

Ossteba

OSASUN
TEKNOLOGIEN
EBALUAZIOA

EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS
SANITARIAS



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

INFORME DE EVALUACIÓN

D-06-01

EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA DETECCIÓN INTRAOPERATORIA DEL GANGLIO CENTINELA EN TUMORES SÓLIDOS

Proyecto de Investigación Comisionada

Enero 2006

INFORME DE EVALUACIÓN

**EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA
DETECCIÓN INTRAOPERATORIA DEL GANGLIO
CENTINELA EN TUMORES SÓLIDOS**

Proyecto de Investigación Comisionada

Enero 2006

Alvarez Ruiz, Soledad
Rueda Martínez de Santos, José Ramón

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA

DEPARTAMENTO DE SANIDAD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2006

ALVAREZ RUIZ, Soledad

Evaluación de la efectividad de la detección intraoperatoria del ganglio centinela en tumores sólidos / Alvarez Ruiz, Soledad, Rueda Martínez de Santos, José Ramon. – 1ª ed. – Vitoria-Gasteiz : Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia = Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco, 2006

p. ; cm. – (Osteba. Informe de evaluación ; D-06-01)

ISBN 84-457-2425-8

1. Cáncer-Tratamiento. I. Rueda Martínez de Santos, José Ramón. II. Euskadi. Departamento de Sanidad. III. Título. IV. Serie.

616-006.6-08

Financiación: Beca de Investigación Comisionada 2001. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco.
Nº Expediente 2001/07

Este documento debe ser citado como:

Alvarez, S., Rueda, J.R. *Evaluación de la efectividad de la detección intraoperatoria del ganglio centinela en tumores sólidos*. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2006. Informe nº Osteba D-06-01.

El contenido de este documento refleja exclusivamente la opinión de las personas investigadoras y no son necesariamente compartidas en su totalidad por quienes han realizado la revisión externa o por el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Edición: 1ª. abril 2006

Tirada: 300 ejemplares

© Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco
Departamento de Sanidad

Internet: www.euskadi.net/sanidad/osteba

Edita: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
Donostia kalea, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: E.P.S., S.L.

Impresión:

ISBN: 84-457-2425-8

D.L.:

Investigadora principal

Soledad Alvarez Ruiz. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital de Santiago.

Miembros del equipo de investigación

José Antonio Alberro Adúriz. Responsable unidad de mama. Instituto Oncológico de San Sebastián.

Ana González García. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital de Basurto.

Marisa Rodríguez Iriarte. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital de Basurto.

José Ramón Rueda Martínez de Santos. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad del País Vasco.

Revisores externos

D. Manel Fraile López-Amor. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Germans Trias y Pujol. Badalona.

D. Salvador Luján Alcalde. Servicio de Ginecología. Hospital de Cruces. Barakaldo (Bizkaia)

D. Ricardo Vázquez Albertino. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Coordinación del Proyecto en Osteba

Asun Gutierrez Iglesias. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz.

ÍNDICE

RESÚMENES ESTRUCTURADOS	9
1. INTRODUCCIÓN	17
2. OBJETIVOS	21
3. METODOLOGÍA	25
4. LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA LOCALIZADO	29
4.1 Ganglio centinela versus linfadenectomía axilar	33
4.1.1 Evidencia acerca de la efectividad y seguridad de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de mama localizado (T0 A T2)	33
4.1.2 La linfadenectomía axilar y su impacto en la supervivencia	34
4.1.3 Los efectos secundarios de la linfadenectomía axilar	36
4.1.4 Afectación axilar en el cáncer de mama localizado	39
4.1.5 Los ganglios extra-axilares	42
4.1.6 Las micrometástasis en el ganglio centinela	42
4.2 Análisis de la eficacia y precisión diagnóstica de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de mama	42
4.2.1 La eficacia técnica y la precisión diagnóstica	42
4.2.2 Algunas cuestiones técnicas acerca del ganglio centinela en el cáncer de mama localizado	45
4.3 Un sencillo análisis de decisiones	47
4.4 Conclusión	49
5. LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN PERSONAS CON MELANOMA LOCALIZADO	51
5.1 La efectividad de la linfadenectomía en el melanoma	55
5.2 Evidencia acerca de la efectividad y seguridad de la técnica del ganglio centinela en el melanoma localizado	57
5.3 La efectividad de los tratamientos sistémicos adyuvantes	57
5.4 La eficacia técnica y la precisión diagnóstica de la técnica del ganglio centinela en el melanoma	59
5.5 Conclusión	61
6. LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN MUJERES CON CÁNCER DE VULVA LOCALIZADO	63
6.1 Evidencia acerca de la efectividad y seguridad de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de vulva localizado	66
6.2 La eficacia técnica y la precisión diagnóstica de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de vulva localizado	66
6.3 Conclusión	67

7. LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN HOMBRES CON CÁNCER DE PENE LOCALIZADO	69
7.1 Evidencia acerca de la efectividad y seguridad de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de pene localizado	72
7.2 La eficacia técnica y la precisión diagnóstica de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de pene localizado	72
7.3 Conclusión	72
 BIBLIOGRAFÍA	 73
 ANEXOS	 85
I. Estadiaje en los distintos tipos de cáncer	85
II. Los costes de la técnica del ganglio centinela	95

RESÚMENES ESTRUCTURADOS

RESUMEN ESTRUCTURADO

Título:	EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA DETECCIÓN INTRAOPERATORIA DEL GANGLIO CENTINELA EN TUMORES SÓLIDOS
Autores:	Alvarez S, Rueda JR
Tecnología:	diagnóstica
Palabras clave:	ganglio centinela; cáncer de mama, melanoma, cáncer de vulva, cáncer de pene.
Fecha:	enero 2006
Páginas:	100
Referencias:	180
Lenguaje:	español
ISBN:	84-457-2425-8

INTRODUCCIÓN

En general los tumores se diseminan inicialmente a uno o unos pocos ganglios linfáticos (denominados ganglios centinela) que están en el camino de drenaje linfático de cada tumor individual. La técnica del ganglio centinela busca localizar el o los ganglios centinelas para su extracción y análisis, y puede realizarse por medio de colorantes o por medio de radioisótopos que son detectados por linfogammagrafía e intraoperatoriamente por medio de una sonda isotópica portátil. El ganglio centinela extirpado es seguidamente biopsiado para determinar si está o no afectado por células cancerosas.

OBJETIVOS

Evaluar la efectividad y seguridad de la detección intraoperatoria del ganglio centinela, y extirpación ganglionar o no según resultado de la prueba, en el tratamiento de los tumores de mama, vulva y pene y de los melanomas.

MÉTODOS

Revisión sistemática de la literatura científica sobre efectividad y seguridad de la técnica del ganglio centinela. La búsqueda bibliográfica se ha cerrado a fecha de 6 de Diciembre de 2002 y se ha realizado en las siguientes bases de datos informatizadas: PubMed, Cancerlit, Cochrane Library, el Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York y el Índice Médico Español. Las características más relevantes de los estudios encontrados se presentan en tablas y se ha realizado meta-análisis de los distintos estudios, por medio del programa Meta-Test.

En el caso del cáncer de mama se ha realizado un análisis de las repercusiones clínicas que puede tener la técnica para diversas situaciones de prevalencia de afectación axilar.

Análisis económico: SI NO

Opinión de expertos: SI NO

RESULTADOS

Con respecto a los *resultados en salud* en la búsqueda bibliográfica no se ha encontrado ningún ensayo clínico aleatorizado que compare los resultados clínicos relevantes (supervivencia, supervi-

vencia libre de enfermedad, recidivas cancerosas, metástasis, complicaciones de las pruebas y quirúrgicas, calidad de vida y aspectos estéticos), para la opción de linfadenectomía radical de entrada y la opción de la técnica del ganglio centinela, y resección ganglionar radical según el resultado de la prueba. Sí se ha detectado que hay varios ensayos clínicos aleatorizados en marcha, pero sus resultados tardarán varios años en conocerse.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el cáncer de mama localizado, comparada a la opción de la linfadenectomía axilar, que es hoy en día la práctica más habitual en nuestros servicios sanitarios, la técnica del ganglio centinela es de un nivel aceptable de eficacia técnica y en la detección de metástasis ganglionares. Es una técnica que parece segura en cuanto a sus repercusiones en la supervivencia de las mujeres afectadas y respecto a la aparición de recidivas, dado que hoy en día la inmensa mayoría de las mujeres con un cáncer de mama localizado son tratadas con tratamiento sistémico, bien con quimioterapia o con tamoxifeno. Comparada a la opción de la linfadenectomía axilar la realización de la técnica del ganglio centinela conlleva menores riesgos de efectos secundarios.

En relación al *melanoma localizado*, en los medios sanitarios donde no se realice la linfadenectomía regional de rutina, la técnica del ganglio centinela puede servir para detectar casos de afectación tumoral ganglionar que se beneficiarían de una linfadenectomía regional, dado que no hay tratamientos sistémicos de efectividad probada en el melanoma. En los medios sanitarios donde se realice la linfadenectomía regional de rutina la técnica del ganglio centinela puede servir para evitar linfadenectomías innecesarias y también para detectar drenajes imprevistos o ganglios en tránsito.

En el *cáncer localizado de vulva* y el *cáncer localizado de pene*, la técnica parece bastante fiable, por lo que parece una técnica prometedora que puede evitar numerosas linfadenectomías radicales innecesarias.

GONGOIL ZELATARIA: INAHTA LABURPEN EGITURATUA

Izenburua:	Gongoil zelatariaren operazio-barneko detekzioaren efektibitatearen ebaluazioa tumore solidoetan.
Egileak:	Alvarez S, Rueda JR
Gako-hitzak:	Gongoil zelataria; bularreko minbizia, melanoma, bulbako minbizia, zakileko minbizia.
Data:	2006ko urtarrila
Orrialdeak:	100
Erreferentziak:	180
Hizkuntza:	gaztelera
ISBN:	

SARRERA

Oro har, tumoreak gongoil linfatiko batera edo gutxi batzuetara sakabanatzen dira hasiera batean (gongoil linfatiko horiei zelatari esaten zaie) eta tumore indibidual bakoitzaren drainadura linfatikoko bidean aurkitzen dira. Gongoil zelatariaren teknikaren funtsa gongoil zelataria(k) kokatzea da, bera(iek) erauzi eta aztertzeko; teknika hori koloratzaileen bidez egiten da, edo erradioisotopoen bidez linfogammagrafiak detektatuta edo, operazio-barnetik, zunda isotopiko eramangarria erabilita. Erauzitako gongoil zelataria biopsiatu egiten da gero, zelula minbizidunek jota dagoen ala ez jakiteko.

HELBURUA

Gongoil zelatariaren operazio-barnetiko detekzioaren efektibitatea eta ziurtasuna ebaluatzea eta gongoila(k) erauztea edo ez -frogaren emaitza nolakoa den-, bular, bulba, zakil eta melanomen tumoreak tratatzean.

MATERIALA ETA METODOAK

Gongoil zelatariaren teknikaren efektibitate eta ziurtasunari buruzko literatura zientifikoaren berrikusketa sistematikoa. Bilaketa bibliografikoa 2002ko abenduaren 6an itxi zen, eta ondoko datu informatizatuen baseak erabili dira: PubMed, Cancerlit, Cochrane Library, Yorkeko Unibertsitateko Centre for Reviews and Dissemination eta Índice Médico Español izenekoak. Aurkitu diren ikerketen ezaugarriak nabarmenenak tauletan aurkeztu dira eta ikerketa desberdinen meta-analisisa egin da Meta-Test delako programaren bidez.

Bularreko minbiziaren kasuan, azterketa bat egin da ikusteko zer ondorio kliniko izan ditzakeen teknikak besapeko afektazioen prebalentziei dagokienez.

Azterketa ekonomikoa: (BAI) EZ

Adituen iritzia: BAI (EZ)

EMAITZAK

Osasun-emaitzei dagokienez, bilaketa bibliografikoan ez da aurkitu saiakuntza kliniko aleatorizaturik emaitza kliniko nabarmenak (biziraupena, gaixotasun gabeko biziraupena, berreitze minbizidunak, metastasia, konplikazio kirurgikoak, proben konplikazioak, bizi-kalitatea eta alde estetikoak) konparatzen

dituenik, linfadenektomia erradikala besterik gabe aukeratzeko, gongoil zelatariaren teknika aukeratzeko eta gongoil(ar)en erauzketa erradikala egiteko. Ausazko saiakuntza kliniko batzuk abian daudela detektatu da, baina urte batzuk pasatuko dira haien emaitzak ezagutu arte.

ONDORIOAK ETA GOMENDIOAK

Bularreko minbizi kokatuari eta gongoil–metastasiaren detekzioari dagokienez, besapeko linfadenektomia ikusita –gaur egun bera da gure zerbitzu sanitarioetan gehien erabiltzen den praktika–, gongoil zelatariaren teknikak efikazia tekniko onargarria du. Teknika ziurra dela ematen du bai emakumezko afektatuen biziraupenean duen ondorioen aldetik, eta bai berreitzeak agertzearen aldetik, zeren gaur egun bularreko minbizi kokatua duten emakumezko gehien gehienei tratamendu sistemikoa ematen zaie: kimioterapia edo tamoxifenoa. Beraz, besapeko linfadenektomiarekin konparatuta, gongoil zelatariaren teknikak bigarren mailako efektuak pairatzeko arrisku gutxiago ditu.

Melanoma kokatuari dagokionez, errutinako linfadenektomia erregionala egiten ez den zentro sanitarioetan, gongoil zelatariaren teknikak gongoil–tumoreen afektazio–kasuak detektatzeko balio dezake; eta kasu horiek onura aterako lukete linfadenektomia erregionaletik, melanoman ez dagoelako efektibitate probatuko tratamendu sistemikorik. Errutinako linfadenektomia erregionala egiten den zentro sanitarioetan, gongoil zelatariaren teknikak alperreko linfadenektomiak ekiditeko balio dezake eta drainadura ustekabeak edo igarotzako gongoilak detektatzeko ere bai.

Bulbako minbizi kokatuko minbiziari eta zakileko minbizi kokatuko minbiziari dagokienez, teknika hori nahikoa fidagarria dela ematen du eta, antza denez, teknika esperantzagarria ez ezik, alperreko linfadenektomia erradikal asko ere ekidin ditzake.

STRUCTURED ABSTRACT

Title:	Assessment of the effectiveness of the intraoperative detection of the sentry ganglion in solid tumours
Authors:	Alvarez S, Rueda JR
Keywords:	sentry ganglion; breast cancer, melanoma, vulva cancer, cancer of the penis
Date:	january 2006
Pages:	100
References:	180
Language:	spanish
ISBN:	

INTRODUCTION

In general, tumours spread initially to one or a small number of lymphatic ganglions (called sentry ganglions), which are situated in the lymphatic drainage path of each individual tumour. The sentry ganglion technique seeks to locate the sentry ganglion or ganglions for extraction and analysis and can be carried out with the use of colourings or by means of radioisotopes which are detected through the use of a lymphogammagraphy and intraoperatively by means of a portable isotopic probe. The extirpated sentry ganglion is then subjected to a biopsy in order to determine whether or not it is affected by cancerous cells.

OBJECTIVE

Assess the effectiveness and reliability of the intraoperative detection of the sentry ganglion, and the extirpation or otherwise of the ganglion in accordance with the test results, in the treatment of tumours of the breast, vulva and penis as well as of melanomas.

MATERIALS AND METHODS

Systematic review of the scientific literature on the effectiveness and reliability of the sentry ganglion technique. The bibliographical search was completed on December 6 2002 and was made in the following computerised databases: PubMed , Cancerlit, Cochrane Library, the Centre for Reviews and Dissemination of the University of York and the Spanish Medical Index. The most relevant characteristics of these studies are presented in a number of tables and a meta-analysis has been made of the different studies with the Meta-Test programme.

In the case of breast cancer, an analysis was made of the possible clinical repercussions of the technique for a number of different prevalence situations of axillary alteration.

Economic analysis: YES NO Expert opinion: YES NO

RESULTS

With regard to *health results*, the bibliographical search failed to reveal any randomised clinical test that compares the relevant clinical results (survival, disease-free survival, recurrence of cancer, metastasis, complications of tests and surgeries, quality of life and aesthetic aspects), for radical lymphadenectomies

as the first option, the sentry ganglion technique option and radical ganglion resections according to test results. It was seen that there are several randomised clinical tests underway, but their results will not be known for several years.

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

In localised breast cancer, compared to the axillary lymphadenectomy option, which is currently the most habitual practice in our health services, the technical efficacy of the sentry ganglion technique is of an acceptable level for the detection of ganglion metastasis. This seems to be a reliable technique with regard to its repercussions on the survival of affected women and to the reoccurrence rate, in view of the fact that today, the immense majority of women with localised breast cancer are treated with a systemic treatment, be this with chemotherapy or tamoxifen. Compared to the axillary lymphadenectomy option, the sentry ganglion technique involves less risk of secondary effects.

With regard to *localised melanoma,* for those health services that do not carry out routine regional lymphadenectomies, the sentry ganglion technique may be used to detect ganglion tumour alteration, which would benefit from a regional lymphadenectomy, in view of the fact that there are no systemic melanoma treatments of proven effectiveness. In those health services that perform routine regional lymphadenectomies, the sentry ganglion technique may be used to avoid unnecessary lymphadenectomies and also to detect unexpected drainage or ganglions in transit.

In localised cancers of the vulva and localised cancers of the penis, the technique appears to be quite reliable, and seems to represent, therefore, a promising technique capable of avoiding a large number of unnecessary radical lymphadenectomies.

1. INTRODUCCIÓN

Aunque la hipótesis del ganglio centinela fue formulada en la década de 1970 en el contexto de la linfadenectomía inguinal en pacientes afectados de cáncer de pene, hace una década que Morton demostró que la diseminación linfática de los melanomas malignos no se produce de manera aleatoria a cualquiera de los ganglios linfáticos cercanos, sino que se produce por medio de rutas muy predecibles.

Se ha podido comprobar que, en general, los tumores se diseminan inicialmente a uno o unos pocos ganglios linfáticos (denominados ganglios centinela) que están en el camino de drenaje linfático de cada tumor individual.

Inicialmente la biopsia selectiva del ganglio centinela se realizaba mediante colorantes como el azul vital o el Linfazurin, pero se comprobó que con los colorantes la precisión de la técnica era limitada y que no permitían la cirugía mínimamente invasiva porque obligan a realizar incisiones amplias.

Los trazadores isotópicos, por su parte, son sustancias coloides que se marcan con ^{99m}Tc Tecnecio. Tras su inyección, bien intra o peritumoral o intradérmica, las partículas se difunden por el sistema ganglionar hasta la primera estación ganglionar, ganglio centinela, donde son fagocitadas. A los pocos minutos de administración una parte del trazador se localiza y permanece en el ganglio centinela, lo cual permite su detección bastantes horas después.

Se puede realizar una linfogammagrafía prequirúrgica que proporciona un mapa linfático previo de cada paciente.

La búsqueda del ganglio centinela (rastreo linfático intraoperatorio) se lleva a cabo mediante una sonda isotópica portátil, que va guiando en todo momento la disección mínima precisa de los tejidos, hasta la localización efectiva del ganglio. Luego se comprueba la ausencia de restos de ganglios centinelas en el campo quirúrgico. El ganglio centinela extirpado es seguidamente biopsiado para determinar si está o no afectado por células cancerosas. En los casos en que un ganglio centinela está afectado se procede entonces a la resección completa de los ganglios regionales.

En este estudio se abordan diversas cuestiones referentes a la fiabilidad y consecuencias clínicas de la utilización de la técnica del ganglio centinela para los tumores de mama, vulva y pene y para los melanomas.

En este trabajo se abordará por separado la utilidad de la técnica del ganglio centinela para cada tipo de tumor, porque las opciones terapéuticas son diferentes para cada tipo de tumor, aunque en todos ellos es una técnica útil para el estadiaje del tumor.

En nuestro medio sanitario el abordaje de esos tumores es diferente, porque mientras en el caso del cáncer de mama la linfadenectomía axilar es la práctica habitual, en el caso de los melanomas y de los tumores de vulva o pene lo habitual es no realizar la linfadenectomía regional.

Así, la técnica del ganglio centinela en los cánceres de mama serviría para evitar linfadenectomías en los casos en los que el ganglio centinela no esté afectado, mientras que en los otros tumores en caso de encontrarse afectado ese ganglio se procedería a la linfadenectomía regional.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es:

- Evaluar la efectividad y seguridad de la detección intraoperatoria del ganglio centinela, y ex-

tirpación ganglionar o no según resultado de la prueba, en el tratamiento de los tumores de mama, vulva y pene y de los melanomas.

3. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica sobre efectividad y seguridad de la linfogammagrafía prequirúrgica para la detección del ganglio centinela intraoperatorio.

La **búsqueda bibliográfica** se ha cerrado a fecha de 6 de Diciembre de 2002 y se ha realizado en las siguientes bases de datos informatizadas: PubMed, Cancerlit, Cochrane Library, el Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York y el Índice Médico Español.

La búsqueda en PubMed con "sentinel node" daba 1.072 referencias, y se han realizado búsquedas más acotadas como los siguientes resultados:

"sentinel node AND breast cancer":

612 referencias

"sentinel node AND melanoma":

378 referencias

"sentinel node AND vulvar cancer":

29 referencias

"sentinel node AND penile cancer":

26 referencias

"sentinel node" limite

"Randomized Contolled Trial":

9 referencias

"sentinel node" limite Meta-Analysis":

4 referencias

"sentinel node AND cost":

23 referencias.

La búsqueda con "sentinel node" encontraba los siguientes números de referencias: en Cancerlit 934, en la base Cochrane Reviews: 0 referencias, en las bases de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York 8 referencias. En el Índice Médico Español, con "ganglio centinela" aparecen 14 referencias.

Se han revisado los resúmenes de todos los artículos encontrados y se han leído además artículos de revisión recientes y artículos generales sobre el tratamiento de cada uno de esos tipos de cáncer.

Tras revisar todos los artículos y estudios localizados en la búsqueda bibliográfica se ha procedido a la **síntesis de la evidencia** encontrada, tanto para la precisión diagnóstica

de la técnica como para la evaluación de los resultados en salud.

Los **estudios seleccionados** fueron los prospectivos que analizaran pacientes en estadios sin afectación clínica ganglionar, esto es N0. (No existe metástasis en ganglios regionales).

Nuestra intención era recoger entre los datos de cada estudio (existencia de criterios explícitos de selección de los pacientes; si realizan análisis estratificado por extensión tumoral; lectura "ciega" o no de las pruebas; si recogen datos de los resultados indeterminados). No obstante, en relación a los cuatro últimos temas, ningún estudio publicado recoge esos datos.

Esos datos son necesarios para poder evaluar la calidad de los estudios que se encuentren en la búsqueda bibliográfica y servirían también para poder estratificar el análisis y para la realización de análisis de sensibilidad en un metaanálisis de los estudios.

En el análisis de la precisión de la prueba diagnóstica se presentan **tablas resumen** de los estudios encontrados que analizan la precisión de la técnica del ganglio centinela frente a la linfadenectomía.

En tablas se presentan, cuando se disponía de ellos, los siguientes datos de cada estudio:

- primer autor y año de la publicación;
- número de pacientes;
- "eficacia técnica", que se define como el porcentaje de pacientes en los que se consigue la detección y exéresis efectiva del ganglio centinela, respecto del total de pacientes sometidos a la técnica;
- verdaderos y falsos positivos y negativos;
- la sensibilidad de la prueba;
- el valor predictivo negativo de sus resultados.

El **metaanálisis** de los estudios disponibles que comparaban la técnica del ganglio centinela frente a la linfadenectomía se ha realizado por medio del Programa Meta Test de la Colaboración Cochrane. Se han calculado los valores de sensibilidad de la prueba, utilizando el método de efectos aleatorios que sirve para controlar la heterogeneidad estadística de los estudios así como los intervalos de confianza al 95%, de acuerdo a la aproximación de Diamond del método exacto para proporciones.

Con respecto a los **resultados en salud** en la búsqueda bibliográfica no se ha encontrado ningún ensayo clínico aleatorizado que compare los resultados clínicos relevantes (supervivencia, supervivencia libre de enfermedad, recidivas cancerosas, metástasis, complicaciones de las pruebas y quirúrgicas, calidad de vida y aspectos estéticos), para la opción de linfadenectomía radical de entrada y la opción de la técnica del ganglio centinela, y resección ganglionar radical según el resultado de la prueba.

Sí se ha detectado que hay varios ensayos clínicos aleatorizados en marcha, pero sus resultados tardarán varios años en conocerse.

No obstante, se ha incluido en el texto información de aquellos ensayos clínicos que hayan comparado los resultados de la linfadenectomía frente a la no intervención en los ganglios linfáticos.

Se ha recogido también información de estudios de tipo observacional que aportan datos sobre aspectos, como los efectos secundarios de la linfadenectomía o de la técnica del ganglio centinela.

4. LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA LOCALIZADO

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres, siendo muy raro en varones. Como puede verse en la tabla siguiente, con los datos de cánceres diagnosticados en la C.A.P.V. en el periodo 1986-1995, sólo un 1% de los cánceres de mama aparecen en hombres.

En esa tabla se puede ver también la distribución del número de casos según los grupos de edad así como los porcentajes de supervivencia, tanto de la supervivencia observada como de la relativa.

Los datos de cáncer de mama en varones están basados en muy pocos casos por lo que deben ser utilizados con precaución.

En las gráficas siguientes se representa la supervivencia para cada sexo, para todas las edades juntas. En la gráfica de supervivencia en mujeres se puede observar como a los diez años del diagnóstico cerca del 60% de las mujeres están vivas, supervivencia observada, mientras que al considerar la supervivencia relativa es del 70% lo que significaría que el cáncer de mama habría sido la causa de muerte en el 30% de esas mujeres.

