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349:1864-1867.
- 35) Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG, Serafini AN, Sfakianakis GN, Allen L, et al. Sentinel lymph node localization in early breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39:1388-1393.
- 36) Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco ME, Krag DN. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:315-321.

37) Hill ADK, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SDJ, Rosen PP, et al. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999; 229:528-535.

38) Daway EL, Giuliano R, Haddad F, Pendas S, Costello D, Cox CE, et al. Lymphatic mapping in breast cancer. *Hemat Oncol Clin North Am* 1999;13:349-371.

39) Glass EC, Essner R, Giuliano AE. Sentinel node localization in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1999; 29: 57-68.

40) Jager PL, Doting MHE, Jansen L et al. Sentinel node localisation in breast cancer [abstract]. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:838.

41) Kern KA. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg* 1999; 189:539-545.

42) Burak WWE, Walker MJ, Yee LDD, Kim JA, Saha SS, Hinkle G et al. Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 1999; 177:445-449.

43) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, 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.

44) Lieberman L, Cody HS, Hill ADK, Rosen PP, Yeh SDJ, Akhurst T, et al. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Radiology* 1999; 211:835-844.

45) Fraile M, Rull M, Julián FJ, Castellà E, Barnadas A, Alastrué A. Biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Primeros resultados. *Med Clin (Bar)* 1999; 113:52-53.

- 46) Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997; 122:998-1004.
- 47) Heij HA, Rutgers EJT, de Kraker J, Vos A. Intraoperative search for neuroblastoma by MIBG and radioguided surgery with the gamma detector. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:171-174.
- 48) Tiourina T, Arends B, Huysmans D, Rutten H, Lemaire B, Muller S. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1224-1231.
- 49) Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995;3:394-401.
- 50) Janink I, Fan M, Nagy S, Rayudu G, Dowlatshahi K. Serial sectioning of sentinel nodes in patients with breast cancer: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:310-314.
- 51) Shreiber RH, Pendas S, Ku NN, Reintgen DS, Shons AR, Berman C, et al. Microstaging of breast cancer patients using cytokeratin staining of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:95-101.
- 52) Kelley SW, Komorowski RA, Dayer AM. Axillary sentinel lymph node examination in breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123:533-535.
- 53) Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997; 226:271-278.
- 54) Turner RR, Ollila DW, Stern S, Giuliano AE. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Path* 1999; 23:263-267.
- 55) Meyer JS. Sentinel lymph node biopsy: strategies for pathologic examination of the specimen. *J Surg Oncol* 1998; 69:212-218.

56) Anderson TJ. The challenge of sentinel lymph node biopsy. *Histopathology* 1999; 35:82-84

57) VanDiest PJ, Torrenge H, Borgstein PJ, Pijpers R, Bleichrodt RP, Rahusen FD, et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999; 35:14-18.

58) Miner TJ, Shriver CD, Flicek PR, Miner FC, Jaques DP, Maniscalco ME et al. Guidelines for the safe use of radioactive materials during localization and resection of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:75-82.

59) Stratmann SL, McCarty TM, Khun JA. Radiation safety with breast sentinel node biopsy. *Am J Surg* 1999;178:454-457.

60) Balch CM. Surgical management of melanomas: results of prospective randomized trials. *Ann Surg Oncol* 1998;5:301-309.

61) Cascinelli N, Morabito A, Santimani M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *Lancet* 1998;351:793-796.

62) Lock-Andersen J, Rossing N, Drewiecki KT. Preoperative cutaneous lymphoscintigraphy in malignant melanoma. *Cancer* 1989;63:77-82.

63) Norman J, Cruse CW, Espinosa C et al. Redefinition of cutaneous lymphatic drainage with the use of lymphoscintigraphy for malignant melanoma. *Am J Surg* 1991;162:432-437.

64) Paradelo C, Ferrándiz C. La afectación ganglionar en pacientes con melanoma: aportaciones de la linfogramagrafía y del estudio del ganglio centinela. *Piel* 1998;13:217-219.

- 65) Reintgen D, Albertini J, Berman C, Cruse W, Fenske N, Glass F et al. Accurate nodal staging of malignant melanoma. *J Moffit Cancer Center* 1995;2:405-414.
- 66) 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.
- 67) Reintgen D, Balch CM, Kirkwood J Ross M. Recent advances in the care of the patient with malignant melanoma. *Ann Surg* 1997;225:1-14.
- 68) Shivers SC, Wang X, Li W, Joseph E, Messina J, Glass LF, et al. Molecular staging of malignant melanoma. Correlation with clinical outcome. *JAMA* 1998; 280:1410-1415.
- 69) Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CPN, Jularbal F, Swanson DA, Eschenbach AC, et al. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the MD Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 1995; 154:1999-2003.
- 70) DeCesare S, Fiorica J, Roberts W, Reintgen D, Arango H, Hoffman MS, et al. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1996;66:425-428.
- 71) Messina JL, Reintgen DS, Cruse CW, Rappaport DP, Berman C, Frenske NA et al. Selective lymphadenectomy in patients with Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma. *Ann Sur Oncol* 1997; 4:389-395.
- 73) Shoaib T, Soutar D, Prosser JE, Dunaway DJ, Gray HW, McCurrach GM et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1999; 21:728-733.
- 74) Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 1998; 133:288-292.

