

**EFECTO DEL LAVADO AXILAR CON
SOLUCIÓN DE GENTAMICINA SOBRE
EL DÉBITO DEL DRENAJE TRAS
LINFADENECTOMÍA AXILAR EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

TESIS DOCTORAL

Doctoranda: María Amparo Gómez Correcher

**Directores: Prof. Dr. Jaime Ruíz-Tovar, Prof. Dra. Pilar Cansado,
Prof. Dr. Rafael Calpena**



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
1. Introducción.....	7
2. Cáncer de mama.....	8
2.1 Evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama.....	8
2.2 Epidemiología.....	11
2.3 Factores de riesgo.....	12
2.4 Genética del Cáncer de Mama.....	15
2.5 Histología.....	17
2.6 Manifestaciones clínicas del Cáncer de Mama.....	21
2.7 Pruebas diagnósticas en el Cáncer de Mama.....	22
2.7.1 Mamografía.....	25
2.7.2 Ecografía.....	26
2.7.3 Galactografía.....	29
2.7.4 Resonancia Magnética de Mama.....	29
2.7.5 PET o PET-TC.....	29
2.8 Estadificación.....	31
2.9 Tratamiento del Cáncer de Mama.....	36
2.9.1 Tratamiento quirúrgico del Cáncer de Mama.....	36
2.9.1.1 Mastectomías.....	36
2.9.1.2 Biopsia Ganglio Centinela.....	38
2.9.1.3 Linfadenectomía Axilar.....	43
2.9.1.3.1 Diseminación linfática.....	43
2.9.1.3.2 Técnica Linfadenectomía Axilar.....	45
2.9.1.4 Indicaciones y resultados.....	49
2.9.2 Tratamiento Oncológico.....	56
2.9.2.1 Adyuvancia.....	61
2.9.2.1.2 Radioterapia.....	65
2.9.2.1.3 Terapia endocrina.....	68

2.9.2.1.4 Quimioterapia.....	70
2.9.2.1.4.1 Terapia dirigida al HER2.....	72
2.9.2.1.4.2 Tratamiento de pacientes con edad avanzada....	74
2.9.2.2 Neoadyuvancia.....	75
2.9.2.3 Terapia Personalizada.....	76
2.9.3 Seguimiento y consecuencias a largo plazo.....	77
3. Complicaciones de la cirugía del Cáncer de Mama.....	80
3.1 Infecciones de herida.....	80
3.2 Seroma.....	81
3.3 Hematoma.....	84
3.4 Lesiones Nerviosas.....	85
3.5 Dolor crónico.....	85
3.6 Linfedema.....	86
Hipótesis.....	89
Objetivos.....	91
Material y métodos.....	93
1. Diseño.....	94
2. Criterios de inclusión y exclusión.....	95
2.1 Criterios de inclusión	
2.3 Criterios de exclusión	
3. Métodos.....	96
3.1 Técnica quirúrgica.....	98
3.2 Técnica de irrigación y extracción de las muestras microbiológicas intraoperatorias.....	99
3.3 Indicaciones al alta hospitalaria.....	101
3.4 Indicación de retirada de drenajes y toma de muestras.....	101
3.5 Variables.....	101
4. Análisis de datos.....	103
5. Aspectos éticos y legales.....	103

Resultados	104
1. Número de pacientes.....	105
2. Edad y sexo.....	105
3. Comorbilidades.....	107
4. Tiempo de realización de la linfadenectomía axilar.....	107
5. Variables anatomopatológicas.....	109
6. Morbimortalidad.....	111
7. Tiempo de mantenimiento del drenaje.....	111
8. Volumen total del drenaje.....	112
9. Efecto microbiológico de los lavados.....	113
10. Correlación entre el débito total del drenaje y los cultivos microbiológicos.....	121
11. Correlación entre los días transcurridos hasta la retirada del drenaje y los cultivos microbiológicos.....	122
12. Otros factores relacionados con el volumen del débito del drenaje.....	123
13. Otros factores relacionados con el día de retirada del drenaje.....	128
Discusión	131
1. Efecto del lavado con gentamicina sobre la reducción del débito por el drenaje axilar.....	132
2. Factores asociados a un mayor débito por el drenaje.....	141
Conclusiones	144
Bibliografía	146
Anexo	179

INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una patología muy prevalente en países occidentales, con gran impacto psicológico no sólo por el diagnóstico de cáncer sino también por la cirugía mutilante que supone su tratamiento quirúrgico. A pesar de que cada día se emplean abordajes menos invasivos, incluyendo la cirugía conservadora de la mama y la biopsia selectiva del ganglio centinela(BSGC), numerosas pacientes precisan aún la realización de una linfadenectomía axilar. Y ésta implica la colocación de un drenaje axilar en la paciente, lo cual puede suponer una prolongación de la estancia hospitalaria o que la paciente sea dada de alta con el drenaje, presentando en ambos casos un aumento de la repercusión emocional del procedimiento y una reducción en su calidad de vida.



2. CÁNCER DE MAMA

2.1 Evolución Histórica Del Cáncer De Mama

La primera literatura médica describe que esta enfermedad ha sido una entidad común y virulenta.

La referencia más antigua conocida de tumores o úlceras de la mama es "El Papiro de Edwin Smith" (fechado entre 3000 aC y 2500) ^{1,2} El médico persa Herodoto (c. 484-425 aC) describió el tratamiento de un tumor de mama ya ulcerado y extendido, pudiendo ser la primera descripción de la diseminación local y metastásica del cáncer.

Hipócrates (c. 460-370 aC), fue el primero que distinguió las entidades benignas de las malignas en el cáncer de mama, utilizando este último concepto en cualquier crecimiento y expansión celular que causara el fallecimiento de la paciente. No hay evidencia de que la cirugía se empleara entonces para esta enfermedad. ²⁻⁴

Aulo Cornelio Celso (ca. 30 aC-38), en su obra "De Medicina" , investigó sobre la historia natural del cáncer, en particular sobre el de mama, ³⁻⁵ describiendo en su trabajo el concepto de "dilatación de las venas tortuosas" (más tarde Galeno comparó la lesión con un cangrejo y desde entonces se aplica el concepto de cáncer).² Celso describió cuatro fases en la evolución clínica del cáncer de mama y el tratamiento recomendado sólo en la primera etapa (premalinas), con productos cáusticos, seguido de la extirpación quirúrgica sin exéresis de los músculos pectorales. Asimismo, los egipcios y los griegos no recomendaban tratamiento para las tres etapas más avanzadas del cáncer, ya que cualquier cirugía parecía "irritar" acelerando el proceso y la muerte del paciente. ²⁻⁶

Galeno (c. 131-203 dC) declaró que el cáncer era una manifestación local o "melancolía", causada por un exceso de bilis negra en el

cuerpo. Pudo ser la primera representación del cáncer de mama como una enfermedad sistémica, que requería un tratamiento sistémico y serviría en ese momento para explicar el mal pronóstico. A su vez, recomendó la escisión amplia del tumor a través de los tejidos normales, con el cauterio, además de plasmar la asociación de la extensión de ganglios axilares con el cáncer de mama y la retracción del pezón como un signo clínico de dicho cáncer. Por otra parte, recomendó evitar la intervención quirúrgica en los casos de enfermedad localmente avanzada, y aconsejó la "desintoxicación del cuerpo" sistémica. Este concepto y la mastectomía persistió sin cambios durante los siguientes 1500 años.^{3,4,7}

La ablación del tumor por hierro y/o por fuego (cauterización) sería durante siglos el planteamiento terapéutico de los tumores de mama⁸

En el siglo XVI Ambroise Paré intuye por primera vez la importancia de los ganglios axilares y posteriormente en el siglo XVIII François Le Dran precisa la progresión linfática de los cánceres hacia los ganglios axilares, por lo que recomienda su extirpación.⁹

Finalmente William Stewart Halsted (1852-1922) estandarizó una técnica quirúrgica efectiva. Halsted constató las altas tasas de recidiva local y las bajas tasas de supervivencia, concluyendo que la causa era una extirpación insuficiente del tejido que rodeaba al tumor.^{10,11}

La técnica de Halsted consistía en la extirpación de todo el seno, el músculo pectoral mayor y una clara extirpación del tejido axilar, en conjunto, la realización de una resección en bloque para evitar seccionar a través del tejido neoplásico. Se vio influenciado por estudios de Heidenhain que evidenciaban una alta incidencia de células tumorales microscópicas en los músculos pectorales.¹²

Halsted consolidó su "operación completa" en el Roosevelt Hospital de Nueva York en 1882. En 1883 lo implantó en "casi cada caso" de

carcinoma de mama, y en última instancia se conoció la técnica como la mastectomía radical.⁹

Más tarde, los cirujanos trataron de mejorar las tasas de curación aumentando el volumen o la cantidad de tejido de la escisión (más radical), sin embargo con este tipo de cirugía no se lograron mejores resultados. Coincidiendo con la aparición de la radioterapia, la cirugía radical presentó un descenso en su uso, por lo que se desarrolló la mastectomía radical modificada. En los años 70 apareció la cirugía conservadora y, por último, la biopsia del ganglio centinela en los 90.

Podría decirse que el cambio más importante en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama primario ha sido el cambio hacia un tratamiento conservador de la mama, que se inició hace más de 30 años. Actualmente, en Europa Occidental ~ 60 % - 80 % de los cánceres recién diagnosticados son susceptibles de conservación de la mama [escisión local amplia y la radioterapia (RT)], pero en algunos pacientes la mastectomía todavía se lleva a cabo debido a el tamaño del tumor (en relación con el tamaño del pecho), la multicentricidad tumoral, la incapacidad para lograr márgenes quirúrgicos negativos después de múltiples resecciones, la radiación previa de la pared torácica o de la mama, contraindicaciones para RT, o la elección del paciente.¹³

Para los pacientes sometidos a resección local amplia, se aplica mayor énfasis actualmente en el logro de la estética y los cirujanos de mama están capacitados para llevar a cabo abordajes oncoplásticos para reducir el déficit de volumen local con el desplazamiento de áreas de tejido. Los procedimientos oncoplásticos pueden lograr mejores resultados cosméticos, especialmente en pacientes con senos grandes, con una relación tamaño del tumor / mama menos favorables o con una ubicación cosmética difícil (central o inferior) del tumor en la mama.¹⁴

2.2 Epidemiología

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres a nivel mundial. Las últimas estimaciones de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer en el año 2008 ¹⁵ muestran que cada año se diagnostican 1,38 millones de casos nuevos en la población femenina mundial. La incidencia es mayor en Europa Occidental y Norteamérica, con tasas que superan los 80 casos por 100.000 mujeres-año, mientras que en los países menos desarrollados la incidencia se sitúa por debajo de los 40 casos por 100.000 mujeres-año. En nuestro país, actualmente se diagnostican cada año unos 26.000 casos nuevos.¹⁶ La prevalencia estimada de cáncer de mama en Europa en 2010 fue de 3 763 070 casos¹⁷ y es cada vez mayor , tanto como consecuencia del aumento de la incidencia como de las mejoras en los resultados del tratamiento.¹⁸

En general, su frecuencia está aumentando en los países en desarrollo, mientras que en los más desarrollados la incidencia es estable o incluso ha descendido recientemente.¹⁸ Este descenso en la incidencia en el siglo XXI en el mundo desarrollado, parece estar relacionada con la disminución en el uso de terapia hormonal sustitutiva en países donde dicha terapia estaba muy extendida, como Estados Unidos, y a la implantación de programas de cribado o *screening* en la población en la década de los 90, lo que ha supuesto un diagnóstico precoz y una disminución del número de casos prevalentes no diagnosticados, como ha sucedido en nuestro país, España.¹⁸

El cáncer de mama ocasiona la muerte de casi 500.000 mujeres cada año en todo el mundo ¹⁵. Las tasas de mortalidad oscilan entre 6 y 19 casos por 100.000 mujeres-año y muestran un patrón geográfico más homogéneo, ya que las mujeres de las zonas con mayor incidencia tienen también mejor pronóstico. La supervivencia de las pacientes con cáncer de mama es alta y sigue una evolución

creciente en el tiempo. En Estados Unidos, 9 de cada 10 mujeres con cáncer de mama están vivas a los 5 años tras el diagnóstico. En Europa, la supervivencia a los 5 años es del 81,8%. Los últimos datos disponibles en nuestro país son concordantes con las cifras europeas, con una supervivencia a 5 años de casi el 83%.^{19,20}

2.3 Factores De Riesgo

El riesgo de padecer cáncer de mama está determinado por factores ambientales y de estilo de vida, aunque en más de 2/3 de los cánceres de mama no se encuentran factores de riesgo salvo el sexo femenino y la edad.

Los factores de riesgo conocidos son múltiples, pero la mayor parte se asocian a un riesgo moderado, por lo que no son, en sí mismos, causantes del cáncer de mama. El riesgo está en relación con el estímulo estrogénico y un mayor número de ciclos ovulatorios.²¹

Los factores de riesgo principales son el sexo (presentándose aproximadamente en mujeres en un 99% de los casos) y la edad (aumenta su incidencia con los años).

En cuanto a factores hereditarios, el cáncer de mama puede ser esporádico, familiar o hereditario.

En el 65-70% de los casos la presentación suele ser esporádica, sin antecedentes en dos o más generaciones. En cuanto a la presentación familiar (15-25%) varios miembros de la familia de 1º o 2º grado pueden estar afectados. Las mujeres que tienen familiares en primer grado diagnosticadas de cáncer de mama tienen tres veces más posibilidades de padecer el mismo cáncer, sobre todo en los casos en los que se ha diagnosticado en edad premenopáusica. Por último, en el cáncer de mama hereditario (5-10%)²² existen antecedentes familiares de cáncer de mama pero se asocian también a otros tipos de cáncer, como el ovárico, y se caracterizan principalmente por ser de herencia autosómica dominante. Éstas

últimas suelen diagnosticarse en edades precoces y presentarse de modo bilateral y multifocal.²³

Se han definido los factores de riesgo principales , como se expone en la tabla 1.

FACTORES DE RIESGO

- **Antecedentes personales de cáncer (tanto de mama, como de ovario, endometrio, próstata..)**
- **Antecedentes de enfermedades proliferativas de la mama.**
- **Menarquia precoz (<12años) y menopausia tardía (>50años)**
- **Nuliparidad**
- **Primer embarazo >35años.**
- **Lactancia corta o artificial.**
- **Irradiación repetida (efecto directamente proporcional a la dosis, e inversamente proporcional a la edad, permaneciendo de por vida).**
- **El uso de estrógenos o de combinaciones de estrógenos y progestágenos durante más de 5 años.**
- **Dieta rica en grasas animales.**
- **El estrés puede actuar como desencadenante al disminuir la inmunidad.**
- **Alcohol y tabaco.**
- **Estatus social alto**

Tabla 1 Factores de riesgo de Cáncer de mama

Otro factor de riesgo en estudio, con posible prevención y control sería el sobrepeso y la falta de actividad física. La Organización Mundial de la Salud estima que, entre un 25- 30% de determinados cánceres, entre los que se encuentra el cáncer de mama, podrían

evitarse controlando el sobrepeso y manteniendo una actividad física regular. Entre los probables mecanismos implicados están los niveles aumentados de estrógenos, andrógenos e insulina, algunos factores de crecimiento y citoquinas, que se relacionan con un aumento del tejido adiposo. Existen numerosos estudios que analizan la relación peso-índice de masa corporal y ejercicio en diferentes grupos de edad y razas. Las mujeres con sobrepeso tienen un riesgo 30-50% veces mayor de desarrollar un cáncer de mama en la menopausia que las mujeres delgadas. Por otra parte, el beneficio de una actividad física regular ²⁴ es mayor en las mujeres más jóvenes.

Al igual que se han definido factores de riesgo, también se han identificado factores protectores, principalmente asociados a la reducción del número de ovulaciones, como se ha mencionado anteriormente.

FACTORES PROTECTORES

- **Multiparidad**
- **Primer embarazo precoz (antes de los 30 años)**
- **Lactación**
- **Ovariectomía premenopáusica**
- **Ejercicio físico en mujeres jóvenes**
- **Tratamientos con Tamoxifeno y Raloxifeno.**

Tabla 2 Factores protectores de Cáncer de mama

2.4 GENÉTICA DEL CÁNCER DE MAMA

Únicamente una pequeña parte de los cánceres de mama y ovario (5-10%) se atribuyen a mutaciones en la línea germinal en genes específicos de susceptibilidad al cáncer con una penetrancia elevada, como el BRCA1 y el BRCA2. Un pequeño porcentaje (menos del 2%) de cáncer de mama hereditario, puede atribuirse a otros genes como el gen p53 en el Síndrome de Li- Fraumeni, el gen PTEN en el Síndrome de Cowden, los genes MSH2, MLH1 en el síndrome de Muir-Torre y el gen STK11 en el síndrome de Peutz-Jeghers. De un 15 a un 20% de los cánceres de mama se asocia a antecedentes familiares, denominándose agregaciones familiares, sin transmisión de características mendelianas autosómicas dominantes.²⁵

Los genes más destacados implicados en el cáncer de mama son el *BRCA1* y *BRCA2*, correspondiendo a un 5% de los cánceres de mama.²⁶

Se ha demostrado un riesgo muy aumentado de cáncer de mama asociado a las mutaciones *BRCA-1* y *BRCA-2* (son responsables de >50% de los cánceres de mama hereditarios). Ambos genes están implicados en el mantenimiento de la integridad genómica al detectar y reparar el ADN dañado, por tanto, sus mutaciones originarían una inestabilidad genética, provocando indirectamente la aparición del tumor por acúmulo de mutaciones en otros genes.^{27,28}

El gen *BRCA1* está localizado en el cromosoma 17q21 y su mutación predispone al desarrollo del cáncer de mama y/o de ovario. La proporción estimada de cáncer de mama en la población general debido a *BRCA1* es del 8,2% para personas menores de 40 años, del 4% para edades entre 40 y 49, y del un 1% para aquellos entre de 50 y 70 años.²⁹ En el caso del cáncer de ovario los porcentajes por edades serían 5,6; 4,2 y 1,8% respectivamente. Los portadores de mutación en *BRCA1* tienen un riesgo de padecer cáncer de

mama a lo largo de su vida de un 80-90%. Entre los portadores de mutación en *BRCA1* con un primer tumor, existe un riesgo de cáncer de mama contralateral del 58% a los 50 años, y del 64% a los 70 años. El gen *BRCA2* está localizado en el cromosoma 13q12-13 y las alteraciones del mismo, tienen relación con el cáncer de mama masculino. Las mujeres con una mutación en el gen *BRCA2* (más grande que el *BRCA1*) presentan un riesgo de desarrollar cáncer de mama de un 50-85%, similar al *BRCA1*, sin embargo el riesgo de padecer cáncer de ovario es menor (un 10-20%). Existe también un incremento de probabilidad de desarrollo de cáncer de páncreas y próstata en los portadores de esta mutación.

