

Controversias en torno a la biopsia del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. ¿Qué dice la medicina basada en la evidencia?

Benigno Acea Nebril

Servicio de Cirugía General "A". Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña. España.

Resumen

Introducción. Desde hace 10 años la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) ha sido evaluada como una alternativa a la linfadenectomía axilar en mujeres con cáncer de mama. La experiencia acumulada durante estos años ha permitido su validación en grupos seleccionados de enfermas, pero, al mismo tiempo, en su aplicación clínica han surgido nuevas perspectivas que actualmente constituyen cuestiones de debate.

Objetivo. El presente estudio de revisión pretende evaluar el estado del conocimiento en torno a cinco situaciones controvertidas en torno a la BSGC: el impacto de la técnica en la supervivencia y los períodos libres de enfermedad, la BSGC en mamaria interna, la necesidad de una linfadenectomía axilar de rescate tras el hallazgo de un ganglio centinela infiltrado, la recaída axilar tras una BSGC, y la indicación de esta técnica en mujeres sometidas a quimioterapia neoadyuvante.

Método. Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica entre los años 1998 y 2002 y se han seleccionado las experiencias relacionadas con las cuestiones a debate. El nivel de evidencia se ha clasificado según los criterios de la US Preventive Task Force.

Conclusiones. Actualmente se constata un bajo nivel de evidencia en torno a las cuestiones analizadas debido, fundamentalmente, a la ausencia de estudios aleatorizados en la literatura internacional.

Palabras clave: Cáncer de mama. Biopsia selectiva de ganglio centinela. Linfadenectomía axilar. Medicina basada en la evidencia.

CONTROVERSIES IN SENTINEL NODE BIOPSY IN WOMEN WITH BREAST CANCER. WHAT DOES EVIDENCE-BASED MEDICINE SAY?

Introduction. For the last 10 years selective sentinel node biopsy (SSNB) has been evaluated as an alternative to axillary lymphadenectomy in women with breast cancer. The experience gathered over this time has allowed this procedure to be validated in selected groups of patients but, at the same time, new perspectives on its clinical application have come to light that are currently a cause of debate.

Objective. The present review aims to evaluate current knowledge concerning five controversial issues in SSNB: the impact of the technique on survival and disease-free periods, internal mammary SSNB, the need for rescue axillary lymphadenectomy after identification of an infiltrated sentinel node, axillary recurrence after SSNB and the indication of this technique in women undergoing neoadjuvant chemotherapy.

Method. A systematic review of the scientific evidence published between 1998 and 2002 was performed and reports related to issues under debate were selected. The level of evidence was classified using the criteria of the US Preventive Task Force.

Conclusions. Currently, the level of evidence for the issues analyzed is low mainly due to the lack of randomized clinical trials in the international literature.

Key words: Breast cancer. Selective sentinel node biopsy. Axillary lymphadenectomy. Evidence-based medicine.

Estudio financiado por la Secretaría Xeral de Investigación e Desenvolvemento y el Servicio Galego de saúde (SERGAS) a través de la ayuda PGIDTO1SAN00001PR.

Correspondencia: Dr. B. Acea Nebril.
Plaza del Exilio 3, 1.º A. 15179 Santa Cruz de Oleiros. La Coruña. España.
Correo electrónico: homero@canalejo.org

Aceptado para su publicación en marzo de 2003.

Introducción

Durante la última década la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) ha sido evaluada como una técnica diagnóstica alternativa a la linfadenectomía axilar (LA) en mujeres con cáncer de mama¹. Una vez superadas las primeras fases de perfeccionamiento técnico y validación han surgido nuevas problemáticas como consecuencia de una mayor experiencia en la técnica y la aparición de nuevas situaciones clínicas tras su utilización terapéutica.

El objetivo del presente estudio es establecer el estado de conocimiento actual en torno a cinco cuestiones controvertidas en la BSGC a partir de una revisión sistemática de la literatura mediante los criterios de la medicina basada en la evidencia.

¿Influye la BSGC en la supervivencia y en los periodos libres de enfermedad?

La totalidad de los estudios publicados entre 1998 y 2002 han demostrado que la BSGC es una técnica diagnóstica alternativa a la LA para la estadificación del cáncer de mama. Sin embargo, la mayoría de estas experiencias clínicas no incluyen en su metodología una aleatorización de la población sometida a estudio, lo que impide obtener una evidencia aceptable respecto al impacto de esta técnica diagnóstica en los periodos libres de enfermedad y la supervivencia total^{2,3}.

