

F. Tresserra
P.J. Grases
M. Izquierdo*
R. Fábregas*
A. Fernández-Cid*

Servicio de Anatomía Patológica. *Departamento de Obstetricia, Ginecología y Medicina de la Reproducción. Instituto Universitario Dexeus. Barcelona.

Correspondencia:

Dr. F. Tresserra.
Servicio de Anatomía Patológica. Instituto Universitario Dexeus.
P.º de la Bonanova, 69. 08017 Barcelona.
Correo electrónico: 25865ftc@comb.es

Fecha de recepción: 11/10/01
Aceptado para su publicación: 10/12/01

Detección de micrometástasis en el ganglio centinela de pacientes con cáncer infiltrante de mama ³

Detection of micrometastases in the sentinel node of patients with infiltrating breast cancer

F. Tresserra, P.J. Grases, M. Izquierdo, R. Fábregas, A. Fernández-Cid. *Detección de micrometástasis en el ganglio centinela de pacientes con cáncer infiltrante de mama. Prog Obstet Ginecol 2002;45(2):37-44.*

RESUMEN

Objetivo: La afección de los ganglios linfáticos es el factor pronóstico más importante en las pacientes con cáncer de la mama. El examen del ganglio centinela es una alternativa al estudio completo de la axila.

Material y métodos: Se han estudiado 164 ganglios centinela en 100 pacientes con cáncer de mama. Se utilizó un protocolo estándar para el estudio de 21 láminas (cuatro de ellas teñidas con inmunohistoquímica). Se relacionó el número de láminas estudiadas con la positividad o no de los ganglios, y en el primer caso con el tipo de afección. También se tuvo en cuenta el tamaño del tumor y el estado del resto de la linfadenectomía.

Resultados: Un total de 52 ganglios centinela fue positivo, 17 de ellos evidenciaron metástasis, 19 micrometástasis y 16 células tumorales aisladas. Todas las metástasis se diagnosticaron en la primera lámina estudiada teñida con hematoxilina-eosina; sin embargo, para el diagnóstico de todas

las micrometástasis y de las células tumorales aisladas se precisaron 16 y 19 láminas, respectivamente (cuatro de ellas teñidas con inmunohistoquímica).

Conclusión: Para el diagnóstico de micrometástasis y de células tumorales aisladas se precisa un protocolo que incluya múltiples secciones y técnicas de inmunohistoquímica.

PALABRAS CLAVE

Ganglio centinela. Metástasis. Estadificación. Inmunohistoquímica. Cáncer de mama.

SUMMARY

Objective: Axillary lymph node status is the most important prognostic factor in patients with breast carcinoma. Sentinel lymph node (SLN) biopsy is an alternative to complete axillary dissection.

8 Material and methods: We studied 164 SLN in 100 women with breast cancer. A standardized protocol of 21 slides (four of them stained with immunohistochemistry) was used. The positivity or negativity of these lymph nodes and the type of involvement were related to the number of slides studied. Tumoral size and the status of the non-sentinel axillary lymph node were also evaluated.

Results: Fifty-two SLN were positive. Of these, 17 showed metastasis, 19 showed micrometastasis and 16 showed isolated tumor cells. All metastases were diagnosed in the first slide stained with hematoxylin and eosin. For the diagnosis of all micrometastases and isolated tumor cells, 16 and 19 slides (four of them stained with immunohistochemistry) were required, respectively.

Conclusion: A multiple sectioning protocol including immunohistochemical techniques is required for the diagnosis of micrometastases and isolated tumor cells.

KEY WORDS

Sentinel lymph node. Metastases. Staging. Immunohistochemistry. Breast cancer.