En pacientes con mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2*, se puede ofrecer a las mujeres de muy alto riesgo la mastectomía bilateral profiláctica y la reconstrucción para reducir riesgos. El riesgo de cáncer de mama en un portador *BRCA1* es del 80 % -85 % , con un riesgo actual a 10 años de cáncer de mama contralateral que va del 25% al 31 %.³⁰ Tras la mastectomía bilateral , el riesgo tanto para la incidencia de cáncer de mama posterior y la mortalidad se reduce en aproximadamente el 90 % -95 %. La evaluación genética cuidadosa y el asesoramiento psicológico son obligatorios antes de emprender este tipo de cirugía .²⁸

2.5 Histología

La mayoría de los cánceres de mama se clasifican como carcinomas. Los carcinomas de mama son un grupo diverso de lesiones que difieren en apariencia microscópica y comportamiento biológico.

Los carcinomas in situ de mama se dividen en ductales (también conocidos como carcinomas intraductales) o lobulillares. Esta distinción se basa principalmente en el patrón de crecimiento y características citológicas de las lesiones así como en el lugar de su localización anatómica dentro del sistema ducto-lobular mamario.

Dentro de los carcinomas de mama invasivos se presentan varios subtipos histológicos cuyos porcentajes estimados son de una serie basada en la población actual de 135.157 mujeres con cáncer de mama extraída de los Resultados Finales de Vigilancia de Epidemiología (SEER) y del Instituto Nacional del Cáncer entre 1992 y 2001 ³¹:

- Ductal infiltrante - 76 %
- Lobular invasivo - 8 %
- Ductal - lobular - 7 %
- Mucinoso (coloide) 2,4 %
- Tubular - 1,5 %
- Medular - 1,2 %
- Papilar - 1 %

Otros subtipos, incluyendo el cáncer metaplásico de mama y el cáncer de mama invasivo micropapilar, representan menos del 5 % de los casos. ³²

El término carcinoma ductal in situ (CDIS) abarca un grupo heterogéneo de lesiones que difieren en su presentación clínica, el aspecto histológico y el potencial biológico. Se caracteriza por la proliferación de las células epiteliales malignas dentro del sistema

ductal mamario, sin evidenciar invasión del estroma circundante en el estudio microscópico histológico.³³

Los sistemas de clasificación histológica del carcinoma ductal in situ presentan una variedad de subtipos basados en las características arquitectónicas, el patrón de crecimiento de las células neoplásicas, las características citológicas y la presencia de necrosis celular. La clasificación tradicional de las lesiones CDIS reconoce cinco tipos principales.³⁴⁻³⁷ El tipo comedón, cribiforme, micropapilar, papilar y sólido.

Variantes menos comunes de CDIS son el carcinoma intraductal de células en anillo de sello³⁸, y el carcinoma ductal quístico hipersecretor^{39,40}. Al igual que en el tipo comedón, estas variantes pueden mostrar calcificaciones que pueden ser detectadas por mamografía.

El carcinoma ductal infiltrante es el tipo más común de cáncer de mama invasivo, lo que representa el 70-80 % de las lesiones agresivas. Estas lesiones macroscópicamente son de color blanco grisáceo, masas típicamente duras, ásperas que invaden el tejido circundante creando una morfología estrellada. Se caracterizan microscópicamente por cordones y nidos de células tumorales con cantidades variables de formaciones glandulares. Las células malignas inducen una respuesta fibrosa en el parénquima mamario, y esta reacción es en gran parte responsable de la masa clínicamente palpable y grosera, la densidad radiológica, y las características ecográficas sólidas del carcinomas invasivos típico.

Los carcinomas ductales infiltrantes se dividen en tres grados sobre la base de una combinación de características arquitectónicas y citológicas utilizando un sistema de puntuación basado en tres parámetros⁴¹: Bien diferenciado (grado 1) donde las células que infiltran el estroma son como nidos sólidos glándulares. Los núcleos son relativamente uniformes con poca o ninguna evidencia de

actividad mitótica. Los moderadamente diferenciados (grado 2) presentan células que infiltran como nidos sólidos con cierta diferenciación glandular. Hay algo de pleomorfismo nuclear y una gran tasa mitótica. Los pobremente diferenciados (grado 3) están compuestos de nidos sólidos de células neoplásicas sin evidencia de formación glandular y presentan una marcada atipia nuclear y actividad mitótica considerable.

El carcinoma lobulillar infiltrante es el segundo tipo más común de cáncer de mama invasivo, lo que representa alrededor del 5 al 10 % de las lesiones invasivas. Las tasas de incidencia de cáncer lobulillar están aumentando más rápido que las tasas de carcinoma ductal en los Estados Unidos. La terapia hormonal después de la menopausia pueden ser estar más relacionada con el riesgo de cáncer lobular que con el riesgo de cáncer ductal.

Algunos carcinomas lobulares infiltrantes tienen un aspecto macroscópico idéntica a la de cáncer ductal infiltrante. Estos tumores se caracterizan microscópicamente por células pequeñas que infiltran el estroma mamaria y el tejido adiposo de forma individual y en un patrón, induciendo con frecuencia sólo una mínima reacción fibrosa. El Carcinoma Lobular in situ (CLIS) está presente en aproximadamente dos tercios de los casos, sin embargo, CDIS también pueden acompañar al carcinoma lobular invasivo.

Además de sus diferentes características y apariencia mamográfica histológicos, hay pronósticos distintos y diferencias biológicas entre los cánceres lobular y ductal infiltrante.

Los carcinomas lobulares infiltrantes tienen una mayor frecuencia de bilateralidad y multicentricidad que los carcinomas ductales infiltrantes^{42,43}.

El carcinoma lobulillar infiltrante es más frecuente en mujeres mayores y son tumores más diferenciados y grandes^{42,44}. Como regla general, los carcinomas lobulares invasivos presentan

receptores de estrógenos, con lesiones variantes que muestran la expresión variable .

Estudios recientes sugieren que los resultados (al menos a corto plazo) pueden ser más favorables para el cáncer lobulillar que para el ductal ^{45,46}. Sin embargo, existen variantes de carcinoma lobulillar infiltrante con un pronóstico peor .⁴²

Como grupo, los carcinomas lobulillares invasivos tienden a tardar más en metastatizar que los carcinomas ductales infiltrantes que pueden extenderse a peritoneo, meninges y al tracto gastrointestinal.⁴⁷

Existen otros tipos histológicos de cánceres de mama invasivos menos frecuentes, como por ejemplo: el carcinoma tubular, el carcinoma mucinoso, el carcinoma medular, el carcinoma micropapilar invasor, el carcinoma metaplásico, el carcinoma adenoide quístico etc.



2.6 Manifestaciones Clínicas del Cáncer de Mama.

El cáncer de mama puede adoptar diversas presentaciones clínicas:

- Nódulo palpable, duro, mal delimitado con bordes irregulares. Con alguna frecuencia los nódulos presentan características de una lesión benigna, sobre todo en mujeres jóvenes ⁴⁸ y cuando los tumores tienen una diferenciación mucinosa.

- Lesión radiológica no palpable, que es el objetivo diagnóstico de los programas poblacionales de cribado o *screening*. Son tumores frecuentemente en estadio T1. ⁴⁹

- Secreción por el pezón: Se trata de la secreción procedente del conducto galactóforo sobre la superficie del pezón, siendo la lesión más frecuente el papiloma intraductal benigno. Algunos estudios muestran una incidencia de un 10% a un 15% de cáncer de mama en pacientes con secreción unilateral de contenido seroso o hemático siendo la incidencia de cáncer similar en ambos grupos. ⁵⁰

La presentación clínica y el comportamiento biológico del carcinoma localmente avanzado de mama es muy variable, ya que es un grupo heterogéneo de tumores. Se definen por el tamaño, la afectación ganglionar o la invasión de estructuras vecinas sin presencia de metástasis. ⁴⁹

Por otra parte, el carcinoma inflamatorio de mama es una enfermedad rápidamente progresiva, la presentación más agresiva de del cáncer de mama, por sus características clínicas y biológicas. Fue descrito por Lee y Tannenbaum en 1924. ⁵¹ Previo a la aparición del tratamiento combinado, más del 90% de las pacientes con carcinoma inflamatorio eran tratadas exclusivamente con terapias locales (cirugía, radioterapia o ambas) por lo que desarrollaban metástasis a distancia al tiempo y la supervivencia era menor a dos años. En términos general, las pacientes que presentan cáncer inflamatorio son mujeres son más jóvenes, con mayor probabilidad de presentar metástasis al diagnóstico y con una

menor supervivencia que las pacientes con cáncer mama no inflamatorio.⁵² La presencia de gran cantidad de linfáticos dilatados que se obstruyen por células malignas, son los que provocan los signos y síntomas clínicos, y finalmente el desarrollo de la enfermedad a distancia.⁵³

2.7 Pruebas Diagnósticas En El Cáncer De Mama

Varios países europeos han establecido programas de cribado o *screening* de mamografía en la población nacional o regional con el fin de detectar el cáncer de mama en una etapa pre-clínica, y así mejorar las posibilidades de supervivencia⁵⁴. Las directrices europeas para la garantía de calidad en la detección y diagnóstico de cáncer de mama recomiendan normas y describen los parámetros de rendimiento e indicadores que deben ser controlados en cualquier programa de cribado.⁵⁵ La Unión Europea recomienda la mamografía bianual de cribado en el grupo de edad entre 50-69 años ya que ha demostrado que tienen un mayor efecto en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama⁵⁶, mientras que la mamografía de cribado cada dos años en las mujeres entre 40-49 años no está demostrada su indicación.⁵⁷

En los casos de mujeres con cáncer de mama familiar con o sin mutaciones BRCA, el cribado anual con imágenes de resonancia magnética (RM) de las mamas junto con la mamografía puede detectar el cáncer en una etapa más favorable y precoz comparándola con la mamografía sola (riesgo 70 % menor de ser diagnosticado con cáncer de mama estadio II o superior) Se desconoce si la mortalidad por cáncer de mama desciende en estos casos.⁵⁸

El diagnóstico de cáncer de mama se basa en la clínica asociada a las pruebas complementarias, como son las imágenes y se confirma con el análisis de anatomía patológica. El examen clínico incluye la

palpación bimanual de las mamas y los ganglios linfáticos y la evaluación locorregional de metástasis a distancia (huesos , el hígado , los pulmones y el examen neurológico en caso de síntomas) . En cuanto al *screening* incluye la mamografía bilateral, la ecografía de mama y de los ganglios linfáticos regionales. En caso de duda existe la posibilidad de realización de una ecografía. La resonancia magnética de la mama no se recomienda como cribado de rutina , pero puede considerarse en casos de cáncer de mama familiar asociados con mutaciones BRCA , en implantes mamarios , para cánceres lobulares , antes de la quimioterapia neoadyuvante o cuando los resultados de los métodos convencionales no son concluyentes , como estado de los ganglios linfáticos axilares positivos con tumor primario oculto en la mama, sospecha de multifocalidad / multicentricidad (en particular en el cáncer de mama lobular) y para evaluar la respuesta a la terapia sistémica primaria ⁵⁹ . Existen nuevas técnicas de imagen para la detección y el diagnóstico, como la mamografía 3D, la ecografía 3D , las ondas de corte por elastografía , y la mamografía / mamografía espectral con contraste . Ninguna de ellas está indicada de forma rutinaria, pero en casos concretos podrían aumentar la precisión diagnóstica, especialmente en mujeres con mamas densas. ⁶⁰

Para la evaluación y estadiaje de la enfermedad se deben incluir el examen patológico del tumor primario y la citología / histología de los ganglios axilares si se sospecha afectación .Para lograr el correcto enfoque terapéutico se debe conocer el historial médico personal completo , la historia familiar en relación con mama / ovario y otros cánceres , el examen físico , un hemograma completo , pruebas de función hepática y renal , la fosfatasa alcalina y el calcio . Es imprescindible conocer la evaluación de la condición de la menopausia, en caso de duda se debe analizar los valores del estradiol sérico y los niveles de la hormona folículo estimulante.

El diagnóstico histopatológico debe basarse en una biopsia con aguja gruesa obtenida manualmente o, preferiblemente, por ultrasonido o guía estereotáxica . Una biopsia con aguja gruesa (o , si eso no es posible, al menos una aspiración con aguja fina) debe realizarse antes de cualquier tipo de tratamiento. Si se plantea terapia sistémica preoperatoria , la biopsia con aguja gruesa es obligatoria para garantizar un diagnóstico de la enfermedad invasiva y evaluar biomarcadores. Se debería aplicar en ese caso un marcador (por ejemplo, grapas o clips quirúrgicos) en el tumor en la biopsia para facilitar la evaluación de la respuesta del tumor durante el tratamiento y para asegurar la resección quirúrgica del sitio correcto. Como mínimo , deben llevarse a cabo aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido o una biopsia de los ganglios linfáticos sospechosos. En los pacientes con clínica y axila negativa de imagen sigue siendo controvertido el mejor momento para llevar a cabo una biopsia de ganglio linfático centinela (BGC), planteándose antes o después de la terapia sistémica preoperatoria.

La tomografía computerizada (TC) ,la ecografía abdominal y la gammagrafía ósea deben ser consideradas en los pacientes con ganglios axilares clínicamente positivos , tumores de gran tamaño (por ejemplo, ≥ 5 cm), signos clínicos , síntomas o valores de laboratorio que sugieran la presencia de metástasis. Los métodos de imagen dual que combinan la información funcional y anatómica , como la tomografía por emisión de positrones fluorodeoxiglucosa (FDG -PET) / TC puede ser útil cuando los métodos convencionales no son concluyentes. La evidencia actual no apoya el uso de la PET-TC en el procedimiento de estadificación de la enfermedad local / regional, debido a la especificidad limitada, en comparación con los métodos estándar de oro para la estadificación axilar como el ganglio centinela y la linfadenectomía axilar. ⁶¹

Las descripción e indicación de las pruebas diagnósticas se refleja a continuación

2.7.1. MAMOGRAFIA

La mamografía es una técnica fundamental utilizada en la exploración radiológica de la mama.

Puede ser suficiente para realizar un diagnóstico (que es el objetivo en el cribado del cáncer de mama), o requerir el complemento de otras pruebas de imagen como la ecografía, la RM y la punción. En términos generales, la mamografía permite describir una lesión, localizarla con exactitud, valorar el grado de sospecha para cáncer y recomendar la actitud para la confirmación diagnóstica.

Las indicaciones para su realización son: mujeres sintomáticas, pacientes con sospecha clínica de cáncer de mama,^{62,63} mujeres asintomáticas de Programas de Cribado para cáncer de mama,⁶⁴ mujeres con lesiones clasificadas como probablemente benignas^{62,65} y pacientes con riesgo aumentado de cáncer.^{66,67,68}

Por otra parte, según el grado de sospecha de cáncer, existen una clasificación por categorías, denominado Sistema BI-RADS, que se expone en la Tabla 3.

Se acepta este sistema, propuesto por el *American College of Radiology* (ACR)⁶⁹, compatible con el Sistema de Lectura del Programa de Prevención de Cáncer de Mama de la Comunidad Valenciana (PPCMCV)⁷⁰ y con la clasificación de las Guías Europeas para Control de Calidad en Mamografía de Cribado, propuestas por la *European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services* (EUREF).⁷¹

0 Se necesitan prueba adicionales de imagen**1** Negativa**2** Hallazgos benignos**3** Hallazgos probablemente benignos**4** Anomalía sospechosa**5** Altamente sugestiva de malignidad**6** Biopsia conocida.

Tabla 3 Categorías BI-RADS

2.7.2. ECOGRAFÍA DE MAMA

La ecografía es un método diagnóstico complementario a la exploración clínica o mamográfica y no sustituye a la mamografía en el cribado de cáncer de mama por sus limitaciones.⁷²

Las indicaciones de la realización de la ecografía como prueba complementaria son:^{72,73}

- Determinar la naturaleza sólida ó quística del nódulo detectado en la exploración física o mamográfica.
- Clasificar las lesiones sólidas según su probabilidad de malignidad.
- Valorar nódulos palpables en mujeres jóvenes (< 30 años) o embarazadas.
- Valorar nódulos palpables en zonas mamográficamente no visibles.
- Valorar algunas asimetrías.
- Valorar abscesos, colecciones o hematomas.
- Como guía en intervencionismo de mama.
- Mamas densas sintomáticas.
- Nódulos axilares.

Por otra parte, la ecografía presenta algunas limitaciones como en el caso de mamas con microcalcificaciones, (se dificulta la caracterización de las mismas); en mamas muy voluminosas y en mamas grasas con nódulos sólidos.

Cuando persiste la alta sospecha de cáncer pero no se puede confirmar, se pueden realizar procedimientos intervencionistas guiados por la ecografía con el fin de obtener una muestra del tejido para estudio citológico, histológico, inmunohistoquímico o para resolver un problema clínico mamario. De esa manera, disminuye el número de procedimientos quirúrgicos, con una seguridad diagnóstica similar.^{74,75}

Existen diferentes tipos de procedimientos intervencionistas según el objetivo que se pretende conseguir. Para el diagnóstico citológico se suele realizar una punción aspiración con aguja fina (PAAF) de

calibre 21 a 28G que proporciona un diagnóstico rápido y eficiente de sospecha de malignidad.⁷⁶ Para el diagnóstico histológico se puede realizar biopsia con aguja gruesa de 18-16-14G (BAG)⁷⁷, biopsia asistida por vacío con agujas 8G-11G (BAV)⁷⁸, o ABBI (*Advanced Breast Biopsy Instrumentation*).⁷⁹

En el caso de que se necesite señalar las lesiones, se suele colocar un marcador metálico como procedimiento diagnóstico o terapéutico^{80,81,82} frecuentemente denominado arpón. Por otro lado, la neumoquistografía se utiliza para la detección de nódulos y masas en la pared o interior de una lesión quística o bien cuando los hallazgos ecográficos no reúnen todos los criterios de benignidad. Por otra parte, la neumoquistografía terapéutica está indicada sólo en el tratamiento de quistes sintomáticos.⁸³

Si la lesión sospechosa está asociada a adenopatías axilares se debe realizar PAAF-BAG para descartar infiltración⁸⁴ en caso de positividad no estaría indicada la técnica del ganglio centinela.⁸⁵

En la siguiente tabla se exponen brevemente los procedimientos intervencionistas más frecuentes.

**TÉCNICAS A
EMPLEAR POR
CATEGORÍAS**

CATEGORÍAS

PAAF	<p>Diagnóstico rápido de malignidad</p> <p>No distingue Ca. "In situ" de infiltrante.</p> <p>Tiene una S= 91% y E= 97%.</p> <p>Podría dar información de grado nuclear, receptores y otros marcadores.</p>	3
BAG / BAV	<p>Mejor rentabilidad diagnóstica</p> <p>Determina infiltración del estroma, grado histológico, RRHH,</p> <p>Proliferación nuclear, Her2, Bcl2, etc.</p>	3 4 5
ABBI	<p>Indicada en lesiones < 15mm y accesibles técnicamente</p>	3 4
SEÑALIZACIÓN DE LESIONES	<p>Indicada ante sospecha de malignidad</p> <p>Señalización con arpón</p> <p>Resecar con márgenes de seguridad (radiografía de la pieza)</p>	4 5

Tabla 4 de procedimientos intervencionistas ⁸⁶

Otros procedimientos diagnósticos para completar información sobre el proceso patológico serían:

2.7.3. GALACTOGRAFÍA

La galactografía es una prueba diagnóstica establecida para la detección de una masa intraductal, que además permite la señalización de la misma guiada con ecografía o mamografía.⁸⁷ Está indicada en casos de secreción por mama espontánea no lechosa, hemorrágica o con citología patológica, por uno o varios orificios, generalmente unilateral.