Tabla 1. **Cáncer de mama. Supervivencia observada y relativa (%) por edad. CAPV.1986-1995***

	EDAD													
	0-14		15-44		45-54		55-64		65-74		75-99		Todos	
	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel
Hombres	(0)		(4)		(8)		(18)		(24)		(21)		(75)	
A 1 año			100	100	100	100	88,9	90,4	79,2	82,0	90,5	100	88,0	92,1
A 3 años			100	100	87,5	89,1	83,3	88,1	66,7	75,0	71,4	100	76,0	87,6
A 5 años			100	100	75,0	77,6	77,8	86,1	58,3	72,4	71,4	130	70,7	90,3
A 10 años			-	-	56,2	61,0	58,1	74,2	33,0	57,0	41,9	170	46,8	80,4
Mujeres	(0)		(1.143)		(1.623)		(1.776)		(1.544)		(1.141)		(7.227)	
A 1 año			97,6	96,6	96,2	96,4	94,9	95,4	92,8	94,3	85,4	92,2	93,6	95,3
A 3 años			84,5	84,8	84,2	84,9	81,9	83,4	78,3	82,6	64,7	83,3	79,3	83,8
A 5 años			74,5	75,0	77,2	78,3	73,6	76,2	69,9	77,4	51,1	81,2	70,2	77,3
A 10 años			63,7	64,6	67,1	69,2	61,6	66,9	54,8	71,0	32,2	90,0	57,1	69,8
Ambos sexos	(0)		(1.147)		(1.631)		(1.794)		(1.568)		(1.162)		(7.302)	
A 1 año			97,6	97,7	96,2	96,4	94,8	95,3	92,6	94,1	85,5	92,4	93,6	95,2
A 3 años			84,6	84,8	84,2	84,9	81,9	83,4	78,1	82,5	64,8	83,6	79,3	83,8
A 5 años			74,6	75,1	77,2	78,3	73,7	76,3	69,8	77,3	51,5	82,0	70,2	77,4
A 10 años			63,8	64,7	67,0	69,1	61,5	66,9	54,6	71,1	32,4	91,2	57,0	69,9

* () número de casos; "obs" y "rel": % de supervivencia observada y relativa, respectivamente

Los datos de cáncer de mama en varones están basados en muy pocos casos, por lo que deben ser utilizados con precaución.

En las gráficas siguientes se representa la supervivencia para cada sexo, para todas las edades juntas. En la gráfica de supervivencia en mujeres se puede observar como a los diez años del diagnóstico cerca del 60% de las mujeres están vivas, supervivencia observada, mientras que al considerar la supervivencia relativa es del 70% lo que significaría que el cáncer de mama habría sido la causa de muerte en el 30% de esas mujeres.

El estado de los ganglios axilares ha sido considerado el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama durante casi todo el siglo pasado (Grube 2001).

Durante la década pasada se ha investigado la realización de la técnica del ganglio centinela como una alternativa para el estadiaje del cáncer de mama, dado que esa técnica puede ser tan precisa como la linfadenectomía axilar y es menos invasiva.

Asimismo la decisión de realizar o no tratamiento adyuvante, que históricamente estaba basada exclusivamente en la situación de afectación ganglionar axilar, hoy en día, se realiza teniendo en cuenta características del tumor primario, marcadores moleculares y características de las pacientes.

Esta evolución en las pautas de tratamiento se ha debido en parte al menor tamaño de los tumores en el momento del diagnóstico, la disminución simultánea en el porcentaje de

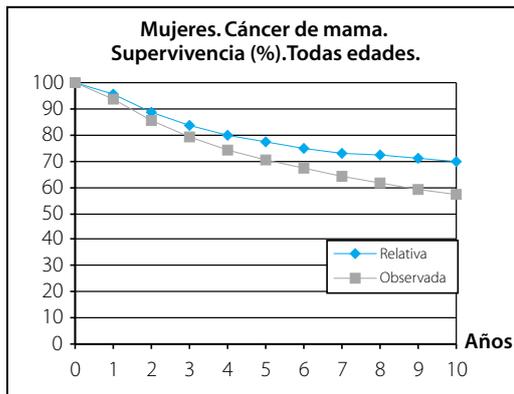


Figura 1

mujeres con afectación axilar y a una mejor comprensión de los factores de riesgo específicamente ligados al tumor.

La extensión de los programas de cribado y detección precoz ha conllevado una disminución del tamaño medio del tumor en el momento del diagnóstico del cáncer de mama. Cady (1996) señalaba que el tamaño medio máximo de diámetro de los cánceres de mama en el momento del diagnóstico había disminuido en los EE.UU. de los 3 cm en el periodo 1979 a 1983 a los 2 cm en el periodo 1989 – 1993. Esa tendencia se está produciendo también en nuestro entorno.

Por todo ello, distintas sociedades profesionales y científicas plantean la opción de realizar la técnica del ganglio centinela en el abordaje del cáncer de mama femenino localizado.

Así las dos Conferencias de Consenso realizadas en el año 2001 en España, la de Salamanca y la de Valencia, acotaban esa recomendación a los tumores que no midan más de tres cm y en los que no haya afectación clínica ganglionar axilar. Eso incluiría los CDIS y los T1, así como los más pequeños de los T2.

Durante décadas se ha defendido también que la linfadenectomía axilar tendría no sólo un sentido diagnóstico para estadiar el cáncer y ayudar en la decisión terapéutica sino que además tendría una función terapéutica en sí misma, al extirpar células tumorales en aquellos casos en los que algún ganglio estuviera afectado.

Como se verá más adelante, desafortunadamente no se dispone de información proveniente de ensayos clínicos aleatorizados que analicen la efectividad y seguridad de utilizar la técnica del ganglio centinela, comparándola con la linfadenectomía axilar o con la observación vigilante de la axila, en lo referente a

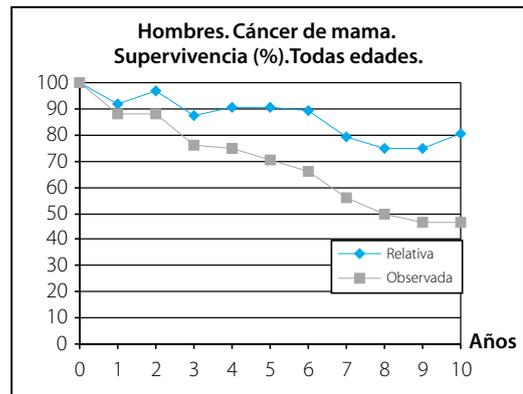


Figura 2

su impacto en la supervivencia de los pacientes, la recurrencia del cáncer o en su impacto en relación a los efectos secundarios de los tratamientos o la calidad de vida de las mujeres afectadas. Además, hasta dentro de varios años no se dispondrá de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados que se han puesto en marcha.

Además, debe tenerse en cuenta que la decisión de hacer linfadenectomía o ganglio centinela no es más que una de las decisiones que hay que tomar ante un cáncer de mama localizado, dado que los abordajes posibles son múltiples.

En la tabla siguiente se presentan las principales opciones terapéuticas disponibles en el tratamiento.

La elección del tratamiento o de las posibles combinaciones entre ellos dependerá de variables diversas, entre las que estaría la afectación ganglionar axilar, pero también el tamaño u otras características del tumor, o las preferencias de la paciente o del/la profesional.

Además la mayoría de los numerosos ensayos clínicos aleatorizados que analizan la efectividad de algunos de esos tratamientos son de fechas relativamente lejanas y en muchos casos agrupan el análisis y los resultados en grandes categorías como el denominado cáncer localizado, en muchos casos sin realizar un análisis separado más detallado para distintos tamaños de tumores o por otras características.

La categoría "early breast cancer" que se encuentra en la literatura científica agrupa mujeres con cánceres hasta en estadio T2, que pueden tener o no afectación ganglionar axilar. Los tumores T2 incluirán tumores de más de 2 cm hasta 5 cm en su mayor dimensión, mientras que se consideran también cánceres localizados lesiones como el Carcinoma Ductal In Situ.

Tabla 2. Posibles intervenciones terapéuticas o diagnóstico-terapéuticas en el abordaje del cáncer de mama localizado

Area diana	Tratamientos
Mama	Cirugía: - mastectomía radical - conservadora (lumpectomía) Radioterapia
Axila	Cirugía: - linfadenectomía - ganglio centinela y después linfadenectomía si positivo, sólo extirpación del ganglio centinela Radioterapia
Organismo completo Sistémico	Hormonoterapia Quimioterapia

Resumiendo podemos decir que, la decisión terapéutica resulta complicada debido a la existencia de variedad de opciones y a la falta de ensayos clínicos que valoren todas las posibles combinaciones y circunstancias clínicas que se consideran relevantes desde el punto de vista del pronóstico y el impacto en la supervivencia y en la calidad de vida.

La decisión final debe tomarse por la propia mujer afectada y su médico, teniendo en cuenta los datos de efectividad de las distintas intervenciones, de la posibilidad de afectación axilar y de los posibles efectos secundarios de las distintas opciones.

En los apartados siguientes se aportará información que pueda ayudar en la toma de esas decisiones.

Abordaremos primero la efectividad y seguridad de la técnica del ganglio centinela, comparada frente a la linfadenectomía axilar, en lo referente al impacto final en la salud, en la supervivencia y calidad de vida.

En otro apartado posterior se realizará el análisis de la eficacia y precisión diagnóstica de la técnica del ganglio centinela.

4.1 GANGLIO CENTINELA VERSUS LINFADENECTOMÍA AXILAR

4.1.1 Evidencia acerca de la efectividad y seguridad de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de mama localizado (T0 a T2)

No hemos encontrado ensayos clínicos aleatorizados que hayan evaluado la efectividad del uso de la técnica del ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama localizado.

En la actualidad están en marcha varios ensayos clínicos que evaluarán expresamente la efectividad de la técnica del ganglio centinela en ese tipo de pacientes.

Dos de los estudios en marcha están auspiciados por el American College of Surgeons Oncology Group y el National Cancer Institute de los EE.UU.

El **estudio ACOSOG-Z0010** es un estudio pronóstico, no aleatorizado, que analizará el efecto de la detección de micrometástasis en el ganglio centinela y en médula ósea en mujeres con cánceres en estadios I ó IIA. Reclutará 7600 mujeres en 62 hospitales de EE.UU y Canadá. Las pacientes son sometidas a mastectomía segmentaria y radioterapia y quimioterapia postoperatorias. Tras la cirugía de la mama se practicará disección del ganglio centinela. Opcionalmente practicarán aspirado bilateral de médula ósea de crestas iliacas para la detección de micro-metástasis. Aquellas pacientes en las que no pueda detectarse el GC o aquellas en las que ya se detectan metástasis en el mismo mediante hematoxilina-eosina, y que no accedan a participar en el ensayo ACOSOG-Z0011, serán sometidas a vaciado axilar, con extirpación de los niveles I y II. Todas las pacientes recibirán radioterapia mamaria (sin campo supraclavicular).

El **estudio ACOSOG-Z0011**, estudio aleatorizado, analizará el efecto de la extirpación de los ganglios linfáticos axilares en el tratamiento de mujeres con cánceres en estadios I ó IIA, y específicamente evaluará su impacto en la supervivencia global y en la morbilidad quirúrgica asociada a la técnica del ganglio centinela, con o sin linfadenectomía axilar, en pacientes con ganglio centinela positivo. Reclutará 1900 pacien-

tes con ganglio centinela positivo. Tras la mastectomía segmentaria y la biopsia del ganglio centinela, de acuerdo al ensayo ACOSOG-Z0010, las pacientes son estratificadas por edades (50 o menos versus más de 50 años), receptores estrogénicos (positivos o negativos) y tamaño tumoral (hasta 1 cm versus más de 1 cm pero menos de 2 cm versus más de 2 cm). Las pacientes son aleatorizadas a uno de los dos tratamientos siguientes:

- Tratamiento 1: pacientes sometidas a linfadenectomía axilar con extirpación de los ganglios de nivel I y II, seguida de radioterapia mamaria (excluyendo campo supraclavicular).
- Tratamiento 2: pacientes sometidas solo a radioterapia mamaria.

Las pacientes de ambos grupos de tratamiento recibirán tratamiento adyuvante a discreción del oncólogo.

El **estudio NSABP- B32**, ensayo aleatorizado, va a comparar los resultados en pacientes a los que se realiza ganglio centinela frente a aquellos a los que se hace disección axilar completa. Reclutará 4.000 mujeres en 49 hospitales de EE.UU. y Canadá, que serán estratificadas por la técnica quirúrgica indicada (tumorectomía vs mastectomía), edad (49 o menos vs 50 o más) y tamaño tumoral (de 2 cm o menos vs 2,1 a 4 cm vs 4,1 o más). A todas las pacientes les realizarán técnica del ganglio centinela con Tecnecio 99. Los dos tratamientos que se compararán serán:

- Tratamiento 1: resección del ganglio centinela seguida inmediatamente de resección axilar convencional.
- Tratamiento 2: resección del ganglio centinela. A las pacientes con ganglio centinela negativo no les realizarán disección axilar.

Analizarán el efecto a nivel de control regional de la enfermedad a largo plazo mediante la

resección del ganglio centinela en comparación con biopsia de ese ganglio, seguida de disección axilar convencional en mujeres con cáncer de mama con axila clínicamente negativa y con anatomía patológica negativa en el ganglio centinela. Compararán el efecto de ambos tratamientos en la supervivencia global y la supervivencia libre de esa enfermedad, así como la morbilidad asociada a ambos tratamientos. Además valorarán otros aspectos como el valor pronóstico de esos tratamientos en pacientes según el ganglio centinela sea positivo o negativo, o el riesgo de recidivas sistémicas en pacientes con ganglio negativo.

Hay también varios estudios europeos en marcha sobre la utilidad de la técnica del ganglio centinela, pero con números de pacientes muchos menores, tales como el estudio del Royal Marsden Hospital, que enrolará 150 mujeres, y el ALMANAC. En España hay en marcha un ensayo clínico multicéntrico, coordinado por el Dr. Fraile de Barcelona, que está aún abierto a incorporación de nuevos centros (Fraile 2000). Se trata de un ensayo de linfadenectomía vs observación en pacientes con biopsia de ganglio centinela positiva para micrometástasis.

4.1.2 La linfadencetomía axilar y su impacto en la supervivencia

Orr (1999) realiza un metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados que analizan el efecto de la linfadenectomía axilar en la supervivencia de pacientes con cáncer de mama, sin afectación clínica ganglionar. Encuentra seis ensayos clínicos que comparan pacientes tratadas con linfadenectomía frente a no tratadas, que incluían 2.936 mujeres, con estadios I o II.

En la tabla siguiente, se describen algunas de las principales características de las pacientes incluidas en ese metaanálisis.

Tabla 3. Características de las pacientes de los ensayos incluidos en el metaanálisis de Orr

Estudio	Nº pacientes	Edad media (años)	% Pre-menop.	% estadio I	Tamaño medio	% T1	% N+
Copenhagen	425	-	-	68	-	-	-
Guy's I	370	61	9	60	3,5	17	54
SES	498	55	69	55	3,7	-	41
B-04	727	56	28	100	3,2	-	39
Guy's II	258	-	-	100	-	38	31
Curie	658	51	60	100	1,5	67	18
Total	2.936			82,7%			

Tabla 4. **Supervivencia de las pacientes de los ensayos incluidos en el metaanálisis de Orr**
% supervivencia

Estudio	Nº pacientes	Años de seguimiento	Control	Tratadas	% diferencia	% relativo reducción mortalidad	Valor P
Copenhagen	425	10	46	50	4	7,4	NS
Guy's I	370	10	43,6	51,6	8	14,2	NS
SES	498	10	51,5	61	9,5	19,6	0,04
B-04	727	10	54	58	4	8,7	NS
Guy's II	258	10	57	73	16	37,2	0,01
Curie	658	5	92,6	96,6	4	45,9	0,03

NS: no significativa

Considerando sólo los estudios de los que Orr dispone del dato de afectación ganglionar, esto es sin contar el estudio Copenhagen, el 35,3% de las pacientes tenían afectación ganglionar.

Como puede verse en la tabla 4, en todos los estudios encontraban una mejora en la supervivencia que variaba en un rango del 4% al 16%, que implicaban reducciones relativas de morir del 7% al 46%, aunque en 4 de los estudios la diferencia no era significativa estadísticamente.

Combinando los datos de los seis estudios Orr encuentra un beneficio medio del 5,4% en la supervivencia (I.C. 95%: 2,7-8,0%, probabilidad de beneficio de supervivencia >99.5 %).

Al ajustar por distintas posibles causas de sesgos en los estudios individuales los resultados no variaban, como tampoco lo hacían al analizar por separado las pacientes con estadio I (beneficio medio del 5,6%, I.C. 95%: 2,7-8,0%, $P < 0,01$).

No obstante Orr (1999) señala dos *importantes limitaciones de su análisis*, derivadas en parte del hecho de que los estudios fueron realizados hace varias décadas, 5 de ellos antes de 1980 y el estudio Curie antes de 1990.

En primer lugar señala que muy pocas pacientes incluidas en los estudios tenían tumores T1a, por lo que considera que la extrapolación de los resultados a ese colectivo puede no ser apropiada.

En segundo lugar señala que ninguna de las mujeres de los estudios fue tratada con tratamiento adyuvante, en contraste con lo que sucede en la práctica clínica actual, donde casi todas las mujeres reciben algún tratamiento de tipo sistémico, quimioterapia o/y tamoxifeno. Considera Orr que es posible que la re-

ducción de riesgo encontrada en su meta-análisis sería menor en pacientes que estuvieran recibiendo quimioterapia adyuvante.

Recientemente se han publicado los datos de seguimiento a 25 años del estudio NSABP-B04 de Fisher y cols (Fisher 2002). En este estudio queda claro que la linfadenectomía no aporta beneficios en la supervivencia a largo plazo y, por tanto se refuerza la idea de que su papel es el de estadificar la enfermedad.

Por otra parte, el ensayo clínico aleatorizado de Chetty (2000) abordaba conjuntamente el tema de los efectos secundarios de la linfadenectomía axilar y su impacto en la recurrencia del cáncer y en la supervivencia. Compara 232 pacientes a las que se realiza linfadenectomía axilar de nivel III, frente a 234 en las que comienza haciendo la evaluación de una muestra de 4 ganglios axilares identificados por palpación, comenzando desde la cola axilar hacia arriba. Las pacientes recibían de manera rutinaria radioterapia en la mama. No obstante 48 pacientes fueron aleatorizadas a no radioterapia por participar también de manera paralela en otro ensayo clínico, y por ello no recibieron tratamiento de radioterapia ni en la mama ni en la axila. De esas 48 mujeres 5 tenían afectación ganglionar y el resto no. Al comienzo del estudio aquellas mujeres a las que realizaban sólo evaluación de los cuatro ganglios eran tratadas también con radioterapia axilar y luego sólo lo hacían a las que tenían afectación ganglionar. No encontraban diferencias en lo referente a recurrencias o supervivencia a los 5 años entre las dos opciones estudiadas. Encontraban menor morbilidad en espalda y brazo en las mujeres tratadas sin radioterapia ni linfadenectomía.

En cualquier caso la opción alternativa a la linfadenectomía es un tanto imprecisa, examen de cuatro ganglios detectados por palpación, y deja mucho margen a la variabilidad y pericia de los cirujanos, lo que plantea importantes problemas de generalizabilidad de los resultados del estudio.

4.1.3 Los efectos secundarios de la linfadenectomía axilar

Aunque la extirpación ganglionar, tanto la radical de todas las cadenas ganglionares completas como la extirpación de los ganglios centinelas, tiene los riesgos generales de cualquier operación quirúrgica similar, hay algunos riesgos específicos que se abordan a continuación.

Una de las razones que se ha aducido en contra de práctica rutinaria de la linfadenectomía axilar es el riesgo que conlleva de aparición de efectos secundarios que pueden alterar de manera importante la calidad de vida de las mujeres. Esos efectos indeseables pueden producirse también como consecuencia del tratamiento de la zona axilar con radioterapia, que puede ocasionar fibrosis de las estructuras linfáticas.

La linfadenectomía puede además tener las complicaciones propias de la cirugía (hemorragias, infecciones,...), así como lesiones con parestesias y en ocasiones afectaciones vasculo-nerviosas relevantes, infecciones del brazo, disminución de movilidad por cicatrices, o aparición de linfocele.

Abordaremos a continuación más extensamente el problema del *linfedema*, edema en brazo y/o espalda, que puede en algunos casos ser permanente y durar el resto de la vida tras el tratamiento. El linfedema es una condición que puede comenzar de manera insidiosa en periodos variados desde la realización de la linfadenectomía y progresar desde una condición casi indetectable a una que suponga una severa afectación del miembro superior.

Debe señalarse que no existe un consenso entre los profesionales respecto a la *definición del linfedema*.

Kosir (2001) lo define como un incremento superior al 10% del volumen del brazo, aunque la definición más común consiste en una diferencia de 2 cm entre ambos brazos, por lo que tal hinchazón puede ser severa en un brazo delgado y prácticamente indistinguible en otros.

En algunos casos la variación natural puede explicar diferencias de circunferencia en el brazo de hasta 2 cm más en la extremidad dominante y más utilizada. Por ello ambos brazos debieran ser medidos preoperatoriamente para poder realizar una evaluación fiable y precisa.

Aunque el diagnóstico de linfedema podría realizarse por los síntomas clínicos percibidos por la paciente, tales como la hinchazón, el dolor, la pérdida de fuerza o el entumecimiento (Warmuth 1998; Ververs 2001), el diagnóstico suele basarse en mediciones físicas.

Hay tres tipos de mediciones físicas del linfedema:

- la *medición de la circunferencia del brazo* en varios puntos, con marcas óseas como referencia. El método tradicional de medición es por medio de una cinta métrica, realizando mediciones de la circunferencia del brazo a 10 cm por arriba y 10 cm por abajo del olecranon o del epicóndilo lateral. Esas mediciones, aunque pudieran parecer sencillas y directas, pueden variar en relación a la medida en que la cinta métrica puede comprimir el tejido hinchado. Dado que además la forma del brazo puede diferir entre antes y después de la hinchazón, es recomendable realizar varias mediciones en la parte superior e inferior del brazo en lugar de basarse en una sola.
- las mediciones volumétricas, utilizan la inmersión del brazo en un líquido y miden el agua desplazada, y son más precisas y proporcionan un solo valor, pero la técnica es de difícil manejo y se usa con poca frecuencia.
- la tonometría de la piel y los tejidos suaves, que se realiza con un aparato que mide la presión en la piel, pero no es un procedimiento estandarizado.

Hay además otros métodos más sofisticados pero que son aún experimentales para la medición del linfedema como la absorciometría dicromática diferencial, la Tomografía Axial Computerizada, la Resonancia Magnética o las técnicas de scanner optoelectrónico.

Por otra parte, hay que señalar que tampoco se dispone de herramientas de mediciones estandarizadas y fiables para evaluar el impacto funcional del linfedema.

Petrek (2000) considera que el linfedema es un fenómeno frecuente, que estima se produciría entre el 15% y el 20% de las pacientes después del tratamiento, que es preocupante por tres razones:

- las molestias físicas y la discapacidad de la extremidad superior en brazo y mano asociadas con la hinchazón y los episodios recurrentes de celulitis;
- las posibles linfangitis que aparecen en algunos casos;
- la deformidad cosmética que produce no puede ser disimulada con ropa normal.

Petrek (2000) considera además que algunos profesionales centran su actitud terapéutica en la disminución de la posibilidad de recurrencia del cáncer y tienden a trivializar la importancia del linfedema por ser un fenómeno de naturaleza no letal, que no influye en la supervivencia de las mujeres.

Sin embargo, para las pacientes las molestias pasan a ser de relevancia porque en muchos casos son permanentes y son sufridas durante muchos años, dado que hoy en día la mayoría de las mujeres con cáncer de mama se curan y sobreviven muchos años.

Además la apariencia de un brazo hinchado puede ser más negativa para la mujer que vivir con una mastectomía, ya que ésta puede ser fácilmente escondida o disimulada, mientras que una mano o un brazo desfigurados por la hinchazón son fácilmente perceptibles por terceras personas.

Como ya se ha señalado anteriormente no se han realizado aún ensayos clínicos que analicen el impacto, medido esta vez como efectos secundarios, de la linfadenectomía rutinaria frente a la técnica del ganglio centinela y posterior linfadenectomía en caso de GC positivo.

Así pues, la información disponible acerca de los efectos secundarios de la linfadenectomía axilar proviene de estudios observacionales del tipo de las series clínicas de pacientes, la mayoría de ellas de tipo retrospectivo.

4.1.3.1. *Incidencia del linfedema tras la linfadenectomía axilar*

Petrek (2000) analiza la incidencia de linfedema encontrada en distintos estudios que varía ampliamente como resultado de variaciones de distintos factores entre los que estarían:

- la extensión del tratamiento axilar. No es lo mismo la extirpación de sólo la cadena axilar más superficial o la extirpación completa de tres niveles ganglionares. Asimismo la experiencia y pericia del/la cirujano/a pueden ser determinantes;

- el periodo transcurrido entre la linfadenectomía y la medición del brazo;
- el tipo y duración de seguimiento realizado en las pacientes;
- a definición de linfedema o criterios utilizados para su diagnóstico.

Petrek (2000) revisa los estudios publicados que analizan la aparición de linfedema tras la linfadenectomía axilar y señala que los estudios encontrados eran de tipo retrospectivo y que el denominador, el número de pacientes en riesgo de desarrollar linfedema era impreciso o desconocido. La incidencia de linfedema en varios estudios seleccionados variaría entre el 6% y el 30%, siendo menor la incidencia en el estudio de menor duración del seguimiento. El National Cancer Institute (2002) sitúa la frecuencia de aparición de linfedema en tratadas sólo con linfadenectomía sin radioterapia entre el 6 y el 39%. Ambos manifiestan que existe una relación directa entre la extensión de la disección axilar y el riesgo de desarrollar linfedema.

La más reciente revisión de Erikson (2001) que aborda en profundidad el tema del linfedema en pacientes con cáncer de mama, señalaba que no se había realizado ningún estudio prospectivo con un número alto de pacientes y a los que se hayan realizado técnicas estandarizadas para el diagnóstico, medición y tiempo de seguimiento.

En su revisión de los estudios publicados encuentran un rango de incidencia de linfedema que iría desde el 0% en pacientes en las que se utiliza la técnica del ganglio centinela hasta el 56% a los dos años del tratamiento en pacientes tratadas con linfadenectomía y radioterapia.