Actualmente, el promotor más importante en esta materia es el National Cancer Institute (NCI), que patrocina dos ensayos clínicos en EE.UU. para la comparación de la BSGC con la LA⁴. El primero de ellos se realizará a través del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), que llevará a cabo un ensayo clínico (NSABP 32) sustentado en la hipótesis de demostrar que la BSGC proporciona la misma información, el mismo control locorregional y la misma supervivencia que la LA⁵. En este estudio se aleatorizarán 4.000 enfermas con cáncer de mama sin afección clínica axilar a dos grupos: el grupo 1 se someterá a BSGC seguida de LA, mientras que en el grupo 2 se llevará a cabo la BSGC, y sólo se procederá a LA cuando el ganglio centinela (GC) se encuentre afectado (tabla 1). El segundo ensayo patrocinado por el NCI será llevado a cabo por el American College of Surgeons-Oncology Group (ACOS-OG), y su objetivo principal será comprobar la supervivencia a largo plazo de las enfermas con cirugía conservadora y afectación del GC⁶. Como objetivos secundarios se analizarán la supervivencia libre de enfermedad a distancia y la morbilidad postoperatoria. La principal diferencia metodológica respecto al ensayo anterior reside en que las pacientes parti-

cipantes en el ACOS-OG Z0011 recibirán radioterapia postoperatoria para complementar el tratamiento quirúrgico conservador. Con esta terapia se garantiza un campo de radiación tangencial en el nivel I axilar que permite un efecto terapéutico local y, al mismo tiempo, garantiza los contenidos éticos en el grupo 2 con afección del GC y sin tratamiento quirúrgico axilar.

En el Reino Unido, el Medical Research Council patrocina un ensayo clínico que se denominará Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance (ALMANAC). Las variables sometidas a estudio serán la morbilidad axilar, los costes económicos, la calidad de vida de las enfermas y la recurrencia axilar⁷. El ensayo clínico durará 3 años, y en el mismo se espera la inclusión de 1.300 pacientes.

Durante los próximos años se publicarán los resultados de los estudios antes descritos, si bien el ACOS-OG ha estimado que durante los años 2003-2004 podrá dar a conocer los primeros resultados del ensayo Z0011.

Ganglio centinela en la cadena mamaria interna. ¿Es necesaria su biopsia?

Una de las cuestiones pendientes en la validación de la BSGC es el valor clínico y pronóstico de un GC en la cadena mamaria interna. La introducción de la BSGC con marcado isotópico ha evidenciado la presencia de GC en esta localización anatómica, lo que plantea al cirujano diversas incógnitas sobre la indicación de su extracción. Aunque la mayoría de los grupos no realizan de forma sistemática la biopsia de un GC en la mamaria interna, diversos estudios prospectivos sin aleatorización han analizado la relevancia de estos GC con objeto de seleccionar a las enfermas que se beneficiarían de su estudio (tabla 2).

En 1999, Jansen et al⁸ realizaron un estudio multicéntrico en 113 pacientes con objeto de conocer la relevancia clínica de los GC en localización extraaxilar. Sólo una paciente presentó metástasis en un ganglio de la mamaria interna en ausencia de afección axilar, lo que supone un error en el 5,8% de los ganglios visualizados en esta

TABLA 1. Principales ensayos clínicos para el estudio de la BSGC

Promotor	Investigador	Siglas del estudio	N.º	Grupos a estudio	Variables a estudio
National Cancer Institute	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project	NSABP 32	4.000	Grupo 1: Tumorectomía/mastectomía + LA Grupo 2: Tumorectomía/mastectomía + BSGC	Morbilidad axilar. Recurrencia local. Supervivencia
National Cancer Institute	American College of Surgeons-Oncology Group	ACOS-OG Z0011	1.900	Grupo 1: LA en enfermas con cirugía conservadora y afección del GC Grupo 2: Observación en enfermas con cirugía conservadora y afección del GC	Supervivencia a largo plazo. Supervivencia libre de enfermedad. Morbilidad quirúrgica
Medical Research Council	University of Wales College of Medicine	ALMANAC	1.300	Grupo 1: Tumorectomía/mastectomía + LA Grupo 2: Tumorectomía/mastectomía + BSGC	Morbilidad axilar. Costes económicos. Calidad de vida. Recurrencia axilar