Está contraindicada en situaciones en las que existen procesos inflamatorios o hipersensibilidad a contrastes yodados.

2.7.4. RESONANCIA MAGNETICA DE MAMA (RM)

Es una técnica de imagen con gran sensibilidad para la detección del cáncer de mama aunque sus limitaciones en la especificidad restringen sus indicaciones. Se asocia siempre a las demás pruebas de imagen, ya que la RM de mama debe ser un complemento, sin poder sustituir a la mamografía ni a la ecografía.⁸⁸

2.7.5. PET o PET-TC:

No hay criterios claros de indicación para esta prueba complementaria en el diagnóstico del cáncer de mama ⁸⁹, aunque en determinadas situaciones podría ser recomendable su utilización.

Carcinoma “in situ”	No se recomiendan pruebas de estadificación.
Estadio I	No se recomiendan pruebas radiológicas. Analítica completa y Ca 153.
Estadios II – III	Radiografía de tórax, ecografía hepática/TAC y rastreo óseo. Analítica completa y Ca 153.
Estadio IV	Como en estadio III más las indicadas según la clínica.

Tabla 5 con las recomendaciones de pruebas radiológicas para la estadificación ⁹⁰



2.8. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

El sistema de estadificación proporciona una estrategia para agrupar a las pacientes según el pronóstico. El American Joint Committee on Cancer (AJCC) designó los estadios mediante la estadificación.⁹¹

Para poder realizar una correcta estadificación es necesaria la confirmación histológica de la lesión, la determinación del estadio clínico (cTNM) y la posibilidad de modificar el estadio tras la intervención quirúrgica y el estudio histológico (pTNM).

•T: Extensión del tumor primario, atendiendo al tamaño y a la invasión de las estructuras vecinas. T0 representa un tumor que aún no ha iniciado su capacidad invasiva en los tejidos locales, denominándose también “in situ”.

•N: Ramificación tumoral a los ganglios linfáticos regionales. Solo se incluyen en esta clasificación los ganglios linfáticos del área de drenaje del tumor primario.

•M: Analiza la presencia o no de metástasis a distancia.

M0: No evidencia de metástasis a distancia.

La última versión de estadificación específica TNM del cáncer de mama se muestra en la tabla 6,7,8 y 9.⁹²

Estadificación TNM NCCN 3.2014

En cuanto al tumor primario se expone la clasificación:

TX	El Tumor primario no se puede evaluar
T0	No hay evidencia de Tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Tis	(CDIS) Carcinoma ductal in situ
Tis	(CLIS) Carcinoma lobular in situ
Tis	(Paget) Enfermedad de Paget del pezón sin tumor

T1	Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm.
T1	Microinvasión \leq 0.1 cm de diámetro máximo
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 2cm
T2	Tumor de diámetro máximo mayor de 2 cm., pero menor o
T3	igual a 5 cm. Tumor de diámetro máximo mayor de 5 cm.
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared del tórax o la piel solo como se describe en T4a a T4d
T4a	Extensión a pared torácica
T4b	Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o presencia de nódulos cutáneos satélites confinados en la misma mama
T4c T4a y T4b conjuntamente	
T4d	Carcinoma inflamatorio

Tabla 6 Clasificación Tumor Primario

El carcinoma inflamatorio 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 pTx. Las categorías T1, T2, T3 pueden coexistir con la presencia de depresiones cutáneas, retracción de pezón o cualquier otra alteración cutánea exceptuando las descritas en las categorías T4b y T4d, sin que ello afecte la clasificación.

En cuanto a los ganglios linfáticos regionales:

NX	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar (extirpación previa)
N0	No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis móviles en ganglios axilares ipsilaterales.
N2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares fijos o en ganglios de mamaria interna ipsilaterales clínicamente aparentes en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares
N2a	Metástasis de ganglios linfáticos axilares fijados entre ellos o a otras estructuras
N2b	Metástasis solo en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes* y en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares

	clínicamente aparentes*
N3	Metástasis en linfáticos infraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios axilares, o en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales clínicamente aparentes* y en presencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares clínicamente evidente, o metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares o de mama interna.
N3a	Metástasis de ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.
N3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos y axilares ipsilaterales
N3c	Metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Tabla 7 Clasificación Ganglios Linfáticos Regionales

En cuanto a las metástasis a distancia:

Mx	Las metástasis a distancia no se pueden evaluar
M0	No hay evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 8 Clasificación Metástasis a distancia

En función de las características TNM se agrupa en diferentes estadios:

ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO IA	T1*	N0	M0
ESTADIO IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
ESTADIO IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
ESTADIO IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
ESTADIO IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
ESTADIO IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
ESTADIO IIIC	Cualquier T	N3	M0
ESTADIO IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 9 Estadios del cáncer de mama en función de la clasificación TNM.

2.9. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

2.9.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA

2.9.1.1. Mastectomía

La cirugía ha sido hasta hace unos años, el único tratamiento frente al cáncer. El tipo de exéresis dependía de los conocimientos y posibilidades de extirpación, anestesia y cobertura antibiótica que existían en cada época, como se relata al inicio de este trabajo.

En el caso de la cirugía conservadora de mama, según la mayor o menor extirpación del tejido mamario peritumoral las técnicas se denominan: Tumorectomía (resección del tumor), tumorectomía amplia o mastectomía segmentaria (márgenes libres de 5 a 10 mm), Cuadrantectomía (resección del cuadrante mamario donde asienta el tumor) La localización de las incisiones es importante con vistas a optimizar los resultados estéticos.⁹³

En conjunto, el tratamiento quirúrgico local o tratamiento conservador del cáncer de mama se basa en la exéresis tumoral completa (con márgenes quirúrgicos libres), asociada a una técnica de estadificación axilar (biopsia selectiva del ganglio centinela o linfadenectomía axilar) y seguida de radioterapia adyuvante.⁹⁴

Actualmente, el tratamiento locorregional está ligado al estadio de la enfermedad, ya que si está diseminado el cáncer, la terapia sistémica es la adecuada. Por el contrario, si está limitado el cáncer, la cirugía o la radioterapia permiten un control local satisfactorio y la extirpación quirúrgica proporciona una razonable posibilidad de curación.

En cuanto a las indicaciones de cirugía conservadora, se debe tener en cuenta que una relación desfavorable entre el tamaño del tumor y el de la mama, o en mamas péndulas, podrían llevar a indicar una mastectomía (aunque podría optarse por conservadora si el

resultado estético es aceptable con bordes de resección libres de tumor). Estaría contraindicada la cirugía conservadora en tumores multicéntricos o con extenso componente intraductal, en casos en los que la radioterapia está contraindicada o es difícil de realizar (ya que la tumorectomía amplia sin radioterapia adyuvante está asociada a una alta incidencia de recidivas locales) ⁹⁵

Por otra parte, existe la cirugía no conservadora, como es la mastectomía radical. En esta técnica se extirpan los músculos pectorales, y actualmente se realiza exclusivamente a los cánceres localmente avanzados que afectan a dichos músculos. La mastectomía radical modificada es en la actualidad el tratamiento quirúrgico habitual de las pacientes que no son candidatas para técnicas de conservación de la mama. Consiste en la mastectomía total con la extirpación de los ganglios axilares cuando la biopsia del ganglio centinela sea positivo o no se realice, pero sin extirpar el músculo pectoral mayor, con lo que se evitan las alteraciones en la movilidad del hombro y puede tener utilidad en reconstrucción mamaria.

En términos generales, las incisiones dérmicas deben ser lo más horizontales posibles e incorporar el complejo areola pezón y la piel 3 cm alrededor del tumor o de la cicatriz de la biopsia previa. En el caso de planificar algún tipo de reconstrucción estas incisiones pueden ser modificadas. ⁹⁵

A pesar de la tendencia general hacia la conservación de la mama , un número creciente de pacientes con cáncer de mama están optando por la mastectomía bilateral (que incorpora la cirugía de la mama contralateral, para reducir el riesgo) en lugar de conservación de la mama y la vigilancia mamográfica de la mama irradiada. Estos pacientes deben ser asesorados adecuadamente y deben ser informados de que los pacientes con cáncer de mama en etapa

temprana pueden obtener un mejor resultado después de la cirugía conservadora en comparación con la mastectomía.⁹⁶

2.9.1.2. Biopsia Del Ganglio Centinela

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es el procedimiento de elección para la estadificación axilar del cáncer de mama, y permite seleccionar un subgrupo de pacientes en los que la linfadenectomía axilar no aporta ningún beneficio adicional.⁹⁷

El ganglio centinela (GC) es el primer ganglio que recibe drenaje linfático aferente de un tumor.⁹⁸

Los metaanálisis disponibles en la actualidad han demostrado un éxito en la identificación del GC entre el 80 y el 100% de las pacientes con una incidencia de falsos negativos que ha oscilado entre el 0 y el 13%.⁹⁸

El concepto de GC en el cáncer de mama se fundamenta en un modelo mecanicista, basándose en que las células tumorales se diseminan ordenadamente por el sistema linfático, determinado por el tumor y su primera estación ganglionar.

Se define al GC como el primer ganglio de una cadena que recibe el flujo linfático del tumor primario y por ello el primero en acoger las células tumorales diseminadas por el sistema linfático. El valor clínico reside en su valor predictivo sobre el estado ganglionar axilar, ya que se acepta que si éste no contiene células tumorales, tampoco el resto de ganglios de la cadena axilar que lo sigue presentarán enfermedad metastásica.

Habitualmente, se detectan un promedio de dos GC por caso. Ello permite al patólogo realizar un estudio histológico más completo, realizando cortes histológicos seriados y tinciones inmunohistoquímicas con citoqueratinas, lo cual no sería aplicable a la totalidad de los ganglios axilares.⁹⁹ Las técnicas de inmunohistoquímica ponen de manifiesto la presencia de metástasis

entre el 10% y el 20% de los ganglios que son valorados como negativos con las tinciones habituales. Las metástasis ganglionares se clasifican según su tamaño en macrometástasis (>2 mm), micrometástasis (2-0,2 mm) y grupos de células tumorales aisladas o submicrometástasis (< 0,2 mm). La frecuencia de positividad del ganglio centinela aumenta con el tamaño tumoral, el grado histológico y la invasión linfovascular.

En cuanto a la técnica, el cirujano identifica el ganglio linfático centinela mediante la inyección de colorante azul y / o coloide radioactivo en el parénquima mamario alrededor del tumor o la biopsia de la cavidad que contiene el tumor (inyección peritumoral). Algunos cirujanos prefieren inyectar estos agentes de mapeo linfático en el plexo linfático por debajo del complejo areolar o de manera intradérmica en la piel que recubre al tumor.

Se realiza una pequeña incisión de 2-3 cm en la axila. El ganglio linfático centinela será detectado por el color azul o con la ayuda de una sonda gamma portátil de detección. Una vez que el ganglio linfático centinela se identifica, se disecciona y reseca. Algunos cirujanos aplican clips o realizan esta disección y exéresis con bisturí armónico para sellar los vasos linfáticos y evitar linforrea posterior.

El ganglio centinela se somete a un análisis histológico intraoperatorio. Si no hay ninguna evidencia de enfermedad metastásica en el mismo, no se realizará linfadenectomía axilar. Posteriormente, en la herida axilar, se realiza una sutura intradérmica. Cuando hay evidencia de enfermedad metastásica en el ganglio linfático centinela, el paciente será sometido a una linfadenectomía axilar completa.

La BSGC ha demostrado ser una técnica eficaz para la detección de metástasis ganglionares axilares, en aquellas pacientes con estudio ecográfico negativo^{100,101}. En la mayoría de hospitales, el estudio anatomopatológico de dicho ganglio se realiza de forma intraoperatoria en cortes histológicos congelados. Sin embargo, esta

técnica presenta una serie de desventajas como son: tener una tasa de falsos negativos que varía del 5 al 23%¹⁰², así como, diferencias en la valoración de una misma muestra entre diferentes patólogos¹⁰³. La técnica molecular OSNA (*one step nucleic acid amplification*) está recomendada y es un procedimiento cualitativo y cuantitativo altamente específico, basado en el análisis por amplificación de ARNm de la citoqueratina 19 (CK19), con puntos de corte bien definidos para evitar los resultados falsos positivos y falsos negativos, y que permite distinguir el tamaño de las metástasis. La técnica no requiere extracción ni purificación del ARNm previas al análisis e incluye 6 «*primers*» específicamente diseñados para excluir la amplificación de pseudogenes o sus transcritos (falsos positivos)^{104,105,106}. El nivel de expresión del ARNm-CK19 se correlaciona con el volumen de la metástasis.¹⁰⁴

Otro aspecto a mencionar es el tiempo necesario para el diagnóstico con el RD- 100i/OSNATM, que oscila alrededor de 30min en función del número de ganglios estudiados¹⁰⁷. Es recomendable en el método OSNA incluir la grasa periganglionar en parafina para estudio histológico diferido, una vez disecado el ganglio¹⁰⁷ y es aceptable realizar una citología por impronta antes de homogeneizar el ganglio para el estudio molecular, tratando de evitar cualquier causa de contaminación.

Por otra parte, se recomienda realizar una CK19 por inmunohistoquímica sobre la BAG previa a la BSGC si el ARNm testado es el de la proteína CK19. Los casos en que el tumor no exprese CK19 o muestre expresión heterogénea <30% en la BAG previa no deben estudiarse por método molecular.^{108,109}

El método OSNA se basa en una RT-LAMP (*reverse transcription loop-mediated isothermal amplification*), que consiste en una transcripción inversa del ácido ribonucleico mensajero (mRNA) de la citoqueratina 19 (CK-19). La RT-LAMP es un nuevo método de amplificación de genes, cuya utilidad ha sido demostrada

previamente en virus¹¹⁰. De esta forma, el método OSNA mide de forma cuantitativa el mRNA de la CK-19 existente en el ganglio centinela. Dicho mRNA de CK-19 se utiliza como marcador en el cáncer de mama debido a su alta expresión en células tumorales y baja expresión en las células normales del ganglio linfático¹¹¹.

Así, se establecen como puntos de corte:

- Macrometástasis (si cuantifica más de 5×10^3 copias mRNA/ μ l).
- Micrometástasis (entre $2,5 \times 10^2$ y 5×10^3 copias mRNA/ μ l).
- Ausencia de metástasis (menos de $2,5 \times 10^2$ copias de mRNA/ μ l).

La duración del método OSNA es de 30 minutos aproximadamente, lo que permite su realización intraoperatoria. Además, presenta una sensibilidad y especificidad, para la detección de células tumorales, cercanas al 94-95%¹¹⁰⁻¹¹⁵.

En cuanto a las indicaciones de Ganglio Centinela positivo tras la técnica OSNA y las indicaciones de linfadenectomía axilar posterior se debe tener en cuenta que estudios recientes aconsejan una revisión de los criterios diagnósticos del GC para la indicación de la linfadenectomía axilar, mostrando que el valor «carga tumoral» es más predictivo de afectación axilar que los grupos pronósticos definidos en el TNM de la séptima edición¹¹⁵ (células tumorales aisladas, micrometástasis y macrometástasis).

La variable «carga tumoral» expresa la cantidad de tumor como una variable discreta en función del número de copias de ARNm-CK19 del GC. Se recomienda la aplicación de los criterios basados en la carga tumoral siempre que sea posible.

No constituyen indicación de linfadenectomía axilar los casos con baja carga tumoral^{116,117,118} o perfil de bajo riesgo¹¹⁹⁻¹²², de acuerdo con las definiciones siguientes:

«Baja carga tumoral»: Se considera perfil de «baja carga tumoral» el que cumple el siguiente criterio:

- Carga tumoral total, es decir, el sumatorio del número de copias de cada uno de los GC estudiados, igual o inferior a 15.000 copias de ARNm-CK19. En base a los estudios publicados, una carga tumoral total de 10.000-15.000 copias corresponde a una probabilidad de axila no afectada (libre de metástasis) de un 85%.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Puede disminuirse la probabilidad de axila afecta estableciéndose como punto de corte un valor inferior a las 15.000 copias mediante acuerdo del comité de mama correspondiente.

Además del parámetro «carga tumoral», la conducta a seguir puede ser matizable en función de los factores de riesgo dependientes del tumor primario. Se considera «perfil de bajo riesgo» la confluencia de todos los siguientes factores¹²⁰⁻¹²²:

- El diagnóstico histológico de células tumorales aisladas o micrometástasis.
- Hasta un máximo de 2 GC metastásicos.
- Estatus posmenopáusico.
- Tamaño del tumor primario < 3cm.
- Grado histológico 1 o 2.
- RE y RP positivos.
- Her 2 negativo, inmunohistoquímicamente o por hibridación «in situ».
- Ki67≤14%.
- Cirugía conservadora.

Constituye indicación de linfadenectomía axilar:

- Una carga tumoral mayor a 10.000-15.000 copias.
- El diagnóstico de macrometástasis (TNM, Séptima edición)¹¹⁵, salvo en el contexto de pacientes con criterios de «bajo riesgo» del tumor primario, pacientes que cumplan los criterios del ensayo Z001171 o en el contexto de ensayos clínicos.¹²¹

Y en lo referente a la Oncología radioterápica:

Indicaciones

1. El diagnóstico de macrometástasis en el GC, sin linfadenectomía axilar, constituye indicación de irradiación axilar, niveles I, II y III, y campos

supraclaviculares. La dosis recomendada es de 50 Gy, con una técnica adecuada al volumen a irradiar. ^{123,124}

2. El diagnóstico de micrometástasis en el GC no constituye indicación sistemática de irradiación sobre la axila. ¹²³

3. Ante la afectación de GC de la mamaria interna y no afectación de GC axilar, se recomienda irradiación de la cadena mamaria interna (dosis recomendada de 50 Gy), sin completar la linfadenectomía axilar. ¹²⁴

2.9.1.3 Linfadenectomía Axilar (LA):

El método de valoración preoperatoria del estado ganglionar en el cáncer de mama ha sido durante muchos años la palpación axilar. No obstante, la concordancia entre la estadificación clínica y el estudio histológico de la linfadenectomía axilar es baja. Hoy en día hay consenso sobre la necesidad de confirmar el número de ganglios afectados en la mujer con cáncer de mama con el fin de conseguir una correcta estadificación y a partir de ahí una adecuada valoración del tratamiento adyuvante y una mejora en el control locorregional.