Erikson señala además que la prevalencia del linfedema aumenta con el tiempo y cita el estudio de Mortimer en mujeres tratadas solas con cirugía donde aumentaría del 20% a los dos años al 30% a los 15 años.

Burak (2002) realiza un estudio prospectivo, no aleatorizado, con 96 pacientes, seguidas como media durante 15 meses, a las que de entrada realizaban la técnica del ganglio centinela. Un grupo de ellas, aquellas en las que el ganglio centinela era negativo no eran sometidas a linfadenectomía. El otro grupo sí le realizaban linfadenectomía, y estaba compuesto por aquellas mujeres en las que el ganglio centinela es-

taba con cáncer, o bien estaban incluidas en el grupo de validación de la técnica del ganglio centinela en su centro. Todas las pacientes contestaron a un cuestionario y les realizaron mediciones estandarizadas de la circunferencia del hombro. Encuentran diferencias significativas en lo referente a percepción subjetiva de las molestias y del entumecimiento en la extremidad superior, con muchas menos quejas en el grupo de sólo ganglio centinela ($p < 0,001$). Las diferencias en las mediciones de la circunferencia en la mitad del bíceps y de la fosa antecubital eran significativas. 88% de las pacientes de ganglio centinela sólo, fueron operadas ambulatoriamente en comparación al 15% de las otras ($p < 0,001$). 71% de las primeras volvieron a su actividad normal en menos de 4 días por sólo 7% del otro grupo ($p < 0,001$).

Kosir (2001) encuentra que un 35% de pacientes tenían a los tres meses síntomas postope-

ratorios del tipo de entumecimiento, dolor o picores en toda la extremidad, sin cambios en el volumen del brazo.

Roumen (2001) sigue una mediana de 24 meses a 100 mujeres en las que habían realizado ganglio centinela sin disección axilar. Sólo en un caso hubo recurrencia axilar, en una paciente que falleció dos años después por enfermedad metastásica. El 94% respondieron a un cuestionario y 12 pacientes desarrollaron molestias moderadas dos de las cuales tuvieron que cambiar sus aficiones, actividades deportivas o de la vida diaria por esas molestias. Ninguna paciente desarrolló linfedema ni necesitó fisioterapia tras la operación.

Haid (2002) comparando series de pacientes, 140 abordadas con linfadenectomía axilar y 57 con ganglio centinela, encuentra también diferencias significativas a favor de estas últimas en lo referente a molestias generales, número de sínto-

Tabla 5a. **Porcentajes de afectación axilar en mujeres con cáncer de mama localizado**

Estudio	T1a		
	Nº pacientes	Nº con ganglios afectados	% con ganglios afectados
Tinnemans, 1989	13	1	7,7
Wilhem, 1991	14	0	0
Lin, 1993	33	2	6,0
Halverson, 1994	23	0	0
Silverstein, 1994	96	3	3
Giuliano, 1996	20	2	10,0
McGee, 1996	74	9	12,2
White, 1996	123	12	9,8
Pandelidis, 1997	54	2	3,7
Chontos, 1997	66	3	4,5
Barth, 1997	92	4	4
Mustafa, 1997	377	41	11
Port, 1998	60	6	10,0
Mann, 1999	95	8	8
Saiz, 1999	24	0	0
Shoup, 1999	23	10	4,3
Rivadeneira, 2000	199	33	16,0
Lagares-García, 2000	31	9	3,0
Mincey, 2001	39	0	0
Madan, 2001	19	0	0
Silverstein, 2001	110	5	4,5

* Basada en datos de Mincey (2001) y Gemignani (2001) ampliados

mas, dolor, limitación de movimientos en la extremidad superior operada, entumecimiento, parestias e hinchazón del brazo, además de la dishabilidad percibida para las actividades de la vida diaria. Asimismo era significativamente menor la duración de la estancia hospitalaria.

Temple (2002) encuentra también que la extirpación de sólo el ganglio centinela frente a la linfadenectomía estaba asociada a una menor morbilidad sensorial aunque en sus pacientes no encontraba diferencias en la circunferencia del brazo a los 12 meses.

Haid (2002) comparó 85 pacientes tratados con linfadenectomía frente a 66 con sólo ganglio centinela y encuentra también mejores resultados para el segundo grupo, tanto en síntomas subjetivos como en mediciones físicas de circunferencia del brazo, fuerza muscular o pérdida de sensibilidad.

Se debe tener en cuenta que se ha publicado algún caso en los casos de reacción anafiláctica

al usar tinción azul para la técnica del ganglio centinela, por lo que esa técnica debe hacerse con los medios para abordar una situación así, que si es tratada inmediata y convenientemente no tiene mayores consecuencias.

Como resumen, podemos decir que aunque no disponemos de estimaciones fiables provenientes de ensayos clínicos aleatorizados, la técnica del ganglio centinela es más favorable en lo referente a complicaciones y aspectos relacionados con la calidad de vida.

4.1.4 Afectación axilar en el cáncer de mama localizado

En la tabla 5 se recogen datos de distintos estudios que aportan información sobre los porcentajes de pacientes con cáncer de mama localizado que presentaban afectación axilar.

Tabla 5b. Porcentajes de afectación axilar en mujeres con cáncer de mama localizado

Estudio	T1b		
	Nº pacientes	Nº con ganglios afectados	% con ganglios afectados
Tinnemans, 1989	24	3	12,5
Wilhem, 1991	36	9	26,0
Lin, 1993	27	2	7,0
Halverson, 1994	115	17	14,7
Silverstein, 1994	156	27	17
Giuliano, 1996	68	9	13,0
McGee, 1996	285	66	23,2
White, 1996	808	157	19,4
Barth, 1997	245	42	17
Chontos, 1997	358	7	19,6
Mustafa, 1997	1.808	307	17
Pandelidis, 1997	188	22	11,7
Port, 1998	152	23	15,1
Mann, 1999	196	25	13
Saiz, 1999	93	12	12,9
Shoup, 1999	55	9	16,4
Lagares-García, 2000	146	19	13,0
Rivadeneira, 2000	720	132	18,4
Madan, 2001			10,7
Mincey, 2001	124	14	11,3
Silverstein, 2001	291	47	16,2

Tabla 5c. **Porcentajes de afectación axilar en mujeres con cáncer de mama localizado**

Estudio	T1c		
	Nº pacientes	Nº con ganglios afectados	% con ganglios afectados
Wilhem,1991	28	8	28,0
Lin,1993	18	6	33,3
Silverstein, 1994	357	21	32,0
Giuliano, 1996	171	51	30,0
McGee, 1996	1.146	377	32,9
Chontos, 1997	591	186	31,5
Shoup, 1999	126	40	31,7
Lagares-García, 2000	61	15	25,0
Madan, 2001			36,1
Silverstein, 2001	689	195	28,3

En el Instituto Oncológico de San Sebastián en los años 1991 a 2000 han tratado 2.718 mujeres con cáncer de mama, de los que 628 casos eran tumores T4 que en el momento del diagnóstico ya habían infiltrado a otros

tejidos. Los datos de afectación axilar en el resto de casos se presentan en la tabla 6, donde puede observarse como el porcentaje de afectación axilar está claramente relacionado de manera directa con el tamaño del tumor.

Tabla 6. **Afectación ganglionar en mujeres con cáncer tratadas en el Instituto Oncológico de San Sebastián en los años 1991 a 2000**

Estadio	Pacientes	Pacientes con ganglios afectados	% con ganglios afectados
T 1	1.133	350	30,9
T 2	805	475	59,0
T 3	152	119	78,3
Total	2.090	944	45,2

Fuente: Registro de Tumores del Instituto Oncológico de San Sebastián

Mincey (2001) no encuentra relación entre el estatus de positividad o no para receptores estrogénicos en los tumores y la afectación ganglionar ($p=0.3$), mientras que encontraba

que el riesgo de afectación ganglionar axilar era mayor en los tumores receptor de progesterona negativos ($p=0,29$) y significativamente mayor en los tumores negativos para ambos tipos de receptores ($p=0,04$).

Tabla 7. **Características del tumor en la serie de casos de Mincey**

Características del tumor		T1a	T1b
Estatus receptor hormonal	Estrogénico +	74,3 (%)	88,8 (%)
	Progestágeno +	94,3 (%)	86,2 (%)
	E+ PR+	74,3 (%)	80,2 (%)
	E- PR-	5,7 (%)	5,2 (%)
Grado	Bien diferenciado	17,1 (%)	17,9 (%)
	Moderadamente diferenciado	34,4 (%)	25,0 (%)
	Poco diferenciado	43,8 (%)	44,6 (%)
	No diferenciado	3,1 (%)	12,5 (%)
Afectación ganglionar axilar	Nº de ganglios examinados. mediana (rango)	12 (4-24)	13 (2-42)
Ganglios afectados		0 (%)	11,3 (%)

4.1.4.1 *Afectación ganglionar axilar en los tumores In Situ*

La práctica habitual en los tumores de mama in situ es no realizar linfadenectomía, porque se supone que no se han diseminado aún, pero distintos autores señalan que en algunos de esos tumores puede haberse realizado la afectación a ganglios regionales, por lo que habrían sido clasificados erróneamente como tumores in situ.

El estudio de Cox (2001) en 240 pacientes con CDIS a los que hacen técnica de ganglio centinela en 26 de ellas (13%) detectan metástasis en el ganglio centinela.

Silverstein (2001) encuentra en 391 pacientes con CDIS que 3 de ellas tenían metástasis (0,8%).

Cserni (2002) recomienda realizar la técnica del ganglio centinela en los CDIS de mayor tamaño, o con grado histológico alto o en los de tipo comedo, por ser tumores de mayor riesgo de diseminación. La técnica posibilita también el diagnóstico de micrometástasis.

4.1.4.2 *¿Cuándo el Ganglio Centinela está afectado, es ese ganglio el único afectado o hay más ganglios afectados?*

Grube (2000) afirma que datos de centros con gran volumen de casos mostraban que el ganglio centinela era el único ganglio afectado entre el 40% y el 60% de los casos, lo que en su opinión sugeriría que un alto porcentaje de cánceres localizados estarían adecuadamente estadiados y controlados a nivel local por la extirpación del ganglio centinela.

Rahusen (2001) en un estudio de casos y controles con 225 pacientes de estadios T1 o T2, encuentra que la incidencia de afectación en ganglios distintos del centinela, estaba relacionada con el número de ganglios centinelas afectados y con el tamaño de las metástasis del ganglio centinela. No obstante, en los pacientes con GC afectado no les fue posible identificar un subgrupo sin metástasis en los demás ganglios.

En cualquier caso que el porcentaje de posible afectación de otros ganglios axilares sea

del entorno del 50% nos lleva a pensar que en caso de ganglio centinela positivo la decisión de realizar una linfadenectomía axilar sería la que tomarían todos los profesionales, independientemente de que además realizaran otros enfoques terapéuticos a la vez, tales como la radioterapia axilar, la quimioterapia o la hormonoterapia.

El Consenso de Salamanca en su punto 20 indicaba que "ante micrometástasis en el ganglio centinela se debe practicar linfadenectomía axilar, salvo que se participe en un estudio clínico prospectivo", y en el punto 19 señalaba que "las micrometástasis en ganglio centinela obligan a quimioterapia adyuvante".

4.1.4.3 *La efectividad de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama localizado en pacientes con afectación ganglionar axilar*

Si la detección de afectación axilar fuera el elemento decisivo para realizar un tratamiento con quimioterapia un error en la detección de esa afectación ganglionar axilar conllevaría no dar ese tratamiento a la mujer y la pérdida del posible beneficio del mismo, tanto en lo referente a la supervivencia como en cuanto a la aparición de recidivas.

La evidencia de que se dispone sobre el efecto de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama localizado ha sido analizada por el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998; Lancet 352: 930-942), que realizó un metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta esa fecha.

Los resultados publicados sólo facilitan datos referentes a los 5 y los 10 años de seguimiento y son los recogidos en la tabla 8. Encontraban un beneficio en supervivencia en las mujeres tratadas con quimioterapia. Ese beneficio era mayor en las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama antes de los 50 años (11,5% de mujeres más vivían a los 10 años), que en las mujeres diagnosticadas a edades mayores de 50 años (3,2% más). La mayor parte de los beneficios se producían en los 5 primeros años tras el tratamiento, aunque también se producían mejora en la supervivencia entre los 5 y 10 años del tratamiento.

Tabla 8. **Supervivencia en mujeres con cáncer de mama y afectación ganglionar axilar, por grupos de edad**

	Mujer con edad menor de 50 años		Mujer con edad de 50 a 69 años	
	A los 5 años	A los 10 años	A los 5 años	A los 10 años
Tratadas con quimioterapia	68,4 %	53,3 %	71,1 %	49,1 %
No tratadas con quimioterapia	62,0 %	41,8 %	68,4 %	45,9 %
"Ganancia de supervivencia"	6,4 %	11,5 %	2,7 %	3,2 %

4.1.5 Los ganglios extra-axilares

Una de las diferencias más claras entre el abordaje directo de la linfadenectomía axilar y la utilización de la técnica del ganglio centinela se deriva del hecho constatado que la emigración de células tumorales no se produce ni siempre ni solamente a los ganglios de la axila, sino que puede producirse hacia otras cadenas ganglionares.

Mientras que la linfadenectomía axilar sólo posibilita evaluar la afectación ganglionar axilar, la técnica del ganglio centinela permite detectar aquellos casos en los que la derivación ganglionar, y con ello la vía más probable de una primera emigración tumoral, es extraaxilar.

La emigración hacia la cadena ganglionar de la mamaria interna es relativamente frecuente. Distintos estudios de evaluación de la técnica del ganglio centinela han encontrado valores de ganglio centinela en esa cadena que serían en torno o superiores al 10% de los casos, hasta cifras del 27% en algún estudio (Tanis 2002).

El análisis anatómico-patológico de esos ganglios en los casos en que da positivo conlleva el uso de quimioterapia sistémica, por suponer en sí mismo un dato que modifica el estadiaje del tumor y su tratamiento. En cuanto al manejo local no está claro si debe realizarse tratamiento quirúrgico, radioterapia o nada.

La detección de afectación ganglionar extra-axilar compensaría probablemente los falsos negativos axilares de la técnica del ganglio centinela.

4.1.6 Las micrometástasis en el ganglio centinela

Una de las posibles ventajas de la técnica del ganglio centinela es que al detectar uno o pocos ganglios posibilitan el análisis más concienzudo de esos ganglios, por medio de cortes seriados y tinción inmunohistoquímica.

No obstante, hoy en día no se sabe con certeza cuál es la significación clínica de esas micrometástasis, si conllevan un peor pronóstico o no, y si en caso de aparecer cuál es la conducta terapéutica recomendable.

4.2 ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA

4.2.1 La eficacia técnica y la precisión diagnóstica

En primer lugar queremos señalar lo ya comentado en un apartado anterior que la linfadenectomía sólo puede considerarse la técnica de referencia para la evaluación de la

Tabla 9. Estudios realizados con sólo radioisótopos

Investigador y año de publicación	Pacientes	Eficacia técnica	Detectan GC en	Verdaderos positivos	Falsos negativos	Falsos positivos	Verdaderos negativos	Sensibilidad	I.C. 95% Sensibilidad	Valor Predictivo negativo
Krag, 1993	22	81,8	18	7	0	0	11	100,0	59-100	100,0
Pijpers, 1997	37	81,1	30	11	0	0	29	100,0	72-100	100,0
Roumen, 1997	83	68,7	57	22	1	0	34	95,7	76-100	97,1
Borgstein, 1998	130	93,8	122	44	1	0	77	97,8	87-100	98,7
Crossin, 1998	50	84,0	42	7	1	0	34	87,5	47-99	97,1
Galimberti, 1998	241	98,8	238	109	6	0	123	94,8	89-98	95,3
Gulec, 1998	32	93,8	30	8	0	0	22	100,0	63-100	100,0
Krag, 1998	157	75,8	119	39	2	0	78	95,1	82-99	97,5
Krag 2, 1998	443	91,4	405	101	13	0	291	88,6	81-100	95,7
Offodile, 1998	41	97,6	40	18	0	0	32	100,0	81-100	100,0
Rubio, 1998	55	96,4	53	15	2	0	36	88,2	62-98	94,7
Zinder, 1998	80	87,5	70	13	1	0	56	92,9	64-100	98,2
Feldman, 1999	75	93,3	70	17	4	0	49	81,0	58-94	92,5
Moffat, 1999	70	88,6	62	18	2	0	42	90,0	67-98	95,5
Veronesi, 1999	376	98,7	371	168	12	0	191	93,3	88-96	94,1
Fraille, 2000	132	96	127	48	2	0	77	96	85-99	97,5
Boolbol, 2001	100	99	99	42	4	0	54	91,3	78-97	93,4
Haid, 2001	33	87,9	29	22	0	0	7	100,0	85-100	100,0
Rink, 2001	155	97,4	151	49	7	0	95	87,5	75-94	95,3
Fonti, 2002	41	92,7	38	6	0	0	32	100,0	54-100	100,0
Weerts, 2002	60	86,7	52	11	4	0	37	73,3	45-91	90,2

afectación ganglionar axilar. Además, la técnica del ganglio centinela favorece la evaluación microscópica detallada del ganglio o ganglios axilares y diagnosticar o descartar la existencia de micrometástasis. Asimismo, en algunos casos se han producido recaídas en el territorio ganglionar después de una linfadenectomía.

Así pues en un sentido estricto no es posible considerar que la linfadenectomía es la prueba de referencia o "gold standard" para evaluar la afectación ganglionar en los cánceres de mama. En realidad, no se conoce la sensibilidad de la propia linfadenectomía axilar en la estadificación. Se sabe que puede tener sus falsos negativos y que hay recaídas axilares incluso después de linfadenectomías axilares completas negativas (Recht 1995). Las causas no están bien establecidas, pero posiblemente son debidas a que no se extirparon todos los ganglios. No obstante, la linfadenectomía axilar sí puede aceptarse como una buena referencia del estado ganglionar axilar y comparar el resultados de la técnica del ganglio centinela frente a ella.

En la búsqueda bibliográfica hemos encontrado 143 estudios publicados que aportan datos de la eficacia y precisión diagnósticas de la técnica del ganglio centinela comparada con la linfadenectomía axilar. 45 estudios comparan la técnica realizada sólo con isótopos, 51 estudios la realizada con isótopos y a la vez, 27 estudios la técnica realizada sólo con

colorante azul y 20 estudios mezclan pacientes en los que utilizan distintas técnicas en el mismo estudio.

En la tabla 9 se presentan datos de los estudios realizados sólo con radioisótopos y de los que disponemos de los datos necesarios para realizar metaanálisis. En esos estudios el ganglio centinela se localiza bien por gammagrafía bien con detección con sonda intraoperatoria o por ambas técnicas a la vez. En la tabla siguiente puede verse que la sensibilidad de la prueba para detectar ganglios axilares afectados varía entre el valor más bajo del 73% hasta estudios con un 100%. El valor predictivo de un resultado negativo varía entre el 90,2% y el 100%.

Los intervalos de confianza de la sensibilidad de la prueba en cada estudio han sido calculados con el programa Meta Test. El metaanálisis de esos estudios nos da un valor de sensibilidad del 91%, calculado por el modelo de efectos aleatorios, con un Intervalo de Confianza al 95%, de 88% a 93%.

En la figura 3 se muestra gráficamente el resultado del metaanálisis de esos estudios.

Cuando la técnica del ganglio centinela se realiza sólo con tinción azul, la sensibilidad de la prueba para detectar ganglios axilares afectados varía entre el valor más bajo del 83,3% hasta estudios con un 100%. El valor predictivo de un resultado negativo varía entre el 90% y el 100%. (Ver tabla 10).

Figura 3. Metaanálisis de estudios realizados con sólo radioisótopos

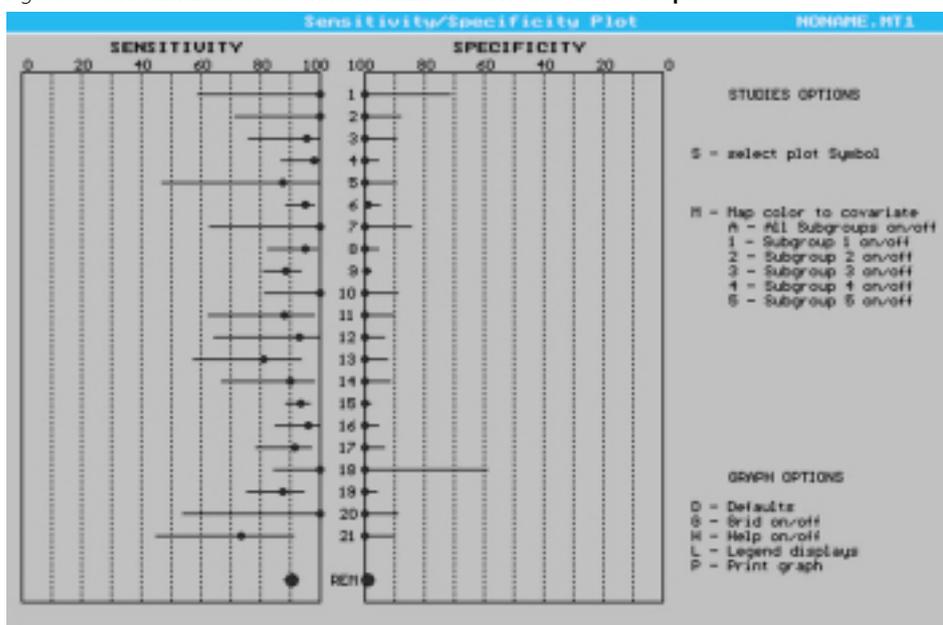
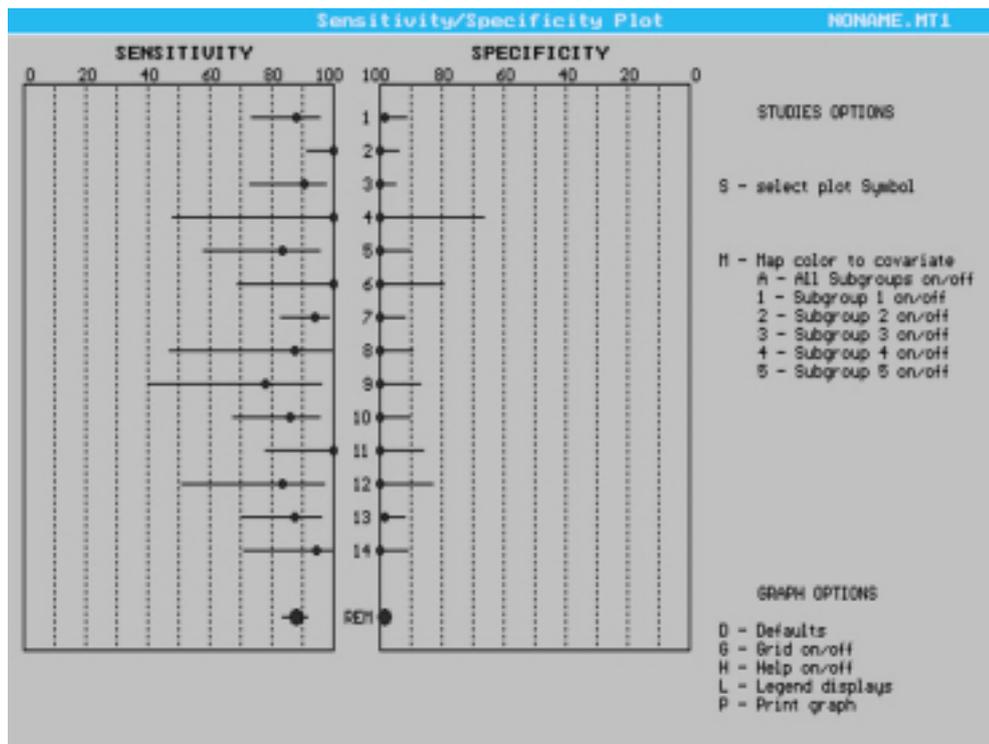


Tabla 10. Estudios realizados con sólo tinción azul

Investigador y año de publicación	Pacientes	Eficacia técnica	Detectan GC en	Verdaderos positivos	Falsos negativos	Falsos positivos	Verdaderos negativos	Sensibilidad	I.C. 95% Sensibilidad	Valor Predictivo negativo
Giuliano, 1994	174	65,5	114	37	5	0	72	88,1	74-95	93,5
Giulian, 1997	107	93,5	100	42	0	0	58	100	92-100	100,0
Guenter, 1997	145	71,0	103	28	3	0	72	90,3	73-97	96,0
Dale, 1998	20	70,0	14	5	0	0	9	100	48-100	100,0
Flett, 1998	68	82,4	56	15	3	0	38	83,3	58-96	92,7
Kapteijn, 1998	30	86,7	26	10	0	0	16	100	69-100	100,0
Koller, 1998	98	98,0	96	48	3	0	45	94,1	83-98	93,8
Miner, 1998	42	97,6	41	7	1	0	33	87,5	47-99	97,1
Ratanawichitrasin, 1998	40	87,5	35	7	2	0	26	77,8	40-96	92,9
Imoto, 1999	88	73,9	65	25	4	0	36	86,2	68-95	90,0
Kern, 1999	40	97,5	39	15	0	0	24	100	78-100	100,0
Morgan, 1999	44	72,7	32	10	2	0	20	83,3	51-97	90,9
Morrow, 1999	139	79,1	110	28	4	0	78	87,5	70-96	95,1
Gallegos, 2002	62	93,5	58	17	1	0	40	94,4	71-100	97,6

Figura 4. Metaanálisis de estudios realizados con sólo tinción azul



El metaanálisis de esos estudios nos da un valor de sensibilidad del 88%, calculado por el modelo de efectos aleatorios, con un intervalo de confianza al 95%, de 84% a 91%.

En la figura 4 se muestra gráficamente el resultado del metaanálisis de esos estudios.