TABLA 2. Principales experiencias en la BSGC de la cadena mamaria interna

Autor	N.º total	N.º MI (%)	Éxito marcado	MI+	MI-	MI+Ax+	MI+Ax-	MI-Ax+	Discrepancia MI+Ax-	Morbilidad	Nivel evidencia
Johnson ¹⁰	80	10 (12,5%)	10/10 (100%)	3	7	3	0	0	0	1/10 (10%)	II.3
Noguchi ⁹	41	5 (12,1%)	—	0	5	—	—	—	—	0	II.3
Dupont ¹³	1.470	36 (2,41)	36/36 (100%)	5	31	2	3	—	2/1.470 (0,001%)	0	II.3
Van der Ent ¹⁴	256	65 (25,3%)	41/65 (63,0%)	11	30	8	3	—	3/256 (1,1%)	3/41 (7,3%)	II.3
Zurrida ¹¹	217	15 (6,9%)	—	1	14	1	0	—	0	—	

Ax+: afección del ganglio centinela axilar; Ax-: ausencia de afección del ganglio centinela axilar; MI: visualización de un ganglio centinela en mamaria interna; MI+: afección del ganglio centinela en mamaria interna; MI-: ausencia de afección del ganglio centinela en mamaria interna.

localización. La conclusión de los autores es que el impacto de estos GC en el tratamiento adyuvante es pequeño debido a la baja incidencia de metástasis fuera de la axila, y porque en la mayoría de los casos las características del tumor van a determinar la indicación de la adyuvancia. Posteriormente, en el año 2000, dos estudios prospectivos no aleatorizados han analizado específicamente la incidencia y valor clínico de los GC en mamaria interna. En la experiencia de Noguchi et al⁹, el 12% de las pacientes presentaron un GC en esta localización sin que en ningún caso existiese afección del mismo. Sin embargo, lo más relevante de este estudio ha sido la realización de biopsia ganglionar de mamaria interna en otras 14 enfermas sin GC a dicho nivel, demostrándose afección neoplásica en dos de ellas. Esta discrepancia hace que los autores concluyan que la BSGC es imprecisa

para la identificación de metástasis en mamaria interna. En otro artículo, Johnson et al¹⁰ identifican el GC en mamaria interna en el 12% de los casos, siempre en presencia de otro GC axilar. Las tres enfermas que presentaron metástasis en el GC de mamaria interna también presentaron afección del GC axilar.

Los estudios revisados presentan una baja evidencia y no permiten establecer recomendaciones para justificar la BSGC sistemática en mamaria interna. Esta revisión pone de manifiesto que, a excepción de una enferma en la experiencia de Jansen et al⁸ y otra publicada por Rull et al¹², siempre existe una concordancia entre el estatus histológico axilar y el mamario interno que puede hacer innecesaria la biopsia en esta última localización. Por el contrario, cuando el único GC es el situado en mamaria interna se recomienda su extirpación, ya que en estos

TABLA 3. Principales estudios que analizan los factores predictivos de afección del ganglio centinela

