



Sobre un análisis incorrecto del concepto de ganglio centinela

Sr. Director:

En primer lugar nos gustaría agradecer públicamente los comentarios del Dr. Javier Escrig-Sos¹, y expresarle mediante esta carta nuestra gratitud por su sincera felicitación. Es sumamente grato comprobar que existen lectores, como el Dr. Escrig, que analizan críticamente los trabajos publicados, y que al detectar cualquier sesgo o error se preocupan por documentarse y hacer pública su opinión, con el fin de evitar malas interpretaciones por parte de otros lectores. Nos honra mucho la calidad de sus comentarios, ya que denotan un profundo conocimiento en el campo del diseño de estudios experimentales y de los sesgos que pueden cometerse en éstos.

Tiene razón el Dr. Escrig en afirmar que el sesgo de incorporación es "viejo y terrible", y que invalida cualquier estudio que lo contenga. En su carta nos recuerda "que se produce cuando la prueba que sirve de patrón de referencia incorpora o se contamina de alguna manera por el resultado de la prueba que se evalúa". Esto es totalmente correcto y debe evitarse en aquellos estudios que pretenden comparar 2 pruebas diagnósticas. Sin embargo, éste no es el caso de nuestro trabajo.

Bien es sabido que las funciones de la linfadenectomía axilar en el tratamiento del cáncer de mama son fundamentalmente tres:

1. Valorar la extensión de la enfermedad y establecer una correcta estadificación para elegir el tratamiento sistémico más adecuado.
2. Establecer el pronóstico individual de cada paciente, según la información obtenida.
3. Tiene un fin terapéutico, al proporcionar control local de la enfermedad en los casos de afectación metastásica.

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en pacientes seleccionadas no pretende, ni siquiera intenta, sustituir la linfadenectomía axilar (LA) en sentido estricto. Es decir, ante una determinada paciente el planteamiento no es si se debe realizar BSGC o LA, una o la otra, sino cuándo una BSGC, que tiene muchísimas ventajas, puede evitar o sustituir la LA. Como todo el mundo sabe, eso sólo es posible si el ganglio centinela es negativo, ya que sólo entonces cumple las 3 funciones antes descritas de la LA: estadificación de la paciente (en este caso N₀), establecimiento del pronóstico y control de la enfermedad local que en este tipo de pacientes es evidentemente innecesario.

Cuando ocurre lo contrario, es decir, cuando el ganglio centinela está afectado, podemos obtener alguna información de éste, pero no toda la necesaria: es decir, sabemos que la paciente ya no es N₀ y que tendrá peor pronóstico, pero en este caso la LA es insustituible para determinar, por ejemplo, si la paciente es N_{1a} o N_{1b} y, por supuesto y sobre todo, para proporcionar el adecuado control local de la enfermedad.

Por tanto, en nuestro trabajo no hemos realizado una comparación entre 2 pruebas diagnósticas para evaluar si una es mejor que otra. Lo que hemos hecho ha sido intentar encontrar las condiciones es las que un procedimiento mínimamente invasivo puede evitar la realización de otro más costoso, complejo y que conlleva más morbilidad. Por ello, el sesgo de incorporación no es aplicable, porque el diseño del estudio no es el que describe el Dr. Escrig.

Otro de los aspectos que critica nuestro compañero es el relativo a los casos en los que el ganglio centinela es el único afectado, a la supuesta existencia de falsos positivos y a su influencia sobre la especificidad y el valor predictivo positivo de la prueba. Este tipo de cuestiones aparece con frecuencia entre quienes no han tenido suficiente contacto con lo publicado hasta el momento sobre el tema, y sobre todo con los primeros estudios de los grupos más relevantes. Por lo tanto, no debe preocuparse el Dr. Escrig, ya que su equivocación es comprensible y frecuente entre los lectores que, como hemos dicho, no están familiarizados con la bibliografía sobre el ganglio centinela.

Es un error de concepto muy básico considerar la BSGC y la LA como 2 pruebas diagnósticas contenidas una dentro de la otra porque, tal y como se describió en sus comienzos, una es una modificación de otra. En concreto, la BSGC es una modificación de la LA tradicional, buscando una menor invasividad, motivo por el cual sólo puede sustituirla en algunas ocasiones.

Los primeros grupos que publicaron sus trabajos sobre el ganglio centinela tuvieron que demostrar que su biopsia selectiva podía sustituir la linfadenectomía axilar en determinadas pacientes. Desde un principio a este tipo de estudios se les llamó "estudios de validación", y todos comparten el mismo diseño (selección de pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, BSGC seguida de LA y comparación de los hallazgos tras el análisis histopatológico) y el mismo objetivo (buscar los casos en los que se puede evitar una linfadenectomía).