Cuando la técnica del ganglio centinela se realiza usando radioisótopos y también tinción azul, la sensibilidad de la prueba para detectar ganglios

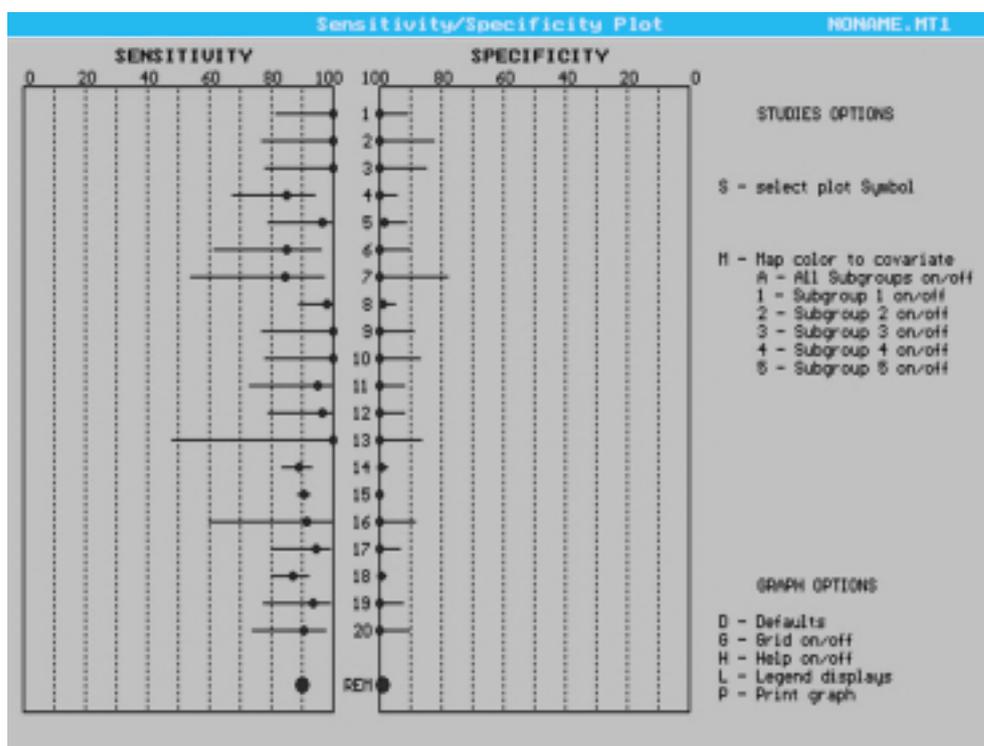
axilares afectados varía entre el valor más bajo del 84,6% hasta estudios con un 100%. El valor predictivo de un resultado negativo varía entre el 89,5% y el 100%. (Ver tabla 11).

El metaanálisis de esos estudios nos da un valor de sensibilidad del 90%, calculado por el modelo de efectos aleatorios, con un intervalo de confianza al 95%, de 88% a 92%. (Ver figura 5).

Tabla 11. Estudios realizados con radioisótopos y tinción azul

Investigador y año de publicación	Pacientes	Eficacia técnica	Detectan GC en	Verdaderos positivos	Falsos negativos	Falsos positivos	Verdaderos negativos	Sensibilidad	I.C. 95% Sensibilidad	Valor Predictivo negativo
Albertini, 1996	62	91,9	57	18	0	0	39	100	81-100	100
Borgstein, 1997	33	100,0	33	14	0	0	19	100	77-100	100
Barnwell, 1998	42	90,5	38	15	0	0	23	100	78-100	100
Canavese, 1998	100	96,0	96	28	5	0	63	84,8	67-94	92,6
Nwariaku, 1998	119	80,7	96	26	1	0	69	96,3	79-100	98,6
O'Hea, 1998	59	93,2	55	17	3	0	35	85	61-96	92,1
Schneebaum, 1998	30	93,3	28	11	2	0	15	84,6	54-97	88,2
Bass, 1999 (1)	186	93,0	173	53	1	0	119	98,1	89-100	99,2
Burak, 1999	50	90,0	45	14	0	0	31	100	77-100	100
Czemiecki, 1999	43	95,3	41	15	0	0	26	100	78-100	100
Jaderborg, 1999	79	81,0	64	19	1	0	44	95	73-100	97,8
Van der Ent, 1999	70	100,0	70	26	1	0	43	96,3	79-100	97,7
Guenther, 2000	32	94	30	5	0	0	25	100	48-100	100
Bergvist, 2001	498	90,4	450	164	20	0	266	89,1	84-93	93
Chao, 2001	2.525	92,6	2.337	713	73	0	1.551	90,7	88-93	95,5
Donahue, 2001	42	100,0	42	11	1	0	30	91,7	60-100	96,8
Smillie, 2001	106	84,0	89	34	2	0	53	94,4	80-99	96,4
Tafra, 2001	535	87,1	466	122	18	0	326	87,1	80-92	94,8
D'Eredita, 2002	80	98,7	79	29	2	0	48	93,5	77-99	96,0
Manecksa, 2002	73	96	70	29	3	0	38	90,6	74-98	92,7

Figura 5. Metaanálisis de estudios realizados con radioisótopos y tinción azul



En cualquier caso debe tenerse en cuenta que dado que esos estudios incluyen los casos de aprendizaje de la técnica y saberse que la fiabilidad de la técnica aumenta con la práctica, se puede considerar que en la práctica clínica posterior la sensibilidad de la técnica del ganglio centinela es superior a los valores encontrados en el metaanálisis de los estudios publicados, y es probable que esté en torno al 95%.

4.2.2 Algunas cuestiones técnicas acerca del ganglio centinela en el cáncer de mama localizado

Hay varias áreas de tipo técnico que no están del todo claras y tienen un interés evidente para los profesionales, y son las referidas a aspectos como: ¿cuál es la zona de inyección preferible?, ¿con cuántas horas debe o puede

realizarse la inyección del radiocoloide o la tinción antes de la cirugía? ¿cuál es el mejor coloide? ¿qué cantidad del mismo debe utilizarse? ¿deben filtrarse o no los coloides? ¿cuál es la mejor postura del paciente para la linfogammagrafía? o similares.

Para poder responder con seguridad a esas preguntas se necesitaría disponer de información proveniente de ensayos clínicos aleatorizados, pero no hemos encontrado ninguno publicado, disponiéndose únicamente de estudios observacionales, fundamentalmente de series clínicas.

Martín (Surgery 2001; 130: 432-438) compara la *inyección intradérmica* de isótopo frente a la *intratumoral*, usando datos retrospectivos, en 298 pacientes, 164 en el primer grupo y 134 en el segundo. En todos los pacientes inyectaron también tinción azul intraparénquima.

La inyección intradérmica era superior en la identificación de ganglio centinela (98% vs 89%). Las tasas de falsos negativos (4,8% vs 4,4%) y la concordancia tinción-isótopo (92% vs 93%) eran similares. La captación de isótopos en el ganglio centinela era superior en el grupo intradérmico.

Se ha señalado también que la inyección intratumoral puede conllevar un riesgo de diseminación de células tumorales.

Yeung (J Nucl Med 2001; 42: 420-423) compara dos protocolos, uno la *inyección de isótopos el día de la operación frente a la inyección el día anterior a la operación*, con 514 pacientes en el primer grupo y 152 en el segundo. A todos les realizaron linfoscintigrafía preoperatoria y biopsia de ganglio centinela utilizando tanto tinción azul como tecnecio 99.

Los pacientes no fueron aleatorizados a uno u otro grupo, aunque los autores señalan que los pacientes eran comparables en cuanto a edad, tamaño tumoral, localización tumoral, tipo histológico, afectación ganglionar y frecuencia de biopsia quirúrgica previa.

Ambos protocolos tienen similares resultados en cuanto a localización del ganglio centinela por linfoscintigrafía (69% vs 68%). Se identificaron ganglios centinela en la operación en similar porcentaje de pacientes (93% vs 97%). El número de ganglios identificados era de 2,5 vs 2,8 por axila, similar y la concordancia entre isótopo y tinción azul era similar. (97% vs 95%).

Consideran que los resultados son prácticamente idénticos entre ambos protocolos. Opi-

nan que el protocolo 2, inyectar la víspera de la operación, aumenta la eficiencia en la programación de la actividad tanto de los servicios de medicina nuclear como de los quirófanos, sin comprometer la efectividad de la técnica del ganglio centinela.

Pierini (Clin Nuclear Med 2001; 26: 823-825) analiza si la *posición vertical* es más sensible que la *posición supina* en la linfoscintigrafía, comparando ambas posiciones en 23 pacientes a los que realizan tomas secuenciales en el siguiente orden: supina, vertical y oblicua supina.

El número de ganglios detectados y calidad de las imágenes mejoró en 20 de los 23 pacientes en las tomas en posición vertical, de pie, frente a la supina. Sólo en los tres pacientes restantes consideran similares ambas técnicas.

Lloyd (Am Surgeon 2002; 68: 373-376) analiza el efecto del *filtrado del coloide* y del *volumen* del mismo, en 96 pacientes. El grupo I recibieron 8 cm³ eran de coloide filtrado, el II 8 cm³ de coloide sin filtrar y el grupo III 16 cm³ de coloide sin filtrar.

Identifican ganglio centinela en el 96,3%, 84,9% y el 96,3%, respectivamente, diferencias no significativas estadísticamente. Al añadir tinción azul esos porcentajes eran del 96,3%, 96,2% y 100% respectivamente. La tasa de falsos negativos fue del 0% en los tres grupos.

Las pacientes que recibieron un volumen más alto de coloide se quejaron más de molestias comparadas a los otros grupos. Concluyen que ni la filtración ni el volumen del coloide afectan la capacidad del cirujano de detectar en ganglio centinela ni en los falsos negativos, y dado el mayor dolor provocado por la dosis mayor. Consideran que además no compensa realizar filtrado del coloide por los costes extra y la exposición a radiación.

Algunos autores (Burak 1999) han señalado que en el caso de usar radiocoloides quizás no sea necesario ni razonable desde el punto de vista económico usar conjuntamente la linfogammagrafía y la detección intraoperatoria con sonda, sugiriendo que la linfogammagrafía aporta poco sobre la sonda y que podría ahorrarse sus costes. Otros autores señalan que uno de los valores fundamentales de la linfogammagrafía es para la detección de ganglios centinelas extraaxilares por lo que abogan por el uso de las dos técnicas en cada paciente.

Hay autores que abogan además por el uso combinado de radioisótopos y de tinción azul (Cserni 2002, D'Eredita 2002), aunque nosotros en los metaanálisis realizados para este trabajo no hemos encontrado ventaja en el uso combinado de ambas técnicas.

De cara a minimizar los falsos negativos de la técnica, esto es esos casos donde no se detecta la afectación ganglionar axilar cuando de verdad la hay, algunos profesionales están acompañando la técnica con la realización de una ecografía para detectar posibles tumores primarios multicéntricos, lo que en principio los haría causa de exclusión de la técnica del ganglio centinela, aunque algunos autores realizan en esos casos inyección del coloide en cada tumor. La otra causa de los falsos negativos de la técnica puede ser el bloqueo linfático que se produce en los casos en los que el ganglio centinela tenga una metástasis grande que hace que el coloide no penetre en él y vaya a otro ganglio, en ese caso a un falso ganglio centinela, que no estaría afectado. Cuando el bloqueo linfático por metástasis ganglionar conlleva un cambio en el tamaño o morfología del ganglio, es posible detectarlos y excluirlos de la biopsia del ganglio centinela, mediante ecografía con o sin punción aspiración del ganglio. La tercera causa serían las metástasis que van directamente al segundo o tercer nivel ganglionar.

Los datos provenientes de estudios de tipo observacional nos indican que la técnica más adecuada es la inyección intra o peritumoral tumoral de un nano o microcoloide y la realización de linfogammagrafía y localización intraoperatoria con sonda. La inyección únicamente subdérmica no sirve para detectar drenajes extraaxilares, pero es utilizada cada vez más por su sencillez. La elección del tipo de coloide está relacionada con el número de ganglios detectados. El microcoloide detecta menor número de ganglios lo que disminuye el volumen de trabajo para el anatomopatólogo, aunque puede conllevar mayor número de casos en los que no se detecta ganglio centinela.

4.3 UN SENCILLO ANÁLISIS DE DECISIONES

Con los datos de prevalencia de afectación axilar y de la sensibilidad de la técnica del ganglio centinela se puede calcular de mane-

ra sencilla la probabilidad de que el resultado de la técnica sea verdadero o falso.

Cuando el resultado sea un verdadero negativo, la opción del ganglio centinela habrá sido para la mujer mejor que la linfadenectomía por haber diagnosticado correctamente el estado axilar y haber supuesto un menor riesgo de efectos secundarios como los linfedemas.

En un caso de *ganglio positivo* casi todos los autores recomiendan realizar una linfadenectomía completa porque sabemos que en el torno al 50% de los casos puede haber afectación en otro(s) ganglio(s) además del centinela.

En el caso de los *falsos negativos*, esto es en aquellos casos en los que la técnica del ganglio centinela da negativo pero algún ganglio está realmente afectado, las posibles repercusiones no están claras.

Por un lado, ya hemos visto en otro apartado que no está claro que en sí misma la extirpación del o de los ganglios afectados tenga repercusiones en la supervivencia. El metaanálisis de Orr encontraba un 5% de beneficio de supervivencia, pero eran estudios en pacientes sin tratamiento adyuvante.

Hoy en día la práctica habitual es dar tratamiento al menos con tamoxifeno en los casos de que el tumor sea receptor estrogénico positivo, lo cual suele ser así cerca del 80% según algunos estudios. Además, hoy en día es práctica habitual realizar quimioterapia en los casos en los que el tumor es mayor de 1 cm.

En la tabla 12 se muestra en distintos grupos de mil mujeres con cáncer de mama y diferentes valores de prevalencia de afectación ganglionar axilar, en cuántas el diagnóstico sería acertado, tanto en verdaderos positivos como en falsos negativos, y en cuántas el resultado sería falso, para el caso de que la sensibilidad de la técnica del ganglio centinela tuviera una sensibilidad del 95%. En la tabla 13 se presentan esos mismos cálculos pero para una sensibilidad del 90%.

En la tabla 14 se presentan, para una sensibilidad de la técnica del ganglio centinela del 95%, y para valores medios de afectación axilar en cada estadio calculados con los datos de la tabla 5, cuales serían los resultados de la prueba en 1.000 mujeres de cada categoría tumoral, así como el valor predictivo negativo de la prueba.

Tabla 12. Resultados diagnósticos en 1000 mujeres con cáncer de mama si sensibilidad de la técnica del ganglio centinela fuera del 95 %

% afectación axilar	Verdadero positivo	Verdadero negativo	Falso negativo	Valor predictivo negativo	% afectación axilar	Verdadero positivo	Verdadero negativo	Falso negativo	Valor predictivo negativo
1	9,5	990	0,5	0,999	55	522,5	450	27,5	0,942
5	47,5	950	2,5	0,997	60	570	400	30	0,930
10	95	900	5	0,994	65	617,5	350	32,5	0,915
15	142,5	850	7,5	0,991	70	665	300	35	0,896
20	190	800	10	0,988	75	712,5	250	37,5	0,870
25	237,5	750	12,5	0,984	80	760	200	40	0,833
30	285	700	15	0,979	85	807,5	150	42,5	0,779
35	332,5	650	17,5	0,974	90	855	100	45	0,690
40	380	600	20	0,968	95	902,5	50	47,5	0,513
45	427,5	550	22,5	0,961	100	950	0	50	0,000
50	475	500	25	0,952					

*valor predictivo negativo= número de verdaderos negativos dividido por el total de resultados negativos.

Tabla 13. Resultados diagnósticos en 1000 mujeres con cáncer de mama si sensibilidad de la técnica del ganglio centinela fuera del 90 %

% afectación axilar	Verdadero positivo	Verdadero negativo	Falso negativo	Valor predictivo negativo	% afectación axilar	Verdadero positivo	Verdadero negativo	Falso negativo	Valor predictivo negativo
1	9	990	1	0,999	55	495	450	55	0,891
5	45	950	5	0,995	60	540	400	60	0,870
10	90	900	10	0,989	65	585	350	65	0,843
15	135	850	15	0,983	70	630	300	70	0,811
20	180	800	20	0,976	75	675	250	75	0,769
25	225	750	25	0,968	80	720	200	80	0,714
30	270	700	30	0,959	85	765	150	85	0,638
35	315	650	35	0,949	90	810	100	90	0,526
40	360	600	40	0,938	95	855	50	95	0,345
45	405	550	45	0,924	100	900	0	100	0,000
50	450	500	50	0,909					

*valor predictivo negativo= número de verdaderos negativos dividido por el total de resultados negativos.

En esa tabla puede verse como en la mayoría de las situaciones de un tumor con tamaño pequeño la posibilidad de diagnosticar como sin afectación ganglionar y equivocarse es muy baja, siendo los falsos negativos muy pocos.

Además es posible que en casi todos esos casos de falsos negativos, casi con seguridad en los que el tumor es mayor de 1 cm de diámetro, se decida utilizar bien quimioterapia sola o con tamoxifeno. Por ello, la posible repercusión en cuanto a supervivencia de esas mujeres o posible aparición de recidivas es probablemente mínima.

Velanovich (1998) basándose en un metaanálisis previo (EBCTCG 1992) estimaba que las pacientes con afectación axilar que no habían sido tratadas

con quimioterapia tenían una esperanza media de vida de 10,6 años, mientras que las tratadas con quimioterapia sería de 13,1 años, esto es una diferencia de 2,5 años por mujer.

Si la sensibilidad de la técnica del ganglio centinela fuera del 95% y la prevalencia de afectación axilar del 10%, como es aproximadamente el caso en los tumores T1a, por cada 1.000 mujeres en 5 de ellas tendríamos un resultado falso negativo, lo que implicaría una pérdida de 12,5 años en esas cinco mujeres.

La edad media de diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres de la Comunidad Autónoma del País Vasco estaba en el periodo 1996 a 1995 en los 60 años, y en aquellas con tumores estrógeno receptor positivo, del 80% al

Tabla 14. Resultados por cada mil mujeres por grupo si Sensibilidad Ganglio Centinela es igual a 95%

Tumor	% de afectación axilar	POR MIL MUJERES			Valor Predictivo negativo en %
		Verdadero +	Verdaderos -	Falsos -	
T1a, + de 0,1 hasta 0,5 cm	7,4	70,3	926	3,7	99,6
T1b, + de 0,5 hasta 1 cm	17,2	163,4	828	8,6	99,0
T1c, + de 1 hasta 2 cm	40	380	600	20	96,8
T2, + de 2 hasta 5 cm	50	475	500	25	95,2

90%, tomarían además tratamiento con tamoxifeno, porque además ya habrán pasado la menopausia hace años. En el metaanálisis del EBCTCG (1998) encuentran que el beneficio de la quimioterapia era similar en mujeres tratadas también con tamoxifeno.

Por su parte las mujeres con ganglio centinela negativo y que sean verdaderos resultados negativos, que serían hoy en día una proporción muy alta de los casos diagnosticados, tendrán menos efectos secundarios duraderos en el brazo durante el resto de su vida.

4.4 CONCLUSIÓN

A la vista de los distintos aspectos abordados a lo largo de este capítulo podemos concluir que:

- no disponemos aún de evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados, respecto al impacto en la supervivencia o la aparición de recidivas tanto de la linfadenectomía axilar como de la técnica del ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama localizado y sin afectación clínica axilar.

- comparada a la opción de la linfadenectomía axilar, que es hoy en día la práctica más habitual en nuestros servicios sanitarios, la técnica del ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama localizado es de un nivel aceptable de eficacia técnica y en la detección de metástasis ganglionares. Es una técnica que parece segura en cuanto a sus repercusiones en la supervivencia de las mujeres afectadas y respecto a la aparición de recidivas, dado que hoy en día la inmensa mayoría de las mujeres con un cáncer de mama localizado son tratadas con tratamiento sistémico, bien con quimioterapia o con tamoxifeno.

- comparada a la opción de la linfadenectomía axilar la realización de la técnica del ganglio centinela conlleva menores riesgos de efectos secundarios.

Por ello, y a la espera de los resultados de los ensayos clínicos en marcha, recomendamos realizar la técnica del ganglio centinela en las mujeres con cáncer de mama localizado y sin afectación clínica axilar.

5. LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON MELANOMA LOCALIZADO

En el periodo 1986-1995 se diagnosticaron en personas residentes en la C.A.P.V una media anual de 124 melanomas. El 58% de ellos se dieron mujeres y es un tipo de cáncer que se da en personas de todas las edades, siendo muy raro solamente en el grupo de edad de los menores de 15 años.

En la tabla siguiente puede verse la distribución de casos de melanoma de piel por edad y sexo, así como la supervivencia observada y relativa para las personas afectadas por esos tumores en la C.A.P.V. en ese periodo.

A la vista de la tabla se puede observar como existe una importante diferencia tanto en la supervivencia observada como en la supervivencia relativa, ajustada a la supervivencia por edad de la población de la Comunidad Autónoma del País Vasco, en relación al sexo del paciente.

En las figuras 6 y 7 se representan la supervivencia para cada sexo.

Tabla 15. **Melanoma cutáneo. CAPV. 1986-1995. Supervivencia observada y relativa (%) por edad.***

	EDAD													
	0-14		15-44		45-54		55-64		65-74		75-99		Todos	
	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	Rel
Hombres	(5)		(149)		(87)		(96)		(109)		(69)		(515)	
A 1 año	100	100,1	94,0	94,1	90,8	91,3	91,7	93,0	86,2	89,4	87,0	98,1	90,5	93,0
A 3 años	100	100,2	82,6	83,0	75,9	77,2	75,0	78,6	62,4	70,2	65,2	96,1	73,6	80,0
A 5 años	100	100,3	79,9	80,7	71,3	73,7	62,5	68,2	48,6	60,5	49,3	98,4	64,7	74,5
A 10 años	100	100,6	73,5	75,6	58,4	63,2	52,5	64,7	32,8	56,3	30,6	142,0	52,5	70,8
Mujeres	(7)		(219)		(119)		(134)		(113)		(135)		(727)	
A 1 año	100	100,0	96,8	96,9	100	100,2	97,8	98,3	93,8	95,4	83,7	92,4	94,6	96,7
A 3 años	100	100,1	94,1	94,3	93,3	94,0	91,0	92,8	82,3	87,1	63,0	86,4	85,8	91,7
A 5 años	100	100,1	92,2	92,6	88,2	89,5	88,1	91,2	75,2	83,7	54,1	95,1	81,2	90,8
A 10 años	100	100,3	89,2	90,1	85,5	88,2	82,4	89,6	62,1	81,9	41,2	138,0	74,4	93,1
Ambos sexos	(12)		(368)		(206)		(230)		(222)		(204)		(1242)	
A 1 año	100	100,1	95,7	95,8	96,1	96,5	95,2	96,1	90,1	92,5	84,8	94,3	92,9	95,2
A 3 años	100	100,1	89,4	89,7	85,9	87,0	84,3	87,0	72,5	79,1	63,7	89,5	80,8	86,9
A 5 años	100	100,2	87,2	87,8	81,1	82,9	77,4	81,9	62,2	73,0	52,5	96,1	74,3	84,1
A 10 años	100	100,4	82,8	84,3	73,8	77,8	70,0	80,3	47,7	71,3	37,2	137,5	65,3	84,3

() número de casos; "obs" y "rel": % de supervivencia observada y relativa, respectivamente.

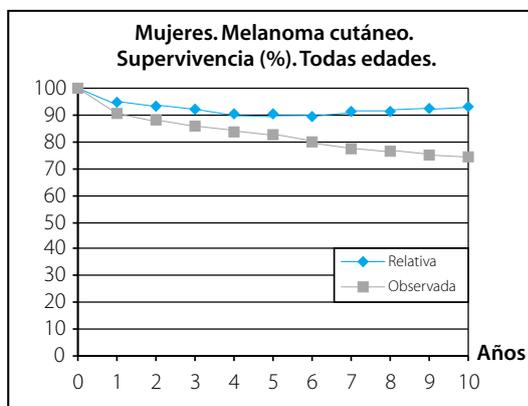


Figura 6

La supervivencia es mucho mayor en las mujeres, en la tabla se puede ver que a los 10 años del diagnóstico el 74% de las mujeres estarían vivas. Si se excluyeran otras causas de muerte el 93% estarían vivas a los 10 años; así pues, tras el tratamiento, tras 10 años de seguimiento el melanoma sólo sería la causa directa de la muerte en el 7% de las mujeres diagnosticadas con ese cáncer.

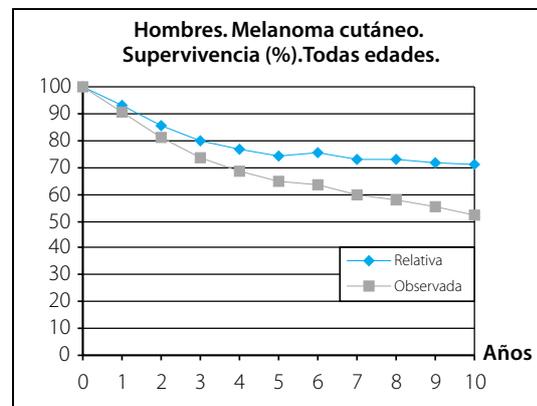


Figura 7

En cambio tanto la supervivencia observada como la supervivencia relativa serían sustancialmente inferiores en los hombres. A los 10 años sólo sobrevivían poco más de la mitad de los varones diagnosticados de melanoma, el 52,5%. Si se excluyeran otras causas de muerte sobrevivirían el 71%, y el melanoma sería la causa de la muerte del 29% de ellos a los 10 años.

En parte esas diferencias de supervivencia por sexo se deben en gran parte a que en las mujeres son más frecuentes los melanomas en extremidades, mientras que en los hombres son más frecuentes los melanomas de tronco, cabeza y cuello, que son de peor pronóstico.

La actitud terapéutica ante un melanoma ha variado en las últimas décadas y en la actualidad está sujeta a numerosas controversias.

La cirugía es la base del tratamiento y consiste básicamente en la extirpación del tumor con una excisión del tejido adyacente al mismo, excisión cuya amplitud ha ido disminuyendo a lo largo del tiempo desde que ensayos clínicos aleatorizados encontraran que excisiones más agresivas del tejido adyacente no se asociaban con mejoras en la supervivencia de los pacientes (Balch 2001; Balch 1993; Cohn-Cedermark 2000; Veronesi 1988).