La linfadenectomía axilar ha sido el único método para conocer el estado ganglionar axilar hasta la introducción de la biopsia del ganglio centinela, y que ha permitido evitar la LA en las pacientes sin afectación ganglionar.

2.9.1.3.1. Diseminación Linfática

Las técnicas quirúrgicas se fundamentan en el concepto Halstediano (la enfermedad se disemina progresivamente y en un orden determinado por la anatomía linfática) de la enfermedad y tiene valor informativo y de control regional, sin tener evidencia de afectación en la supervivencia global de la enfermedad.

Los grupos más frecuentemente afectados son en primer lugar los axilares homolaterales (si el tumor está en un cuadrante externo) En segundo lugar los de la cadena mamaria interna (si el tumor está en cuadrantes internos) y en tercer lugar los supraclaviculares.

La afectación ganglionar se da de forma escalonada siguiendo los 3 niveles de Berg:

Nivel I: Por debajo del borde inferior al músculo pectoral menor (lateral al pectoral menor).

Nivel II: Posterior al músculo pectoral menor.

Nivel III: Subclavicular, en el ángulo de la vena axilar (medial al pectoral menor).¹²⁵

Existe una vía de extensión local hacia hígado a través del ángulo epigástrico.

Desde un punto de vista oncológico, la cadena axilar constituye el principal drenaje linfático de la enfermedad (por lo tanto mayor riesgo de metástasis). Su diseminación sigue un orden, afectando inicialmente a los Ganglios del nivel I, para avanzar posteriormente hacia el segundo y tercer nivel. Como regla general, sólo cuando el nivel I está afectado de forma sustancial se producirá la invasión del segundo y tercer nivel ya que, cuantos más ganglios del primer nivel se encuentren afectados, mayor será la probabilidad de invasión en los niveles II y III. A pesar de esta regularidad, existe un pequeño número de casos (menor del 2%) en donde se produce una afectación directa del nivel II o III sin invasión previa del primer nivel, circunstancia que se denomina *skip metastases* y que debe ser tomada en cuenta a la hora de valorar un muestreo axilar.

La cadena mamaria interna es la vía de drenaje linfático más frecuente en tumores ubicados en la porción media de la mama. En la mayoría de las ocasiones se produce en presencia de invasión linfática axilar previa (sólo un 1% en ausencia de enfermedad axilar). Su interés actual radica en el marcaje de un ganglio centinela en

dicha cadena de la mamaria interna en ausencia de positividad en la axila.

El papel principal de la LA es aportar información sobre el estado de los ganglios axilares con el fin de conocer el pronóstico de la enfermedad y optimizar la indicación de los tratamientos adyuvantes:

Valoración pronóstica: La clasificación TNM ha intensificado el valor pronóstico desde el punto de vista cualitativo (afectación o no ganglionar) y cuantitativo (número de ganglios afectados) lo que supone una reclasificación de las pacientes en el pronóstico y la estadificación.

2.9.1.3.2 Técnica de linfadenectomía axilar

El vaciamiento axilar o la linfadenectomía axilar (LA) está indicada para la mayoría de los pacientes con ganglios linfáticos axilares ipsilaterales positivos, cuando existe afectación ganglionar determinada previamente por una biopsia del ganglio centinela, una citopunción PAAF realizada por ecografía.

Sin embargo, la necesidad de LA en pacientes con axila positiva que presenta micrometástasis o macrometástasis en menos de tres ganglios ha sido cuestionado y sigue siendo una cuestión controvertida.^{126,127,128}

En los casos de adenopatías clínicamente sospechosas se recomienda realizar una ecografía axilar preoperatoria con aspiración con aguja fina o biopsia para identificar a los pacientes con ganglios positivos, y por lo tanto subsidiarias de LA, en vez de una realizar una biopsia del ganglio centinela. Sin embargo, si los ganglios linfáticos axilares son morfológicamente normales o la citopatología es negativa o no concluyente, se debe realizar biopsia del ganglio centinela.

El cirujano debe entender la compleja anatomía de la axila con el fin de preservar la máxima función muscular y la sensibilidad.^{129,130,131}

Los límites de la LA son la vena axilar por la parte superior, el músculo serrato anterior por la parte medial y el músculo dorsal ancho lateralmente. Desde el punto de vista anatómico, el espacio axilar es en realidad un compartimiento piramidal con un ápex, una base y cuatro paredes.

El vértice de la axila es el ligamento costoclavicular.

La base de la axila se compone de la piel y la fascia axilar.

El límite anterior de la axila es el músculo pectoral mayor y el pectoral menor y los músculos subclavio, encerrado en la fascia clavipectoral.

El límite posterior de la axila es el músculo subescapular, redondo menor y los músculos dorsal ancho.

La pared lateral de la axila es el estrecho espacio en el surco bicipital en el húmero entre las inserciones de los músculos de las paredes anterior y posterior.

El borde medial de la axila lo conforman los nervios y los músculos intercostales cubiertos por el músculo serrato anterior.

En cuanto al contenido de la axila, ésta presenta los vasos sanguíneos, los troncos linfáticos y las estructuras nerviosas. La disección debe ser inferior a la vena axilar, por lo tanto, la arteria axilar y el plexo braquial quedan en el plano superior en el campo quirúrgico.

Los principales nervios motores de la axila son:

El nervio torácico largo ("respiratorio de Bell") que se desliza paralelamente a la pared torácica e inerva al músculo serrato anterior. Si este nervio se lesiona, el paciente tendrá una sobresaliente deformidad con un homóplato "alado".

El nervio toracodorsal marca el plano profundo del espacio axilar e inerva al músculo dorsal ancho. La lesión de este nervio denerva el

dorsal ancho y conduce a la debilidad de la rotación interna y abducción del hombro.

Los nervios pectorales mediales y laterales inervan los músculos pectorales menores y mayores. La lesión en estos nervios implica la atrofia por denervación y el acortamiento de los músculos pectorales con limitación de la movilidad del hombro, asociándose una afectación estética.

Los nervios sensitivos intercostobraquiales atraviesan la axila para inervar la piel en la zona del medial y posterior del brazo, la axila, y la línea axilar posterior. Los nervios intercostobraquiales salen de la fascia de la pared torácica por el segundo y tercer espacios intercostales. Los mayor parte de estos nervios inervan la zona medial y superior del brazo y si estos nervios se lesionan el paciente tendrá hipoestesis o hiperestesis. Los nervios intercostales inferiores inervan la sensibilidad de la piel de la axila y dado que atraviesan la zona ganglionar, raramente se pueden conservar.

En cuanto a los vasos sanguíneos, la arteria axilar y la vena se encuentran dentro de la vaina axilar del plexo braquial . La arteria toracodorsal , la vena y el nervio toracodorsal deben ser conservados.

En cuanto a la técnica quirúrgica: La LA se realiza generalmente a través de una pequeña incisión, confirmando previamente los puntos de referencia anatómicos ya que es crucial para evitar lesiones con posteriores consecuencias funcionales.¹²⁹⁻¹³¹ El posicionamiento del paciente debe permitir la máxima exposición de la axila. El paciente se coloca en decúbito supino con los brazos extendidos a ≤ 90 grados de abducción de la pared torácica. Se debe evitar la posición del brazo con > 90 grados de abducción ya que aumenta el riesgo de estiramiento del plexo braquial. Es importante colocar el brazo cuando el paciente está despierto para asegurarse de que el brazo no es abducido más allá de lo que es confortable para el paciente,

especialmente si hay problemas preexistentes con la movilidad del hombro.

La incisión variará dependiendo de la cirugía de mama que se realiza:

Para los pacientes sometidos a una LA asociada con una mastectomía parcial, se realiza una incisión curvilínea se hace aproximadamente de 1 a 2 cm por debajo del borde de la línea de vello axilar siguiendo los pliegues naturales de la piel (líneas de Langer), que se extiende desde la parte anterior hasta el pliegue axilar posterior. Se obtiene un mejor resultado cosmético si la incisión no atraviesa el pliegue axilar anterior o posterior.

Para los pacientes sometidos a mastectomía radical modificada estándar sin reconstrucción, la LA se puede realizar a través de la misma incisión tras la mastectomía. Permite su realización incluso si hay preservación de la piel para reconstrucción inmediata realizando una pequeña incisión en la piel radial que se puede extender lateralmente para facilitar el acceso. La alternativa cuando no es factible es una incisión separada en la axila.

Antes del cierre, algunos cirujanos colocan un drenaje aspirativo cerrado en el espacio axilar, que aspira la linforrea que se desarrolla en el postoperatorio. Otros cirujanos prefieren no colocar un drenaje por la comodidad para el paciente o por la estancia hospitalaria.¹³²

Algunos metaanálisis han demostrado que el drenaje axilar disminuye la formación y el volumen del seroma, sin embargo, pueden aumentar la estancia hospitalaria y no afectan a la incidencia de infección de la herida.^{133,134}

2.9.1.4. Indicaciones y resultados en la Biopsia del Ganglio Centinela y la Linfadenectomía para el cáncer de mama

El estado de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico más importante para el cáncer de mama. Aunque la administración de terapia sistémica adyuvante no se fundamenta exclusivamente en este factor, la afectación neoplásica ganglionar sigue siendo una indicación principal para la misma.¹³⁵

El examen histológico de los ganglios linfáticos es el método más preciso para evaluar la propagación de la enfermedad. La presencia de ganglios linfáticos axilares afectados tiene una relación directa con la tasa de recidiva local y sistémica, determinando la necesidad de tratamiento sistémico adyuvante. Además el número de ganglios metastásicos se correlaciona inversamente con la supervivencia libre de enfermedad y con la supervivencia global.

La LA sigue siendo el método estándar para las mujeres con ganglios axilares clínicamente palpables o ganglios positivos confirmados por punción aspiración con aguja fina guiada por ecografía. Para los pacientes con ganglios linfáticos axilares clínicamente negativos, la BSGC es un método con menos comorbilidad que la LA.

La disrupción anatómica de los tejidos causada por la LA puede determinar la aparición de complicaciones en el postoperatorio como: linfedema, lesión nerviosa y la disfunción del hombro, comprometiendo la funcionalidad y la calidad de vida. Sin embargo, varios estudios han demostrado que el riesgo de morbilidad, es significativamente menor para BSGC respecto a la LA.¹³⁶⁻¹³⁹ En el *American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG) se realizó un estudio denominado Ensayo Z-0011 donde se objetivó que el riesgo de linfedema tras 12 meses es de un 2 % tras la BSGC comparado con el 13 % tras la LA¹²⁷. Del mismo modo, en el estudio

B-32 NSABP, a los 36 meses de seguimiento, se comprobó que los pacientes con una BSGC tenían menos probabilidades de desarrollar linfedema que los pacientes que tenían una BSGC más una LA completa (8 % en comparación con el 14 %, respectivamente).¹³⁸

La mayoría de cirujanos y los principales centros de cáncer han adoptado BSGC como el medio estándar de evaluación del estadiaje ganglionar axilar. En un estudio de más de 490.000 mujeres con cáncer de mama precoz de la Base de Datos Nacional del Cáncer, el uso de BSGC aumentó de 27 a 66 % entre 1998 y 2005 en los Estados Unidos.¹⁴⁰ Tendencias similares se han registrado en Canadá y el Reino Unido.^{141,142} La BSGC está aprobada como una alternativa a la LA para el diagnóstico de metástasis axilares en pacientes con cáncer de mama con ganglios clínicamente negativos según los principios de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)¹⁴³, el Grupo Internacional de Consenso de Expertos sobre el tratamiento primario de Cáncer de mama precoz¹⁴⁴ y otros.^{145,146}

A pesar de la variabilidad en los criterios de selección y de la técnica, el ganglio centinela se identifica en aproximadamente el 96 % de los casos, y predice el estado de los ganglios linfáticos axilares restantes en ≥ 95 % de los casos en la mayoría de series.¹³⁶⁻¹⁴⁷ La tasa de falsos negativos de BSCG es del 5 a 10 % (sensibilidad del 90 - 95 %), pero cirujanos experimentados y anatomopatólogos entrenados obtienen tasas menores.¹³⁶⁻¹⁴⁸ Varias series sugieren que las tasas de recidiva axilar son bajas después de una BSGC negativa en el cáncer de mama en estadio precoz (entre 0 y 4,5%).
148-158

La BSGC debe realizarse en mujeres con carcinoma ductal in situ (CDIS), que se someten a una mastectomía amplia y no se recomienda si se requiere una disección axilar tras la mastectomía con fines de estadificación cuando la enfermedad es invasiva.

Sin embargo, cuando una BSGC no tiene éxito o cuando los ganglios axilares son clínicamente sospechosos, el cirujano debe realizar una linfadenectomía para garantizar el control locorregional.¹⁴³

Aproximadamente en el 40% de los pacientes con ganglio centinela positivo (GCP) hubo hallazgos de afectación residual en la axila.¹⁵⁹⁻¹⁶³

Según el Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama y la revisión en 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria los criterios de indicación y contraindicación se basan en las siguientes recomendaciones¹⁶⁴:

Es recomendable el diagnóstico histológico de carcinoma para indicar la BSGC. También puede considerarse la indicación en casos de pruebas de imagen altamente indicativas de carcinoma y citología compatible con carcinoma.¹⁶⁵⁻¹⁷²

Criterios de indicación:

1. Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si procede, ya sea citológica o histológicamente) negativa.¹⁷³⁻¹⁷⁶

2. En los casos de carcinoma intraductal¹⁶⁷⁻¹⁷¹ con:

a. Indicación de mastectomía, o b. Alto riesgo para microinfiltración o infiltración en base a alguno de los siguientes criterios:

- Diámetro ≥ 3 cm.
- Palpable.
- Alto grado histológico.
- Comedonecrosis.

El carcinoma de mama en el varón se siguen las mismas indicaciones que en la mujer.¹⁷²

Criterios de exclusión o contraindicación:

1. La verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología de las adenopatías sospechosas con diagnóstico compatible con metástasis de carcinoma.
2. Carcinoma inflamatorio.¹⁷⁷
3. Radioterapia axilar previa a dosis de 50Gy.¹⁷⁸
4. Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

No constituyen criterios de contraindicación:

1. Biopsia escisional previa, siempre que no aparezcan criterios de exclusión¹⁷⁷.
2. Cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa.¹⁷⁹
3. Tumores multifocales y multicéntricos.¹⁸⁰⁻¹⁸²
4. Cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma: no hay evidencia para contraindicar una nueva BSGC, aunque es necesaria la valoración individual de cada caso en función de la dosis de irradiación recibida en la axila.¹⁸³⁻¹⁸⁶
5. Mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24h. Se recomienda utilizar la mínima dosis posible de trazador y el mismo día de la cirugía. En estos casos, está contraindicado el uso de cualquier colorante vital.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸

Consideraciones especiales:

1. En pacientes con axila clínica/ecográficamente negativa de inicio (cN0), puede realizarse la BSGC tanto previa al tratamiento sistémico primario como posterior al mismo.¹⁸⁷⁻¹⁹⁴

2. En pacientes cN1/N2 de inicio con negativización clínica y ecográfica de la axila tras la neoadyuvancia (cyN0), puede realizarse la BSGC después del tratamiento sistémico primario y evitar la linfadenectomía axilar cuando el GC sea negativo.

No obstante, series recientes aportan resultados controvertidos al respecto por la alta tasa de falsos negativos secundarios a la terapia sistémica primaria.¹⁹⁰⁻¹⁹⁹

En cuanto a las indicaciones para la realización de una LA completa:²⁰⁰

Para los pacientes con una BSGC negativo la LA no está indicada.^{201,202} Y a su vez, en los pacientes con una BSGC con un resultado de células tumorales aisladas pero que se considera ganglio negativo, la LA completa no se suele indicar.²⁰³

Para los pacientes con una BSGC positiva que muestra micrometástasis o macrometástasis en tres o más ganglios, detectado con el análisis estándar de hematoxilina y eosina (H & E), se recomienda la LA completa para garantizar el control local.¹⁴³ La realización del procedimiento tardíamente o en dos tiempos no parece afectar al resultado ni a la tasa de complicaciones a largo plazo (en particular linfedema).²⁰⁴

Se necesita consenso para LA en pacientes con micrometástasis positivas tras la BSGC o macrometástasis en menos de tres ganglios.²⁰⁵ El ganglio centinela es el único ganglio con presencia de células cancerígenas en hasta el 60% de los casos, y en casi el 90% de los pacientes que tienen micrometástasis. Estas observaciones han llevado a la especulación de que la LA completa puede no ser

necesaria en pacientes seleccionados con un resultado positivo en menos de tres ganglios de la BSGC, ya que requieren terapia sistémica ²⁰⁶⁻²¹⁰ y parece que el riesgo de una recidiva axilar es baja. ^{211,212}

En cuanto a la realización de mastectomías, en las mujeres que se han sometido a una mastectomía en lugar de una cirugía conservadora de mama se debe aconsejar que se complete la linfadenectomía axilar si el ganglio centinela es positivo, con el fin de determinar la necesidad de adyuvancia (radiación) después de la mastectomía.

En algunos casos puede ser preferible llevar a cabo la biopsia del ganglio centinela como un procedimiento aparte antes de la mastectomía, especialmente si se desea la reconstrucción, de modo que la secuencia apropiada de la reconstrucción y la radiación puede planearse.

Aunque no se han realizado estudios concluyentes en hombres, los principios rectores de la BSGC en las mujeres parecen aplicarse a los hombres. ²¹³

Los pacientes con tumores T4 (localmente avanzado) o con cáncer inflamatorio de mama no se consideran candidatos para la BSGC. ^{214,215} La tasa de falsos negativos es alta en pacientes con cáncer de mama inflamatorio, probablemente debido a la presencia de vasos linfáticos anormales parcialmente obstruidos.

En cuanto a la quimioterapia neoadyuvante, a muchas mujeres con tumores de mama primarios grandes se les administra la quimioterapia neoadyuvante antes de la terapia locorregional definitiva. El momento óptimo para la BSGC en pacientes que reciben terapia neoadyuvante se ha debatido, ya que algunos han informado de una tasa negativa más alta falsa para la BSGC realizada después de la terapia de inducción. ²¹⁶ Las guías de la NCCN 2013 recomiendan que la BSGC debe realizarse antes de la quimioterapia neoadyuvante, ya que proporciona información

pronóstica valiosa para la planificación del tratamiento locorregional.¹⁴⁶ La linfadenectomía axilar completa, si está indicada, se puede realizar después de la quimioterapia en el momento de la cirugía definitiva.

A su vez, es importante mencionar que los ganglios intramamarios están presentes en el 1 al 28 por ciento de las mujeres con cáncer de mama. La mayoría de series informan una alta probabilidad de metástasis ganglionar axilar adicional cuando los ganglios intramamarios contienen cáncer.^{217,218} Si los ganglios intramamarios contienen células cancerígenas, tienen la misma importancia pronóstica que un ganglio centinela positivo axilar, incluso si la axila es clínicamente negativa, debido a la alta tasa de invasión linfática axilar en estos casos.²¹⁹



2.9.2 Tratamiento Oncológico

Introducción

El cáncer de mama es considerado una enfermedad altamente heterogénea, lo que hace que su tratamiento sea complejo y en él influyan diferentes variables, tanto patológicas como biológicas y dependientes del paciente.