Autor	N.º	GC+ (n)	GC+ GnC- (n)	GC+ GnC+ (n)	GnC+/GC+ (%)	GCmic (n)	GCmic GnC+ (%)	Tipo de estudio	Variables relacionadas con el incremento de afección de los GnC	Nivel de evidencia
Turner ¹⁵	514	214	70 (32%)	207	67,2	93*	24 (25,8%)	Multivariante	Presencia de invasión linfocelular. Presencia de infiltración extraganglionar en el GC. Metástasis > 2 mm en GC	II.3
Cserni ¹⁶	111	69	38 (55%)	31	44,9	17	—	Multivariante	Tamaño tumoral > 1,8 cm. Localización parenquimatosa de la metástasis en el GC	II.3
Weiser ¹⁷	1.000	206	140 (68%)	66	32,0	93*	17 (18,2%)	Multivariante	Tamaño tumoral > 1 cm. Presencia de invasión linfocelular. Metástasis > 2 mm en GC	II.3
Abdessalam ¹⁸	442	100	60 (60%)	40	40,0	30*	6 (20,0%)	Multivariante	Presencia de invasión linfocelular. Presencia de infiltración extraganglionar en el GC. Metástasis > 2 mm en GC	II.3
Chua ¹⁹	140	51	27 (53%)	24	47,0	7**	3 (42,8%)	Univariante	Tamaño tumoral > 2 cm	II.3
Wong ²⁰	1.268	389	245 (63%)	144	37,0	28*	3 (10,7)	Multivariante	Tamaño tumoral > 2 cm. Afección de más de un GC	II.3
Kamath ²¹	—	101	41 (41%)	60	59,4	26*	7 (26,9%)	Univariante	Tamaño tumoral. Metástasis > 2 mm en GC	II.3
Rahusen ²²	255	93	47 (50%)	46	49,4	30**	8 (26,6%)	Univariante	Metástasis > 1 mm en GC. Afección de más de un GC	II.3
Sachdev ²³	190	55	34 (62%)	21	38,1	18**	—	Multivariante	Tamaño tumoral > 2 cm. Presencia de invasión linfocelular. Metástasis > 1 mm en GC. Marcaje con isótopo	II.3
Total	1.278	702 (55%)	639	50,0	307***	68*** (22,1%)				

*La micrometástasis se definió como < 2 mm; **la micrometástasis se definió como < 1 mm; ***no se han sumado los estudios en donde no se identifica la afección de otros GnC. GC: ganglio centinela; GnC: ganglio(s) no centinela(s); GC+: ganglio centinela con metástasis; GC-: ganglio centinela sin metástasis; GnC+: ganglio(s) no centinela(s) con metástasis; GnC-: ganglio(s) no centinela(s) sin metástasis; GnC+/GC+: incidencia de enfermedad residual axilar en GC+; GCmic: ganglio centinela con micrometástasis.

TABLA 4. Principales factores de riesgo relacionados con la afección del ganglio centinela

Variable	Variables y autores
Tumor	Tamaño tumoral: > 1 cm ¹⁷ > 1,8 cm ¹⁶ > 2 cm ^{19,20,23}
Ganglio centinela	Infiltración linfovascular ^{15,17,18,23} Tamaño de la metástasis: > 1 mm ^{22,23} > 2 mm ^{15,17,18,21} Invasión extraganglionar ^{15,18} Afección múltiple intraganglionar ¹⁶ Afección de varios GC ²²

GC: ganglio centinela.

casos el flujo linfático se dirige hacia esta localización y es improbable la afección ganglionar en axila.

Ganglio centinela infiltrado. ¿Es necesaria la LA de rescate?

El análisis inmunohistoquímico del GC ha originado una nueva paradoja clínica: aunque la BSGC se ha planteado como una técnica diagnóstica para evitar la LA, su gran sensibilidad en la detección de micrometástasis ha incrementado el número de enfermas con afección del GC, y por lo tanto la necesidad de una LA. Ante este nuevo hecho, diferentes autores han planteado la hipótesis de que no todas las enfermas con afección metastásica del GC presentarán enfermedad en el resto de ganglios axilares, especialmente las que muestran una mínima carga tumoral en el GC (micrometástasis).

Existe un número importante de pacientes con afección exclusiva del GC, como se refleja en la tabla 3. En la práctica clínica varía entre el 32 y el 68%, con una afección media del 55%. Algunos autores han intentado identificar los parámetros histológicos del tumor y del GC que pueden predecir la presencia de metástasis en otros ganglios no centinelas a partir de estudios matemáticos multivariantes. La mayoría de ellos son experiencias prospectivas no aleatorizadas con bajo nivel de evidencia y que en ningún caso supera el nivel II.3.

Estos estudios han identificado variables predictoras relacionadas con las características histológicas del tumor primario y del GC (tabla 4). El tamaño del tumor primario y la presencia de infiltración linfovascular son las

dos variables que incrementan el riesgo de afección de ganglios no centinelas en cinco estudios multivariantes. Respecto a los factores histológicos del GC, se han identificado cuatro factores de riesgo: el tamaño de la metástasis en el GC, su afección extracapsular, su afección parenquimatosa y la invasión simultánea de varios GC. De todos ellos, el tamaño de la metástasis en GC ha sido el más estudiado, debido, especialmente, al papel de la micrometástasis como indicador para la LA de rescate²⁴. Sin embargo, nos encontramos con una gran variabilidad metodológica en la definición de micrometástasis ganglionar que impide una adecuada comparación entre los distintos estudios. Aunque se considera que la micrometástasis constituye una baja carga tumoral en la paciente, nuestra revisión constata una elevada proporción de enfermas con micrometástasis en GC y afección concomitante de otros ganglios axilares, que ha oscilado entre el 18 y el 42%, con una media del 22%.