Esa extirpación del tumor junto a un margen alrededor del mismo es la práctica universal. Pero a partir de ahí comienzan los diferentes enfoques.

En algunos países, como los Estados Unidos de América, la linfadenectomía electiva es la práctica más extendida mientras que en otros, como el Reino Unido, es una práctica menos usual y no está recomendada por sus sociedades científicas (Newton 2002). En nuestro entorno lo habitual es no realizar linfadenectomía (Paradelo 1999).

Junto a ello hay gran debate acerca de la efectividad de terapias adyuvantes sistémicas en el tratamiento del melanoma.

El posible papel de la técnica del ganglio centinela en pacientes con melanoma es también controvertido (Thomas 2000; Nieweg 2001).

La técnica del ganglio centinela sólo se plantea en los estadios donde no hay metástasis detectables clínicamente en los ganglios regionales, pues en los casos de afectación clínica manifiesta la conducta habitual es la linfadenectomía.

Hay dos razones que en principio avalan el uso de la técnica del ganglio centinela previamente a la linfadenectomía en pacientes con melanoma en los casos en los que se haya decidido realizar linfadenectomía.

En primer lugar, la técnica del ganglio centinela puede ser más precisa que la linfadenectomía basada en conocimiento anatómico para detectar la cadena ganglionar a la que drena

el tumor. La técnica del ganglio centinela detecta los casos en los que el drenaje sea aberrante y se produzca en cadenas ganglionares diferentes a las previsible por el conocimiento de los patrones de drenaje anatómicos. Así por ejemplo, Morris (2001) encuentra que se producía ese tipo de drenaje en el 64% de casos de melanoma en cabeza y cuello, en el 29% de los tumores en tronco y en el 6% de los tumores en extremidades. Quienes hubieran decidido realizar la linfadenectomía con intención profiláctica, por medio de la técnica del ganglio centinela conseguirían así una mayor fiabilidad a la hora de extirpar la cadena ganglionar a la que hay más probabilidad de haber sido afectada por la migración de células tumorales.

Otra ventaja de la técnica es la detección de los denominados ganglios en tránsito, ganglios que están en la vía de drenaje linfático pero fuera de la región ganglionar correspondiente. Uren (2000) encuentra ganglios en tránsito en el 7,2% de pacientes con melanoma y de ellos el 14% con metástasis.

Asimismo la técnica del ganglio centinela suele conllevar un análisis más detallado de los ganglios analizados y es más válido para detectar la presencia de micrometástasis que no se encontrarían en el tipo de examen histopatológico que se realiza normalmente para evaluar los ganglios extirpados en una linfadenectomía electiva.

En segundo lugar, en el caso de no afectación del ganglio centinela se puede evitar la linfadenectomía completa, en aquellos lugares donde esa sea la práctica habitual, y minimizar los efectos secundarios de esta última en aquellos casos en los que la conducta terapéutica decidida previamente haya sido realizar la linfadenectomía electiva ganglionar sólo cuando el o los ganglios centinelas estén afectados.

No obstante, los debates actuales referentes a la técnica del ganglio centinela en el melanoma están centrados fundamentalmente en demostrar si sirve para conseguir una mejora en resultados en salud, y en especial en la supervivencia de los pacientes, situación que se produciría:

- si la detección de pacientes con afectación ganglionar regional y la consecuente extirpación de los ganglios afectados por medio de una linfadenectomía, conllevara una mejor en su estado de salud o en su supervivencia;

- si la detección de la afectación ganglionar conllevara un cambio en la conducta terapéutica que se tendría en caso de no haber afectación ganglionar, por ejemplo por el uso de terapia sistémica adyuvante, y si hubiera pruebas de que ese cambio terapéutico conllevara una mejora en resultados en salud.

Hay además una situación en la que algunos argumentan que la técnica del ganglio centinela pudiera ser de utilidad para los pacientes aunque no se diera ninguna de las situaciones anteriores. Se refieren a que un paciente puede tener un beneficio simplemente por saber su pronóstico asociado a tener afectados o no los ganglios linfáticos. En el caso de que no estuvieran afectados esos ganglios le beneficiaría positivamente por confirmarle un mejor pronóstico y en el caso de afectación ganglionar el saber que su pronóstico es peor y así le puede servir para planificarse la vida (Rayatt 2000; Wookey 2000).

5.1 LA EFECTIVIDAD DE LA LINFADENECTOMÍA EN EL MELANOMA

Hay cuatro opciones diferentes en relación al uso de la linfadenectomía en un paciente con melanoma:

- la linfadenectomía electiva o profiláctica de los ganglios regionales que drenan el tumor primario;
- la linfadenectomía diferida en caso de recurrencia clínica en la cadena linfática regional;
- linfadenectomía solo en los casos en los que el ganglio centinela esté afectado;
- no linfadenectomía en ningún caso.

Lens (2002a) ha publicado los resultados de un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados que analizan el impacto de distintas opciones en pacientes con melanoma. La medida de efecto que utilizaron para evaluar la efectividad del tratamiento era la mortalidad total a los 5 años del tratamiento.

Encuentran cuatro ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta febrero de 2001. Nosotros no hemos encontrado ningún estudio publicado posteriormente. Uno de los estudios, el de la Clínica Mayo (Sim 1986), no fue incluido en el metaanálisis porque no proporcionaba datos suficientes para estimar la mortalidad, ni los autores del mismo facilitaron información extra a la publicada para poderla estimar.

Así pues los datos para el metaanálisis provenían de tres estudios: el WHO Melanoma Trial 1 (Veronesi 1977; Veronesi 1982), el Intergroup Melanoma Surgical Trial (Balch 1996; Balch 2000) y el estudio WHO Melanoma Trial 14 (Cascinelli 1998). (Ver tabla 16).

Tabla 16. Características de los ECC sobre la linfadenectomía en pacientes con melanoma*

Estudio	Nº pacientes	Localización del tumor primario	Media de seguimiento (años)
WHO Melanoma Trial 1 (Veronesi 1982)	553	Extremidades	8,2
Intergroup Melanoma Surgical Trial Balch 1996	740	Todas localizaciones	7,4
WHO Melanoma Trial 14 (Cascinelli 1998)	240	Tronco	11

* Modificado de Lens (2002).

En los tres estudios como conjunto el número de pacientes incluidos era de 1.533, de ellos, 768 asignados aleatoriamente a linfadenectomía electiva y 765 a linfadenectomía diferida o no linfadenectomía.

En la tabla siguiente se muestran los resultados en cuanto a mortalidad en los estudios incluidos en el metaanálisis de Lens.

Tabla 17. Tasas de mortalidad a los 5 años en los ECC incluidos en el metaanálisis de Lens

Estudio	Controles	Tratados	Reducción absoluta de riesgo (IC 95%)	NNT	Reducción riesgo relativo (IC 95%)	Odds ratio (IC 95%)
WHO Melanoma Trial 1 (Veronesi 1982)	0,31	0,32	-0,007 (-0,085 a 0,07)	-135	-0,023 (-0,30 a 0,20)	1,03 (0,72 a 1,48)
Intergroup Melanoma Surgical Trial (Balch 1996)	0,18	0,14	0,04 (-0,01 a 0,09)	25	0,22 (-0,85 a 0,44)	0,74 (0,50 a 1,10)
WHO Melanoma Trial 14 (Cascinelli 1998)	0,54	0,47	0,067 (-0,059 a 0,190)	15	0,12 (-0,12 a 0,31)	0,76 (0,46 a 1,27)
Los tres estudios juntos	0,286	0,257	0,029	35		0,86 (0,68 a 1,09)

NNT: Número de pacientes a tratar para ganar 1 persona más que sobreviva a los 5 años

Si la reducción absoluta del riesgo de haber fallecido a los 5 años del tratamiento fuera del 2,9 %, esto es, que la supervivencia en pacientes a los que se les hubiera realizado linfadenectomía fuera del 28,6% frente al 25,7 en los no tratados así, habría que tratar a 35 pacientes con linfadenectomía electiva para conseguir que un paciente más sobreviviera a los 5 años.

No obstante, la Razón de Odds (Odds Ratio) encontrada al hacer metaanálisis conjunto de los tres estudios era de 0,86, que favorecería la opción de tratamiento con linfadenectomía electiva, pero el intervalo de confianza al 95% era de 0,68 a 1,09, por lo que la diferencia encontrada no sería significativa estadísticamente.

Los autores del metaanálisis señalan que los tres estudios incluidos tenían sesgos metodológicos significativos, sesgos que describimos a continuación.

Uno de los problemas principales era que en todos los estudios no habían realizado linfoscintigrafía previa y que la linfadenectomía electiva se realizaba basándose en el conocimiento anatómico. Recientemente se ha demostrado que ese procedimiento de medicina nuclear es importante para localizar las cadenas ganglionares a riesgo de metástasis y para guiar al cirujano en la disección todas las áreas de tránsito con riesgo debido a patrones de drenaje anormales.

Sólo en el estudio Intergroup Melanoma Surgical Trial se practicó linfoscintigrafía en todos los pacientes previamente a la linfadenectomía, en el estudio WHO Melanoma Trial 1 a ninguno de ellos, y en el WHO Melanoma Trial 14 sólo en los casos en los que la técnica era disponible, pero no en todos los pacientes. Lens

opina que es posible que la utilización de la técnica del ganglio centinela mejorara la eficacia de la linfadenectomía.

El estudio WHO Melanoma Trial 1 sólo analizaba casos de melanoma en los dos tercios distales de las extremidades y el 82% de los pacientes tenían melanoma en las extremidades inferiores. El 81,5% de los pacientes eran mujeres, y aunque esa distribución reflejaba la población de pacientes para el estudio, es un grupo con riesgo relativamente bajo para desarrollar enfermedad metastásica y ello podría haber ocasionado un sesgo significativo¹.

El estudio Intergroup Melanoma Surgical Trial fue el único en el que usaron métodos de preoperatorización y estratificaron los pacientes en subgrupos de acuerdo con características pronósticas independientes. Los pacientes fueron apareados por las variables que pudieran influir el resultado. Realizaron además análisis por subgrupos y un subgrupo con melanoma no ulcerado, grosor de Breslow entre 1,0 y 2,0 mm y edad de 60 años o menos apareció como el grupo que pudiera beneficiarse de la linfadenectomía electiva. Dado que la edad no fue uno de los criterios de estratificación y dado que la edad está apareciendo como un factor pronóstico, Lens (2002) afirmaba que el posible artefacto matemático impuesto por la edad puede haber influido en el análisis de supervivencia de los subgrupos.

El único estudio con un seguimiento mayor, hasta los 10 años, el estudio Intergroup Melanoma

¹ Aunque Unger (2001) no encontraba diferencias en la supervivencia de los pacientes según su sexo, tras ajustar por otras variables, en casos de melanoma con metástasis tratados con quimio o inmuno-quimioterapia.

Surgical Trial (Balch 2000), tuvo resultados similares a los encontrados en el metaanálisis, con una tasa de supervivencia del 77% frente al 73% ($p=0,12$) en los pacientes a los que realizaron linfadenectomía electiva frente a los que no.

Los autores del metaanálisis concluyen que la mortalidad total en pacientes con melanoma no disminuía de manera estadísticamente significativa en los pacientes aleatorizados a linfadenectomía electiva comparados con los del grupo control.

Por otra parte, en su opinión, la evidencia disponible es insuficiente también para confirmar que la linfadenectomía no mejora la supervivencia en pacientes con melanoma.

Consideran que es necesario realizar nuevos ensayos aleatorizados de suficiente poder estadístico para resolver estas dudas.

Asimismo, en la misma línea, el British Melanoma Group y la Asociación Británica de Dermatólogos (Newton 2002), consideran que la linfadenectomía salvo en pacientes que formen parte de ensayos clínicos.

Hay en marcha en los EE.UU. dos grandes ensayos clínicos aleatorizados, cuyos resultados preliminares ya han sido presentados en distintos congresos médicos, el Multicenter Sentinel Lymphadenectomy Trial (Morton 1999) y el Sunbelt Melanoma Trial (McMasters 1999).

5.2 EVIDENCIA ACERCA DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL MELANOMA LOCALIZADO

No hemos encontrado ningún ensayo clínico aleatorizado que analice el resultado en salud, la supervivencia o los efectos secundarios, de la técnica del ganglio centinela y realizar linfadenectomía en los casos en los que el ganglio centinela esté afectado, en pacientes con melanoma comparándola con la no linfadenectomía electiva, ni frente a la no linfadenectomía en ningún caso.

En cualquier caso y a la vista de los resultados comentados en el apartado anterior sobre la linfadenectomía no parece lógico pensar que la utilización de la técnica del ganglio centinela, en sí misma o seguida de linfadenectomía en los casos en los que se detectaran ganglios afectados, vaya a tener un impacto relevante en la supervivencia de esos pacientes.

No obstante, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que al usarse la técnica del ganglio centinela se gane en precisión a la hora de detectar las cadenas ganglionares a las que tiene mayor probabilidad de emigrar el tumor primario. Si ello conllevaría una mejora en la supervivencia en los pacientes tratados con linfadenectomía, está aún por confirmarse en ensayos clínicos aleatorizados.

5.3 LA EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS SISTÉMICOS ADYUVANTES

La supervivencia en pacientes con melanoma está condicionada por la afectación metastásica visceral, por ejemplo en pulmón, y no por la afectación cutánea o de los ganglios regionales.

Se ha defendido la utilidad de la linfadenectomía o la técnica del ganglio centinela para seleccionar aquellos pacientes con peor pronóstico, pacientes que pudieran quizás beneficiarse del uso de tratamientos adyuvantes sistémicos.

Las terapias adyuvantes en el tratamiento del melanoma primario pueden ser de tipo loco-regional o sistémicas.

Las terapias adyuvantes loco-regionales son procedimientos quirúrgicos que se añaden a la excisión del tumor, aunque no se tenga evidencia de afectación loco-regional fuera del tumor. Serían de tres tipos: la re-excisión del área de biopsia para obtener márgenes más amplios, la linfadenectomía electiva y la perfusión local con drogas citostáticas.

Las terapias adyuvantes sistémicas se administran con el objetivo de eliminar micrometástasis en otras partes del organismo, tras la excisión quirúrgica en melanomas primarios con alto riesgo de diseminación sistémica pero en los que todavía no hay signos clínicos de presencia de enfermedad metastásica.

Hay que aclarar si la constatación de una afectación ganglionar regional conllevaría una opción terapéutica adyuvante diferente (a la excisión y extirpación ganglionar regional) a la que sea la opción sobre la que exista evidencia o pruebas acerca del tratamiento más efectivo.

Por ello, describiremos de manera sucinta la evidencia acerca de la efectividad de los tratamientos sistémicos adyuvantes en el melanoma.

Crosby (2000) siguiendo las estrategias de búsqueda sistematizada de la Colaboración Cochrane no encuentra ningún ensayo clínico

aleatorizado que analizara el papel de esas terapias en los *casos de melanoma metastásico* comparándolas frente al placebo o la terapia paliativa. Dado que los pacientes con metástasis a menudo reciben esas terapias adyuvantes por pragmatismo recomiendan que próximas revisiones sistemáticas comparen cualquier terapia sistémica, o combinación de ellas, frente a un agente único como la dacarbazina.

El hecho de que no existan estudios que comparen las terapias activas frente a placebo o terapia paliativa plantea una situación peculiar porque no sólo no sabemos si una terapia tiene un efecto positivo o negativo, sino que además esto dificulta la interpretación de las comparaciones entre terapias activas.

Si una terapia activa tuviera un efecto negativo, esto es, que por ejemplo los pacientes sometidos a ella tuvieran una supervivencia inferior a los pacientes tratados con placebo o terapia paliativa, y esa terapia se comparara con otra que verdaderamente tuviera un efecto positivo en la supervivencia, al comprar ambas estaríamos minusvalorando el efecto positivo de la segunda.

El tratamiento que más interés y debate suscita en el tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma es sin lugar a dudas el interferón alfa.

Lens (2002b) ha realizado una revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados que comparan el papel del *interferon alfa* en pacientes con melanoma, en estadios iniciales I ó II donde no hay constancia de afectación metastásica, ó estadio III con afectación ganglionar regional, analizando su impacto en la supervivencia total, supervivencia libre de enfermedad, recurrencias y toxicidad. Encuentran 9 estudios que cumplían los criterios de inclusión y que en conjunto suponían 3.178 pacientes.

En cuanto a la supervivencia total sólo uno de los estudios encontraba un beneficio estadísticamente significativo para el tratamiento con interferón alfa, pero un análisis realizado por los autores del metaanálisis no confirmaba ese resultado.

Dos estudios afirmaban que encontraban beneficio estadísticamente significativo, pero el reanálisis de los autores del metaanálisis sólo lo confirmaba en uno de ellos.

Además encontraban una amplia heterogeneidad clínica entre los estudios, lo que hacía inapropiado el realizar metaanálisis de los distintos estudios.

Concluyen que, los resultados de ensayos clínicos aleatorizados no confirman un beneficio claro en supervivencia absoluta en los pacientes de melanoma tratados con interferón alfa.

Consideran que es necesario un ensayo clínico aleatorizado de muestra grande para aclarar si la terapia con interferón alfa es eficaz y para identificar qué subgrupos pudieran beneficiarse de la misma.

Eggermont (2001) confirma que en el metaanálisis realizado por su grupo (Wheatley 2001) no encuentran mejoras en supervivencia global en los pacientes tratados con interferón alfa. Considera que a la vista de ello y de la relación dosis toxicidad en ese producto no hay un rol claro para ese producto en el tratamiento adyuvante del melanoma.

Kimyai-Asadi (2001) revisa también los ensayos clínicos aleatorizados que analizaban el impacto del interferón alfa y concluye lo mismo que los dos autores anteriores. Analizando los datos de los estudios publicados concluye también que los estudios tomados en conjunto no concluyen una mejora en la supervivencia en los tratados con interferón alfa.

Kimyai-Asadi (2001) tras señalar que ninguno de los ensayos clínicos aleatorizados incluía un grupo placebo discute en detalle las implicaciones de no incluir un grupo de comparación de tratados con placebo.

Aunque no hay pruebas o evidencia concluyente que confirme que el tratamiento con placebo mejore la supervivencia en pacientes con melanoma, considera que el efecto placebo es un fenómeno bien documentado y que se pueden esperar diferencias significativas en resultados entre quienes reciben placebo y entre quienes no reciben tratamiento. De hecho algunos autores han encontrado que en torno a un tercio de la efectividad de algunas terapias puede ser explicada por el efecto placebo (Tausk 1998). Roberts (1993) revisaron distintas intervenciones que eran ampliamente aceptadas en la medicina moderna pero que fueron posteriormente abandonadas tras que se realizaran ensayos comparando los tratamientos frente al placebo, aunque la mayoría de los pacientes habían demostrado respuestas muy positivas tras las intervenciones activas en estudios sin grupo placebo de control.

Kimyai-Asadi (2001) señala que existe además un precedente de los tratamientos con interferón fallando la prueba en estudios donde se le comparaba frente a un placebo. Por ejemplo, en el caso del carcinoma renal varios estudios que no incluían grupo placebo de comparación encontraron que el interferón y la interleukina 2 tenían efectos favorables en la supervivencia. Un estudio posterior no encontraba diferencias entre pacientes recibiendo inyecciones subcutáneas de interferón 3 veces por semana y aquellos recibiendo inyecciones con placebo sólo.

Los efectos de las intervenciones psicológicas en pacientes con melanoma han sido estudiados por Fawzy (1993) que aleatorizó 68 pacientes a recibir bien observación o una intervención de 6 semanas en un grupo psiquiátrico estructurado. El estudio que siguió a los pacientes durante 6 años encontró una reducción del 70% estadísticamente significativa en muertes en el grupo con la intervención psiquiátrica. Kimyai-Asadi (2001) considera que la magnitud de reducción de mortalidad en ese estudio es muy superior a la encontrada en los dos ensayos clínicos con interferón que encuentran algún beneficio, sugiriendo que se dediquen más recursos a la investigación del uso de la psicoterapia adyuvante en pacientes con melanoma. Considera también que ese estudio proporciona credibilidad a la idea que cualquier factor psicológico, incluyendo los efectos placebo de los ingresos hospitalarios para las inyecciones intravenosas de interferón tres veces a la semana, y que los efectos secundarios tanto físicos como neuropsicológicos del interferón pueden alterar la evolución en pacientes con melanoma.

Kimyai-Asadi (2001) considera también que aún en el caso en el que el interferón fuera un placebo efectivo debieran tenerse en cuenta también los efectos secundarios y la toxicidad del mismo y su elevado coste económico. Señala que en el estudio ECOG de Kirkwood (1996)

el 50% de los pacientes pidieron reducciones de la dosis de interferón en la fase de tratamiento intravenoso y el 48% en la fase de tratamiento subcutáneo; dos tercios de los pacientes tuvieron toxicidad clasificada como "severa" en algún momento de su año de terapia y que dos pacientes fallecieron por hepatotoxicidad. A la vista de la toxicidad del tratamiento con interferón considera que no está claro incluso que una mejora potencial en supervivencia, pero acompañada en esa alta toxicidad pudiera ser considerada una mejora en la calidad de vida de esos pacientes, incluso si se comprobara que una posible mejora en la supervivencia libre de enfermedad no se debiera al efecto placebo.

Vernon (2002) en un ensayo clínico aleatorizado compara una vacuna alogénica frente a la observación de pacientes con melanoma de 1 a 4 mm de grosor con ganglios clínicamente negativos (T3N0M0) y no encuentra diferencias en cuanto a supervivencia.

5.4 LA EFICACIA TÉCNICA Y LA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL MELANOMA

En la búsqueda bibliográfica hemos encontrado 209 estudios publicados, que 67 de ellos aportan datos de la eficacia y precisión diagnóstica de la técnica. Sólo 13 de ellos son estudios prospectivos que comparan con la linfadenectomía o con el seguimiento de los pacientes.

En la tabla siguiente se muestran los datos más relevantes de los estudios con radioisótopos en los que comparan con la linfadenectomía. En la misma tabla puede verse que la sensibilidad de la prueba para detectar ganglios linfáticos afectados varía entre el valor más bajo del 92% hasta estudios con un 100%. El valor predictivo de un resultado negativo varía entre el 97,5% y el 100%.

Tabla 18. Estudios con radioisótopos que comparan frente a linfadenectomía en melanoma

Investigador y Año Publicación	Pacientes	Eficacia técnica	Detectan GC en	Verdaderos positivos	Falsos negativos	Falsos positivos	Verdaderos negativos	% Sensibilidad	I.C. 95% Sensibilidad	Valor Predictivo
Reigtgen, 1994			42	8	0	0	3	100	63-100	100
Thompson, 1995	118	87,3	103	22	2	0	79	92	72-99	97,5
Blaheta, 1999	79	92,4	73	13	1	0	59	93	64-100	98,3
Sugranes, 2001	24	95,8	23	1	0	0	17	100	54-100	100

El metaanálisis de los datos de esos estudios realizado con el Programa Meta-Test 0.6 de la Colaboración Cochrane nos da un valor de sen-

sibilidad de la técnica del ganglio centinela del 93% (I.C. al 95%: 0,82% - 0,97 %), calculado con el modelo de efectos aleatorios. (Ver figura 8).

Figura 8. Metaanálisis de estudios con radioisótopos que comparan frente a la linfadenectomía

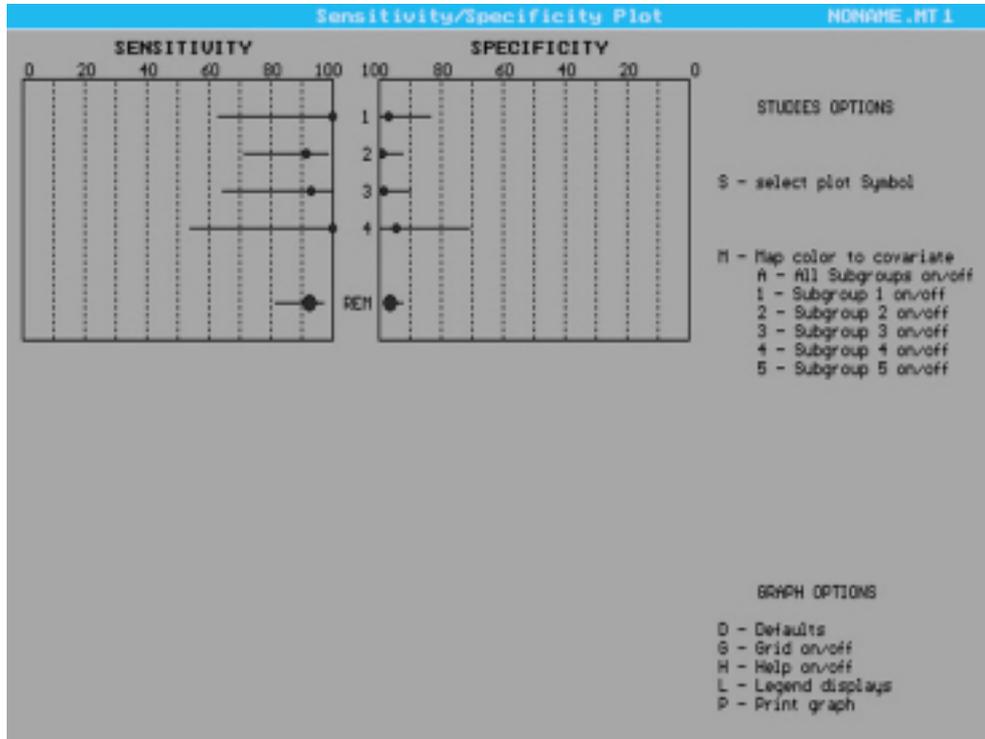


Tabla 19. Estudios ganglio centinela en melanoma comparado con seguimiento

Investigador y Año Publicación	Pacientes	Eficacia técnica	Detectan GC en	Verdaderos positivos	Falsos negativos	Falsos positivos	Verdaderos negativos	% Sensibilidad	I.C. 95% Sensibilidad	Valor predictivo
Pijpers, 1997	135	100	135	29	0	0	106	100	88-100	100,0
Gershenmald, 1998	344	93,6	322	52	10	0	181	84	72-92	94,8
Jansen, 2000	200	100	200	48	6	0	146	89	77-95	96,1
Muller, 2000	204	99,0	202	40	3	0	159	93	80-98	98,1
Pizzocaro, 2000	71	98,6	70	9	1	0	61	90	54-99	98,4
Muller, 2001	348	98,9	344	67	5	0	272	93	84-97	98,2
Piñero, 2001	60	95,0	57	6	0	0	51	100	54-100	100,0
Belhocine, 2002	65	98,5	64	11	1	0	52	92	60-100	98,1
Cansen,-2 2002	30	90,0	27	8	2	0	17	80	44-96	89,5

El metaanálisis de los datos de esos estudios de seguimiento, donde se consideraba un falso positivo del ganglio centinela cuando apareciera posteriormente afectación ganglionar en los casos negativos donde no habían realizado linfa-

denectomía, nos da un valor de sensibilidad de la técnica del ganglio centinela del 89% (I.C. al 95%: 84% - 92%), calculado con el modelo de efectos aleatorios. (Ver tabla 19 y figura 9).