Clásicamente el tamaño tumoral y la afectación ganglionar determinaban el tratamiento adyuvante recibido por las pacientes tras la cirugía. Sin embargo, los avances conseguidos en los últimos años han cambiado radicalmente el escenario de las pacientes operadas de cáncer de mama, encaminándonos cada día hacia un tratamiento más personalizado.

Clasificación del cáncer de mama y estrategias de tratamiento

La clasificación histopatológica clásica, basada en criterios morfológicos divide al cáncer de mama en dos grandes grupos, que incluyen el 70-80%³¹ de los casos, el carcinoma ductal infiltrante y el carcinoma lobulillar infiltrante. Este dato junto con el tamaño tumoral, la afectación ganglionar, la presencia de componente in situ, el grado tumoral y el estado de los márgenes deben estar presentes en el informe anatómo-patológico para determinar el riesgo de recaída y poder estadificar el tumor según el sistema TNM. El riesgo de recaída ha sido clásicamente el que ha determinado la administración del tratamiento adyuvante. Sin embargo, en el caso del cáncer de mama no es únicamente el riesgo de recaída el que determina el tratamiento posterior, sino también la expectativa de respuesta al mismo debido fundamentalmente a la posibilidad de conocer mediante técnicas inmunohistoquímicas la expresión de receptores hormonales en el tumor, la sobreexpresión de HER2 y el índice de proliferación Ki67.

Dado el limitado poder pronóstico y predictivo de estas clasificaciones, a principios de este siglo se ha enfocado el cáncer de mama desde el punto de vista molecular. Así, Perou et al ²²⁰ publicaron los resultados de su análisis genético que clasifica el cáncer de mama en luminal, basal, HER2 y normal-like, con diferentes comportamientos biológico y clínico. Posteriormente esta clasificación se ha validado clínicamente, objetivando su valor pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento quimioterápico.

El diagnóstico patológico definitivo de cáncer de mama debe hacerse tras analizar todo el tejido extraído de acuerdo con el sistema de estadificación (TNM) según la Organización Mundial de la Salud (OMS). ²²¹ El informe patológico debe incluir el tipo histológico , el grado, la inmunohistoquímica del tumor (IHC), una evaluación del receptor de estrógeno (ER) y para el cáncer invasivo, la evaluación IHC de la los receptores de progesterona y el receptor de expresión del HER2 .El estado de la amplificación del gen HER2 puede determinarse directamente utilizando hibridación in situ (fluorescentes o cromogénicos o hibridación plata in situ) , en sustitución de la IHC o sólo para los tumores con una respuesta ambigua ²²² . Los marcadores de proliferación , como el índice de marcaje Ki67 proporcionan información adicional útil ^{223,224} . Como alternativa, estos marcadores biológicos pueden ser evaluados en la pieza quirúrgica definitiva si no está prevista la terapia sistémica primaria, aunque se controla mejor en piezas de biopsias a pesar de la fijación, ya que permite la preservación de antígenos de manera más segura para IHC . En caso de negatividad de ER / PGR y HER2 en la biopsia , se recomienda repetir la prueba en la pieza quirúrgica. Para la toma de decisiones en cuanto al pronóstico y el tratamiento, los tumores se agrupan en subtipos intrínsecos definidos por la histología y los datos proporcionados por la IHC como muestra la Tabla 10. ²²⁵

Subtipo intrínseco	Definición Clínico-Patológica
Luminal A	Luminal A "like" Receptor Estrógeno (RE) + HER2- Ki67 bajo Receptores progesterona (RP)alto
Luminal B	Luminal B "like" HER2 + RE + HER2 - Ki67 alto o RP bajo Luminal B "like" HER2- RE + HER2 + Ki67 o RP de cualquier nivel
HER2 (sobrexpresión)	HER2 (no luminal) HER2 + RE - RP-
"Basal like" o Triple negativo	HER2 - RE y RP ausentes

Tabla 10. Subtipos fenotípicos intrínsecos

El informe también debe incluir el tipo histológico, el grado del tumor (s) (utilizando un sistema de clasificación estándar) , la evaluación de los márgenes de resección , incluyendo la ubicación y distancia

mínima del margen vascular y la invasión linfovascular y el análisis de biomarcadores.

Los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama precoz están expresión de ER / PGR , HER2 y marcadores de proliferación , el número de implicados los ganglios linfáticos regionales , la histología tumoral, el tamaño , el grado y presencia de invasión vascular peritumoral . Además, en la terapia de conservación del seno (BCT) de los pacientes , el riesgo de recidiva en la mama ipsilateral está relacionada con el estado de los márgenes quirúrgicos y la presencia de componente intraductal extenso .

Los parámetros clínicos (la edad, el estadio tumoral , la expresión de ER y el grado histológico) se han integrado en los sistemas de puntuación que permiten una estimación relativamente precisa de la probabilidad de recidiva y muerte por cáncer de mama ; como ejemplos se incluyen el Índice pronóstico de Nottingham (NPI)²²⁶ o perfiles de expresión génica como MammaPrint ® (Agendia , Amsterdam , Países Bajos) o Oncotype DX ® Puntuación (Genómica de la Salud , de Redwood City , EE.UU.) que se pueden utilizar para obtener información sobre el pronóstico y para predecir la respuesta a la quimioterapia adyuvante . Esto es particularmente interesante en los pacientes con cáncer de mama ER positivo ; Sin embargo , su verdadera utilidad clínica todavía está siendo evaluada en ensayos clínicos aleatorios , como MINDACT , TAILORx y RxPONDER .

ER / PGR y HER2 son los únicos factores predictivos validados , permitiendo la selección de pacientes para tratamientos endocrinos (ETS) y los tratamientos anti-HER2 , respectivamente . Una alta expresión de ER también se asocia generalmente con menor beneficio absoluto de la quimioterapia.

Por otra parte, no existen directrices uniformes para la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante , aunque existen las

recomendaciones orientativas de la FDA en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama.²²⁷

De acuerdo con las recomendaciones internacionales, el tratamiento debe llevarse a cabo en "unidades de mama" definidas como equipos multidisciplinarios, incluyendo, al menos, un cirujano, un radioterapeuta, un oncólogo, un radiólogo y el patólogo especializado en cáncer de mama²²⁸. En función de la situación local y la disponibilidad, otros miembros del equipo de mama pueden incluir cirujanos plásticos, psicólogos, fisioterapeutas, genetistas y enfermeras especializadas en mama.

La elección de la estrategia de tratamiento se basa en la extensión del tumor / la ubicación (tamaño, localización del tumor primario, número de lesiones, número y extensión de la afectación de los ganglios linfáticos) y biología (patología incluyendo biomarcadores y la expresión de genes) así como de la edad, el estado de salud general del paciente y las preferencias personales. Los pacientes deben participar activamente en todas las decisiones de gestión. Debe confirmarse el cáncer hereditario y, si es necesario, informar con un consejo genético adecuado de los procedimientos preventivos. En pacientes premenopáusicas jóvenes, se les debe ofrecer técnicas de preservación de la fertilidad antes del inicio del tratamiento.²²⁸

En cuanto a la evaluación histológica, se debe mencionar que la resección de los márgenes es esencial, con un margen mínimo de 1 mm preferentemente para el componente invasivo y > 2 mm de tejido normal requerido para la enfermedad in situ.²²⁹ El marcaje del lecho tumoral con clips facilita la planificación precisa del campo de radioterapia, en caso de requerirla. El principal objetivo de garantía de calidad del tratamiento son las tasas de recidiva local aceptablemente bajas. Las guías actuales recomiendan que las tasas de recidiva local después de una escisión amplia y RT deben

ser < 1 % por año (con un objetivo de < 0,5 %) , y no deben superar el 10 % del total.

2.9.2.1 Adyuvancia

La decisión sobre el tratamiento adyuvante sistémico debe estar basada en la predicción de la sensibilidad a los tratamientos, el beneficio de su uso y el riesgo individual de recidiva. La decisión final debería también incorporar el planteamiento de las secuelas que se preveen de dicho tratamiento, la edad biológica del paciente, el estado de salud general, las comorbilidades y las preferencias. El tratamiento debe iniciarse preferentemente dentro de 2-6 semanas después de la cirugía , existiendo datos significativos que muestran una disminución importante en la eficacia de la terapia sistémica cuando se administra tras más de 12 semanas después de la cirugía.²³⁰ En cuanto a cuánto tiempo esperar para la administración de quimioterapia, existe una revisión retrospectiva sobre una gran base de datos en el *University of Texas MD Anderson Cancer Center*, en el que se objetiva que la demora en el inicio de la quimioterapia adyuvante se asocia con peores resultados de supervivencia variando el impacto clínico según la etapa y el subtipo del cáncer . El inicio temprano de la quimioterapia adyuvante es particularmente relevante para los pacientes en estadio avanzados en el momento del diagnóstico , y los que cánceres HER2 positivos tratados con trastuzumab . Los resultados adversos incurridos cuando la quimioterapia se retrasó 61 días , que en la mayoría de circunstancias , da tiempo suficiente a los oncólogos para iniciar la quimioterapia adyuvante. En los pacientes con estadio II y III , los triples negativos y los tumores HER2 positivos , se debe hacer todo lo posible para evitar el aplazamiento del inicio de la quimioterapia adyuvante. Esto mejoraría los resultados para estos subgrupos de pacientes .²³¹

La publicación más reciente del Grupo Trialists Panorámica de Colaboración en Cáncer de mama inicial (EBCTCG) establece que el beneficio relativo de la quimioterapia es similar en todos los subgrupos independientemente de la edad, el estadio, el grado histológico y el estado de receptores de estrógenos (ER).²³² Esto parece estar en contradicción con los resultados de los ensayos individuales , tanto en la adyuvancia como a la neoadyuvancia, así como en el conocimiento de la biología del cáncer de mama. Se debe tener en cuenta que muchos de los ensayos incluidos en el EBCTCG tienen datos incompletos sobre la expresión de ER , en particular, la inmunohistoquímica cuantitativa. Además , estos ensayos han incluido pacientes con generalmente mayor riesgo de recidiva que los que se ven hoy en día y con tratamientos endocrinos (ETs) subóptimos (para los estándares actuales) . Sin embargo , se puede concluir, que aunque el beneficio relativo sería similar, el beneficio absoluto derivado de la quimioterapia adyuvante varía sustancialmente con el riesgo de cada paciente que está determinado por la biología y la carga de la enfermedad (por ejemplo, el beneficio absoluto de la quimioterapia adyuvante para un tipo luminal A como el cáncer de mama bajo es extremadamente pequeño y tiene que ser equilibrada con los efectos secundarios a corto y largo plazo conocidos) .

De acuerdo con las directrices de St Gallen 2011 y 2013 , la decisión sobre las terapias adyuvantes sistémicas deben basarse en el fenotipo intrínseco del tumor, la determinación de ER / PGR , HER2 y la evaluación de Ki67 así como con las pruebas genómicas selectivas de primera generación cuando estén disponibles (por ejemplo, MammaPrint ® o Oncotype DX ®) para los casos luminales con indicaciones claras de quimioterapia²³³ , como indica la Tabla 11. Hay que destacar que la inmunohistoquímica (IHC) / fluorescencia está determinándose en ensayos estandarizados y con un minucioso control de calidad .

TIPO	TERAPIA RECOMENDADA	COMENTARIOS
Tipo Luminal A	Hormonoterapia	Considerar quimioterapia si: Alta carga tumoral 4 ò más ganglios+ T3 ò más
Tipo Luminal B HER2-	Hormonoterapia + Quimioterapia	Si contraindicación para quimioterapia. Sólo hormonoterapia
HER2+	Hormonoterapia + Quimioterapia + Anti HER2	+ antiHER2 (aunque no existen datos de estudios randomizados)
Tipo HER 2+ (no luminal)	Quimioterapia + antiHER2	
Triple negativo (ductal)	Quimioterapia	

Tabla 11. Terapia recomendada según subtipo fenotípico intrínseco

Todos los cánceres luminales deben ser tratados con ET . La mayor parte de los tumores luminales , excepto los que tienen mayor riesgo de recaída (por compromiso ganglionar extenso) , no

requieren quimioterapia , mientras que los cánceres HER2 negativos y luminal B constituyen una población de mayor incertidumbre en cuanto a las indicaciones de la quimioterapia. Las indicaciones para la quimioterapia dentro de este subtipo dependen del riesgo individual de recaída, teniendo en cuenta la extensión del tumor y las características que reflejan su agresividad (el grado , la proliferación , la invasión vascular) , la respuesta a la ET y las preferencias del paciente . Las características asociadas con una menor capacidad de respuesta endocrina incluyen la baja la expresión del receptor de esteroides , la falta de expresión de la PGR , del grado elevado del tumor y de la alta expresión de marcadores de proliferación . El Índice pronóstico de Nottingham ayuda en la predicción de los riesgos y beneficios de determinados tratamiento ²²⁶ sobre la recidiva. El plasminógeno activador de uroquinasa y el inhibidor del activador del plasminógeno- 1 (UPA - PAI1) son marcadores tumorales que tienen un nivel de evidencia I como factores pronósticos y pueden ser utilizados para ayudar en la toma de decisiones de tratamiento en el cáncer de mama precoz [I, A] ²³⁴ . En caso de duda con respecto a las indicaciones de la quimioterapia adyuvante (después de considerar otras pruebas) , los ensayos de expresión génica , como MammaPrint ® o Oncotype DX ® , podrían utilizarse para determinar el riesgo de recidiva individual y predecir el beneficio de la quimioterapia. En el tipo Luminal B HER2 (+) , los tumores se tratan con quimioterapia , ET y trastuzumab; Existen datos no aleatorizados que recomiendan el no uso de la quimioterapia en este grupo. Sin embargo , en casos de contraindicación para la quimioterapia o la negativa del paciente , es aceptable ofrecer la combinación de agentes dirigidos (ET y trastuzumab). Los tumores triple negativo se benefician de la quimioterapia adyuvante, con la posible excepción de " subtipos histológicos especiales" de bajo riesgo tales como medular o carcinomas adenoides quísticos. Los cánceres HER2 (no luminales

), aparte de los casos seleccionados con muy bajo riesgo, como T1aNO , son tratadas con quimioterapia más trastuzumab.²³⁵

En general, la quimioterapia no debe usarse concomitantemente con ET. El Trastuzumab puede combinarse con quimioterapia que no sea del grupo de la antraciclina y con ET ; el uso concomitante con antraciclinas , no se recomienda de forma rutinaria fuera de los ensayos clínicos , aunque se puede considerar en pacientes seleccionados tratados en centros con experiencia. Para la mayoría de los pacientes , la terapia secuencial basada en la administración de antraciclina seguido por un régimen basado en trastuzumab y taxano es la opción preferida . La RT se puede administrar con seguridad durante la administración de trastuzumab , y la ET y no durante el uso de quimioterapia basada en antraciclina. Si la quimioterapia y la RT se deben administrar por separado , la quimioterapia por lo general precede a la RT .

2.9.2.1.2. Radioterapia

En el postoperatorio de un carcinoma invasivo al que se le ha realizado cirugía conservadora de mama, la RT es muy recomendable. La irradiación completa del seno (RCT) por sí sola reduce el riesgo de recidiva local en dos tercios (para pacientes de bajo riesgo hasta por debajo de 0,5% por año). Además, la RT tiene un efecto beneficioso sobre la supervivencia ²³⁶. El estímulo de irradiación proporciona una reducción del riesgo de aproximadamente el 50% y está indicado para pacientes con factores de riesgo desfavorables como la necesidad del control local, la edad <50 años, los tumores de grado 3, la invasión vascular y (focalmente, de lo contrario se debe recomendar otra cirugía) la escisión no radical del tumor. ²³⁷

Por otro lado existe la irradiación parcial acelerada de la mama (IPAM) que proporciona un enfoque atractivo para acortar

sustancialmente el tiempo total de tratamiento . La justificación de la IPAM es que la mayoría de los fallos locales ocurren en el cuadrante índice, y algunas recidivas en la mama a menudo representan un nuevo tumor primario. Varios ensayos aleatorios en curso están utilizando diversas técnicas de irradiación o han sido ya publicadas. Por ejemplo, la aplicación de una fracción de RT única intraoperatoria aumentó aceptablemente la recidiva local produciendo menos efectos secundarios , sin embargo el seguimiento es demasiado corto para dar una recomendación general. No obstante , la IPAM podría considerarse una opción terapéutica recomendada en pacientes de al menos 50 años de edad con cáncer unicéntrico , unifocal , con ganglios negativos , con cáncer de mama no lobular hasta 3 cm de tamaño , sin la presencia de un extenso componente intraductal o con invasión linfovascular y con márgenes negativos de al menos 2 mm.²³⁸

Con respecto a la radiación tras la mastectomía (RTPM) en pacientes con ganglios positivos, se reduce el riesgo de recidiva local hasta cuatro veces , lo que se traduce en una reducción del 5 % a los 15 años en la mortalidad por cáncer de mama. Siempre se recomienda para los pacientes con márgenes profundos positivos y cuatro o más ganglios axilares positivos , y está indicado para pacientes con tumores T3- T4 independientemente del estado ganglionar. La evidencia que apoya el uso de RTPM para los pacientes con uno a tres ganglios linfáticos axilares positivos es por lo menos tan fuerte como para pacientes con más ganglios linfáticos involucrados, sin embargo, menos aceptada^{225,238} . Debe sin embargo, ser considerado , especialmente en presencia de otros factores de riesgo como la edad joven , la invasión vascular y un bajo número de ganglios linfáticos axilares examinados. El valor de RTPM en estos pacientes está siendo investigado en ensayos clínicos.

En cuanto a la irradiación regional, la mayoría de los ensayos aleatorios más antiguos utilizaron la RT integral locorregional que abarca la pared del pecho y todos los ganglios linfáticos regionales. Por lo tanto, aunque clínicamente las recaídas aparentes en los ganglios linfáticos (especialmente axilares y en el territorio de la mama interna) son poco frecuentes, hasta que los resultados de los ensayos recientes que evalúan la RT regional en el marco de la cirugía conservadora de mama no estén disponibles, la RT regional sigue estando indicada para pacientes con ganglios linfáticos afectados. Después de la linfadenectomía, la parte resecada de la axila no debe ser irradiada, excepto en los casos de enfermedad residual tras la cirugía.

Dosis y fraccionamiento de la RT: Las dosis utilizadas para la irradiación adyuvante local y / o regional han sido tradicionalmente 45-50 Gy/ 25-28 Gy en fracciones de 1,8-2,0 Gy con una dosis típica de refuerzo de 10 - 16 Gy en 2 dosis únicas. Los esquemas de fraccionamiento más cortos (por ejemplo, 15 a 16 fracciones con 2,5 a 2,67 Gy en dosis única) han mostrado una eficacia similar y comparable en efectos secundarios.²³⁹ Estrictamente hablando, estos datos no están totalmente validados en pacientes jóvenes y en pacientes con mastectomía y / o irradiación regional adicional, ya que estos pacientes o bien no eran incluidos o insuficientemente representados en los ensayos relevantes. Además, el hipofraccionamiento (cinco fracciones) es actualmente un objeto de los últimos ensayos en curso.