Existen dos grupos de opinión sobre la indicación de la LA de rescate tras un GC infiltrado. Los defensores de la LA, como Morrow²⁵, centran sus beneficios en el valor pronóstico del número de ganglios afectados, las variaciones en el tratamiento adyuvante y la mejora en el control local de la enfermedad. Por el contrario, otros autores, como Grube⁶, no encuentran un beneficio claro en la LA de rescate, y argumentan que el GC es el único ganglio infiltrado en la mayoría de estas pacientes; que la indicación de tratamiento adyuvante se basa en protocolos que valoran en mayor medida el tamaño y las características biológicas tumorales; que la radiación postoperatoria tras una cirugía conservadora permite campos tangenciales en el nivel I axilar con posible efecto terapéutico; que las metástasis ganglionares son predictoras pero no determinantes de la enfermedad sistémica, y que no existen diferencias significativas en la supervivencia tras la LA inmediata o diferida en pacientes con axilas clínicamente negativas.

Al margen de estas posturas irreconciliables, el estudio de los resultados (tablas 3 y 4) permite identificar dos grupos de enfermas en donde se puede adoptar una decisión racional basada en la evidencia disponible. El primero de ellos se refiere a las enfermas con tumores pequeños (preferiblemente < 1 cm), sin invasión linfovascular, con un foco único de micrometástasis en GC (preferentemente < 1 mm) y que no precisarán una LA por el bajo riesgo de afección en otros ganglios axilares. Por el contrario existe un grupo de pacientes con elevado riesgo de afección simultánea en otros ganglios axilares y

TABLA 5. Principales experiencias en la omisión de la linfadenectomía axilar tras BSGC

Autor	Año	N	Tiempo medio	Complicaciones			Evolución		Tratamiento evidencia			Nivel de evidencia
				Seroma	Absceso	Celulitis	Recidiva axilar	Exitus	Qtp	Tmx	Rtp	
Rahusen ³⁰	2000	69	—	—	—	—	—	—	—	—	—	II.3
Giuliano ²⁹	2000	67	39	1	0	1	0	1	10	23	66	II.2
Schrenk ²⁸	2001	83	22	1	1	0	0	0	—	—	66	II.3
Roumen ²⁷	2001	100	24	0	0	0	1	2	52	—	—	II.3
Veronesi ²⁶	2001	285	—	—	—	—	0	0	—	—	—	II.3

Qtp: quimioterapia; Tmx: tamoxifeno; Rtp: radioterapia.

que se caracterizan por tumores de mayor tamaño (> 2 cm) con invasión linfocascular y metástasis múltiples en el ganglio centinela con afección extracapsular del mismo, en donde la LA es obligada.

Desgraciadamente, la mayoría de las enfermas se sitúan entre estos dos grupos, por lo que es difícil, si no imposible, establecer el riesgo individual para cada caso, lo que obliga a la LA, a excepción de las enfermas que participan en un ensayo clínico. Esta recomendación se fundamenta en la ausencia de estudios aleatorizados, que en la actualidad no permite establecer la influencia de la supresión de la LA en la supervivencia total y libre de enfermedad. Por ello, para dirimir esta cuestión es imprescindible disponer de la información de los ensayos clínicos que actualmente se llevan a cabo, como el ACOS-OG Z0011 o el AATM048/13/2000 (este último promovido por la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Germans Trias i Pujol), en los que se aleatorizarán enfermas con micro-metástasis en el GC (< 2 mm) hacia observación y LA. La evidencia aportada por estos estudios orientará la indicación de la LA en este grupo de enfermas.

Adenopatía axilar tras BSGC. ¿Recaída local o progresión de la enfermedad?