INTRODUCCIÓN

El estatus ganglionar es un factor pronóstico importante en el cáncer de mama y determina la terapéutica que se debe seguir¹⁻⁴. Se ha demostrado que el hallazgo de metástasis en los ganglios linfáticos está relacionado con la técnica que se utiliza para su estudio histológico. Si se realizan cortes seriados, el porcentaje de casos negativos con el estudio rutinario que se positivizan varía entre el 22 y el 33%. Si, además, se emplean técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) para la detección de células epiteliales en el ganglio, este porcentaje aumenta sensiblemente^{3,5,6}. La utilización de estos procedimientos en la totalidad de los ganglios de una linfadenectomía axilar no está al alcance de un laboratorio de anatomía patológica convencional; por ello, se hace necesario determinar en qué ganglios deben aplicarse. El estudio del ganglio centinela (GC) se basa en que las células que se desprenden del tumor primario llegan al primer

ganglio que recibe la linfa del área mamaria afectada. Si se logra identificar este ganglio y en el examen histopatológico se descarta la presencia de metástasis, la probabilidad de que el resto de ganglios linfáticos axilares sea negativo es muy alta^{4,7,8}. De esta forma puede ahorrarse una linfadenectomía completa y, en consecuencia, sus posibles complicaciones^{1,3,4}. La identificación del GC puede efectuarse por medio de métodos isotópicos, colorantes vitales o de una forma combinada y la técnica debe ser ejecutada por un equipo quirúrgico entrenado^{1-3,9}.

Por el momento, el estudio histológico del GC no está estandarizado, y se aconseja efectuar cortes seriados (sin especificarse su número) y la utilización de técnicas inmunohistoquímicas para detectar la expresión de citoqueratinas¹⁰⁻¹⁴. El empleo de estas técnicas ha hecho posible el diagnóstico de metástasis de pequeño tamaño que antes pasaban inadvertidas. Además de las micrometástasis (pN_{1a}), lesiones de 0,2 cm o menos, pueden observarse células tumorales aisladas (CTA). Generalmente, éstas se encuentran en la región subcapsular, sin estar en contacto con la pared de los senos y sin reacción del estroma circundante¹⁵. Hay quien prefiere el término *colonias tumorales* cuando se trata de grupos de 10 o 20 células en la región subcapsular o en el intersticio fácilmente visibles a 40 aumentos, y reserva el término *células aisladas* cuando se encuentran de una a 10 células que requieren un mayor aumento para su identificación¹⁶. Todo ello ha comportado también un cambio en la estadificación del cáncer mamario, de forma que la presencia de CTA detectadas con métodos morfológicos (cortes seriados, inmunohistoquímica, etc.) debe catalogarse como pN₀ (i+) y las diagnosticadas con métodos no morfológicos (reacción en cadena de la polimerasa [PCR], citometría de flujo, etc.) como pN₀ (mol+). Cuando estos métodos no logran identificar metástasis se clasifican como pN₀ (i-) y pN₀ (mol-), respectivamente¹⁵. Este sistema es válido tanto para los ganglios linfáticos axilares como para los de la cadena mamaria interna, añadiéndose las siglas *gc* si la estadificación se ha llevado a cabo de acuerdo con los resultados del GC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado 164 GC extirpados a 100 mujeres con cáncer infiltrante de la mama desde octubre

de 1998 hasta agosto de 2001, a quienes además se les practicó linfadenectomía axilar completa. En 76 pacientes el tratamiento fue conservador y en 24 se realizó mastectomía. Los criterios de inclusión para poder utilizar esta técnica fueron pacientes con tumores de menos de 2,5 cm, o bien pacientes con tumores de más de 2,5 cm y mayores de 65 años. Todas ellas sin evidencia de metástasis axilares (clínica, ecográfica y citológicamente mediante punción-aspiración con aguja fina [PAAF]). Se excluyó del estudio a aquellas mujeres con alguna de las siguientes circunstancias: embarazo, lesión multifocal, cirugía, quimioterapia o radioterapia previa en la misma mama. El procedimiento ha sido previamente autorizado por el comité de ética y ensayos clínicos de nuestro centro. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado.

Para detectar el o los GC se utilizó una técnica mixta, procediéndose de 12 a 18 h antes de la intervención a la inyección peritumoral de un radiocoloide (^{99m}Tc con partículas de nanocoloide a un volumen de 2 ml y una actividad de 2 mCi). Por vía subdérmica, y en el momento previo a la intervención, se inyectaron 3 ml de azul de metileno.