En pacientes con enfermedad no resecable: La mayoría de los pacientes que presentan la enfermedad no metastásica no resecable primero serán tratados con la terapia sistémica primaria (quimioterapia neoadyuvante). Si se vuelven resecables, se recomienda la realización de la cirugía y la RT de acuerdo con los principios establecidos para la enfermedad locorregional avanzada.

Si la enfermedad permanece irresecable , la RT se debe considerar para el tratamiento de todas las localizaciones de extensión del tumor original en el contexto de la enfermedad residual . Las remisiones más duraderas se presentan con dosis altas de hasta un equivalente de 50 Gy y un aumento de hasta 60 a 76 Gy , dependiendo de la dosis irradiada en órganos de riesgo . Se aconseja una evaluación periódica durante el curso de la RT para seleccionar los pacientes que pueden volverse susceptibles de resección después de 45-50 Gy con una dosis más alta (boost).

Es recomendable que los pacientes sean vistos por el radioterapeuta previamente al inicio de la terapia sistémica primaria , incluyendo, si se juzga pertinente, una tomografía computarizada en la posición de tratamiento para tener una imagen registrada posterior y así poder precisar la localización de los volúmenes que se deberán irradiar si es preciso (por ejemplo, los ganglios linfáticos agrandados que pudieran no ser resecables) .²³⁵

2.9.2.1.3 Terapia Endocrina:

ET está indicada en todos los pacientes con expresión ER detectable , definido como ≥ 1 % de las células cancerosas invasivas , con independencia de la quimioterapia y / o la terapia dirigida.²⁴⁰ La elección de la medicación está determinada principalmente por el estado menopáusico de la paciente . Otros factores incluyen diferencias (menores) en el perfil de eficacia y efectos secundarios .
Pacientes premenopáusicas . El tamoxifeno 20 mg / día durante 5-10 años es un estándar . En pacientes que están próximas a la menopausia durante los primeros 5 años de tamoxifeno , un interruptor para el letrozol , un inhibidor de la aromatasa , parecen ser particularmente beneficioso . El valor de la adición de la supresión ovárica [por hormona liberadora de gonadotropina

(GnRH) o ablación ovárica] no está bien definido , en particular en los pacientes tratados con quimioterapia , que a menudo desarrollan insuficiencia ovárica como consecuencia de un tratamiento citotóxico. ²⁴¹ La combinación de la ablación ovárica y el tamoxifeno en pacientes ER-positivo es al menos tan eficaz como la quimioterapia tipo ciclofosfamida / metotrexato / fluorouracilo (CMF) y puede utilizarse como una alternativa ²³⁵. La duración óptima de la supresión ovárica no se conoce , aunque se administra generalmente durante 2-5 años . Combinar la supresión ovárica y AI no ha demostrado ningún beneficio en comparación con la combinación con el tamoxifeno en el ensayo ABCSG 12, y no puede recomendarse fuera de los ensayos clínicos. ²⁴² Para los pacientes con contraindicaciones en el uso de tamoxifeno , puede utilizarse un agonista de GnRH solo o en combinación con una IA. El papel de los agonistas de la GnRH en la prevención de la insuficiencia ovárica relacionada con la quimioterapia no está bien establecido y existen datos contradictorios.

En pacientes posmenopáusicas los Inhibidores de la aromatasas (IA) (ambos no esteroides y esteroides) y el tamoxifeno son opciones válidas de tratamiento. Los IA permite la prolongación de la supervivencia libre de enfermedad (DFS) , sin impacto significativo en el sistema operativo (1% - 2 %, dependiendo de si la estrategia inicial o secuencial) ²³⁵. Pueden ser utilizados como neoadyuvancia (no esteroides AI y exemestano), tras 2 a 3 años de tamoxifeno (no esteroides AI y exemestano) o adyuvantes de manera extendida después de 5 años de tamoxifeno (letrozol y anastrozol). No hay ningún beneficio comprobado en el uso rutinario de inhibidores de la aromatasas durante más de 5 años. A la vista del estudio ATLAS recientemente publicado que demuestra una ventaja de 10 en lugar de los 5 años de tamoxifeno, el tratamiento adyuvante de

continuación debe ser discutido y planteado con todos los pacientes , excepto los que tienen un riesgo muy bajo.²⁴³

El uso de tamoxifeno se asocia con un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas y con hiperplasia endometrial (incluyendo el cáncer de endometrio). Se debe tener precaución en pacientes con factores predisponentes y en los que presentan síntomas sugestivos de estas complicaciones. Los pacientes en tratamiento con tamoxifeno deben evitar el uso de fármacos inhibidores potentes y moderados de la CYP2D6 y en el caso de no poder ser reemplazados estos medicamentos, se deben considerar un cambio a un tratamiento alternativo , es decir, a inhibidores de la aromatasas.²³⁵ Los pacientes sometidos a la supresión ovárica y los usuarios de IA tienen un mayor riesgo de pérdida ósea y se deben asegurar los aportes adecuados de calcio más vitamina D3 y evaluar periódicamente la densidad ósea mineral.

2.9.2.1.4 Quimioterapia

La quimioterapia está recomendada en la gran mayoría de los cánceres de mama , HER2 positivo, triples negativos y en los tumores luminales HER2 negativos de alto riesgo . El beneficio de la quimioterapia es más destacada en los tumores ER negativos²⁴⁰ . En los tumores ER-positivos , la quimioterapia , al menos parcialmente, ejerce su efecto mediante la inducción de la insuficiencia ovárica . Los regímenes utilizados más frecuentemente contienen antraciclinas y / o taxanos , aunque en pacientes seleccionados se puede seguir utilizando el esquema CMF (Ciclofosfamida + Metotrexate + Fluoruracilo) . Cuatro ciclos de AC (doxorrubicina , ciclofosfamida) se consideran iguales a seis ciclos de CMF , mientras que seis ciclos de regímenes basados en tres fármacos de antraciclinas son superiores.²³¹ Los datos sobre la topoisomerasa II α como un factor predictivo de la quimioterapia basada en

antraciclina no se han confirmado en estudios prospectivos, por lo que no se recomienda para la práctica clínica el uso rutinario de este biomarcador.

La adición de taxanos mejora la eficacia de la quimioterapia , independientemente de la edad , la condición de los ganglios , el tamaño del tumor, del grado , la expresión del receptor de esteroides o el uso de tamoxifeno , pero a costa de un aumento de no cardiotoxicidad. Es superior el uso secuencial de antraciclina y taxanos más que el uso concomitante de los mismos.²³⁵ En general, los regímenes de quimioterapia basados en antraciclina y taxanos reducen la mortalidad por cáncer de mama en aproximadamente un tercio.²³¹ Sin antraciclina , los regímenes basados en taxanos pueden en determinados pacientes (como los que están en riesgo de complicaciones cardíacas) utilizarse como una alternativa a los cuatro ciclos de quimioterapia basada en antraciclina.²⁴⁵ La quimioterapia se administra generalmente durante 12-24 semanas (de cuatro a ocho ciclos) , dependiendo del riesgo de recidiva individual y el régimen seleccionado . El uso de los esquemas de dosis-densidad [con granulocitos factor estimulante de colonias (G - CSF) de apoyo] se debe considerar , en particular, en los tumores de proliferación . La quimioterapia de alta dosis con apoyo de células madre no se recomienda.

Existe un metaanálisis publicado en Lancet que estudió los efectos de la quimioterapia y la terapia hormonal en el cáncer de mama precoz sobre la recidiva y la supervivencia a 15 años. Se basó en seis metanálisis: estudios basados en antraciclina versus ninguna quimioterapia (8.000 mujeres); CMF-basado versus ninguna quimioterapia (14 000); basada en antraciclina versus quimioterapia con esquema ciclofosfamida, metotrexato y 5 fluorouracilo (14 000); unos 5 años con tamoxifeno o ninguna (15 000); alrededor de 1-2 años con tamoxifeno o ninguna (33 000); y cerca de 5 años frente a

1-2 años de tamoxifeno (18 000). Concluyendo entre otros muchos datos que la administración a los 6 meses de poliquimioterapia basada en antraciclinas, por ejemplo, con la terapia 5- fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC) o asociado a epirubicina en lugar de doxorubicina (FEC), reduce la tasa anual de mortalidad por cáncer de mama en un 38% para las mujeres menores de 50 años de edad en el momento del diagnóstico, en un 20% para aquellos en edad de 50 a 69 años al momento del diagnóstico, independientemente del uso de tamoxifeno y del receptor de estrógeno, estado ganglionar, u otras características del tumor. Tales regímenes son significativamente (en cuanto a recidiva y mortalidad) más eficaz que la quimioterapia CMF. Así como la asignación a la ablación o supresión ovárica (8.000 mujeres) también reduce significativamente la mortalidad por cáncer de mama, pero parece hacerlo sólo en la ausencia de otros tratamientos sistémicos, entre otros resultados.²⁴⁶

2.9.2.1.4.1 Terapia Dirigida al HER2

El trastuzumab combinado con quimioterapia en pacientes con sobreexpresión de HER2 / amplificación reduce aproximadamente a la mitad el riesgo de recidiva , en comparación con la quimioterapia sola ; esto se traduce en un aumento del 3% en la supervivencia a 3 años.²³⁵ El Trastuzumab está aprobado en pacientes con enfermedad con ganglios positivos y en pacientes N0 con tumores mayores de 1 cm , aunque debido al riesgo relativamente alto de fracaso , incluso en pacientes con tumores N0 menores de 1 cm. También hay que considerarlo en este grupo de pacientes , en particular en ER negativos.²³⁵ En la mayoría de los estudios , el trastuzumab se administró durante 1 año, aunque en el juicio FINHER con sólo 9 semanas de tratamiento se obtuvo una mejora similar. No demostró ningún beneficio adicional durante 2 años la

administración de trastuzumab ²⁴⁷ en el ensayo HERA . El ensayo PHARE comparó 6 y 12 meses de trastuzumab : la no inferioridad de los 6 meses de trastuzumab no se pudo demostrar , por tanto, debe seguirse la recomendación de tratamiento durante 1 año.²⁴⁸ El Trastuzumab es generalmente bien tolerado , aunque puede producir disfunción cardíaca (generalmente reversible) por lo que se debe tener en cuenta en la selección de los pacientes la función cardíaca basal (expresada por la fracción de eyección ventricular izquierda) y además es necesaria la supervisión periódica durante el tratamiento .

Debido a su cardiotoxicidad , trastuzumab no se debe administrar de forma rutinaria asociado con antraciclinas. La combinación con taxanos es más segura y ha demostrado ser más eficaz que el tratamiento secuencia . El Trastuzumab también se puede combinar de manera segura con RT y ET . ²³⁵

En el contexto de la neoadyuvancia , el bloqueo dual anti-HER2 asociado con la quimioterapia (trastuzumab + lapatinib, trastuzumab + pertuzumab) ha mejorado la tasa de la respuesta patológica completa (pCR) en comparación con la quimioterapia asociada con un agente anti-HER2 ; Sin embargo , los resultados a largo plazo se desconocen y este tratamiento no se puede recomendar fuera de los ensayos clínicos .

Algunos datos sugieren un efecto anticancerígeno beneficioso en los bifosfonatos , especialmente cuando se utilizan en un contexto de bajos niveles de estrógenos (mujeres sometidas a la supresión ovárica o posmenopáusica), aunque los resultados del estudio son dudosos y dicho tratamiento no puede recomendarse de forma rutinaria en mujeres con densidad mineral ósea normal. En los pacientes con pérdida ósea relacionada con el tratamiento , los bisfosfonatos reducen el riesgo de complicaciones esqueléticas. ²⁴⁹

2.9.2.1.4.2 Tratamiento De Pacientes De Edad Avanzada

Los datos son limitados sobre los estudios aleatorios en pacientes de edad avanzada por lo que no permiten dar recomendaciones con respecto al uso de tratamientos sistémicos adyuvantes en este tipo de población. En general, las decisiones de tratamiento deben estar basadas en la edad biológica, y deben ajustarse para recibir tratamientos idénticos a las terapias destinadas a la población más joven. Deben utilizarse las dosis completas de los medicamentos, siempre que sea posible. En los pacientes adecuados para administrar la quimioterapia estándar, la capecitabina como fármaco único demostró inferioridad respecto al uso de varios fármacos en diferentes regímenes (CA o CMF) y por lo tanto, son estos últimos esquemas de terapia los que deberían utilizarse.²³⁵ En pacientes de edad avanzada, la doxorubicina liposomal pegilada y la ciclofosfamida metronómica más metotrexato presentan viabilidad y muestran una actividad similar, aunque su eficacia en comparación con la quimioterapia estándar sigue siendo desconocida

2.9.2.2 Neoadyuvancia

En los cánceres "operables" localmente avanzados y grandes , en particular cuando se requiere la mastectomía debido al tamaño del tumor , la terapia sistémica primaria (utilizada antes del tratamiento local) puede permitir la operabilidad o la disminución de la extensión de la cirugía. En los casos operables , el momento del tratamiento (prequirúrgica frente a postoperatoria) no tiene efecto en los resultados a largo plazo.²⁵⁰ Todas las modalidades (quimioterapia , ET y terapia dirigida) utilizadas en el tratamiento adyuvante también se pueden usar antes de la cirugía . Si se utiliza la quimioterapia , se recomienda administrar toda las dosis con el tratamiento planeado sin interrupciones, es decir, sin dividirla en períodos preoperatorios y postoperatorios , con independencia de la magnitud de la respuesta del tumor . Esto aumentará la probabilidad de lograr una pCR , que es un factor demostrado de buen pronóstico . Por la misma razón , en el cáncer de mama HER2 positivo , la terapia con trastuzumab se debe iniciar en el contexto neoadyuvante , en asociación con la parte taxano del régimen de quimioterapia , lo que aumenta la probabilidad de lograr una pCR . Los regímenes de quimioterapia que se utilizan en el tratamiento neoadyuvante son los mismos utilizados en el tratamiento adyuvante . Desafortunadamente , no hay marcadores predictivos validados para permitir la adaptación del régimen en el paciente individual . Por ello se recomienda utilizar un régimen secuencial de antraciclinas y taxanos.

Los carcinomas HER2 negativos ER positivos , especialmente del subtipo lobular , son generalmente menos sensibles a la quimioterapia primaria que los tumores ER negativos y HER2 positivos y pueden beneficiarse más de una ET primaria.²⁵¹ Generalmente la ET se da durante 4-6 meses antes de la cirugía y continua después de la operación ; para las pacientes postmenopáusicas , los inhibidores de la aromatasa son más eficaces

que el tamoxifeno en la disminución del tamaño del tumor y facilitan una cirugía menos extensa.

2.9.2.3 La Terapia Personalizada

El cáncer de mama es el pionero en medicina personalizada en oncología. ER y / o PGR y el estado de HER2 se han utilizado durante muchos años como factores de predicción para seleccionar pacientes para ET dirigida o tratamiento anti HER2 . En los últimos años , los subtipos fenotípicos intrínsecos establecidos sobre la base de la expresión de biomarcadores, se han utilizado para la individualización del tratamiento. Además , uPA PAI1 , un marcador de la invasividad tumoral , ha sido validado en ensayos clínicos prospectivos como marcador pronóstico para el cáncer de mama tanto en ganglios negativos como en ganglios positivos y puede ser utilizado en el tratamiento para el cáncer de mama precoz. Existen señalizaciones moleculares en diferentes tipos de cáncer de mama, como en el ER positivo el *Oncotype DX*® , *EndoPredict*® , *Index*™ o para todos los tipos de cáncer de mama (pN0 - 1) como el *MammaPrint*® y el *Genomic Grade Index*® que están disponibles comercialmente , pero ninguno de ellos ha demostrado utilidad clínica definitiva hasta ahora . En algunos casos de difícil decisión , como el grado 2, el cáncer de mama HER2 negativo con ganglios negativos y RE positivos , el *MammaPrint*® y el *Oncotype DX*® pueden utilizarse en conjunto con todos los factores clínico-patológicos , para ayudar en la toma de decisiones sobre el tratamiento^{233,235} . Los resultados de los grandes ensayos clínicos fase III prospectivos (MINDACT , TAILORx y RxPONDER) se esperan para dar un uso óptimo y preciso de estas nuevas herramientas en la práctica clínica .

2.9.3 Seguimiento y Consecuencias a Largo Plazo

Los objetivos del seguimiento son detectar recidivas locales o principios de cáncer de mama contralateral , pero también evaluar y tratar las complicaciones relacionadas con el tratamiento (por ejemplo, síntomas de la menopausia , la osteoporosis y los cánceres secundarios) , así como motivar a los pacientes que continuaron la ET y proporcionar apoyo psicológico e información con el fin de conseguir un retorno a la vida normal tras el cáncer de mama.

La supervivencia a diez años de cáncer de mama supera el 70 % en la mayoría de las regiones europeas , con una supervivencia del 89% para los cánceres locales y un 62 % para la enfermedad regional. El riesgo anual de recidiva en el segundo año tras el diagnóstico , se mantiene en el 2% -5 % en los años del 5 al 20 ; y se ha objetivado que en pacientes con enfermedad con ganglios positivos tienden a tener mayor riesgo anual de recidiva que los pacientes con cáncer con ganglios negativos .²³⁵ En los primeros años, el riesgo de recidiva es mayor en los pacientes con cánceres ER negativo , pero después de ~ 5-8 años tras el diagnóstico , los riesgos anuales de recidiva descienden al nivel de riesgo de los tumores ER positivos. Las recaídas del cáncer de mama pueden aparecer hasta más de 20 años después del diagnóstico inicial, particularmente en pacientes con enfermedad con RE / PGR positivo.

A pesar de que no existen datos aleatorizados para apoyar cualquier esquema o protocolo de seguimiento en particular , se debe alcanzar un equilibrio entre las necesidades del paciente y los costes de seguimiento , por lo que se recomiendan visitas periódicas cada 3 a 4 meses en los 2 primeros años , cada 6 meses a partir de 3 a 5 años y posteriormente cada año . Cada visita debe incluir la historia clínica exhaustiva , con los síntomas y el examen físico. La mamografía ipsilateral y contralateral (después de la cirugía

conservadora de mama) se recomienda cada 1 a 2 años.²³⁵ Una Resonancia magnética de la mama puede estar indicada en pacientes jóvenes , especialmente en el caso de presentar un seno con tejido denso y en casos de predisposición genética o familiar. En los pacientes asintomáticos , no hay datos que indiquen que otras pruebas de laboratorio o de imagen (por ejemplo, hemogramas , bioquímicas, radiografías de tórax, gammagrafía ósea , ecografías hepáticas , tomografías o cualquier marcadores tumoral como CA15 -3 o CEA) produzcan un beneficio en la supervivencia. Sin embargo , los análisis de sangre de rutina suelen indicarse para el seguimiento de los pacientes con ET , debido a los posibles efectos secundarios de estos medicamentos en el perfil lipídico. Para los pacientes en tratamiento con tamoxifeno se recomienda un examen ginecológico anual. Para pacientes con inhibidores de la aromatasa , se recomienda una evaluación periódica de la densidad ósea .