En 1997, Veronesi et al², del grupo de Milán, publicaron en *Lancet* un estudio de validación en el que participaron 163 pacientes. En el artículo no aparecían datos sobre la especificidad ni el valor predictivo positivo de la técnica, pero se hacía hincapié en el hecho de que "en 32 (38%) de los casos con ganglios axilares metastásicos, el único positivo fue el centinela". Y afirmaban más adelante que este hallazgo "indica que la teoría de del ganglio centinela es biológicamente válida y aporta argumentos para realizar la biopsia de éste".

Un año más tarde, aparece publicada, en *The New England Journal of Medicine*, la validación de otro de los grupos de referencia en este campo, dirigido en esta ocasión por Krag et al³. Se trata de un estudio multicéntrico, en el que participan 11 instituciones y en el que se analizan 443 pacientes. Ya en el resumen los autores adelantan sus resultados y describen una especificidad y un va-

lor predictivo positivo del 100%, y la explicación que dan es que es "por definición". Esto queda aclarado más adelante al observar la tabla 4, pues de ella se desprende que no se considera la existencia de falsos positivos: no hay ningún paciente con ganglio centinela metastásico que se clasifique como "libre de enfermedad axilar".

Al año siguiente, Veronesi et al⁴ vuelven a publicar sus resultados en una serie más larga de pacientes (n = 376). Casualmente, también en la tabla 4 de este artículo se repite la misma idea: no existen casos en los que el ganglio centinela sea positivo y los ganglios axilares negativos, es decir, no hay falsos positivos. Por lo tanto, la especificidad y el valor predictivo positivo son del 100%, y se vuelve a resaltar un aspecto anteriormente comentado: el 43,5% de los pacientes con ganglios positivos sólo tiene el centinela afectado.

La validación de otro de los grandes grupos de referencia aparece en 1999, tras un análisis de 283 pacientes dirigido por Giuliano et al⁵. Y una vez más se insiste en lo mismo aunque esta vez los autores lo explican con mayor claridad: "la especificidad de identificar un ganglio centinela negativo en un paciente sin metástasis axilares es por definición del 100%". Y, de nuevo, los autores llaman la atención sobre el hecho de que en 52 casos el único ganglio axilar afectado era el centinela.

Nuestro estudio es idéntico a estos 4 que acabamos de comentar. El hecho de que los autores expliquen en varios de ellos que "por definición" la especificidad y el valor predictivo positivo son siempre del 100% es llamativo. Pero para entenderlo basta con comprender qué es un ganglio centinela. Cabanas⁶ y más adelante Giuliano et al⁷ lo describen de manera similar: es el primer ganglio linfático que recibe la linfa desde el lugar en el que asienta el tumor primario y el que tiene mayor probabilidad de estar afectado en caso de metástasis regionales.

De esto se deduce que el ganglio centinela no es algo independiente del resto de los ganglios linfáticos regionales: simplemente es el primero. Y su afección lo que traduce es que ha existido diseminación vía linfática desde el tumor primario, independientemente de si el centinela es el único afectado o no. Por tanto, los casos que tanto critica el Dr. Escrig (29 pacientes en nuestra serie) no invalidan los resultados de nuestro trabajo ni el del resto de autores que hemos citado. Al contrario, refuerzan la teoría de que la diseminación linfática es ordenada y predecible y que la BSGC puede evitar muchas LA, cuando el centinela se encuentra libre de enfermedad.

**Fayna Armas^a, María Jesús Hernández^a, Víctor Vega^b,
Isabel Gutiérrez^b, Concepción Jiménez^c,
Marta Pavcovich^d, Beatriz Baez^e, Pedro Pérez-Correa^b,
Valentín Núñez^b y Ricardo Chirino^e**

Comité de Patología Mamaria del Complejo Hospitalario Materno Insular.

^aServicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. España.

^bServicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. España.

^cServicio de Ginecología del Hospital Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. España.

^dServicio de Anatomía Patológica. Hospital Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. España.

^eDepartamento de fisiología de la Universidad Las Palmas de Gran Canaria. España.

Bibliografía

1. Escrig-Sos J. Sobre un análisis incorrecto de la utilidad del ganglio centinela de la mama. *Cir Esp.* 2006;79:320-1.
2. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurruda S, Bedoni M, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet.* 1997;349:1864-7.
3. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg S, Shriner C, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998;330:941-6.
4. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurruda S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in large series. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:368-73.
5. Haigh P, Hansen N, Qi K, Giuliano A. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1999;7:21-7.
6. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39:456-66.
7. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg.* 1995;222:394-9; discussion 399-401.