Una vez extraído el GC, éste se biseccionó y, después de un examen macroscópico, se incluyó en parafina en su totalidad. Para estandarizar la técnica y debido a la variabilidad del tamaño de los ganglios, diseñamos un protocolo que tuvo en cuenta el número de láminas que se examinaron en lugar del número de cortes, bajo la premisa de que en cada lámina se incluyó el máximo número de cortes posible (entre 1 y 12). En primer lugar se efectuó un corte teñido con hematoxilina-eosina (HE), si se detectan metástasis, allí concluyó el estudio de ese ganglio. Si resulta negativo, se cortan 20 láminas adicionales numerándose de forma consecutiva. Las preparaciones número 3, 6, 9, 12, 15 y 18 se reservan y las láminas 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19, 20 y 21 se tiñen con HE; si alguna resulta positiva, se emite el diagnóstico y las láminas restantes también se tiñen con HE, si no, las láminas número 3, 6, 9 y 12 se colorean con inmunohistoquímica para la detección de citoqueratinas (la lámina 18 se utiliza como control y la 15 queda en reserva por si falla la técnica). Si el resultado es positivo, se diagnostica metástasis, si no, se concluye que el ganglio centinela es negativo. Para las técnicas de IHQ utilizamos un anticuerpo para la detección de cito-

Ganglios centinela aislados	Ganglios centinela positivos	Número de pacientes (n = 40)
1	1 (100%)	21
2	1 (50%)	9
3	1 (33%)	2
2	2 (100%)	4
3	2 (66%)	2
4	4 (100%)	1
6	4 (67%)	1

queratinas de amplio espectro (AE1/AE3). Los GC se han considerado negativos o positivos y en este último caso se han clasificado como metástasis, micrometástasis o CTA atendiendo a los criterios establecidos por la UICC¹⁵.

Además, se consideraron otras variables como la edad de la paciente, el tipo histológico y el tamaño del tumor, tamaño del GC y el estatus del resto de los ganglios.

Para el análisis estadístico se utilizó el test exacto de Fischer para variables cuantitativas y la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para las variables numéricas. Se consideró una diferencia significativa cuando ésta era inferior a 0,05. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo se expresan en porcentaje y con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

RESULTADOS

La edad media \pm desviación estándar (DE) de las pacientes fue de 52 ± 12 años (límites, 32-81). Noventa y tres tumores fueron carcinomas ductales infiltrantes y siete carcinomas lobulillares infiltrantes. El tamaño medio \pm DE de los tumores fue de $1,6 \pm 0,8$ cm (límites, 0,2-4,8). Se encontró un total de 164 GC en 100 pacientes (12 de los cuales pertenecían a la cadena mamaria interna). El promedio de GC aislados por paciente fue de 1,6 con un rango que varió entre 1 y 6 ganglios.

Cincuenta y dos (32%) de los GC examinados fueron positivos, en 35 de estos casos (67%), la afectación fue de un tamaño igual o inferior a 2 mm (19 casos cumplieron el criterio de micrometástasis

0

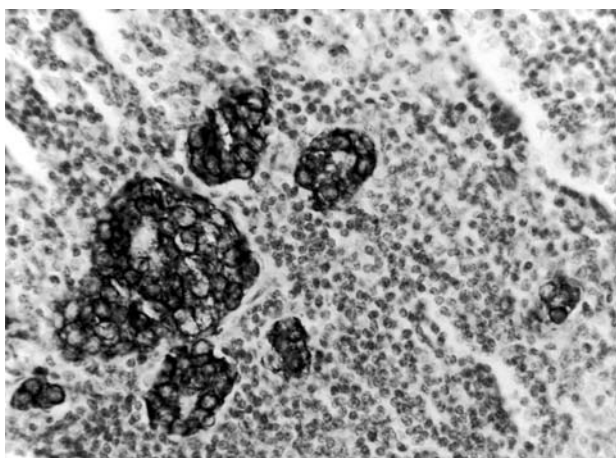


Figura 1. Acumulaciones de células epiteliales, teñidas con inmunohistoquímica, que infiltran el ganglio con una dimensión inferior a 2 mm. Corresponde a una micrometástasis.