Además de los tratamientos locales y sistémicos adecuados , la evidencia epidemiológica apunta a recomendaciones sobre los factores de estilo de vida que afectan el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama: el ejercicio regular proporciona beneficios funcionales y psicológico , posiblemente reduce el riesgo de recidiva y se debe recomendar a todos los pacientes tras el tratamiento para el cáncer de mama. La ganancia de peso y la obesidad pueden afectar adversamente el pronóstico del cáncer de mama; el asesoramiento nutricional debe ser recomendado como parte de la atención a todos los pacientes obesos. Por otra parte, el uso de terapia de sustitución hormonal (TRH) aumenta el riesgo de recidiva y no debe recomendarse.²³⁵

Los pacientes deberían tener acceso a la rehabilitación especializada , para disminuir las secuelas físicas , psicológicas y sociales del tratamiento del cáncer de mama. Los principales objetivos de la fisioterapia deben incluir la prevención y el tratamiento del linfedema , asegurando toda la gama de movimientos

del brazo y el hombro , y la prevención y corrección de defectos posturales resultantes de la mastectomía.

La Supervivencia a largo plazo debe ser abordada no sólo respecto a las cuestiones que tienen que ver con complicaciones del cáncer de mama sino evaluando los diversos aspectos que pueden afectar a la calidad de vida . El papel la enfermería especializada de mama en el tratamiento y en el seguimiento de la paciente es fundamental.



3. COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

La alteración anatómica causada por la LA puede causar linfedema, lesiones nerviosas, y disfunción del hombro, comprometiendo la funcionalidad y la calidad de vida.

Las infecciones de las heridas, los seromas y los hematomas ocurren hasta en un 30% de los casos debido a la morbilidad quirúrgica de mama y / o axilar. Casi la mitad de estos casos requieren una prolongación de la estancia hospitalaria o incluso un reingreso. Existen otras complicaciones no tan comunes como el neumotórax o plexopatía braquial.²⁵²

El dolor crónico incisional, enfermedad de Mondor o trombosis de la vena toracoepigástrica pueden ocurrir tras cualquier procedimiento de mama tales como las tumorectomías o incluso después de la biopsia con aguja percutánea.²⁵³ Acerca de la enfermedad de Mondor se presenta típicamente como una cuerda sensible palpable corriendo verticalmente desde la mitad del hemisferio inferior de la mama hacia la pared abdominal. Por lo general es autolimitada y con los masajes en dicho tejido blando puede en ocasiones resolverse.

3.1. Infecciones de la herida

La incidencia de infección de la herida postoperatoria tras la disección axilar varía de 3 al 15 % en la literatura.²⁵⁴ Los microorganismos más comunes son por lo general gram positivos (especies de estreptococos o estafilococos) y responderán al tratamiento con antibioterapia oral. Si existe seroma subyacente, que debe ser aspirado, se debe tomar muestra y cultivarla para su manejo antibiótico.

La obesidad, los pacientes de edad avanzada y la diabetes mellitus han sido algunos de los principales factores de riesgo identificados para la infección de la herida en la mama. La nicotina y otros

componentes de los cigarrillos tienen efectos adversos conocidos en los pequeños vasos de la piel, dando lugar a un aumento de casi 4 veces en el riesgo de infección de la herida después de la cirugía de mama. El uso de la cobertura antibiótica preoperatoria para reducir al mínimo las tasas de infección se ha evaluado en múltiples estudios retrospectivos y los prospectivos randomizados. Muchos han demostrado que una dosis única de un antibiótico preoperatorio (por lo general una cefalosporina, administrados aproximadamente 30 minutos antes de la cirugía) reduce de manera efectiva las tasas de infección de la herida en un 40% o más.²⁵⁵

La celulitis incisional leve se puede tratar con antibióticos orales, pero la infección de tejidos blandos extensa no responde y requiere la terapia intravenosa. Una minoría de las infecciones de las heridas tras cirugía de mama pueden complicarse con procesos abscesificados (normalmente se hace evidente 1 a 2 semanas después de la operación y se produce tras tumorectomía, mastectomía, o en el lugar de la incisión axilar). Se debe realizar un diagnóstico diferencial de la masa palpable, ya que la lesión abscesificada en ocasiones puede simular un seroma o un hematoma organizado y la ecografía es útil en esas situaciones. El drenaje es el tratamiento definitivo de un absceso, ya que la aspiración del débito purulento muy frecuentemente recidiva. Por lo general, la incisión y el drenaje se puede lograr mediante la reapertura de la herida quirúrgica original y la cavidad resultante suele dejarse abierta para cicatrizar por segunda intención. Cuando se sospecha recidiva tumoral se aconseja realizar una biopsia de la pared del absceso.

3.2. Seroma

El drenaje linfático normal de la mama en la axila puede conducir a la formación de seroma tras la LA²⁵⁶.

Existe una tendencia a la formación de seroma debido al rico drenaje linfático de la mama desde los vasos linfáticos intramamarias a las cuencas nodales mamarias supraclaviculares, axilares e internos. Se ha propuesto que los niveles de fibrinógeno bajo y la actividad fibrinolítica neta dentro de las contenido líquido linfático son orientativas hacia la posible formación de seroma. Los espacios o cavidades creados tras la tumorectomía, linfadenectomías axilares y la cavidad de la pared anterior del tórax pueden albergar seromas. Después de una tumorectomía, este seroma puede ser una ventaja temporal para el paciente, ya que por lo general conserva el contorno normal de la mama, pero a veces el seroma crea tensión en los tejidos y el paciente puede experimentar molestias. En este caso una opción terapéutica es la aspiración del seroma. El seroma perjudica el proceso de curación en las áreas mastectomizadas, por ello, se colocan drenajes que permiten evacuar las colecciones líquidas postoperatorias.

Después de 1 a 3 semanas, los tejidos aproximados cicatrizan y se adhieren, como lo demuestra la disminución de la producción de drenaje. Los seromas que se desarrollan tras la retirada del drenaje pueden resolverse por aspiración percutánea, o se reabsorben.

La aspiración de la linforrea es necesaria en un 10% a 80% de los casos tras una linfadenectomía axilar o tras mastectomía, de acuerdo con series publicadas y como se revisa detalladamente por Pogson ²⁵⁵. La cirugía axilar limitada a la realización de la biopsia del ganglio centinela parece conferir un riesgo más bajo de formación de seroma , pero este procedimiento por lo general se lleva a cabo sin la inserción de drenaje, por lo que algunos pacientes requieren la posterior aspiración del seroma.

Varios investigadores han estudiado algunas posibilidades que podrían minimizar la formación del seroma y por tanto disminuir el tiempo de mantenimiento del catéter de drenaje o para obviar la

necesidad de colocarlo por completo. Talbot y Magarey²⁵⁷ estudiaron a 90 pacientes con cáncer de mama sometidas a linfadenectomía axilar colocando drenaje de aspiración convencional a un grupo y no colocándolo en el otro. No hubo diferencias en las tasas de complicaciones de la herida infecciosas en los tres grupos, y en un seguimiento mínimo de 1 año, no hubo diferencias en el riesgo de linfedema. En el grupo 1, el drenaje se retiró tras una media de 10 días, y de éstos un 73% de los casos que requirieron posterior aspiración del seroma. Como era de esperar, los grupos sin drenaje y drenaje retirado precozmente necesitaron aspiraciones de seroma (linforrea) más frecuentes (86% y 97%, respectivamente). La duración media de mantenimiento del drenaje con aspiración y / o drenajes fue similar para los tres grupos (25-27 días). En todos los grupos la acumulación de líquido se resolvió en su mayoría a las 4 semanas, pero en cada grupo había algunos pacientes (aproximadamente 16%) que tuvieron que mantener el drenaje 2 a 3 semanas más por persistencia de alto débito. Existen resultados similares en otros estudios anteriores.

El número de drenajes utilizado y el uso de drenajes de baja presión de vacío en comparación con la succión de alta presión de vacío no parece afectar a los resultados obtenidos con los catéteres de drenaje.

Durante estos últimos años se han propuesto medidas como la inmovilización del hombro con vendajes especiales para disminuir la formación de seroma, pero esto conlleva el riesgo de posibles limitaciones osteomusculares de amplitud de movimiento a largo plazo e incluso podría aumentar el riesgo de linfedema. Una opción alternativa razonable aprobada por la mayoría de los cirujanos de mama es recomendar que los pacientes simplemente limiten el movimiento del hombro a la abducción no mayor de 90 ° y que tras la retirada de los catéteres de drenaje se realice fisioterapia de la extremidad superior. Esta recomendación parece disminuir la

formación de seroma más eficazmente que los programas de fisioterapia iniciales y no afecta negativamente a los resultados en el rango de movimiento de la extremidad a largo plazo.

Los efectos en los tejidos tras la electrocauterización son un factor de riesgo reconocido en la formación de seroma, sin embargo la disección mediante electrocauterización realiza una buena hemostasia.

3.3. Hematoma

La incidencia de hematoma postoperatorio varía entre 2 y 10 %.^{258,259} El uso generalizado de la electrocauterización ha reducido la incidencia de la formación de hematomas en la cirugía de mama de manera espectacular, pero esta complicación sigue ocurriendo en 2% a 10% de los casos. Algunos casos de hematoma leves provocan una equimosis que conlleva baja morbilidad, y los tejidos blandos adyacentes absorben el hematoma. En el otro extremo están los grandes hematomas que pueden producir gran dolor debido a la expansión rápida a través de la cavidad de la herida cerrada, provocando tensión y deben ser evacuados quirúrgicamente, con lavado abundante de la herida.²⁶⁰

Ha sido motivo de discrepancias la técnica óptima para el cierre de la cavidad de la tumorectomía. El cierre convencional en el pasado incluía sutura en la dermis profunda y una sutura fina en la superficial. Este método permite la pronta restauración del contorno del pecho ya que se rellena de manera rápida la cavidad de la tumorectomía por seroma, pero requiere una hemostasia meticulosa antes del cierre de la piel. Por ello, muchos otros abogan por el uso de suturas absorbibles para reapproximar los tejidos más profundos tras la tumorectomía y esta maniobra ha demostrado disminuir el riesgo de complicaciones como el hematoma.

3.4. Lesiones Nerviosas

Rigidez de hombro, entumecimiento y parestesias en la parte superior del brazo son las quejas más comunes tras una LA.²⁶¹

El riesgo de lesión grave de raíz de un nervio motor en la LA es <1 %. La lesión del nervio torácico largo produce una escápula alada. La lesión del nervio toracodorsal debilita la abducción del hombro y la rotación interna. La lesión del nervio pectoral medial puede conducir a la atrofia de la cara lateral del músculo pectoral mayor, lo que puede afectar el resultado estético global. La sección de los nervios intercostobraquiales provoca entumecimiento y parestesias en la parte superior del brazo interior.

3.5. El dolor crónico

Una minoría de pacientes con cáncer de mama experimentan dolor en la incisión de manera crónica con probable etiología neuropática, que puede ser refractario a analgésicos convencionales, con una duración de varios meses o hasta años después de la operación. Frecuentemente descrito como una sensación de "ardor", "constricción," o "pinchazo", que se ha informado tras la mastectomía y/o tumorectomía y con frecuencia se acompaña de síntomas en las extremidades superiores ipsilaterales. La incidencia de este síndrome de dolor crónico varía entre el 20% al 30% de los pacientes que consultan específicamente y se presenta más frecuentemente tras la tumorectomía que después de la mastectomía. Los factores de riesgo identificados con este síndrome son la menor edad, los tumores más grandes, la radioterapia, la quimioterapia y la depresión. La posibilidad terapéutica se basa en inhibidores de la recaptación de serotonina o antidepresivos tales como amitriptilina y venlafaxina.²⁶²

3.6. LINFEDEMA:

La limpieza axilar se asocia con linfedema que afecta a la extremidad superior en 3 % -5 % de las mujeres después de la cirugía sola (similar a la incidencia axilar tras la RT) , pero la incidencia de linfedema se eleva de manera significativa a ~ 40 % cuando se combina la limpieza axilar con RT a la axila .²³⁵

El linfedema se caracteriza clínicamente por el depósito progresivo de grasa y fibrosis del tejido y puede ocurrir como consecuencia de anomalías en el sistema linfático o secundaria a la lesión o la interrupción de los canales linfáticos . El tratamiento del cáncer de mama es una de las principales causas de linfedema ²⁶³, su incidencia es difícil de evaluar, habiéndose descrito cifras del 6 al 30 % ²⁶⁴ y del 2,4 al 56 % ²⁶⁵ . Los mecanismos celulares que regulan el depósito de grasa en el linfedema siguen siendo desconocidos. Por lo tanto, aunque está claro que el daño linfático es el suceso iniciador , aún se desconoce cómo los cambios en el flujo de fluido linfático regulan la diferenciación y la proliferación adiposo .²⁶⁶

El linfedema del brazo es una complicación potencial y grave de la LA. Su incidencia varía en función del nivel de disección y la aplicación de radioterapia postoperatoria.

En un meta-análisis de 98 estudios de cohorte y ensayos controlados aleatorios que incluyeron pacientes sometidos a un procedimiento axilar para el cáncer de mama, los pacientes sometidos a una mastectomía radical fueron significativamente más propensos a desarrollar linfedema del brazo en comparación con los pacientes sometidos a una cirugía conservadora (riesgo relativo [RR] 3,28, IC 95% (2,35 -4,59) ²⁶⁸ . Los pacientes sometidos a una linfadenectomía axilar fueron significativamente más propensos a desarrollar linfedema en comparación con los pacientes sometidos a una Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (RR = 3.07, IC95% (2,20 – 4,29).

Los pacientes sometidos a cualquier tratamiento de radiación en la axila tienen una mayor tasa de linfedema (RR = 2.97, IC95% (2.06 - 4.28). Los pacientes con ganglios linfáticos axilares positivos también tuvieron una mayor tasa de linfedema (RR = 1,54, IC95% (1,32 - 1,80).

Lo importante es que el linfedema es menos frecuente que hace más de dos décadas debido a la desaparición del uso de la operación de Halsted y la conservación del pectoral mayor a partir de la práctica de las mastectomías radicales modificadas (Patey, Madden) ya que se respetan los pectorales y las vías linfáticas localizadas entre los músculos citados

Aparte de lo mencionado previamente, también contribuyen otros factores en la disminución de la incidencia de linfedemas. Hoy en día, al operar los cánceres de manera temprana, la infiltración ganglionar y por tanto la invasión neoplásica disminuye, así como la aparición de la BSGC en el diagnóstico y tratamiento también ha sido clave para evitar linfadenectomías innecesarias y con ello la mayor probabilidad de linfedemas. En los casos en que sea preciso, los actuales vaciamientos axilares quirúrgicos han mejorado técnicamente y se irradian menos axilas, lo que evita los linfedemas producidos por la esclerosis física que ejerce la radioterapia sobre los colectores linfáticos.

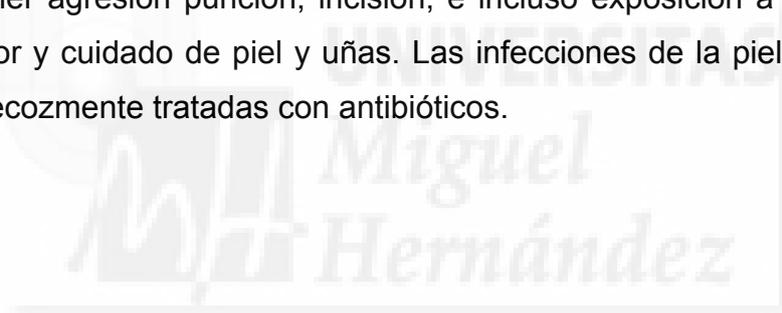
La profilaxis estaría orientada a evitar estos factores desencadenantes y otros como la infección. La infección puede ser otra causa de linfedema, previniéndose con una técnica operatoria correcta, asepsia y antisepsia, así como profilaxis antibiótica (habitualmente sistémica).²⁶⁹

El linfedema es una complicación de la cirugía de mama que ocasiona graves problemas en las mujeres mastectomizadas. Las soluciones quirúrgicas planteadas hasta ahora como la operación de Lanz, de Pertes o las anastomosis linfovenosas y las conservadoras

como la presoterapia, masajes, curas posturales, fármacos etc. no han dado los resultados que se esperaban.

En cuanto al tratamiento, es necesario instaurar un tratamiento precoz, tan pronto como el diagnóstico de linfedema se haga, cuya finalidad será reducir el tamaño y mantener o restablecer la función y el aspecto de la extremidad afectada; así como evitar la aparición de complicaciones, especialmente las infecciosas²⁷⁰.

Las medidas terapéuticas que se pueden aplicar son las medidas de terapia física como los masajes específicos, que mejoran del dolor y la sensación de pesadez del brazo.²⁷¹ También se puede tratar asociando ejercicios de movilización de la extremidad, tratamientos posturales, compresión externa, medidas higiénicas como evitar cualquier agresión punición, incisión, e incluso exposición a fuentes de calor y cuidado de piel y uñas. Las infecciones de la piel, deben ser precozmente tratadas con antibióticos.



HIPÓTESIS



HIPÓTESIS

1. Los lavados del hueco axilar tras la realización de la linfadenectomía reducen la contaminación bacteriana y la linforrea postoperatoria, expresada como débito por el drenaje colocado en el hueco axilar.





OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Cuantificar el débito postoperatorio por el drenaje que se coloca en el hueco axilar tras la linfadenectomía en pacientes sometidos a lavados con solución de gentamicina y compararlo con un grupo control en el que se realizó un lavado con suero salino fisiológico (0,9%).
2. Determinar el espectro microbiológico del lecho quirúrgico antes de realizar lavado, tras realizar lavado con suero salino y tras lavado con solución antibiótica de gentamicina.
3. Establecer el espectro microbiológico del líquido de drenaje axilar en los pacientes sometidos a lavados con solución de gentamicina y compararlo con un grupo control en el que se realizó un lavado con suero salino fisiológico (0,9%).
4. Identificar factores demográficos, comorbilidades o variables oncológicas asociados al volumen de débito por el drenaje.



MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño:

Realizamos un estudio prospectivo intervencionista aleatorizado (ensayo clínico) de los pacientes con diagnósticos histológicos de cáncer de mama intervenidos de forma electiva con fines curativos en la Unidad de Patología Mamaria del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Elche durante el período comprendido entre Mayo de 2011 y Septiembre de 2012.