La aparición de una adenopatía axilar tras la BSGC es la complicación más importante durante la fase terapéutica, ya que pone en evidencia la presencia de un falso negativo. Todos los grupos que realizan BSGC en fase terapéutica deben asumir que existirán falsos negativos, aunque no todos ellos se manifestarán como adenopatía. Efectivamente, un grupo importante de estas pacientes con enfermedad residual axilar recibirán radioterapia postoperatoria tras cirugía conservadora, lo que posibilitará que varios haces tangenciales incidan en los niveles más externos de la axila (principalmente nivel I), destruyendo cualquier resto de enfermedad a este nivel. Cabe esperar, asimismo, que las enfermas sometidas a tratamiento adyuvante mantendrán un control de la enfermedad axilar sin que en la mayoría de los casos exista progresión. Algunos autores, como Veronesi²⁶, opinan que, al no realizar LA, el tejido linfático local puede remover estos restos de enfermedad local y garantizar la ausencia de nidos neoplásicos axilares. Si esto no acontece, será el propio equilibrio huésped-tumor que determine el crecimiento local, una circunstancia que no sólo se pro-

duce en la axila sino también a nivel sistémico. Así, la aparición de una adenopatía axilar incrementaría la probabilidad de afección sistémica y obligaría a un estudio de extensión y a la adopción de medidas terapéuticas encaminadas al control sistémico. Para confirmar esta teoría es necesario el estudio de un grupo significativo de enfermas con adenopatía axilar tras BSGC, pero desafortunadamente la literatura actual no reconoce la existencia de esta complicación, bien porque la mayoría de las experiencias son estudios observacionales con períodos cortos de seguimiento, bien porque existe un sesgo en la publicación de las mejores experiencias en la técnica (tabla 5). La experiencia de Roumen et al²⁷ es la única que reconoce la existencia de un fracaso axilar con una mala evolución hacia la diseminación general y la muerte de la paciente.

En resumen, la aparición de una adenopatía axilar tras BSGC debe plantear al cirujano dos cuestiones primordiales. Por un lado, el control local de la enfermedad mediante una LA de niveles I-II-III para proporcionar mayor seguridad regional y obtener información sobre el estado actual del proceso. En segundo lugar, un estudio de extensión para descartar la progresión de la enfermedad a distancia y, en función de esta información, planificar el tratamiento adyuvante (radioterápico, quimioterápico, hormonoterápico) atendiendo a las características individuales de cada paciente.

¿Es segura la BSGC tras quimioterapia neoadyuvante?

Tradicionalmente, las enfermas sometidas a un tratamiento quimioterápico neoadyuvante han sido consideradas una contraindicación para la BSGC, porque la existencia de adenopatías axilares sospechosas hacía innecesaria la estadificación axilar, o porque el tamaño del tumor primario incrementaba la probabilidad de drenajes linfáticos múltiples. Además, el efecto citostático provoca cambios fibróticos en los ganglios y los vasos linfáticos que conducen a la obstrucción del flujo, imposibilitando el marcado del GC o desviando el trazador o colorante a otros niveles ganglionares. Sin embargo, algunos autores han planteado la posibilidad de realizar la BSGC en este grupo de enfermas, ya que en algunos casos existe una clara respuesta terapéutica al tratamiento quimioterápico que posibilita la desaparición clínica de la

TABLA 6. Principales experiencias en BSGC en enfermas tratadas con quimioterapia neoadyuvante

Año	Autor	Ciclo	Criterio de inclusión	Tamaño tumoral medio	N.º pacientes	GC identificado	VP	VN	FN	Éxito del marcado	VPN	Nivel evidencia
2000	Breslin ³⁵	FAC × 4	T ₁₋₃ N ₀₋₁ M ₀ T ₂₋₃	5,0 (1-13)	51	43	22	18	3	84,3	85,7	II.3
2000	Nason ³¹	AC × 4	T ₁₋₃ T ₂ N ₀	4,9 (2,7-10)	15	13	6	4	3	86,6	57,1	II.3
2001	Julian ³²	AC × 4	T ₁₋₂₋₃ N ₀₋₁	—	31	29	11	18	0	93,5	100	II.3
2001	Haid ³³	CMF × 4 EC × 4 TE × 4	T ₁₋₂₋₃ T ₁₋₂₋₃₋₄ N ₀₋₁	3,3 (1,2-7,0)	33	29	18	11	0	87,8	100	II.3
2001	Fernández ³⁴	—	T ₁₋₂₋₃₋₄ N ₀₋₁	—	40	36*	12	18	4	90,0	81,8	II.3
				Total	170	150	69	69	10	88,2	87,3	

*El estudio histológico se realizó en 34 enfermas. GC: ganglio centinela; VP: verdaderos positivos; VN: verdaderos negativos; FN: falsos negativos; VPN: valor predictivo negativo.

enfermedad en pacientes con metástasis axilares, lo que, teóricamente, haría innecesaria la LA.