6. EL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE VULVA

El cáncer de vulva es una patología relativamente poco frecuente, suponiendo menos del 5% de los cánceres ginecológicos.

El tipo anatomopatológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas, que viene a suponer en torno al 85 % de ellos, siendo los melanomas el segundo tipo más frecuente y el resto adenocarcinomas, tumores de células basales, sarcomas, verrucosos o enfermedad de Paget.

Existe una fase premaligna, la neoplasia intraepitelial, cuyo pico de incidencia se sitúa en la década de los 40 años y se ha encontrado una asociación consistente con el cáncer de cervix y el cáncer de vagina. Las pacientes con cáncer de vagina previo tienen un riesgo mayor de aparición de cáncer de vulva. Se ha

sugerido que probablemente la infección por el virus del papiloma puede actuar como un cocarcinógeno en el conjunto del tracto genital femenino.

El cáncer de vulva es una patología diagnosticada principalmente en mujeres de edades avanzadas. Como puede observarse en la tabla siguiente, que recoge la supervivencia en mujeres residentes en la C.A.P.V. afectadas por un cáncer de vulva diagnosticado en el periodo 1986–1995, cerca del 50% de los casos se diagnosticaron en mujeres entre 75 y 99 años. Se puede ver también que aunque aparecen casos desde edades más jóvenes el siguiente grupo de edad donde aparecen estos cánceres es el de 65 a 74 años. Así el 80% de los casos aparecen en mujeres mayores de 65 años.

Tabla 20. **Cáncer de vulva. Supervivencia observada y relativa (%) por edad. CAPV.1986-1995***

	0-14		15-44		45-54		55-64		65-74		75-99		Todos	
	obs (1)	rel	obs (5)	rel	obs (7)	rel	obs (32)	rel	obs (63)	rel	obs (121)	rel	obs (229)	rel
A 1 año	100	100	100	100,1	100	100,2	84,4	84,9	84,1	85,6	62,0	68,0	73,4	77,4
A 3 años	100	100,1	100	100,4	100	100,8	68,7	70,3	65,1	68,9	43,8	59,0	56,3	66,7
A 5 años	100	100,2	100	100,7	100	101,5	50,0	52,1	58,7	65,5	39,7	67,8	49,8	66,7
A 10 años	-	-	100	101,5	85,7	88,6	41,4	45,8	46,6	61,5	21,6	68,2	35,7	64,2

* () número de casos; "obs" y "rel": % de supervivencia observada y relativa, respectivamente

En la gráfica siguiente pueden verse las supervivencias observada y relativa para el conjunto de mujeres afectadas por el cáncer de vulva.

Como puede verse en esa gráfica en la línea de la supervivencia observada, a los 5 años del diagnóstico el 50% de las mujeres diagnosticadas con este tipo de cáncer habían fallecido.

No obstante en la línea que presenta la supervivencia relativa, que tiene en cuenta que las mujeres pueden morir de otra causa, se observa que la supervivencia relativa a los 5 años es

del 66%. Así pues sería atribuible al cáncer de vulva una mortalidad del 34% a los 5 años.

Según el National Cancer Institute de los Estados Unidos de América² el cáncer de la vulva es sumamente curable cuando se diagnostica en los estadios iniciales.

La supervivencia depende en gran medida del estado patológico en que se encuentran los ganglios inguinales. En los pacientes operables sin complicación ganglionar, la tasa de supervivencia general es de 90%. Sin embargo, cuando hay complicación ganglionar, el índice de supervivencia general a 5 años es de aproximadamente 50%-60%.

Los factores de riesgo responsables de metástasis ganglionar son estado ganglionar clínico, edad, grado de diferenciación, estadio tumoral, grosor tumoral, profundidad de la invasión estromática y la presencia de invasión del espacio linfático capilar. En general, aproximadamente el 30% de las pacientes operables presentan diseminación ganglionar.

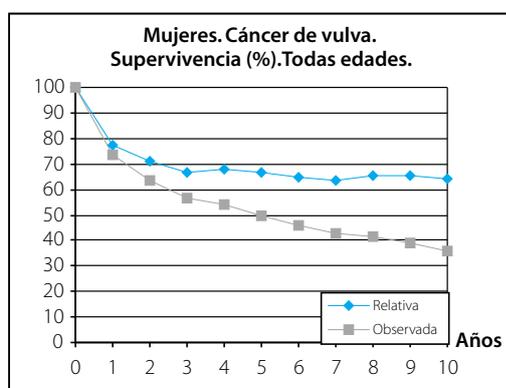


Figura 10

² http://www.cancer.gov/templates/page_print.aspx?viewid=64115987-4bf6-42de-aa29-52a91bde357e&version=1

Un análisis multifactorial sobre los factores de riesgo del cáncer de la vulva de células escamosas demostró que el estado ganglionar y el diámetro de la lesión primaria, al considerarse juntos, fueron las únicas variables asociadas con el pronóstico. Las pacientes con ganglios inguinales negativos y lesiones de no más de 2 cm de tamaño presentaron un índice de supervivencia a 5 años del 98%, mientras que aquéllas con lesiones de cualquier tamaño con 3 ó más ganglios unilaterales o 2 o más ganglios bilaterales presentaron un índice de supervivencia a 5 años del 29%. También se identificaron grupos intermedios con resultados intermedios de supervivencia.

Ante el diagnóstico de un carcinoma invasivo de células escamosas el tratamiento habitual consiste en la vulvectomía radical acompañada de la disección bilateral de los ganglios inguinales bilaterales.

La técnica quirúrgica incluía en sus inicios la disección rutinaria de los ganglios femorales y los ganglios pélvicos retroperitoneales. No obstante, en los últimos 20 años ha habido un movimiento encaminado a limitar la amplitud de la resección ganglionar, debida en gran parte a la frecuente aparición de efectos secundarios en las mujeres.

Las alternativas a la disección bilateral incluyen la resección ganglionar inguino-femoral ipsilateral y la resección de los ganglios inguinales superficiales con preservación de la fascia cribiforme. Para que esos enfoques alternativos sean válidos se debe asegurar que se opera la cadena ganglionar adecuada.

En los casos de afectación ganglionar, sea diagnosticada clínica o anatomo-patológicamente, las opciones son la linfadenectomía o la radioterapia externa. De momento no se plantea el uso de tratamientos sistémicos con quimioterapia, más que para pacientes que participen en ensayos clínicos aleatorizados.

La posible utilidad de la técnica del ganglio centinela se restringiría lógicamente a los ca-

sos diagnosticados en estadios 0, I y II, donde hay afectación localizada en la vulva sin constatación clínica de afectación ganglionar.

La búsqueda bibliográfica ha producido 29 referencias de publicaciones sobre el ganglio centinela en el cáncer de vulva.

6.1 EVIDENCIA ACERCA DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE VULVA LOCALIZADO

No hemos encontrado ensayos clínicos aleatorizados que comparen el impacto de la linfadenectomía frente a no linfadenectomía, en lo referente a supervivencia y calidad de vida en mujeres con cáncer de vulva, ni en pacientes en estadios iniciales ni en estadios más altos III y IV.

Tampoco hay publicados ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el impacto en supervivencia y calidad de vida de un camino terapéutico que empezara por el uso de la técnica del ganglio centinela y tratara con linfadenectomía sólo a aquellas mujeres con afectación en el ganglio centinela.

Distintas series clínicas han encontrado menores complicaciones en pacientes a las que sólo les han realizado la extirpación del ganglio centinela frente a aquellas en las que se hizo linfadenectomía radical.

6.2 LA EFICACIA TÉCNICA Y LA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE VULVA LOCALIZADO

Hemos encontrado sólo cinco estudios que comparen la técnica del ganglio centinela frente a la linfadenectomía radical. En la tabla siguiente se presentan las referencias y algunos datos de dichos estudios.

Tabla 21. Estudios que analizan la fiabilidad de la técnica del ganglio centinela frente a linfadenectomía en mujeres con cáncer de vulva

Investigador y Año Publicación	Pacientes	Eficacia técnica	Detectan GC en	Verdaderos positivos	Falsos negativos	Falsos positivos	Verdaderos negativos	% Sensibilidad	I.C.95% Sensibilidad	Valor predictivo
Decesare, 1997	10	100	10	3	0	0	7	100	29-100	100
Sideri, 2000	20	100	43	13	0	0	30	100	75-100	100
Levenback, 2001	52	88	46	10	2	0	34	83	51-97	94,4
Tavares, 2001	18	83	15	3	0	0	12	100	29-100	100
Sliuz, 2002	26	100	26	9	0	0	17	100	66-100	100

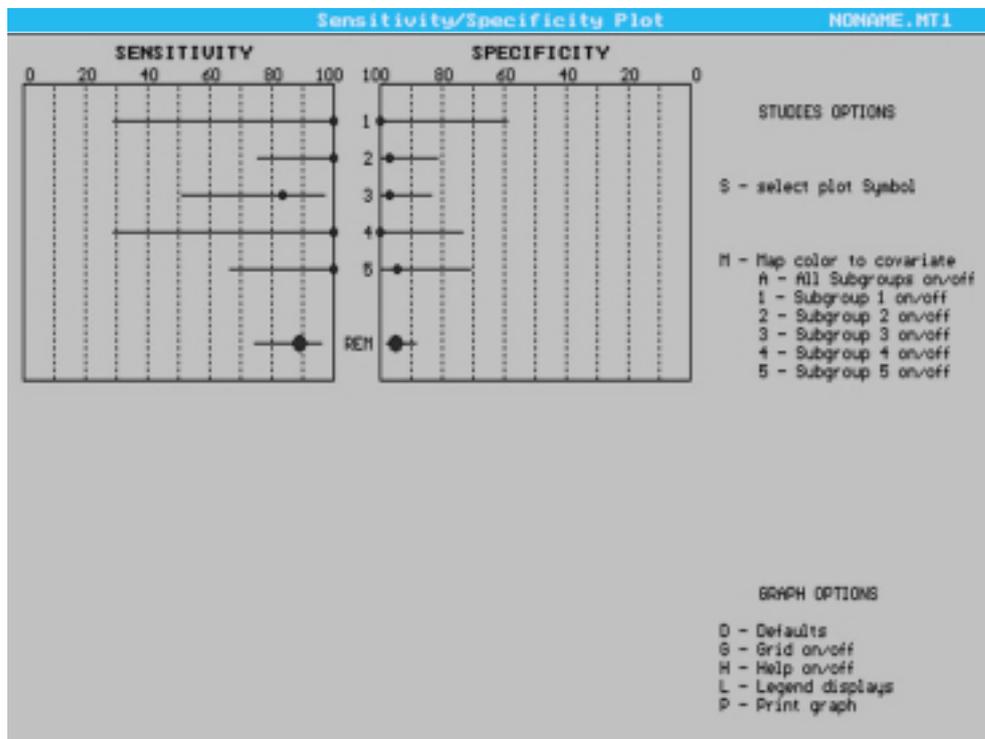
Según los datos recogidos en la tabla precedente la técnica del ganglio centinela detectaría al menos un ganglio centinela en 140 de los 152 pacientes, esto es el 92% de los casos y detectaría correctamente la afectación ganglionar en 38 de los 40 casos afectados, esto es una sensibilidad del 95%.

El metaanálisis de los datos de esos estudios nos da un valor de sensibilidad de la

técnica del ganglio centinela del 89% (I.C. al 95%: 74% - 96%), calculado con el modelo de efectos aleatorios. (Ver figura 11).

Si sólo se consideraran los cuatro estudios realizados con linfoscintigrafía la fiabilidad sería del 100% mientras que en el que usaron tinción azul, el de Levenback, sería de 83,3%.

Figura 11. Metaanálisis de estudios que comparan frente a linfadenectomía



Hay otros estudios publicados recientemente que abordan la aplicación de la técnica sin comparar con linfadenectomía, estudios dirigidos a comprobar la factibilidad de la técnica para ver en qué porcentaje de casos se detecta algún ganglio centinela (Bowles 1999, Rodier 1999, Terada 2000, Molpus 2001, Abramova 2002) y arrojan porcentajes de detección del ganglio centinela del 100%.

6.3 CONCLUSIÓN

A la vista de los distintos aspectos abordados a lo largo de este capítulo podemos concluir que:

- no disponemos aún de evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados respecto al impacto en la supervivencia o la aparición de recidivas, tanto de la linfadenectomía electiva como de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de vulva localizado sin afectación clínica ganglionar.
- aunque debe tenerse en cuenta que los estudios recogen muy pocos casos, la técnica parece bastante fiable en los casos de cáncer localizado de vulva, por lo que parece una técnica prometedora que puede evitar numerosas linfadenectomías radicales innecesarias.

7. EL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE PENE

El cáncer de pene es una patología poco frecuente. Como puede verse en la tabla siguiente en la C.A.P.V. se diagnostican en torno

a 10 casos al año, el 80% de ellos en varones mayores de 55 años.

Tabla 22. **Cáncer de pene. Supervivencia observada y relativa (%) por edad. CAPV.1986-1995.***

	EDAD													
	0-14		15-44		45-54		55-64		65-74		75-99		Todos	
	obs (0)	rel (5)	obs (5)	rel (19)	obs (19)	rel (37)	obs (37)	rel (29)	obs (29)	rel (31)	obs (31)	rel (121)	obs (121)	rel (121)
A 1 año		100	100,2	89,5	90,0	100	101,4	82,8	85,9	80,6	94,9	89,3	94,2	
A 3 años		80,0	80,5	73,7	75,1	91,9	96,5	65,5	74,2	51,6	86,0	71,9	84,4	
A 5 años		80,0	80,9	73,7	76,4	89,2	97,5	51,7	65,0	35,5	86,3	63,6	82,8	
A 10 años		80,0	82,5	73,7	80,4	85,6	106,2	44,6	78,0	13,5	89,5	54,9	91,6	

* () número de casos; "obs" y "rel": % de supervivencia observada y relativa, respectivamente

En la figura siguiente se presentan la supervivencia observada y relativa para el conjunto de casos de la tabla anterior.

Casi la totalidad de los cánceres de pene son carcinomas de células escamosas y cuando son diagnosticados en estadios tempranos (I y II) es una enfermedad con un alto porcentaje de curación³.

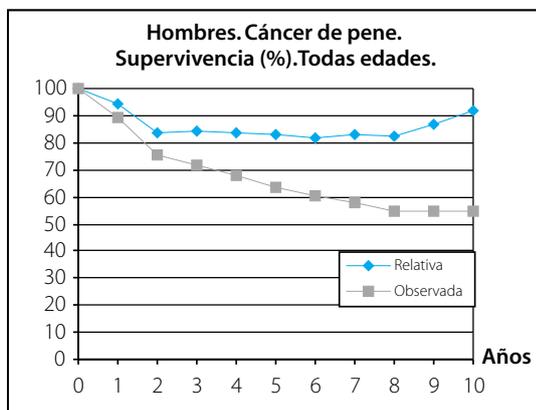


Figura 12

Debido a que es un cáncer de frecuencia muy baja se han realizado muy pocos ensayos clínicos específicos sobre este tipo de tumores.

La búsqueda bibliográfica ha producido 26 referencias de publicaciones sobre el ganglio centinela en el cáncer de pene.

La selección del tratamiento depende del tamaño del tumor, su localización, el grado de invasión y el estadio.

En los casos en los que no hay afectación clínica, algunos autores plantean la necesidad de realizar la linfadenectomía al menos en los casos de tumores poco diferenciados histológicamente, porque que en algunos tipos de tumores hay una alta incidencia de metástasis microscópicas ganglionares pese a que no hay afectación clínica.

Por otro lado, en los pacientes con cáncer de pene es muy frecuente la aparición de adenopatías pero en muchos casos se debe a una infección.

Abi-Aad (1992) encontraba que en torno al 50% de los pacientes con cáncer de pene con ganglios palpables no tenían afectación tumoral detectable histopatológicamente, y que el 20% de los pacientes sin clínica ganglionar tenían micrometástasis.

Por ello, el Comité de Expertos del National Cancer Institute de los Estados Unidos de América⁴ recomienda que se realice linfadenectomía inguinal bilateral en aquellos casos en los que persistan ganglios aumentados palpables tras tres semanas después de la extirpación del tumor primario, y de un tratamiento antibiótico durante varias semanas.

Benejam (2001) presenta los datos de afectación ganglionar de varios estudios publicados, señalando que encontraba metástasis ganglionares en sólo el 16,5 de los tumores T1 bien diferenciados frente al 55% de los T1 moderada o pobremente diferenciados. El estudio de Villavicencio (1999) describe el hallazgo de adenopatías positivas en el 0%, 38% y 80% de los tumores con grados I, II y III respectivamente.

³ http://www.cancer.gov/templates/page_print.aspx?viewid=a683f65e-43b1-4226-ac56-97e56512f666&version=1. Acceso 30 Nov 2002.

⁴ http://www.cancer.gov/templates/page_print.aspx?viewid=a683f65e-43b1-4226-ac56-97e56512f666&version=1. Acceso 30 Nov 2002

7.1 EVIDENCIA ACERCA DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE PENE LOCALIZADO

No hemos encontrado ensayos clínicos aleatorizados que comparen el impacto de la linfadenectomía frente a no linfadenectomía, en lo referente a supervivencia y calidad de vida en pacientes con cáncer de pene, ni en pacientes en estadios iniciales ni en estadios más altos III y IV.

Tampoco hay publicados ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el impacto en supervivencia y calidad de vida de un camino terapéutico que empezara por el uso de la técnica del ganglio centinela y tratara con linfadenectomía sólo a aquellos casos con afectación en el ganglio centinela.

Por su parte, la linfadenectomía puede ocasionar una morbilidad importante, por infección, necrosis de la piel, edema crónico, trombosis venosa profunda e incluso puede ocasionar la muerte, en una proporción muy baja de casos, pero no por ello despreciable (Bevan-Thomas 2002).

7.2 LA EFICACIA TÉCNICA Y LA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE PENE LOCALIZADO

Dado que la linfadenectomía inguinal no es hoy en día una práctica rutinaria nos encontramos que no hay una prueba de referencia, ningún "gold standard", frente al que evaluar la fiabilidad de la técnica del ganglio centinela.

Así la única manera de contrastar la fiabilidad de un diagnóstico negativo tras el examen del ganglio centinela viene dada por la ausencia de aparición de metástasis en un periodo largo de seguimiento posterior a la extirpación del tumor, pero incluso en esos casos es difícil saber si ese ganglio que apareciera afectado ya lo estaba o no en el momento de realización de la prueba del ganglio centinela.

En los párrafos siguientes se presentan los datos de los estudios publicados que comparan los resultados de la técnica del ganglio centinela frente al seguimiento de esos pacientes.

Pettaway (1995) en un estudio de 20 pacientes examinados por medio de la técnica del ganglio centinela, con disección ampliada encontraba que en 5 pacientes sin afectación en el ganglio centinela desarrollaron metástasis ganglionar inguinal a una mediana de 10 meses, lo que implicaría en su serie de casos una tasa de falsos negativos del 25%.

Horenblas (2000) en 55 pacientes, 44 estadios T2N0, 4 T2N1 y 9 T3N0, encuentra afectación en el ganglio centinela de 11 de ellos. Un paciente sin afectación en ganglio centinela desarrolló posteriormente metástasis posteriormente.

Akduman (2001) de cinco pacientes examinados, en dos casos encuentra ganglios centinela con un único punto de metástasis y el realizar análisis del resto de ganglios no encuentra otra metástasis. Tras una mediana de 18 meses de seguimiento no apareció ninguna metástasis posterior.

Valdes (2001) en un estudio con 74 pacientes en los que en 16 apareció afectación en el ganglio centinela, encuentra también que dos casos sin afectación en el ganglio centinela desarrollaron posteriormente metástasis en la misma zona ganglionar.

Tanis (2002) en 90 pacientes de los que en 18 había afectación del ganglio centinela, encuentra que 5 casos sin afectación en el ganglio centinela desarrollaron posteriormente metástasis en la misma zona ganglionar, lo que implicaría en su serie de casos una tasa de falsos negativos del 22%.

7.3 CONCLUSIÓN

A la vista de los distintos aspectos abordados a lo largo de este capítulo podemos concluir que:

- no disponemos aún de evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados respecto al impacto en la supervivencia o la aparición de recidivas tanto de la linfadenectomía electiva como de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de pene localizado.
- aunque debe tenerse en cuenta que los estudios recogen muy pocos casos, la técnica parece bastante fiable en los casos de cáncer localizado de pene, por lo que parece una técnica prometedora que puede evitar numerosas linfadenectomías radicales innecesarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abi-Aad AS, deKernion JB. Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy for cancer of the penis. *Urol Clin North Am* 1992 May;19(2):319-24.
2. Abramova L, Parekh J, Irvin WP Jr, Rice LW, Taylor PT Jr, Anderson WA, Slingluff CL Jr. Sentinel node biopsy in vulvar and vaginal melanoma: presentation of six cases and a literature review. *Ann Surg Oncol* 2002 Nov;9(9):840-6.
3. Acland KM, Healy C, Calonje E, O'Doherty M, Nunan T, Page C, Higgins E, Russell-Jones R. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19: 2674-8.
4. Akduman B, Fleshner NE, Ehrlich L, Klotz L. Early experience in intermediate-risk penile cancer with sentinel node identification using the gamma probe. *Urology* 2001 Jul;58(1):65-8.
5. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996 Dec 11;276(22):1818-22.
6. Barnwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D, Gibbs JF, Lamonica D, Carson W, Zhang P, Winston J, Edge SB. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:126-30.
7. Bartolomei M, Testori A, Chinol M, Gennari R, De Cicco C, Leonardi L, Zoboli S, Paganelli G. Sentinel node localization in cutaneous melanoma: lymphoscintigraphy with colloids and antibody fragments versus blue dye mapping. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1489-94.
8. Bass SS, Lyman GH, McCann CR, Ku NN, Berman C, Durand K, Bolano M, Cox S, Salud C, Reintgen DS, Cox CE. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy Breast J 1999 Sep;5(5):288-295.
9. Belhocine T, Pierard GE, Gielen JL, Daenen F, De Barys C, Arrese JE, Lahaye T, Rigo P. Gamma-probe-directed lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in primary cutaneous melanoma. *Dermatology* 2002; 204: 355-61.
10. Belli F, Lenisa L, Clemente C, Tragni G, Mascheroni L, Gallino G, Cascinelli N. Sentinel node biopsy and selective dissection for melanoma nodal metastases. *Tumori* 1998;84:24-8.
11. Benejam Gual JM, Garcia-Miralles Gravalos R, Hidalgo Pardo F, Munoz Velez D, Hellin Hellin D, Lago Rodriguez J. Utilidad de la técnica del ganglio centinela dinámico en pacientes con carcinoma de pene. *Actas Urol Esp* 2001 Jun;25(6):409-14.
12. Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, Celebioglu F, Damm S, Thorn M. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg* 2001; 88:1644-8.
13. Bevan-Thomas R, Slaton JW, Pettaway CA. Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous cell carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 2002, 167: 1638-1642.
14. Blaheta HJ, Schitteck B, Breuninger H, Sotlar K, Ellwanger U, Thelen MH, Maczey E, Rassner G, Bueltmann B, Garbe C. Detection of melanoma micrometastasis in sentinel nodes by reverse transcription-polymerase chain reaction correlates with tumor thickness and is predictive of micrometastatic disease in the lymph node basin. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:822-8.
15. Bongers V, Borel Rinkes IH, Barneveld PC, Canninga-van Dijk MR, van Rijk PP, van Vloten WA. Towards quality assurance of the sentinel node procedure in malignant melanoma patients: a single institution evaluation and a European survey. *Eur J Nucl Med* 1999;26:84-90.
16. Boolbol SK, Fey JV, Borgen PI, Heerdt AS, Montgomery LL, Paglia M, Petrek JA, Cody HS 3rd, Van Zee KJ. Intradermal isotope injection: a highly accurate method of lymphatic mapping in breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:20-4.
17. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph-node in breast cancer. *Lancet* 1997 Jun 7; 349(9066):1668-9.
18. Borgstein PJ, Meijer S, van Diest PJ. Are locoregional cutaneous metastases in melanoma predictable? *Ann Surg Oncol* 1999;6:315-21.