- 75) Bilchik AJ, Giuliano A, Essner R, Bostick P, Kelemen P, Foshag LJ, et al. Universal application of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms. *Cancer J Sci Am* 1998; 4:351-358.
- 76) 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.
- 77) Feldman SM, Krag DN, McNally RK, Moor BB, Weaver DL, Klein P. Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg* 1999; 188:248-254.
- 78) Irwin L, Tosteson AN, Gatsonis C, Lau J, Colditz G, Chalmers TC, et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1994; 120:667-676.
- 79) Diamond GA. Limited assurances. *Am J Cardiol* 1989;63:99-100.
- 80) DerSimonian R, Lair N. Meta-analysis in clinical trial. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-188.
- 81) Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993; 12:1293-1316.
- 82) 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.
- 83) 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; 176:301-310.
- 84) Nwariaku FE, Euhus DM, Beistch PD, Clifford E, Erdman CE, Mathews D et al. Sentinel lymph node biopsy, an alternative to elective axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg* 1998; 176:529-531.

85) Rubio IT, Korourian S, Cowan C, Krag DN, Colvert M, Klimberg VS. Sentinel lymph node biosy for staging breast cancer. *Am J Surg* 1998;176:532-537.

86) Flett MM, Going JJ, Stanton PD, Cooke TG. Sentinel node localization in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1998; 85:991-993.

87) Crossin JA, Johnson AC, Stewart PB, Turner WW. Gamma-probe guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Am Surg* 1998; 64:666-669.

88) 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.

89) Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999; 189:183-194.

90) Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, et al. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999; 126:714-722.

91) Cady B. The need to reexamine axillary lymph node dissection in invasive breast cancer. *Cancer* 1994;73:505-508.

92) Haffty BG, MaKhann C, Beinfeld M, Fischer D, Fischer JJ. Breast conservation therapy without axillary dissection. A rational treatment strategy in selected patients. *Arch Surg* 1993; 128:1315-1319.

93) Harris JR, Hellman S: Natural history of breast cancer, en *Diseases of the Breast* Ed. Lippman ME, Morrow M, Hellman S, Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia 1996.

94) Cady B: Case against axillary lymphadenectomy for most patients with infiltrating breast cancer. *J Surg Oncol* 1997;66:7-10

95) Clark GM: Prognostic and predictive factors.en *Diseases of the Breast* Ed. Lippman ME, Morrow M, Hellman S, Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia 1996.

96) Ivens D, Hoe HL, Podd CR, Hamilton I, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; 66:136-138.

- 97) Kakuda JT, Stuntz M, Trivedi V, Klein SR, Vargas HI. Objective assessment of axillary morbidity in breast cancer treatment. *Am Surg* 1999; 65:995-998.
- 98) 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.
- 99) Velanovich V. Axillary lymph node dissection for breast cancer: a decision analysis of T1 lesions. *Ann Surg Oncol* 1998;5:131-139.
- 100) Moore MP. Axillary Lymphadenectomy: a diagnostic and therapeutic procedure. *J Surg Oncol* 1997;66:2-6.
- 101) White RE, Vezeridis MP, Konstadoulakis M, Cole BF, Wanebo HJ, Bland KI. Therapeutic options and results for the management of minimally invasive carcinoma of the breast: Influence of axillary dissection for treatment of T1a and T1b lesions. *J Am Coll Surg* 1996;183:575-582.
- 102) Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JF, et al. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. *Cancer* 1994;73:664-667.
- 103) Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Lavin PT: The new era in breast cancer. *Arch Surg* 1996;131:301-308
- 104) Giuliano A, Barth AM, Spivack, Beistch PD, Evans S. Incidence and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1996;183:185-189.
- 105) Carter C, Allen C, Henson D. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-187
- 106) Saez RA, Clark GM, McGuire WL. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989;5:102-110

107) Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR et al. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *Lancet* 1992;339:1245-1248.

108) Goldsrich A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1601-1608.

109) Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992;28A:1415-1418.

110) Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992;69:2496-2501.

111) Sosa JA, Diener-West M, Gusev Y, Choti MA, Lange JR, Dooley WC et al. Association between extent of axillary node dissection and survival in patients with stage I breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:140-149.

112) Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival - a bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:109-116.

113) Shetty MR. Axillary lymph node metastasis in carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1997;184:671-672

114) Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA: Lymph node micrometastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997;80:1188-1197.

115) International (Ludwig) breast cancer study group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990;335:1565-1568.

116) Neville AM, Price KN, Gelber RD, Goldhirsch A. Axillary node micrometastases and breast cancer. *Lancet* 1991;337:1110.

117) Rull M, Fraile M, Alastrué A, Castellà E, Calatrava A, Riba J, et al. Histologically invaded intramammary sentinel node, but no metastases found on axillary dissection. *Eur J Surg* 1999; 165:1100-1102.

118) Bale A, Gardner B, Shende M, Fromowitz F. Can interpectoral nodes be sentinel nodes? *Am J Surg* 1999; 178:360-361.

119) Clarke D, Khonji N, Daoud R, Sweetland H, Evans W, Rees J, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer - the Cardiff experience. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: S62.

120) Orr RK, Hoehn JL, Nananda F. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer. Practical considerations. *Arch Surg* 1999; 134:764-767.

121) Cody HS, Hill ADK, Tran KK, Brennan MF, Borgen PI. Credentialing for breast lymphatic mapping: how many cases are enough? *Ann Surg* 1999; 229:723-728.

122) McMaster KM, Giuliano AE, Ross MI, Reintgen DS, Hunt KK, Byrd DR, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. Not yet the standard of care. *N Engl J Med* 1998; 339:990-995.

123) Keshtgar MRS, Ell JP. False-negative rates in sentinel-node in breast cancer. *Lancet* 1999;354:773.