Los estudios disponibles son experiencias no aleatorizadas en donde existe una heterogeneidad metodológica en los criterios de inclusión de las enfermas y en la pauta quimioterápica llevada a cabo, lo que no permite obtener un adecuado nivel de evidencia (tabla 6). Todos ellos han realizado el marcado del GC mediante una técnica combinada de isótopo y colorante. A pesar de esta disparidad, el éxito en el marcado del GC se sitúa por encima del 85%, con escasas diferencias entre autores. Por el contrario, existen discordancias en la seguridad de la técnica, que oscila entre una elevada incidencia de falsos negativos en la experiencia de Nason et al³¹ hasta la ausencia de los mismos en dos de los estudios analizados^{32,33}. Esta disparidad puede ser el reflejo de diferencias en los criterios de inclusión que, a juzgar por los tamaños medios (2 cm mayor en la experiencia de Nason), podrían justificar una mayor incidencia de falsos negativos en tumores de gran tamaño o con importante afección ganglionar axilar. En las experiencias de Julian³² y Haid³³ destaca la ausencia de falsos negativos por la inclusión en su estudio de tumores menos avanzados (tamaño medio de 3,3 cm en la experiencia de Haid). Para estos autores la BSGC es una técnica segura cuando se realiza una adecuada selección de la enferma sometida a quimioterapia neoadyuvante, y existen dos subgrupos que se beneficiarían de la técnica. El primero de ellos se centra en las pacientes sometidas a tratamiento neoadyuvante con intención de reducir el tamaño tumoral y permitir la cirugía conservadora. El segundo grupo se correspondería con enfermas portadoras de tumores T₂₋₃ sin evidencia de adenopatías axilares antes del tratamiento quimioterápico. De esta forma quedarían excluidas las enfermas que iniciasen con adenopatías axilares sospechosas de afección neoplásica, ya que el tratamiento quimioterápico puede inducir alteraciones de tipo fibrótico o xantomatoso en el ganglio. Un tercer artículo, firmado por Fernández et al³⁴, del Hospital de Bellvitge, muestra una incidencia alta de falsos negativos (22%), posiblemente relacionada con la inclusión de un número importante de tumores localmente avanzados (T₃₋₄).

Como conclusión, la seguridad de la BSGC en enfermas tratadas con quimioterapia neoadyuvante dependerá principalmente de las características clínicas de la paciente. La técnica se ha mostrado poco segura en tumores localmente avanzados en los que su elevado tamaño predispone a un drenaje linfático múltiple, y en los que el tratamiento quimioterápico puede inducir una intensa fibrosis ganglionar que dificulte o altere el flujo linfático. Por el contrario, las mujeres con tumores de menos de 3 cm que se someten a una pauta neoadyuvante para obtener una mejor relación mama-tumor e incrementar al mismo tiempo las posibilidades de una cirugía conservadora, constituyen un grupo óptimo para la BSGC y para el inicio de estudios aleatorizados que demuestren una evidencia suficiente para su aplicación rutinaria en este grupo de enfermas.