19. 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.
20. Bostick P, Essner R, Sarantou T, Kelley M, Glass E, Foshag L, Stern S, Morton D. Intraoperative lymphatic mapping for early-stage melanoma of the head and neck. *Am J Surg* 1997;174:536-9.
21. Bostick PJ, Giuliano AE. Vital dyes in sentinel node localization. *Semin Nucl Med* 2000;30:18-24.
22. Bostick PJ, Morton DL, Turner RR, Huynh KT, Wang HJ, Elashoff R, Essner R, Hoon DS. Prognostic significance of occult metastases detected by sentinel lymphadenectomy and reverse transcriptase-polymerase chain reaction in early-stage melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17: 3238-44.
23. Bowles J, Terada KY, Coel MN, Wong JH. Preoperative lymphoscintigraphy in the evaluation of squamous cell cancer of the vulva. *Clin Nuc Med* 1999; 24: 235-238.
24. Burak WE Jr, Walker MJ, Yee LD, Kim JA, Saha S, Hinkle G, Olsen JO, Pozderac R, Farrar WB. Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 1999; 177: 445-9.
25. Burak WE, Hollenbeck ST, Zervos EE, Hock KL, Kemp LC, Young DC. Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg* 2002 Jan;183(1):23-7.
26. Burak WE, Hollenbeck ST, Zervos EE, Hock KL, Kemp LC, Young DC. Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg* 2002; 183: 23-7.
27. Cafiero F, Peressini A, Gipponi M, Rainero ML, Villa G, Sertoli MR, Bertoglio S, Moresco L. Sentinel node biopsy in patients with cutaneous melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998;15:284-6.
28. Cafiero F, Peressini A, Percivale PL, Rainero ML, Faggioni M, Gipponi M, Queirolo P, Nicolo G, Bertoglio S. Selective lymph node dissection in patients with intermediate thickness melanoma: our experience. *Anticancer Res* 2000; 20(1B):497-500.
29. Caggiati A, Migliano E, Potenza C, Gabrielli F, Tartaglione G, Pacchiarotti A, Ruatti P, Puddu P. Sentinel node biopsy for malignant melanoma. Technical details and clinical results on 390 patients]. *Minerva Chir* 2002;57:481-7.
30. Caggiati A, Potenza C, Gabrielli F, Passarelli F, Tartaglione G. Sentinel node biopsy for malignant melanoma: analysis of a four-year experience. *Tumori* 2000; 86:332-5.
31. Canavese G, Gipponi M, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C, Rosato F, Tomei D, Nicolo G, Carli F, Villa G, Agnese G, Bianchi P, Buffoni F, Mariani G, Badellino F. Pattern of lymphatic drainage to the sentinel lymph node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2000; 74 69-74.
32. Casara D, Rubello D, Rossi CR, Scagnet B, Mocellin S, Pilati P, Foletto M, Montesco MC, Tregnaghi A, Rubaltelli L, Lise M. Sentinel node biopsy in cutaneous melanoma patients: technical and clinical aspects. *Tumori* 2000;86:339-40.
33. Cascinelli N, Clemente C, Bifulco C, Tragni G, Morabito A, Santinami M, Belli F. Do patients with tumor-positive sentinel nodes constitute a homogeneous group? *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):355-375.
34. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *WHO Melanoma Programme. Lancet* 1998; 351: 793-6.
35. Chao C, Wong SL, Woo C, Edwards MJ, Tuttle T, Noyes RD, Carlson DJ, Turk P, Simpson D, McMasters KM. Reliable lymphatic drainage to axillary sentinel lymph nodes regardless of tumor location within the breast. *Am J Surg* 2001 Oct;182(4):307-11.
36. Chetty U, Jack W, Prescott RJ, Tyler C, Rodger A. Management of the axilla in operable breast cancer treated by breast conservation: a randomized clinical trial. *Edinburgh Breast Unit. Br J Surg* 2000 Feb;87(2):163-9.
37. Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, Coit DG. Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma:

- review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence. *Ann Surg* 2001;233:250-8.
38. Clary BM, Mann B, Brady MS, Lewis JJ, Coit DG. Early recurrence after lymphatic mapping and sentinel node biopsy in patients with primary extremity melanoma: a comparison with elective lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2001;8:328-37.
 39. Crossin JA, Johnson AC, Stewart PB, Turner WW Jr. Gamma-probe-guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Am Surg* 1998 Jul;64(7):666-8.
 40. Cserni G, Rajtar M, Boross G, Sinko M, Svebis M, Baltas B, Ambrozay E, Szucs M. [Sentinel node biopsy for breast cancer patients at the Bacs-Kiskun County Teaching Hospital] *Orv Hetil* 2002 Mar 3;143(9):437-46.
 41. Cserni G, Rajtar M, Boross G, Sinko M, Svebis M, Baltas B. Comparison of vital dye-guided lymphatic mapping and dye plus gamma probe-guided sentinel node biopsy in breast cancer. *World J Surg* 2002 May;26(5):592-7.
 42. Cserni G. Sentinel lymph node biopsy as a tool for the staging of ductal carcinoma in situ in patients with breast carcinoma. *Surg Today* 2002;32(2):99-103.
 43. Decesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, Reintgen D, Arango H, Hoffman MS, Puleo C, Cavanagh D. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1997 Sep;66(3):425-8.
 44. D'Eredita G, Mele M, Serio G, Giardina C, Natale T, Martellotta M, Ferrarese F. Initial experience with sentinel lymph node mapping and biopsy in breast cancer. Preliminary results on 80 consecutive patients. *J Exp Clin Cancer Res* 2001; 20: 469-72.
 45. D'Eredita G, Serio G, Mele M, Giardina C, Martellotta M, Ferrarese F. Effect of the use of vital dye, lymphoscintigraphy, or a combination for axillary lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *World J Surg* 2002; 26: 588-90.
 46. Derossis AM, Fey J, Yeung H, Yeh SD, Heerdt AS, Petrek J, VanZee KJ, Montgomery LL, Borgen PI, Cody HS 3rd. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001 Nov;193(5):473-8.
 47. Donahue EJ. Sentinel node imaging and biopsy in breast cancer patients. *Am J Surg* 2001; 182: 426-8.
 48. Essner R, Bostick PJ, Glass EC, Foshag LJ, Haigh PI, Wang HJ, Morton DL. Standardized probe-directed sentinel node dissection in melanoma. *Surgery* 2000;127:26-31.
 49. Essner R, Chung MH, Bleicher R, Hsueh E, Wanek L, Morton DL. Prognostic implications of thick (≥ 4 -mm) melanoma in the era of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:754-61.
 50. Essner R, Cochran AJ. Sentinel node biopsy: not only a staging tool? *Recent Results Cancer Res* 2002;160:133-48.
 51. 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: 248-54.
 52. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
 53. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002 Aug 22;347(8):567-75.
 54. Flett MM, Going JJ, Stanton PD, Cooke TG. Sentinel node localization in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 991-3.
 55. Fliquete Peris MV, Gimenez Climent J, Vazquez Forner C, Fuster Diana C, Martinez Carsi C, Campos Manez J, Vazquez Albaladejo C. [Lympho-gammagraphy and study of sentinel node in cutaneous melanoma]. *Rev Esp Med Nucl* 2000; 19:331-6.
 56. Fonti R, Limite G, Sodano A, Riccardi A, Forestieri P, De Cristofaro G, Pettinato G,

- Salvatore M. [Sentinel lymph node identification in breast cancer patients.] *Radiol Med (Torino)* 2002; 103: 370-7.
57. Fraile M, Rull M, Julian FJ, Fuste F, Barnadas A, Llatjos M, Castella E, Gonzalez JR, Vallejos V, Alastrue A, Broggi MA. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. *Ann Oncol* 2000; 11: 701-5.
 58. Fraile M, Solá M, Vidal S, Solsona J, Martín J (por el grupo de trabajo creado para el Ensayo clínico multicéntrico AATM 048/13/2000)d. Revisión sistemática de la literatura científica sobre la técnica de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Senolog Patol Mamaria* 2003, 16: 16 – 30.
 59. Galimberti V, Zurrída S, Intra M, Monti S, Arnone P, Pruneri G, De Cicco C. Sentinel Node Biopsy Interpretation: The Milan Experience. *Breast J* 2000; 6: 306-309.
 60. Gallegos Hernandez JF. [Staging surgery with minimal axillary invasion in breast cancer. Value of the sentinel lymph node]. *Ginecol Obstet Mex* 2002; 70: 7-10.
 61. Gallegos-Hernandez JF, Gutierrez F, Barroso S, Labastida S, Resendiz J. [Identification of sentinel lymph node with patent blue V in patients with cutaneous melanoma] *Gac Med Mex* 1998;134:419-22.
 62. Gemignani ML, Borgen PI. Is there a role for selective axillary dissection in breast cancer? *World J Surg* 2001 Jun;25(6):809-18.
 63. Gennari R, Bartolomei M, Testori A, Zurrída S, Stoldt HS, Audisio RA, Geraghty JG, Paganelli G, Veronesi U. Sentinel node localization in primary melanoma: preoperative dynamic lymphoscintigraphy, Intraoperative gamma probe, and vital dye guidance. *Surgery* 2000; 127:19-25.
 64. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-8.
 65. Giuliano AE. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *JAMA* 1997 12; 277: 791-2.
 66. Glass LF, Messina JL, Cruse W, Wells K, Rapaport D, Miliotes G, Berman C, Reintgen D, Fenske NA. The use of intraoperative Radiolymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in patients with malignant melanoma. *Dermatol Surg* 1996;22:715-20.
 67. Gogel BM, Kuhn JA, Ferry KM, Fisher TL, Preskitt JT, O'Brien JC, Lieberman ZH, Stephens JS, Krag DN. Sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Am J Surg* 1998;176:544-7.
 68. Goydos JS, Ravikumar TS, Germino FJ, Yudd A, Bancila E. Minimally invasive staging of patients with melanoma: sentinel lymphadenectomy and detection of the melanoma-specific proteins MART-1 and tyrosinase by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Am Coll Surg* 1998;187:182-8.
 69. Grube BJ, Giuliano AE. Observation of the breast cancer patient with a tumor-positive sentinel node: implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Semin Surg Oncol* 2001 Apr-May;20(3):230-7.
 70. Grube BJ, Giuliano AE. 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.
 71. Grube BJ, Hansen NM, Ye X, Giuliano AE. Tumor characteristics predictive of sentinel node metastases in 105 consecutive patients with invasive lobular carcinoma. *Am J Surg* 2002 Oct;184(4):372-6.
 72. Guenther JM, Collins JC, Barnes G Jr, O'Connell TX. Selective lymphoscintigraphy: a necessary adjunct to dye-directed sentinel node biopsy for breast cancer? *Arch Surg* 2000; 135: 1101-5.
 73. Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer J Sci Am* 1997;3: 336-40.
 74. Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG, Serafini AN, Sfakianakis GN, Allen L, Boggs J, Escobedo D, Pruett CS, Gupta A, Livingstone AS, Krag DN. Sentinel lymph node localization in early breast cancer. *J Nucl Med* 1998 Aug;39(8):1388-93.
 75. Haid A, Koberle-Wuhrer R, Knauer M, Burtscher J, Fritzsche H, Peschina W, Jasarevic Z, Ammann M, Hergan K, Sturn H, Zimmermann G. Morbidity of breast

- cancer patients following complete axillary dissection or sentinel node biopsy only: a comparative evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 73: 31-6.
76. Haid A, Kuehn T, Konstantiniuk P, Koberle-Wuhrer R, Knauer M, Kreienberg R, Zimmermann G. Shoulder-arm morbidity following axillary dissection and sentinel node only biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002 Nov;28(7):705-10.
 77. Haid A, Kuehn T, Konstantiniuk P, Koberle-Wuhrer R, Knauer M, Kreienberg R, Zimmermann G. Shoulder-arm morbidity following axillary dissection and sentinel node only biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 705-10.
 78. Haid A, Tausch C, Lang A, Lutz J, Fritzsche H, Peschina W, Breitfellner G, Sega W, Aufschnaiter M, Sturn H, Zimmermann G. Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma? *Cancer* 2001; 92: 1080-4.
 79. Hansen NM, Grube BJ, Giuliano AE. The time has come to change the algorithm for the surgical management of early breast cancer. *Arch Surg* 2002 Oct;137(10):1131-5.
 80. Harlow SP, Krag DN, Ashikaga T, Weaver DL, Meijer SJ, Loggie BW, Tanabe KK, Whitworth P Jr, Kuhn J, Kusminsky R, Carp NZ, Gadd M, Rawlings M Jr, Slingluff CL Jr. Gamma probe guided biopsy of the sentinel node in malignant melanoma: a multicentre study. *Melanoma Res* 2001;11:45-55.
 81. Hatta N, Fujimoto A, Takehara K, Takata M. Mapping of occult melanoma micrometastases in the inguinal lymph node basin by immunohisto-chemistry and RT-PCR. *Melanoma Res* 1999;9:401-6.
 82. Hettiaratchy SP, Kang N, O'Toole G, Allan R, Cook MG, Powell BW. Sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma: a series of 100 consecutive patients. *Br J Plast Surg* 2000;53:559-62.
 83. Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W, Hoefnagel CA, de Jong D, Nieweg OE. Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. *J Urol* 2000 Jan;163(1):100-4.
 84. Imoto S, Hasebe T. Initial experience with sentinel node biopsy in breast cancer at the National Cancer Center Hospital East. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 11-5.
 85. Imoto S, Murakami K, Ikeda H, Fukukita H, Moriyama N. Mammary lymphoscintigraphy with various radiopharmaceuticals in breast cancer. *Ann Nucl Med* 1999; 13: 325-9.
 86. Jacobs IA, Chevinsky AH, Swayne LC, Magidson JG, Britto EJ, Smith TJ. Gamma probe-directed lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in primary melanoma: Reliability of the procedure and analysis of failures after long-term follow-up. *J Surg Oncol* 2001;77:157-64.
 87. Jaderborg JM, Harrison PB, Kiser JL, Maynard SL. The feasibility and accuracy of the sentinel lymph node biopsy for breast carcinoma. *Am Surg* 1999 Aug;65(8):699-703.
 88. Jansen L, Koops HS, Nieweg OE, Doting MH, Kapteijn BA, Balm AJ, Vermey A, Plukker JT, Hoefnagel CA, Piers DA, Kroon BB. Sentinel node biopsy for melanoma in the head and neck region. *Head Neck* 2000; 22: 27-33.
 89. Jansen L, Nieweg OE, Peterse JL, Hoefnagel CA, Olmos RA, Kroon BB. Reliability of sentinel lymph node biopsy for staging melanoma. *Br J Surg* 2000;87:484-9.
 90. Kapteijn BA, Nieweg OE, Petersen JL, Rutgers EJ, Hart AA, van Dongen JA, Kroon BB. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 427-30.
 91. Karakousis CP, Grigoropoulos P. Sentinel node biopsy before and after wide excision of the primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 1999;6:785-9.
 92. Kelemen PR, Essner R, Foshag LJ, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after wide local excision of primary melanoma. *J Am Coll Surg* 1999;189:247-52.
 93. Kern KA, Rosenberg RJ. Preoperative lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: improved sentinel node imaging using subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 479-89.
 94. Kern KA. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 539-45.

95. Koller M, Barsuk D, Zippel D, Engelberg S, Ben-Ari G, Papa MZ. Sentinel lymph node involvement—a predictor for axillary node status with breast cancer—has the time come? *Eur J Surg Oncol* 1998 Jun;24(3):166-8.
96. Kosir MA, Rymal C, Koppolu P, Hryniuk L, Darga L, Du W, Rice V, Mood D, Shakoor S, Wang W, Bedoyan J, Aref A, Biernat L, Northouse L. Surgical outcomes after breast cancer surgery: measuring acute lymphedema. *J Surg Res* 2001 Feb; 95(2):147-51.
97. Krag D, Harlow S, Weaver D, Ashikaga T. Technique of sentinel node resection in melanoma and breast cancer: probe-guided surgery and lymphatic mapping. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 89-93.
98. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-6.
99. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, Loggie BW, Harlow SP, Tanabe KK, Laughlin EH, Alex JC. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995; 130:654-8.
100. 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: 335-9.
101. Landra M, Acchiardi F, Pugno F, Forte G, Granetto C, Camuzzini GF. Sentinel node mapping for malignant melanoma. *Tumori* 2000;86:354-5.
102. Lenisa L, Santinami M, Belli F, Clemente C, Mascheroni L, Patuzzo R, Gallino G, Bergonzi M, Rao S, Polverelli M, Morelli R, Landi G, Cascinelli N. Sentinel node biopsy and selective lymph node dissection in cutaneous melanoma patients. *J Exp Clin Cancer Res* 1999;18:69-74.
103. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Bervers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2001 Nov;83(2):276-81.
104. Lukowsky A, Bellmann B, Ringk A, Winter H, Audring H, Fenske S, Sterry W. Detection of melanoma micrometastases in the sentinel lymph node and in nonsentinel nodes by tyrosinase polymerase chain reaction. *J Invest Dermatol* 1999;113:554-9.
105. Manecksha R, Hill AD, Dijkstra B, Kelly L, Collins CD, McDermott E, O'Higgins NJ. Value of sentinel node biopsy in the management of breast cancer. *Ir J Med Sci* 2001; 170: 233-5.
106. McMasters KM, Sondak VK, Lotze MT, Ross MI. Recent advances in melanoma staging and therapy. *Ann Surg Oncol* 1999 Jul-Aug;6(5):467-75.
107. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, Wong SL, Gershenwald JE, Krag DN, Noyes RD, Viar V, Cerrito PB, Edwards MJ. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed? *Ann Surg Oncol* 2001;8:192-7.
108. Medina-Franco H, Beenken SW, Heslin MJ, Urist MM. Sentinel node biopsy for cutaneous melanoma in the head and neck. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 716-9.
109. Mincey BA, Bammer T, Atkinson EJ, Perez EA. Role of axillary node dissection in patients with T1a and T1b breast cancer: Mayo Clinic experience. *Arch Surg* 2001 Jul;136(7):779-82.
110. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998 Jun;5(4):315-21.
111. Moffat FL Jr, Gulec SA, Sittler SY, Serafini AN, Sfakianakis GN, Boggs JE, Franceschi D, Pruett CS, Pop R, Gurkok C, Livingstone AS, Krag DN. Unfiltered sulfur colloid and sentinel node biopsy for breast cancer: technical and kinetic considerations. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 746-55.
112. Molpus KL, Kelley MC, Johnson JE, Martin WH, Jones HW 3rd. Sentinel lymph node detection and microstaging in vulvar carcinoma. *J Reprod Med* 2001 Oct;46(10):863-9.
113. Morgan A, Howisey RL, Aldape HC, Patton RG, Rowbotham RK, Schmidt EK, Simrell

- CR. Initial experience in a community hospital with sentinel lymph node mapping and biopsy for evaluation of axillary lymph node status in palpable invasive breast cancer. *J Surg Oncol* 1999;72:24-30.
114. Morrow M. A survival benefit from axillary dissection: was Halsted correct? *Ann Surg Oncol* 1999 Jan-Feb;6(1):17-8.
 115. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, Hansen N. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999;126:714-20.
 116. Morton DL, Chan AD. Current status of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: is it standard of care? *J Am Coll Surg* 1999 Aug;189(2):214-23.
 117. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, Roses DF, Karakousis CP, Mozzillo N, Reintgen D, Wang HJ, Glass EC, Cochran AJ. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999;230:453-63.
 118. Morton DL, Wen DR, 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; 11:1751-6.
 119. Nguyen CL, McClay EF, Cole DJ, O'Brien PH, Gillanders WE, Metcalf JS, Maize JC, Baron PL. Melanoma thickness and histology predict sentinel lymph node status. *Am J Surg* 2001;181:8-11.
 120. Nwariaku FE, Euhus DM, Beitsch PD, Clifford E, Erdman W, Mathews D, Albores-Saavedra J, Leitch MA, Peters GN. Sentinel lymph node biopsy, an alternative to elective axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg* 1998 Dec;176(6):529-31.
 121. O'Brien CJ, Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles RB, Petersen-Schaefer K, Shaw HM, Quinn MJ, McCarthy WH. Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. *Am J Surg* 1995;170:461-6.
 122. Offodile R, Hoh C, Barsky SH, Nelson SD, Elashoff R, Eilber FR, Economou JS, Nguyen M. Minimally invasive breast carcinoma staging using lymphatic mapping with radiolabeled dextran. *Cancer* 1998 May 1;82(9):1704-8.
 123. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, Borgen PI, Cody HS 3rd. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998;186:423-7.
 124. Ollila DW, Foshag LJ, Essner R, Stern SL, Morton DL. Parotid region lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 1999;6:150-4.
 125. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival—a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999 Jan-Feb;6(1):109-16.
 126. Paradelo C, Fraile M, Ferrandiz C, Alastrue A, Bigata X. Linfoescintigrafía en el estudio de los patrones de drenaje linfáticos en pacientes con melanoma. *Med Clin (Barc)* 1999; 18;113(8):281-4.
 127. Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2000 Sep-Oct;50(5):292-307.
 128. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 2001 Sep 15;92(6):1368-77.
 129. Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CP, Jularbal F, Swanson DA, von Eschenbach AC, Ayala A. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 1995 Dec;154(6):1999-2003.
 130. Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer S, Hoekstra OS, van Hattum LH, Teule GJ. Sentinel node biopsy in melanoma patients: dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance. *World J Surg* 1997;21(8):788-92.
 131. Pijpers R, Collet GJ, Meijer S, Hoekstra OS. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med* 1995; 22:1238-41.

132. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EF, Boom RP, van Diest PJ, Teule GJ. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997; 38: 366-8.
133. Pinero Madrona A, Martinez Escribano J, Nicolas Ruiz F, Martinez Barba E, Canteras Jordana M, Rodriguez Gonzalez JM, Sanchez Pedreno P, Navarro Fernández JL, Frias Iniesta J, Bermejo Lopez J, Parrilla Paricio P.[Selective sentinel node biopsy in melanoma using preoperative lymphoscintigraphy location and intraoperative detection gamma probe]. *Med Clin (Barc)* 2001 27; 117:481-6.
134. Pizzocaro C, Rossini PL, Magri GC, Manca G, Caglioni C, Manganoni MA, Giubbini R. Sentinel node biopsy in melanoma: the experience of Brescia Civic Hospital. *Tumori* 2000;86:349-50.
135. Rahusen FD, Torrenga H, van Diest PJ, Pijpers R, van der Wall E, Licht J, Meijer S. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001 Sep;136(9):1059-63.
136. Ratanawichitrasin A, Levy L, Myles J, Crowe JP. Experience with lymphatic mapping in breast cancer using isosulfan blue dye. *J Womens Health* 1998 Sep;7(7):873-7.
137. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer* 1995 Nov 1;76(9):1491-512.
138. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, Schroer K, Heller R, Ross M, Lyman G, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994; 220:759-67.
139. Rink T, Heuser T, Fitz H, Schroth HJ, Weller E, Zippel HH. Lymphoscintigraphic sentinel node imaging and gamma probe detection in breast cancer with Tc-99m nanocolloidal albumin: results of an optimized protocol. *Clin Nucl Med* 2001; 26: 293-8.
140. Rodier JF, Janser JC, Routiot T, David E, Ott G, Schneegans O, Ghnassia JP. Sentinel node biopsy in vulvar malignancies: a preliminary feasibility study. *Oncol Rep* 1999 Nov-Dec;6(6):1249-52.
141. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 2001 Dec;88(12):1639-43.
142. Roumen RM, Valkenburg JG, Geuskens LM. Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 495-502.
143. Rubio IT, Korourian S, Cowan C, Krag DN, Colvert M, Klimberg VS. Sentinel lymph node biopsy for staging breast cancer. *M J Surg* 1998 Dec;176(6):532-7.
144. Schachter J, Laish A, Mekhmandarov S, Feinmesser M, Fenig E, Tamir G, Gutman H. Standard and nonstandard applications of sentinel node-guided melanoma surgery. *World J Surg* 2000; 24:491-4.
145. Schneebaum S, Stadler J, Cohen M, Yaniv D, Baron J, Skornick Y. Gamma probe-guided sentinel node biopsy—optimal timing for injection. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 515-9.
146. Sideri M, De Cicco C, Maggioni A, Colombo N, Bocciolone L, Trifiro G, De Unzo M, Mangioni C, Paganelli G. Detection of sentinel nodes by lymphoscintigraphy and gamma probe guided surgery in vulvar neoplasia. *Tumori* 2000, 86: 359-363.
147. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001 Jun;25(6):767-72.
148. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RV, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 Sep 1;20(17):3628-36.
149. Sliutz G, Reinhaller A, Lantzsch T, Mende T, Sinzinger H, Kainz C, Koelbl H. Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002 Mar;84(3):449-52.
150. Smart KR, Cahoon BW, Dale PS. Sentinel lymphadenectomy for staging patients with intermediate-level melanoma. *Am Surg* 2000; 66: 280-3.