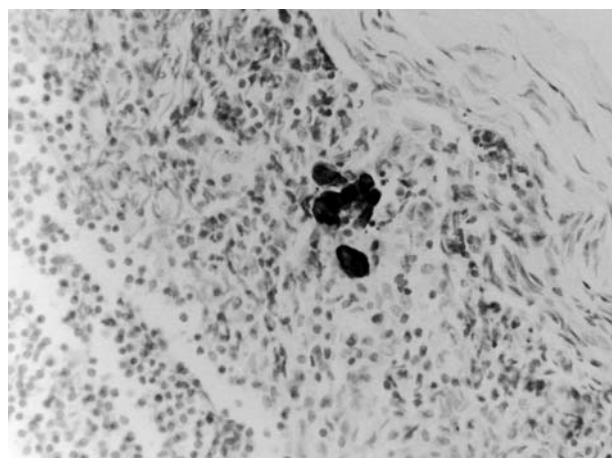


Figura 2. Escasas células epiteliales, teñidas con inmunohistoquímica, en la región subcapsular y sin infiltrar el ganglio.

[fig. 1] y 16 el de CTA [fig. 2]), los 17 casos restantes (33%) presentaron metástasis de un tamaño medio de 5,6 mm (límites, 3-10). La tasa de ganglios centinela positivos se consigna en la tabla 1. En 26 casos la totalidad de los GC encontrados estaba afectada. El tamaño medio \pm DE de los GC fue de $0,9 \pm 0,5$ cm (límites, 0,2-3,5). Los positivos evidenciaron un tamaño medio \pm DE de $1 \pm 0,6$ cm (límites, 0,4-3,5), y los negativos, de $0,9 \pm 0,5$ cm (límites, 0,2-3). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tamaño del GC en función de que presentase o no células tumorales. Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas al tomar en cuenta la edad de la paciente en función de que el ganglio fuese positivo (50 ± 10 años) o no (54 ± 12).

Tampoco se encontró relación con el tipo histológico del tumor.

El número de láminas y la técnica necesaria para el diagnóstico de los GC positivos se expresa en la tabla 2. La mayoría de los casos, 29 de 52 (56%), se diagnosticó con la primera lámina teñida con HE; sin embargo, fueron necesarias 19 láminas, incluso con cuatro de ellas teñidas con IHQ en 15 casos, para diagnosticar la totalidad de los casos. Las metástasis se diagnosticaron todas en la primera lámina estudiada. Aproximadamente un 80% de las micrometástasis (15 de 19) se diagnosticó con 5 láminas (cuatro teñidas con HE y una con IHQ); sin embargo, fueron necesarias 16 láminas para diagnosticar la totalidad de las micrometástasis. El diagnóstico de

Tabla 2 Diagnóstico de los ganglios centinela en función del tipo de metástasis y el número de láminas

Número de láminas	1	2	3*	4	5	6*	7	8	9*	10	11	12*	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Total
Casos diagnosticados	29 (56)		41 (79)		42 (81)		43 (83)	44 (85)	46 (88)		47 (90)	49 (94)			50 (96)	51 (98)			52 (100)			52
Metástasis																						17
Micrometástasis	12 (63)		14 (74)		15 (79)		16 (84)	17 (89)			18 (95)					19 (100)						19
CTA			9 (56)						12 (75)			15 (94)							16 (100)			16

*Láminas teñidas con inmunohistoquímica. Entre paréntesis se expresan los porcentajes.

CTA: células tumorales aisladas.

Tabla 3 Relación entre el estado del ganglio centinela y el resto de los ganglios axilares

	GNC positivo	GNC negativo	Total
GC positivo	10	30	40 (40%)
GC negativo	1	59	60 (60%)
Total	11 (11%)	89 (89%)	100

GC: ganglio centinela; GNC: ganglio no centinela.