Bibliografía

1. Acea Nebril B, Candia Bouso B, Sobrido M. Eficacia y seguridad de la biopsia del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. *Cir Esp* 2002;72:34-9.
2. Krag D. Why perform randomized clinical trials for sentinel node surgery for breast cancer? *Am J Surg* 2001;182:411-3.
3. Krag D. Sentinel nodes: clinical trial data needed. *J Clin Oncol* 2000;18:3873-4.
4. NCI's Sentinel Node Biopsy Trials. Disponible en: <http://www.info.med.yale.edu/ycc/faqj.htm>
5. NSABP protocol B-32. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Disponible en: www.nsabp.pitt.edu/B-32.htm
6. Grube B, Giuliano A. Observation of the breast cancer patient with a tumor-positive sentinel node: implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Semin Surg Oncol* 2001;20:230-7.
7. Clarke D, Khonji N, Mansel R. Sentinel node biopsy in breast cancer: ALMANAC trial. *W J Surg* 2001;25:819-22.
8. Jansen L, Doting M, Rutgers E, Vries J, Valdés R, Nieweg O. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1999;87:920-5.
9. Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K. Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000;73:75-80.
10. Johnson N, Soot L, Nelson J, Franzini D, Veal H, Gruner S, et al. Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer. *Am J Surg* 2000;179:386-8.
11. Zurrida S, Galimberti V, Orvieto E, Robertson C, Ballardini D, Cremonesi M, et al. Radioguided sentinel node biopsy for axillary dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:28-31.
12. Rull M, Fraile M, Alastrué A, Castellá E, Calatrava A, Riba J, et al. Histologically invaded intramammary sentinel node, but no metastases found on axillary dissection. *Eur J Surg* 1999;165:1100-2.
13. Dupont E, Salud C, Peltz E, Nguyen B, Whitehead G, Ku N, et al. Clinical relevance of internal mammary node mapping as a guide to radiation therapy. *Am J Surg* 2001;182:321-4.
14. Van der Ent F, Kengen R, Van der Pol H, Poven J, Stroecken H, Hofwijk A. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2001;234:79-84.
15. Turner R, Chu K, Karen Q, Botnick L, Hansen N, Glass E, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in sentinel lymph node. *Cancer* 2000;89:574-81.
16. Cserni G. Sentinel lymph-node biopsy-based prediction of further breast cancer metastases in the axilla. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:532-8.
17. Weiser M, Montgomery L, Tan L, Susnik B, Leung D, Borgen P, et al. Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 2001;8:145-9.
18. Abdessalam S, Zervos E, Prasad M, Farrar W, Yee L, Walker M, et al. Predictors of positive axillary lymph node biopsy in breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:316-20.
19. Chua B, Ung O, Taylor R, Bilous M, Salisbury E, Boyages J. Treatment implications of a positive sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:1769-74.
20. Wong S, Edwards M, Chao C, Tuttle T, Noyes D, Woo C, et al. Predicting status of the nonsentinel axillary nodes. A multicenter study. *Arch Surg* 2001;136:563-8.
21. Kamath V, Giuliano R, Dawway E, Cantor A, Berman C, Ku N, et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla. *Arch Surg* 2001;136:688-92.
22. Rahusen F, Torrens H, Van Diest P, Pijpers R, Van der Wall E, Licht J, et al. Predictive factors for metastatic involvement of non-sentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001;136:1059-63.
23. Sachdev U, Murphy K, Derzie A, Jaffer S, Bleiweiss I, Brower S. Predictors of nonsentinel node metastasis in breast cancer patients. *Am J Surg* 2002;183:213-7.
24. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, Zurrida S, Galimberti V, Luini A, et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:1378-84.
25. Morrow M. Is axillary dissection necessary after positive sentinel node biopsy? Yes! *Ann Surg Oncol* 2001;8:74-6.
26. Veronesi U, Galimberti V, Zurrida S, Pigatto P, Robertson C, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:454-8.
27. Roumen R, Kuijt G, Liem I, Van Beek M. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 2001;88:1639-43.

28. Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, Waynad W. Follow-up of sentinel node biopsy negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2001;77:165-70.
29. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observational study of sentynel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2553-9.
30. Rahusen F, Pijpers R, Diest P, Bleichrodt R, Torrenga H, Meijer S. The implementation of the sentinel node biopsy as a routine procedure for patients with breast cancer. *Surgery* 2000;128:6-12.
31. Nason K, Anderson B, Byrd D, Dunnwald L, Eary J, Mankoff D, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:2187-94.
32. Julian T, Patel N, Dusi D, Olson P, Nathan G, Jasnosz K, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:407-10.
33. Haid A, Tausch C, Lang A, Lutz J, Fritzsche H, Peschina W, et al. Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma? *Cancer* 2001;92:1080-4.
34. Fernández A, Cortés M, Benito E, Azpeitia D, Prieto L, Moreno A, et al. Gamma probe sentinel node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme. *Nucl Med* 2001;22:361-6.
35. Breslin T, Cohen L, Sahin A, Fleming J, Kuerer H, Newman L, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3480-6.