151. Smillie T, Hayashi A, Rusnak C, Dunlop W, Donald J, van der Westhuizen N. Evaluation of feasibility and accuracy of sentinel node biopsy in early breast cancer. *Am J Surg* 2001; 181: 427-30.
152. Snider H, Dowlatshahi K, Fan M, Bridger WM, Rayudu G, Oleske D. Sentinel node biopsy in the staging of breast cancer. *Am J Surg* 1998; 176: 305-10.
153. Sondak VK, Liu PY, Tuthill RJ, Kempf RA, Unger JM, Sosman JA, Thompson JA, Weiss GR, Redman BG, Jakowatz JG, Noyes RD, Flaherty LE. Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: overall results of a randomized trial of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002 Apr 15;20(8):2058-66.
154. Sugrañes G, Vidal-Sicart S, Piulachs J, Bombuy E, Pons F, Castel T, Rull R, Herranz R, Visa J. Gamma-detecting probe used intraoperatively to locate the sentinel lymph node in patients with malignant melanoma. *Eur J Surg* 2001; 167:581-6.
155. Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN, Ng PC, Edwards MS, Halliday BE, Henry CA, Sommers LM, Carman CM, Molin MR, Yurko JE, Perry RR, Williams R. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001; 233: 51-9.
156. Tafra L. The learning curve and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2001; 182:347-50.
157. Tanis PJ, Lont AP, Meinhardt W, Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of a staging technique. *J Urol* 2002 Jul;168(1):76-80.
158. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Peterse JL, Rutgers EJ, Hoefnagel CA, Kroon BB. Impact of non-axillary sentinel node biopsy on staging and treatment of breast cancer patients. *Br J Cancer* 2002 Sep 23;87(7):705-10.
159. Tartaglione G, Potenza C, Caggiati A, Gabrielli F, Pagan M. [Optimization of lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy in the staging of malignant melanoma]. *Radiol Med(Torino)*2000; 100: 367-71.
160. Tavares MG, Sapienza MT, Galeb NA Jr, Belfort FA, Costa RR, Osorio CA, Goes JC, Endo IS, Soares J Jr, Lewin S, Marone MM. The use of 99mTc-phytate for sentinel node mapping in melanoma, breast cancer and vulvar cancer: a study of 100 cases. *Eur J Nucl Med* 2001 Nov;28(11):1597-604.
161. Temple CL, Scilley CG, Engel CJ, Shum DT, Lohmann RC, Mattar AG, Zabel PL. Sentinel node biopsy in melanoma using technetium-99m rhenium colloid: the London experience. *Ann Plast Surg* 2000;45:491-9.
162. Temple LK, Baron R, Cody HS 3rd, Fey JV, Thaler HT, Borgen PI, Heerdt AS, Montgomery LL, Petrek JA, Van Zee KJ. Sensory morbidity after sentinel lymph node biopsy and axillary dissection: a prospective study of 233 women. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 654-62.
163. Terada KY, Shimizu DM, Wong JH. Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 2000, 76: 40-44.
164. Testori A, Bartolomei M, Grana C, Mezzetti M, Chinol M, Mazzarol G, Lazzari I, Paganelli G, Geraghty JG, Andreoni B, Veronesi U. Sentinel node localization in primary melanoma: learning curve and results. *Melanoma Res* 1999;9:587-93.
165. Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, O'Brien CJ, Quinn MJ, Paramaesvaran S, Crotty K, McCarthy SW, Uren RF, Howman-Giles R. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res* 1995;5:255-60.
166. Tonakie A, Sondak V, Yahanda A, Wahl RL. Reproducibility of lymphoscintigraphic drainage patterns in sequential 99mTc human serum albumin and 99mTc sulfur colloid studies: implications for sentinel node identification in melanoma. *Surgery* 1999; 126:955-62.
167. Tremblay F, Louffi A, Shibata H, Meterissian S. Sentinel lymph-node biopsy for melanoma of the trunk and extremities: the McGill experience. *Can J Surg* 2001;44:428-31.
168. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, McCarthy WH, Quinn MJ, Roberts JM, Shaw HM. Interval nodes: the forgotten sentinel nodes in patients with melanoma. *Arch Surg* 2000 Oct;135(10):1168-72.

169. Vaggelli L, Castagnoli A, Borgognoni L, Urso C, Matteini M, Cesco P. Radioisotopic lymphatic mapping of the sentinel node in melanoma: importance of immunohistochemistry. *Tumori* 2000 Jul-Aug;86(4):346-8.
170. Valdes Olmos RA, Tanis PJ, Hoefnagel CA, Jansen L, Nieweg OE, Meinhardt W, Horenblas S. Penile lymphoscintigraphy for sentinel node identification. *Eur J Nucl Med* 2001 May;28(5):581-5.
171. Van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, Hoofwijk AG. Sentinel node biopsy in 70 unselected patients with breast cancer: increased feasibility by using 10 mCi radiocolloid in combination with a blue dye tracer. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 24-9.
172. Velanovich V. Axillary lymph node dissection for breast cancer: a decision analysis of T1 lesions. *Ann Surg Oncol* 1998 Mar;5(2):131-9.
173. Veronesi U. The sentinel node and breast cancer. *Br J Surg* 1999; 86: 1-2.
174. Ververs JM, Roumen RM, Vingerhoets AJ, Vreugdenhil G, Coebergh JW, Crommelin MA, Luiten EJ, Repelaer van Driel OJ, Schijven M, Wissing JC, Voogd AC. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer* 2001 May;37(8):991-9.
175. Vidal-Sicart S, Piulachs J, Pons F, Castel T, Palou J, Herranz R. [Sentinel lymph node detection with lymphoscintigraphy and intraoperative probe in malignant melanoma patients] *Med Clin (Barc)* 1999 22;112:681-4.
176. Villavicencio H, Rubio J, Regalado R et al. Grado, estadio local y patrón de crecimiento como factores pronósticos en el carcinoma de pene. *Eur Urol (Ed. Española)* 1999; 22: 115-118.
177. Wagner JD, Corbett L, Park HM, Davidson D, Coleman JJ, Havlik RJ, Hayes JT 2nd. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: experience with 234 consecutive procedures. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:1956-66.
178. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, Broadwater G, Peterson B, Leight G, Winer EP. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer* 1998 Oct 1;83(7):1362-8.
179. Weerts JM, Maweja S, Tamigneaux I, Dallemagne B, Jourdan JL, Markiewicz S, Monami B, Wahlen Ch, Lastra M, Henon V, Gomez P, Lilet H, Dwelshauwers J, Graas MP, Focan Ch, Lipczei B, Abraham F, Jehaes C. The sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Acta Chir Belg* 2002;102: 110-3.
180. Wong JH, Steinemann S, Yonehara C, Coel MN, Ko PJ, Tonaki K, Tauchi P. Sentinel node staging for cutaneous melanoma in a university-affiliated community care setting. *Ann Surg Oncol* 2000;7:450-5.

ANEXO I. ESTADIAJE EN LOS CANCERES DE
MAMA, VULVA, PENE Y MELANOMAS

CÁNCER DE MAMA

Tabla 23. Clasificación TNM en el cáncer de mama (Singletary 2002)

Clasificación clínica TNM

Tumor primario (T):

TX: El tumor primario no se puede evaluar.

T0: No hay evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma *in situ*:

Tis (DCIS) carcinoma ductal *in situ*.

Tis (LCIS) carcinoma lobular *in situ*.

Tis (Paget) enfermedad de Paget del pezón sin tumor.

Nota: La enfermedad de Paget asociada a tumor se clasifica en función del tamaño del tumor.

T1: Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm.

T1mic: Microinvasión de 0,1 cm o menor en su mayor dimensión.

Nota: La microinvasión es la extensión de células cancerígenas a través de la membrana a los tejidos adyacentes con un foco no mayor de 0,1 cm. Cuando hay múltiples focos de microinvasión, solo se utiliza el de mayor tamaño a efectos de clasificación de la microinvasión. (No utilizar la suma de todos los focos individuales). La presencia de múltiples focos de microinvasión debe registrarse, tal como se hace con los carcinomas múltiples invasivos.

T1a: Diámetro máximo mayor de 0,1 cm, pero menor o igual a 0,5 cm.

T1b: Diámetro máximo mayor de 0,5 cm, pero menor o igual a 1 cm.

T1c: Diámetro máximo mayor de 1 cm, pero menor o igual a 2 cm.

T2: Tumor de diámetro máximo mayor de 2 cm, pero menor o igual a 5 cm.

T3: Tumor de diámetro máximo mayor de 5 cm en su mayor dimensión.

T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared del tórax o la piel, sólo como se describe en T4a a T4d.

Nota: La pared torácica incluye las costillas, los músculos intercostales y el músculo serrato mayor, pero no los músculos pectorales.

T4a: Extensión a la pared torácica.

T4b: Edema (incluyendo la piel de naranja), o ulceración de la piel de la mama, o presencia de lesiones satélite cutáneas confinadas a la misma mama.

T4c: 4a y 4b conjuntamente.

T4d: Carcinoma inflamatorio.

Nota: El carcinoma inflamatorio de la mama se caracteriza por una induración cutánea difusa con un borde erisipeloides y, generalmente, no se puede palpar ninguna masa subyacente. Si al realizar la Clasificación anatomopatológica de un carcinoma inflamatorio clínico (T4d), la biopsia de la induración es negativa y no existe cáncer primario localizado que se pueda medir, la categoría T es la ptX. Las categorías T1, T2 y T3 pueden coexistir con la presencia de depresiones cutáneas, retracción del pezón o cualquier otra alteración cutánea exceptuando las descritas en las categorías T4b y T4d, sin que ello afecte la clasificación.

Ganglios linfáticos regionales (N):

NX: Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar (por ejemplo, eliminados previamente).

N0: No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales.

N1: Metástasis móviles en ganglios axilares homolaterales.

N2: Metástasis a ganglios linfáticos ipsolaterales fijos o en ganglios linfáticos internos mamarios ipsolaterales clínicamente aparentes en ausencia de evidencia clínica de metástasis de ganglios linfáticos axilares.

N2a Metástasis de ganglios linfáticos axilares fijados entre ellos o a otras estructuras.

N2b Metástasis sólo en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes y en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares clínicamente evidente.

N3: Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares axilares con o sin afectación axilar de ganglios linfáticos; o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsolaterales clínicamente aparentes en presencia de metástasis de ganglios linfáticos clínicamente evidente, o metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares o internos.

N3a Metástasis de ganglios linfáticos infraclaviculares.

N3b Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos y axilares.

N3c Metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares.

Nota: clínicamente aparente = detectados por examen clínico o por técnicas de imagen (excluyendo linfoescintigrafía).

Metástasis distante (M):

MX: Las metástasis a distancia no se pueden evaluar.

M0: No hay evidencia de metástasis a distancia.

M1: Metástasis a distancia.

Clasificación Anatomopatológica pTNM

pT – Tumor primario

Las categorías pT se corresponden con las categorías T.

pN – Ganglios linfáticos regionales

Nota: si la clasificación se basa únicamente en la biopsia del ganglio centinela sin disección posterior del ganglio linfático axilar debe ser designado (sn) para ganglio centinela, por ejemplo pN1(sn).

pNX: Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar (porque no se realizó la linfadenectomía o porque se había realizado con anterioridad otra operación).

pN0: Ausencia de metástasis ganglionares regionales*.

Nota: *Los casos con únicamente células aisladas tumorales (ITC) en ganglios linfáticos regionales se clasifican como pN0. Las ITC son células tumorales o pequeñas agrupaciones de células, de no más de 0,2 mm, que normalmente se detectan por inmunohistoquímica o métodos moleculares pero que pueden verificarse con tinciones de hematoxilina y eosina. Las ITC no muestran normalmente evidencia de actividad metastásica; por ejemplo, proliferación de recepción estromal.

pNlmi Micrometástasis (mayor de 0,2 mm, pero menor de 2 mm).

pNI Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares homolaterales, y/o ganglios mamaros internos homolaterales con metástasis microscópicas detectadas por disección del ganglio linfático centinela pero no clínicamente aparente.

pNIa Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares incluyendo al menos uno mayor de 2 mm.

pNIb Ganglios linfáticos mamaros internos con metástasis microscópicas detectadas por disección de un ganglio linfático centinela pero no clínicamente aparente.

pNIc Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y mamaros internos con metástasis microscópicas detectadas por disección del ganglio linfático centinela pero no aparentes clínicamente.

Nota: No aparente clínicamente = no detectados por examen clínico o por estudios radiológicos (excluyendo linfoscintigrafía).

pN2 Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares homolaterales o en ganglios linfáticos mamaros internos homolaterales clínicamente aparentes en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares.

Nota: Clínicamente aparente = detectados por examen clínico o por estudios radiológicos (excluyendo linfoscintigrafía) o visibles macroscópicamente.

pN2a Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares incluyendo al menos uno mayor de 2 mm.

pN2b Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente aparente en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares.

pN3 Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares homolaterales, o en ganglios linfáticos homolaterales infraclaviculares, o en ganglios linfáticos mamaros homolaterales internos, clínicamente presentes en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos, o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativas, en ganglios linfáticos internos mamaros o en ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales.

pN3a Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos uno mayor de 2 mm) o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares.

pN3b Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente visibles en presencia de ganglios linfáticos axilares positivos; o metástasis en más de 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamaros internos con metástasis microscópicas detectadas por disección del ganglio linfático centinela pero no visibles clínicamente.

pN3c Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares.

pM - Metástasis a distancia

Las categorías pM se corresponden con las categorías M.

El sistema de clasificación de The American Joint Committee on Cancer (AJCC por sus siglas en inglés) proporciona una estrategia para agrupar los pacientes con respecto a su pronóstico. Las decisiones terapéuticas se formulan en parte de acuerdo con las categorías del sistema de clasificación, pero principalmente de acuerdo al tamaño del tumor, estado de los ganglios linfáticos, a los niveles del receptor de estrógeno y del de progesterona en el tejido tumoral, al estado menopáusico y a la salud general de la paciente.

El AJCC ha designado las etapas mediante la clasificación TNM.

Tabla 24. Clasificación de la AJCC

Etapa 0	Tis, N0, M0
Etapa I	T1,* N0, M0 • T1 incluye T1mic
Etapa IIA	T0, N1, M0 T1,* N1,** M0 T2, N0, M0 *T1 incluye T1mic. **El pronóstico de los pacientes con enfermedad N1a es semejante al de las pacientes con enfermedad pN0.
Etapa IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0
Etapa IIIA	T0, N2, M0 T1,* N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0 • T1 incluye T1mic
Etapa IIIB	T4, Cualquier N, M0 Cualquier T, N3, M0
Etapa IV	Cualquier T, Cualquier N, M1

En: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed., 1997, pp 171-180.

MELANOMA

A la hora de clasificar los melanomas por estadios, se puede utilizar la del sistema de estadificación TNM, que se basa en las características del tumor (T), el estado de los ganglios linfáticos (N) y la existencia o no de metástasis.

Tabla 25. Clasificación TNM en los melanomas

Tumor primario (pT)

pTx: el tumor no ha podido ser evaluado.

pT0: no existe evidencia de tumor primario.

pTis: melanoma *in situ*. Lesión no invasiva (nivel de Clark I).

pT1: tumor de grosor (Breslow) inferior o igual a 0,75 mm y/o invasión de la dermis papilar (Clark II).

pT2: tumor de grosor superior a 0,75 mm pero inferior a 1,5 mm y/o invasión de la interfase dermis papilar-reticular (Clark III).

pT3: tumor de grosor superior a 1,5 mm pero inferior a 4 mm y/o invasión de la dermis reticular (Clark IV).

pT3a: tumor de grosor superior a 1,5 mm pero inferior a 3 mm.

pT3b: tumor de grosor superior a 3 mm pero inferior a 4 mm.

pT4: superior a 4 mm y/o invasión del tejido subcutáneo (Clark V) y/o satelitosis dentro de los 2 cm de distancia del tumor primario.

pT4a: superior a 4 mm y/o invasión del tejido subcutáneo.

pT4b: satelitosis dentro de los 2 cm de distancia del tumor primario.

Ganglios regionales

Nx: los ganglios regionales no han sido evaluados.

N0: no existe metástasis en ganglios regionales.

N1: metástasis de 3 cm o menos, en su dimensión mayor, en algún ganglio regional.

N2: metástasis superior a 3 cm, en su dimensión mayor, en algún ganglio regional y/o metástasis de tránsito (que son las que afectan a piel y tejido subcutáneo más allá de 2 cm del tumor primario, pero no más allá de los ganglios regionales).

N2a: metástasis superior a 3 cm, en su dimensión mayor, en algún ganglio regional.

N2b: metástasis en tránsito (lesiones satélites como nódulos subcutáneos).

N2c: N2a y N2b.

Metástasis a distancia

Mx: la presencia de metástasis no ha sido evaluada.

M0: no existen metástasis a distancia.

M1: metástasis a distancia.

M1a: metástasis en piel o tejido subcutáneo o en ganglios linfáticos.

M1b: metástasis viscerales.

El espesor del tumor, denominado *índice de Breslow*, es la medida en mm desde el techo de la capa granulosa a la parte más profunda del tumor. Si el mismo estuviera ulcerado la medición se hace desde la base de la úlcera al punto de máxima invasión en profundidad (García 1999).

Los *niveles de Clark* se determinan al conocer la profundidad de la invasión tumoral y son cinco:

I. Las células de melanoma quedan confinadas a la epidermis y a sus anejos (melanoma *in situ*).

II. Extensión a dermis papilar.

III. Extensión a la interfase dermis papilar/reticular.

IV. Extensión a la dermis reticular.

V. Invasión de tejido celular subcutáneo.

La separación entre los niveles III y IV es bastante subjetiva, por la dificultad de identificar la unión de la dermis papilar con el reticular.

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Balch 2001) ha publicado recientemente una nueva clasificación para estadiar el melanoma que se basa en la clasificación TNM e incluye los que se consideran los factores pronósticos más importantes que son el índice de Breslow, el nivel de Clark, el tamaño y número de ganglios linfáticos afectados regionales y la presencia o no de metástasis (Balch 2001; Rao 2002). Junto a estos factores mencionados también la presencia de ulceración en la lesión se relaciona con un peor pronóstico.

Tabla 26. Clasificación AJCC 2001			
Estadio	Tumor primario (T)	Ganglios linfáticos (N)	Metástasis distantes (M)
0	Tumor in situ	No afectados (N0)	Ninguna (M0)
IA	< 1,0 mm, sin ulceración	No afectados (N0)	Ninguna (M0)
IB	< 1,0 mm, con ulceración	No afectados (N0)	Ninguna (M0)
	1.01-2,0 mm, sin ulceración	No afectados (N0)	Ninguna (M0)
IIA	1.01-2,0 mm, con ulceración	No afectados (N0)	Ninguna (M0)
	2,01-4,0 mm, sin ulceración	No afectados (N0)	Ninguna (M0)
IIB	2,01-4,0 mm, con ulceración	No afectados (N0)	Ninguna (M0)
	> 4 mm sin ulceración	No afectados (N0)	Ninguna (M0)
IIC	> 4 mm con ulceración	No afectados (N0)	Ninguna (M0)
IIIA	Cualquier espesor Breslow, sin ulceración	Micrometástasis	Ninguna (M0)
IIIB	Cualquier espesor Breslow, con ulceración	Micrometástasis	Ninguna (M0)
	Cualquier espesor Breslow, sin ulceración	Hasta tres ganglios palpables	Ninguna (M0)
	Cualquier espesor Breslow, con o sin ulceración	No ganglios pero metástasis en tránsito o satélites	Ninguna (M0)
IIIC	Cualquier espesor Breslow, con ulceración	Hasta tres ganglios palpables	Ninguna (M0)
	Cualquier espesor Breslow, con o sin ulceración	4 o más palpables o metástasis en tránsito con ganglios	Ninguna (M0)
IV			M1: en piel, subcutáneas o en ganglios distantes. M2: en pulmón. M3: cualquier otro sitio o en cualquier lugar con lactato dehidrogenasa elevada.

Tabla 27. Areas ganglionares según la localización del melanoma*	
Localización	Areas ganglionares
Cabeza y cuello	Preauriculares, submandibulares, cervicales y supraclaviculares homolaterales
Tórax	Axilares homolaterales
Miembro superior	Epitrocleares y axilares homolaterales
Abdomen, flancos abdominales y nalgas/muslos	Inguinales homolaterales
Pierna/pie	Poplíteos e inguinales homolaterales
Márgenes anales y perianales	Inguinales homolaterales

* Tomado de Arroyo (1999)

CÁNCER DE VULVA

Los estadios se definen según la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el Comité Americano Conjunto Sobre el Cáncer (AJCC por sus siglas en inglés).

En las tablas siguientes se presentan distintas clasificaciones de los estadios tumorales en el caso del cáncer de vulva.

Tabla 28. Clasificación TNM en el cáncer de vulva

Tumor primario (T)

TX: No puede evaluarse el tumor primario.

T0: No hay evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma in situ (carcinoma preinvasor).

T1: Tumor limitado a la vulva y/o perineo, 2 cm o menos en su mayor dimensión.

T1a: Tumor limitado a la vulva y/o perineo, de 2 cm o menos en su mayor dimensión y con invasión estromal no mayor de 1mm*.

T1b: Tumor limitado a la vulva y/o perineo, de 2 cm o menos en su mayor dimensión y con invasión estromal mayor de 1mm*.

T2: Tumor limitado a la vulva y/o perineo, con más de 2 cm en su mayor dimensión.

T3: Tumor de cualquier tamaño con propagación adyacente a la uretra inferior y/o a la vagina o al ano.

T4: Tumor infiltra cualquiera de los siguientes: la parte superior de la mucosa uretral, mucosa de la vejiga, mucosa rectal, o fijado al hueso púbico.

*Nota: Se define la profundidad de la invasión, como la medida del tumor, desde la unión epitelial estromal de la papila dermal adyacente más superficial, hasta el punto más profundo de la invasión.

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.

N0: No hay metástasis ganglionares.

N1: Metástasis al ganglio linfático regional unilateral.

N2: Metástasis al ganglio linfático regional bilateral.

Metástasis distante (M)

MX: No puede evaluarse la metástasis distante.

M0: No hay metástasis distante.

M1: Metástasis distante (incluyendo metástasis al ganglio linfático pélvico).

Tabla 29. Agrupación por estadios de la AJCC *

Estadio 0

Tis, N0, M0

Estadio IA

T1a, N0, M0

Estadio IB

T1b, N0, M0

Estadio II

T2, N0, M0

Estadio III

T1, N1, M0

T2, N1, M0

T3, N0, M0

T3, N1, M0

Estadio IVA

T1, N2, M0

T2, N2, M0

T3, N2, M0

T4, Cualquier N, M0

Estadio IVB

Cualquier T, Cualquier N, M1

* En: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed., 1997, pp 181-184.

Tabla 30. Clasificación de estadios FIGO *

Estadio 0

El cáncer de la vulva en estadio 0 se define como un carcinoma in situ, carcinoma intraepitelial.

Estadio I

El cáncer de la vulva en estadio I se define como una lesión de 2 cm o menor confinada a la vulva o el perineo. No existen metástasis de los ganglios linfáticos.

Estadio IA: El cáncer de la vulva en estadio IA se define como lesiones de 2 cm o menos de tamaño confinada a la vulva o el perineo con invasión estromal no mayor de 1.0 mm.* No existe metástasis ganglionar.

Estadio IB: El cáncer de la vulva en estadio IB se define como lesiones de 2 cm o menos de tamaño confinada a la vulva o el perineo con invasión estromal mayor de 1.0 mm.* No existe metástasis ganglionar.

Estadio II

El cáncer de la vulva en estadio II se define como un tumor confinado a la vulva y/o perineo o más de 2 cm en su mayor dimensión sin metástasis ganglionar.

Estadio III

El cáncer de la vulva en estadio III se define como un tumor de cualquier tamaño que se levanta en la vulva y/o perineo con 1) ramificación adyacente a la uretra inferior y/o vagina o el ano; y/o 2) metástasis linfática regional unilateral.

Estadio IV

El cáncer de la vulva en estadio IV puede ser designado como de estadio IVA o IVB.

Estadio IVA: El cáncer de la vulva en estadio IVA se define como un tumor que invade cualquiera de los siguientes: uretra superior, mucosa de la vejiga, mucosa rectal, hueso pélvico y/o metástasis ganglionar regional bilateral.

Estadio IVB: El cáncer de la vulva en estadio IVB se define como cualquier metástasis distante que incluya los ganglios linfáticos pélvicos.

***Nota:** Se define la profundidad de la invasión, como la medida del tumor, desde la unión epitelial estromal de la papila dermal adyacente más superficial, hasta el punto mas profundo de la invasión.

* Shepherd JH: Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. Br J Obstet Gynaecol 1996, 103(5): 405-406.

CÁNCER DE PENE

En las tablas siguientes se muestra el sistema de clasificación de estadios utilizado por la AJCC, que se basa en la clasificación TNM.

Tabla 31. Clasificación TNM en el cáncer de pene

Tumor Primario (T)

TX: Tumor primario no puede ser evaluado.

T0: No evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma in situ.

Ta: Carcinoma verrugoso no invasivo.

T1: Tumor que invade el tejido conectivo subepitelial.

T2: Tumor que invade cuerpo esponjoso o cavernoso.

T3: Tumor que invade uretra o próstata.

T4: Tumor que invade otras estructuras adyacentes.

Ganglios linfáticos (N)

NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.

N0: No metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1: Metástasis en un solo ganglio linfático superficial inguinal.

N2: Metástasis en ganglios linfáticos inguinales superficiales múltiples o bilaterales.

N3: Metástasis en ganglios linfáticos inguinales profundos o pélvicos, unilaterales o bilaterales.

Metástasis (M)

MX: No se pueden evaluar metástasis distantes.

M0: No metástasis distantes.

M1: Metástasis distantes.

Tabla 32. Estadaje según AJCC*

Estadio 0

Tis, N0, M0

Ta, N0, M0

Estadio I

T1, N0, M0

Estadio II

T1, N1, M0

T2, N0, M0

T2, N1, M0

Estadio III

T1, N2, M0

T2, N2, M0

T3, N0, M0

T3, N1, M0

T3, N2, M0

Estadio IV

T4, Any N, M0

Any T, N3, M0

Any T, Any N, M1

* En: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed., 1997, pp 215-217.

ANEXO II. LOS COSTES DE LA TÉCNICA
DEL GANGLIO CENTINELA

Según los datos facilitados por el Hospital Santiago de Vitoria, la realización de una linfogammagrafía supone 20 Unidades Relativas de Valor (U.R.V.) de la actividad del Servicio de Medicina Nuclear, mientras que la técnica de detección intraoperatoria con la sonda supone otras 25 URVs.

Dado que el coste por URV está en 10,037 Euros (1.670 pesetas) la realización de la técnica completa, linfogammagrafía más detección intraoperatoria, supone 451,7 Euros (75.150 pesetas).

Los especímenes recogidos son posteriormente analizados por anatomía patológica, que en el caso de los ganglios centinelas examina con más detenimiento cada ganglio centinela que los que examina los ganglios de una linfadenectomía radical.

En la etapa de validación y aprendizaje son examinados por un lado los ganglios centinelas detectados y por otro todos los ganglios recogidos en la linfadenectomía.

Una vez pasada esa etapa, una vez que la técnica se usa rutinariamente, sólo se analizan en anatomía patológica los ganglios centinelas y en caso de que alguno esté afectado se procede a la disección de todos los ganglios regionales, que son posteriormente analizados.

A efectos de uso de recursos de anatomía patológica podemos considerar que la técnica sería similar porque aunque se realiza una evaluación más detallada del o los ganglios centinelas al ser menor número la carga de trabajo al final sería similar.

No está claro si la técnica ahorra tiempo de quirófano comparada a la linfadenectomía, aunque sí parece claro que ahorra estancias hospitalarias y los tratamientos de las complicaciones más frecuentes y mayores en la linfadenectomía.

Por todo ello, creemos que es una técnica cuyo coste para los servicios sanitarios está compensado por los ahorros que genera, tanto en las estancias hospitalarias como en los tratamientos de las complicaciones de la linfadenectomía.