CTA fue el que requirió mayor número de láminas estudiadas con un total de 19, y todos los casos, excepto en uno, se diagnosticaron únicamente por medio de las técnicas de IHQ.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el GC, la estadificación de las pacientes fue: pN₀ (i-) gc (ausencia de metástasis) en 60 casos, pN₀ (i+) gc (presencia de CTA) en 13 casos, pN_{1a} gc (micrometástasis) en 13 casos, pN₁ gc (metástasis) en 12 casos y pN₃ gc (metástasis en la cadena mamaria interna) en dos.

Atendiendo el estatus del resto de la linfadenectomía (tabla 3), en un caso el GC era negativo y se encontró una metástasis en el resto de la linfadenectomía (falso negativo del procedimiento). En 10

casos se detectaron en la axila más ganglios metastásicos además del GC, este número fluctuó entre uno y 4 y sólo en 2 casos la estadificación del tumor cambió de pN_{1a} gc a pN₁. De los 30 casos en los que el GC fue el único positivo, 25 (83%) fueron lesiones de 2 mm o menos (13 de ellas CTA).

La sensibilidad del GC respecto al estatus del resto de la linfadenectomía es del 90,9% (límites, 57,1-99,5), la especificidad es del 66,3% (límites, 55,4-75,8), el valor predictivo positivo es del 25,0% (límites, 13,2-41,5) y el valor predictivo negativo del 98,3% (límites, 89,9-99,9).

El porcentaje de afección de GC de la cadena mamaria interna es del 33% (4 de 12), similar al de los axilares. Dos casos fueron metástasis y pertenecían a la misma paciente, que además presentaba metástasis en otros dos GC axilares y en dos ganglios axilares no centinela. En otro caso se observó una micrometástasis única con otros dos GC axilares negativos, y en el caso restante existían unas CTA en una paciente que además evidenció CTA en otros tres GC axilares.

Cuando la afección del GC se compara con el tamaño del tumor (tabla 4), se observa que los tumores de 1 cm o menores presentan una menor inci-

Tabla 4 Resultados del ganglio centinela (GC) en función del tamaño del tumor

	Total	Tumor menor o igual a 1 cm	Tumor mayor de 1 cm	Significación
Pacientes	100	21	79	
GC	164	34	130	
GC en mamaria interna	12 (7%)	0 (0%)	12 (9%)	NS
Pacientes con GC positivo	40 (40%)	2 (9%)	38 (48%)	p < 0,05
pN ₀ (i-)	60 (60%)	19 (91%)	41 (52%)	
pN ₀ (i+)	13 (13%)	0 (0%)	13 (16%)	
pN _{1a}	13 (13%)	2 (9%)	11 (14%)	
pN ₁	12 (12%)	0 (0%)	12 (15%)	
pN ₃	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	
GC único positivo	30 (75%)	2 (100%)	28 (74%)	p < 0,05
GC positivos	52	2	50	
Detección				
H&E	37 (71%)	2 (100%)	35 (70%)	
Lámina 1	29 (78%)	2 (100%)	27 (77%)	
Lámina 5	32 (86%)	0	30 (86%)	
Lámina 10	35 (95%)	0	33 (94%)	
Lámina 19	37 (100%)	0	35 (100%)	
IHQ	15 (29%)	0	15 (30%)	
Lámina 1	10 (67%)	0	10 (67%)	
Lámina 3	12 (80%)	0	12 (80%)	
Lámina 4	15 (100%)	0	15 (100%)	

HE: hematoxilina-eosina; IHQ: inmunohistoquímica; NS: no significativo.

- 2 dencia de afección, y cuando son positivos suelen evidenciar metástasis detectables en la primera lámina que se estudia. En estos tumores cuando el GC es positivo suele ser el único metastásico con mayor frecuencia que en los tumores mayores.

DISCUSIÓN

La presencia o no de metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de la mama y el número de ganglios afectados son por el momento el factor pronóstico más importante¹⁻⁴. Con la premisa de que el GC es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del tumor y, por tanto, el primero en ser colonizado por células tumorales^{4,7,8}, su estudio exhaustivo permite una estadificación más precisa del tumor.

El número de ganglios centinela es considerablemente menor en comparación con el número de ganglios que contiene una linfadenectomía axilar, y fluctúa entre 1 y 4, con un promedio de 1,5 por paciente^{3,17}. Esto hace que sea posible aplicar técnicas histológicas no sistemáticas, como los cortes seriados teñidos con HE y técnicas de IHQ para la detección de citoqueratinas en células epiteliales tumorales. El empleo de estas técnicas hace que aumente el número de diagnósticos de ganglios metastásicos^{3,5,6}, sobre todo a expensas del diagnóstico de micrometástasis.

En nuestra experiencia el porcentaje de pacientes con ganglios positivos con micrometástasis o CTA en ganglios linfáticos antes de utilizar la técnica del GC ha pasado de ser del 8% (7/87 casos observados en tres años) al 65% (26 de 40 casos) mediante esta técnica. Este incremento es muy significativo y en concordancia con lo que encuentran otros autores que pasan de un 10 a un 38%^{4,18}. En nuestra casuística, la alta incidencia de micrometástasis se explica por los criterios de inclusión de las pacientes en la técnica de ganglio centinela, ya que antes de la cirugía se efectúa un estudio ecográfico de la axila, y si se detectan signos ecográficos sospechosos¹⁹ se procede a una PAAF del ganglio afectado. Si resulta metastásico, la paciente queda excluida del protocolo del ganglio centinela. Con ello se excluyen muchas pacientes que presentan metástasis de más de 2 mm.

La técnica del ganglio centinela es de particular interés en aquellas pacientes en estadios iniciales

pues, en éstas, suele ser el único ganglio con metástasis¹. Según las series, el porcentaje de afección única en el GC oscila entre el 27 y el 67%⁴. En nuestra casuística cabe destacar que en los tumores de 1 cm o menores, cuando hay afección del GC, éste siempre ha sido el único ganglio positivo. Cuando el GC no ha sido el único ganglio metastásico, la estadificación del tumor sólo ha cambiado en dos ocasiones y ha sido de pN_{Ia} a pN_I, sin observarse ningún caso de GC con CTA en los que hubiese afección en el resto de los ganglios axilares. Asimismo, la incidencia de metástasis en el ganglio centinela es superior a la incidencia de metástasis en los ganglios no centinela^{4,20,21}.

En cuanto a la técnica que debe seguirse para la detección de micrometástasis y CTA existen muchas variaciones acerca del número de cortes que se debe examinar y a las técnicas histopatológicas que se pueden utilizar¹⁰⁻¹⁴. Aproximadamente un 12% de casos se puede diagnosticar sólo con una lámina teñida con HE¹⁶, y el 64% de los mismos, en las dos primeras secciones efectuadas²². Entre un 11 y un 36% de GC positivos se identifican sólo con técnicas IHQ²³. En estos estudios no se especifica el tipo de metástasis diagnosticada y no se menciona el número de secciones practicadas. En nuestra serie, si bien las metástasis se diagnosticaron todas en el primer corte analizado, fue preciso efectuar secciones seriadas y técnicas de IHQ tanto para el diagnóstico de CTA como de micrometástasis. Es de destacar que el Colegio Americano de Patólogos recomienda un solo corte teñido con HE para el estudio del GC²¹, argumentando que, en la actualidad, no existen datos suficientes para recomendar los cortes seriados y las técnicas inmunohistoquímicas como sistemáticas en el estudio del GC. Es importante destacar que la UICC no considera que las CTA constituyan metástasis, pues las estadifica como pN₀ (i+)¹⁵.

El hallazgo de GC falsos negativos, es decir, pacientes con GC negativo y presencia de metástasis en el resto de la linfadenectomía, varía como porcentaje promedio entre el 3%, si se utilizan técnicas de IHQ, y el 8%, cuando éstas no se emplean⁶. La cifra del 1% de falsos negativos de nuestra serie se encuentra dentro de estos límites.

En cuanto a la conveniencia de efectuar estudio intraoperatorio del ganglio centinela no hay consenso. Esto es debido al alto número de falsos negativos⁷, a la presencia de ocasionales falsos positivos²⁴

y también al hecho de que tanto los cortes seriados múltiples como la aplicación de técnicas IHQ durante el acto quirúrgico consumen mucho tiempo^{21,22}. Hay autores que aconsejan que para el estudio intraoperatorio se realice un mínimo de 30 secciones o, en su defecto, se agote el bloque²². Queda como una opción para el diagnóstico de metástasis en el ganglio centinela la evaluación percutánea de éste después de su localización y marcación mediante un aguja metálica²³. Sin embargo, ha resultado más efectivo para el estudio intraoperatorio del GC el examen macroscópico cuidadoso y la toma de una impronta para estudio citológico²¹. Es de particular interés el estudio del GC de la cadena mamaria interna. Según nuestros resultados, la tasa de metástasis en esta localización es similar a la de la axila. Si bien el hallazgo de CTA en la cadena mamaria interna se considera pN₀ (i+), el descubrimiento de micrometástasis o metástasis cambia radicalmente la estadificación del tumor. Por ello, el estudio intraoperatorio de estos ganglios podría estar justificado.

La utilización de nuevas técnicas de biología molecular como son la PCR y la transcriptasa inversa, ambas con una alta sensibilidad para detectar citoqueratinas, incrementa el número de casos con micrometástasis²⁵.

El dilema se plantea a la hora de decidir la conducta que se debe seguir en aquellas pacientes en las que se han detectado micrometástasis por métodos no convencionales. Se aconseja que estas técnicas (por tratarse de estudios de investigación) no deben utilizarse para sobrestadificar a las pacientes, a menos que sus hallazgos se confirmen por medio de HE^{10,26}. En la actualidad, el grupo del Colegio Americano de Cirujanos Oncológicos, en sus protocolos Z10 y Z11, están efectuando estudios aleatorios sobre el significado del hallazgo de micrometástasis, particularmente aquellas detectadas por IHQ en el GC³.

Se ha sugerido que la técnica del GC sería de mayor utilidad en los tumores en estadio inicial; sin em-

bargo, parece ser que la eficacia de la técnica es la misma en tumores tanto en estadios T₁ como T₂ y T₃²⁷. Según nuestros resultados, el estudio histopatológico del GC podría ajustarse en función del tamaño del tumor, de modo que en los tumores de 1 cm o menos (T_{1a} y T_{1b}) el estudio de una lámina teñida con HE sería suficiente, requiriendo un estudio más exhaustivo en los tumores mayores. Incluso hay estudios que demuestran la eficacia de la técnica en tumores multifocales²⁸. En cambio, hay indicios de que el empleo de la quimioterapia antes de la intervención quirúrgica aumenta el número de GC con resultados falsos negativos²⁹. Los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna en pacientes con cáncer mamario también pueden captar los marcadores a la manera de un GC, y éstos pueden ser positivos en ausencia de metástasis axilares^{30,31}. Ello podría explicar el porqué de la evolución desfavorable de aquellas pacientes supuestamente en estadio pN₀.

La técnica del GC requiere un equipo multidisciplinario en el que estén perfectamente coordinados el especialista en medicina nuclear, el cirujano y el patólogo. El cirujano requiere un período de aprendizaje para la correcta aplicación de la técnica. En el terreno de la anatomía patológica se requiere todavía una estandarización de la técnica para el abordaje de estos especímenes, aunque no cabe duda de que el estudio exhaustivo de éstos, incluidos cortes seriados y la utilización de técnicas de IHQ, aumenta la eficacia diagnóstica. Queda por demostrar el significado de las células tumorales aisladas que se diagnostican con esta técnica y que se prestan a sobrestadificar el tumor. Habrá que esperar el resultado de los ensayos clínicos que están en marcha en los EE.UU., lo que permitirá valorar la efectividad y el impacto de esta técnica en el estudio del cáncer mamario³².

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración técnica de Asunción Castellet y Silvia Vázquez.

BIBLIOGRAFÍA

- Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, Brunicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999;84:138-42.
- Cantin J, Scarth H, Levine M, Hugli M, Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. University of Montreal. Clinical practice guidelines

- 4 for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy. *CMAJ* 2001;165:166-73.
3. Liu LH, Siziopikou KP, Gabram S, McClatchey KD. Evaluation of axillary sentinel lymph node biopsy by immunohistochemistry and multilevel sectioning in patients with breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1670-73.
 4. Hsueh EC, Hansen N, Giuliano AE. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2000;50:279-91.
 5. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma. Reviewing the dilemma. *Cancer* 1997;80:1188-97.
 6. Liberman L. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:971-7.
 7. Gilamberti V, Zurrida S, Zucali P, Luini A. Can sentinel node biopsy avoid axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients? *The Breast* 1998;7:8-10.
 8. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
 9. Meyer JS. Sentinel lymph node biopsy: strategies for pathologic examination of the specimens. *J Surg Oncol* 1998;69:212-8.
 10. Turner RR, Ollila DW, Stern S, Giuliano AE. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol* 1999;23:263-7.
 11. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999;229:536-41.
 12. Jannink 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;5:310-4.
 13. Haigh PL, Brennan MB, Giuliano A. Presentation highlights. Surgery for diagnosis and treatment: sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Cancer Control* 1999;6:301-6.
 14. Weaver DL. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: creating controversy and defining new standards. *Adv Anat Pathol* 2001;8:65-73.
 15. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668-73.
 16. Dwlatshahi K, Fan M, Bloom KJ, Spitz D, Patel S, Snider HC. Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma. A preliminary study. *Cancer* 1999;86:990-6.
 17. Torné A, Mateos D, Vidal-Sicart S, Pahisa J, Zanon G, Lejarcegui JA, et al. Linfadenectomía selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Prog Obstet Ginecol* 1999;42:559-64.
 18. Giuliano EA, 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.
 19. Feu J, Tresserra F, Fábregas R, Navarro B, Grases PJ, Suris JC, et al. Metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes: *In vitro* US detection. *Radiology* 1997;205:831-5.
 20. 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;276:1818-22.
 21. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-78.
 22. Viale G, Bosari S, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer* 1999;85:2433-8.
 23. Liberman L, Cody HS, Hill AD, Rosen PPO, Yeh SDJ, Akhurst T, et al. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Radiology* 1999;211:835-44.
 24. Vidal N, Azpeitia D, Benito E, Fernández A, Moreno A, Muñoz J, et al. Frozen sections and cytoqueratin stain in intraoperative evaluation of sentinel node in breast cancer. *Virch Arch* 1999;435:202.
 25. Steinhoff MM. Axillary node micrometastases: detection and biologic significance. *The Breast J* 1999;5:325-9.
 26. Page DL, Anderson TJ, Carter BA. Minimal solid tumor involvement of regional and distant sites. When is a metastasis not a metastasis? *Cancer* 1999;86:2589-92.
 27. Wong SL, Chao C, Edwards MJ, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for patients with T2 and T3 breast cancers. *Am Surg* 2001;67:522-6.
 28. Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001;357:122.
 29. Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff DA, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:2187-94.
 30. Jansen L, Doting MH, Rutgers EJ, De Vries J, Olmos RA, Nieweg OE. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2000;87:920-5.
 31. Sugg SL, Ferguson DJ, Posner MC, Heimann R. Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era? *Ann Surg Oncol* 2000;7:188-92.
 32. Krag D. Sentinel lymph node biopsy for the detection of metastases. *Cancer J Sci AM* 2000;6(Suppl 2):121S-4S.