El calculo del tamaño muestral se realizó basado en una estimación de volumen de débito total por el drenaje de 250 ml en pacientes sometidos a lavados con antibiótico tópico (grupo 2) y de 750 ml en el grupo control (grupo 1), basándonos en los mejores datos obtenidos de la literatura^{272,273} y en datos epidemiológicos de nuestra propia institución. Con un 80% de potencia y un nivel de significación $p < 0,05$ se calculó que era necesario incluir 20 pacientes en cada brazo de estudio.

2. Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- Diagnóstico histológico de cáncer de mama
- Pacientes sometidos a linfadenectomía axilar de los niveles I y II de Berg, de forma electiva por metástasis axilar, objetivada preoperatoriamente mediante biopsia con aguja gruesa o evidencia de metástasis en la biopsia selectiva del ganglio centinela tanto en el estudio intraoperatorio como en el diferido.
- Información clínica completa.
- Pacientes que firmen el Consentimiento Informado para inclusión en el estudio y para la intervención quirúrgica.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con insuficiencia renal por posible riesgo de toxicidad por Gentamicina.
- Pacientes sometidos a linfadenectomía axilar por metástasis de otros tumores.
- Pacientes sometidos a mastectomía radical modificada.
- No cumplir cualquiera de los criterios de inclusión.

3. Métodos:

Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, fueron aleatorizados en 2 grupos, mediante un módulo de randomización extraído de Internet¹⁶²:

- Grupo 1: pacientes a los que se les realizarían dos lavado del lecho quirúrgico, una vez finalizada la linfadenectomía axilar, con suero salino fisiológico
- Grupo 2: pacientes a los que se les realizaría lavado del lecho quirúrgico con suero salino fisiológico, seguido de un segundo lavado con solución de gentamicina.

Se administró a todos los pacientes (ambos grupos), 30 minutos antes del comienzo de la intervención, una dosis de antibiótico profiláctica (Amoxicilina/ Ácido clavulánico 2g IV).

Diagrama de Flujo

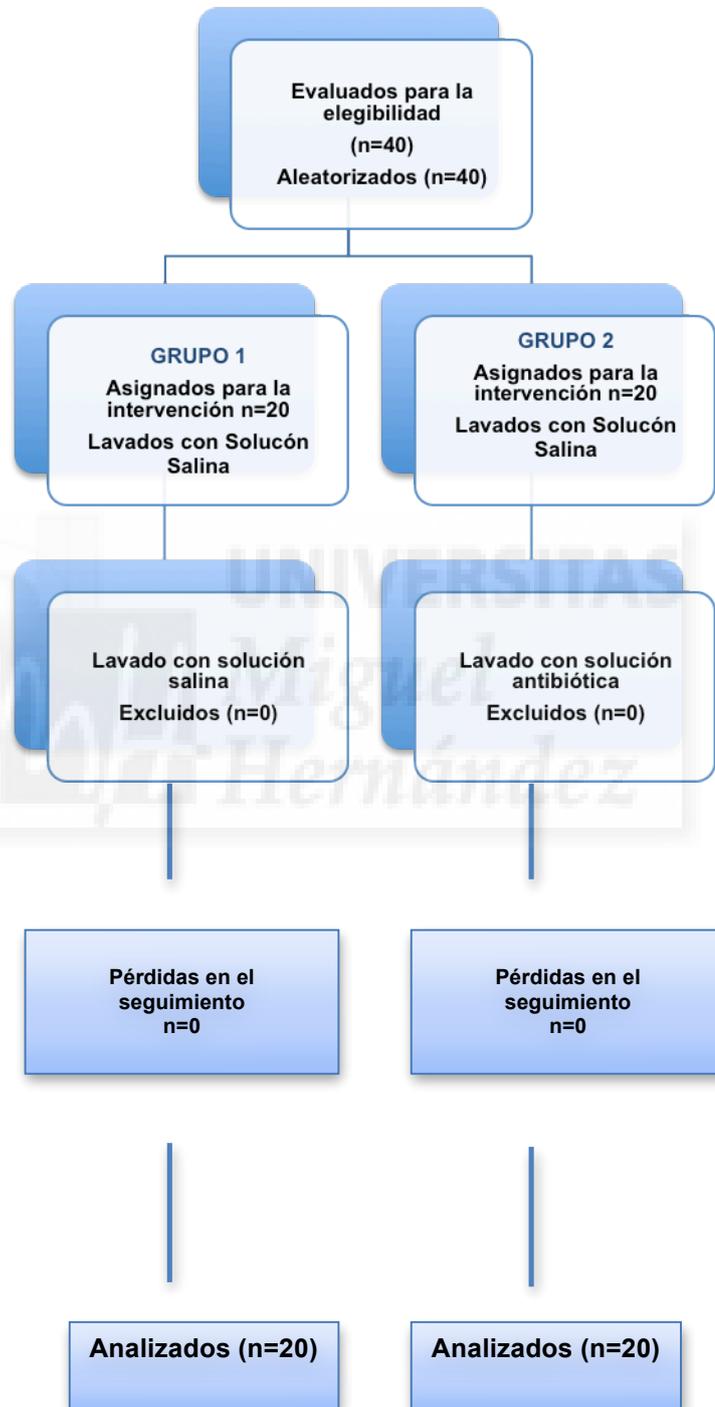


Figura 1. Diagrama de flujo del ensayo

3.1 Técnica quirúrgica:

Se aplica sobre la piel del campo quirúrgico solución antiséptica de Clorhexidina alcohólica al 70%, dejándose actuar hasta su evaporación. A continuación, se realiza una incisión transversal, situada a uno o dos traveses de dedo por debajo del vértice de la axila, en el eje del pliegue, sin superar por delante el borde externo del pectoral mayor, mientras que por detrás se prolonga hasta el borde externo del dorsal ancho. A continuación se abre la fascia clavipectoral. Se inicia la disección del hueco axilar de forma paralela a los músculos pectorales de abajo a arriba hasta alcanzar el límite superior del hueco axilar, formado por la vena axilar. El vaciamiento se separa de la pared torácica despegándolo del músculo serrato mayor. En la profundidad aparece entonces el nervio torácico largo, adosado al músculo subescapular, que constituye el límite posterior de la linfadenectomía axilar. Se busca entonces el borde inferior de la vena axilar. Allí desembocan varias ramas, entre ellas los vasos escapulares inferiores, que forman, junto al nervio toracodorsal, el pedículo vasculonervioso del dorsal ancho, que se debe respetar. Una vez identificadas estas estructuras, se levanta la lámina adiposa axilar del músculo subescapular, traccionando hacia fuera y hacia abajo, hasta poder extraerla completamente. Durante esta extracción se debe intentar preservar el mayor número posible de ramas nerviosas intercostobraquiales. Al acabar la intervención, deben verse el borde inferior de la vena axilar, el pedículo vasculonervioso del dorsal ancho, el nervio torácico largo y las intercostobraquiales si se pudieron respetar. Toda esta disección corresponde al nivel I de Berg. El nivel II de Berg se corresponde con los ganglios ubicados por debajo del pectoral menor. Para su disección se tracciona del

músculo hacia arriba con una valva de Doyen y se disecciona toda la lámina linfograsa.

Toda la disección se realizó mediante bisturí armónico (Ultracision[®], Ethicon Endosurgery).

Una vez finalizada la linfadenectomía se deja un drenaje tipo Jackson-Pratt en el hueco axilar. El drenaje irá unido a un disco de baja presión y éste a su vez a una bolsa colectora. El aspirado del drenaje se recoge en el disco y diariamente se vacía su contenido a la bolsa colectora, donde se cuantifica el débito diario.

3.2 Técnica de irrigación y extracción de las muestras microbiológicas intraoperatorias:

El lavado fue realizado inmediatamente antes del cierre del hueco axilar, una vez colocado el drenaje tipo Jackson-Pratt en la cavidad. Antes de proceder al lavado se tomó una primera muestra con hisopo de la superficie del lecho quirúrgico para estudio microbiológico (Muestra 1). En el Grupo 1, se realizó una irrigación completa de todo el lecho de la linfadenectomía con 500 ml de suero salino fisiológico, seguida de la aspiración del líquido y nueva toma de muestra de la superficie lecho quirúrgico con hisopo (Muestra 2). Posteriormente se realizó un segundo lavado con suero fisiológico, aspiración del mismo y a continuación toma de un nuevo hisopo (Muestra 3). Finalmente se procedió a cerrar tejido subcutáneo y piel.

En el Grupo 2, tras la toma de la Muestra 1, se procedió a realizar un lavado con 500ml de suero salino fisiológico, similar al realizado en el Grupo 1. Después de la aspiración de la solución salina, se tomó una nueva muestra microbiológica de la superficie del hueco axilar (Muestra 2), y se realizó un segundo lavado, esta vez con solución antibiótica, incluyendo 240mg de Gentamicina disueltos en 500ml de

suero salino fisiológico. Después de aspirar el líquido de lavado, se tomó una tercera muestra microbiológica (Muestra 3). El tejido subcutáneo fue suturado con puntos sueltos de Poliglactina 3/0 y la piel con sutura intradérmica de Poliglitiona 3/0. Por último, se coloca un vendaje compresivo sobre el hueco axilar.



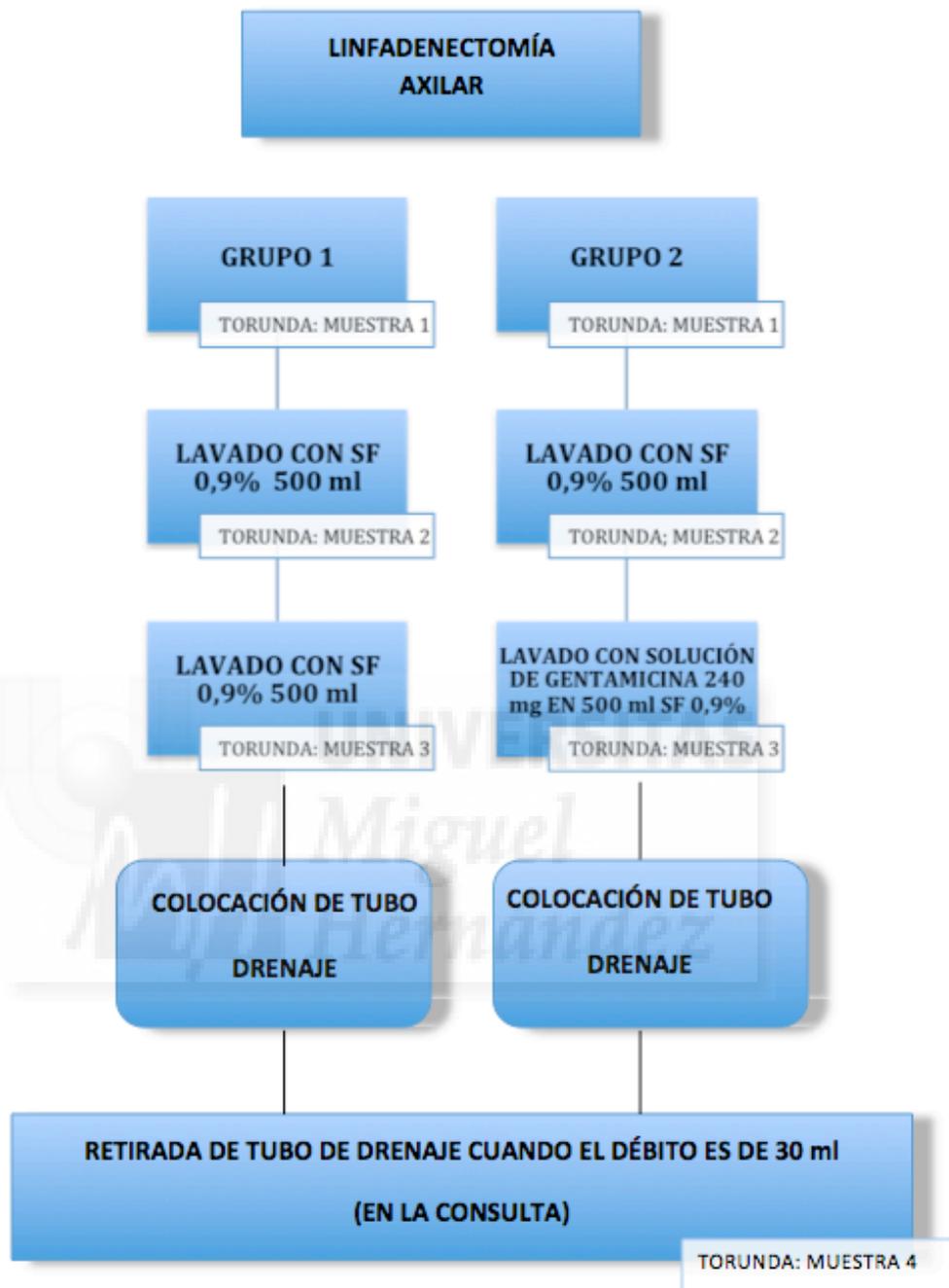


Figura 2: Toma de las muestras para cultivo microbiológico en los distintos grupos

3.3 Indicaciones al alta hospitalaria:

La paciente es dada de alta habitualmente al 2º día postoperatorio. Al alta se explica a la paciente el mecanismo por el que debe vaciar diariamente el disco conectado al drenaje y verterlo a la bolsa colectora. Esta última tiene 2 partes: una estrecha donde se vierte

directamente el contenido del disco y que permite cuantificar diariamente el volumen del débito y una segunda más ancha, donde se debe acumular el volumen total del débito. El paciente debe anotar el débito del drenaje diariamente.

3.4 Indicación de retirada de drenaje y toma de Muestra 4:

Tras el alta, el paciente es citado en Consultas Externas cada 3 días. La indicación de retirada del drenaje es cuando su débito diario es menor a 30 ml y su aspecto es claro.

En el momento de retirar el drenaje, se toma una muestra para estudio microbiológico en jeringa estéril de 10ml del líquido de drenaje ubicado en el disco, correspondiente al débito del último día (Muestra 4).

3.5 Variables:

-Variables de investigación clínica:

- Edad
- Comorbilidades
- Complicaciones
- Mortalidad
- Estancia hospitalaria
- Volumen de débito diario del drenaje
- Día de retirada del drenaje

- Variables quirúrgicas:

- * Momento de realización de la linfadenectomía axila.

- Variables anatomopatológicas:

- * Número de ganglios aislados
- * Número de ganglios metastásicos
- * Tamaño tumoral
- * Estadio tumoral

-Variables microbiológicas:

- Cultivos de las 4 muestras.

4. Análisis de datos:

El análisis estadístico fue realizado con el software SPSS 19.0 para Windows. Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal fueron definidas por la media y por la desviación típica. Para las variables no gaussianas, se empleó la mediana como medida de centralización y el intervalo como medida de dispersión. Las variables cualitativas fueron definidas por el número y porcentaje de casos.

Se realizó una comparación entre las variables con el test de Student's, ANOVA y el método de Correlación de Pearson para las variables cuantitativas que seguían una distribución Gaussiana. Para las variables que no seguían una distribución normal se utilizaron test no paramétricos (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y la correlación de Spearman). La comparación de las variables cualitativas fue realizada con el test de Chi-cuadrado; en los casos en que existieran menos de 5 observaciones en alguna celda, se utilizó el test de la probabilidad exacta de Fisher.

Se realizó análisis multivariante de las variables que presentaron significación estadística en el estudio univariante.

Se consideraron como significativos aquellos valores de $p < 0,05$.

5. Aspectos éticos y legales

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Elche y registrado en el Registro de Ensayos Clínicos (www.clinicaltrials.gov) con el número: NCT01700504.

RESULTADOS



1. Número de pacientes:

Se incluyeron en el estudio un total de 40 pacientes, todas ellas mujeres. En total, 20 pacientes fueron incluidos en el Grupo 1 y 20 en el Grupo 2.

2. Edad y sexo:

La muestra de pacientes consistió 40 mujeres (100%), con una edad media de $54,8 \pm 13,7$ años, representada en la Figura 3.

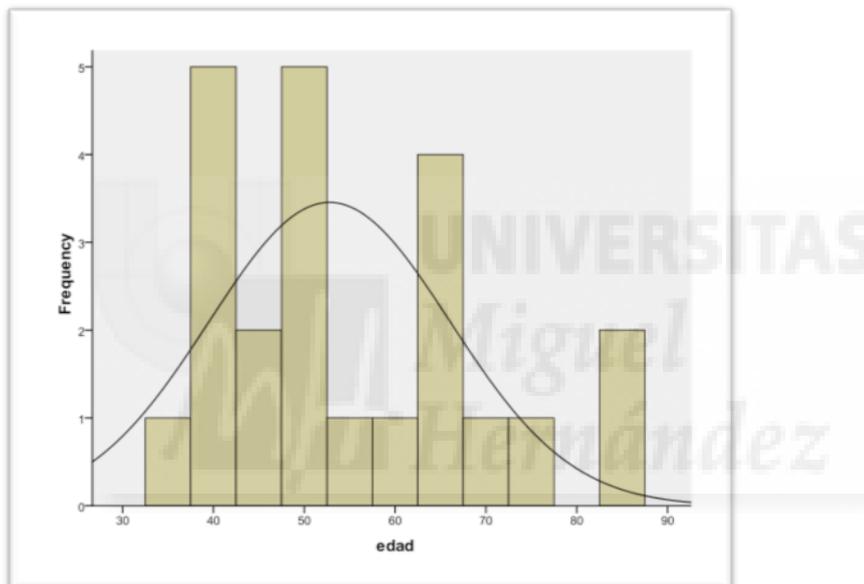


Figura 3: Distribución por edad de la muestra global

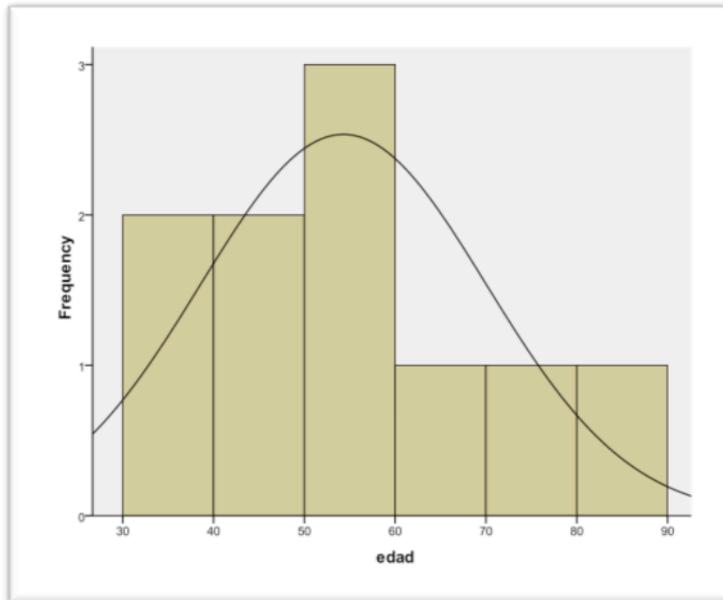


Figura 4: Distribución por edad del Grupo1 (media $54,3 \pm 15,7$ años)
 En las figuras 3 y 4 se muestran representadas las distribuciones por edad en los distintos grupos.

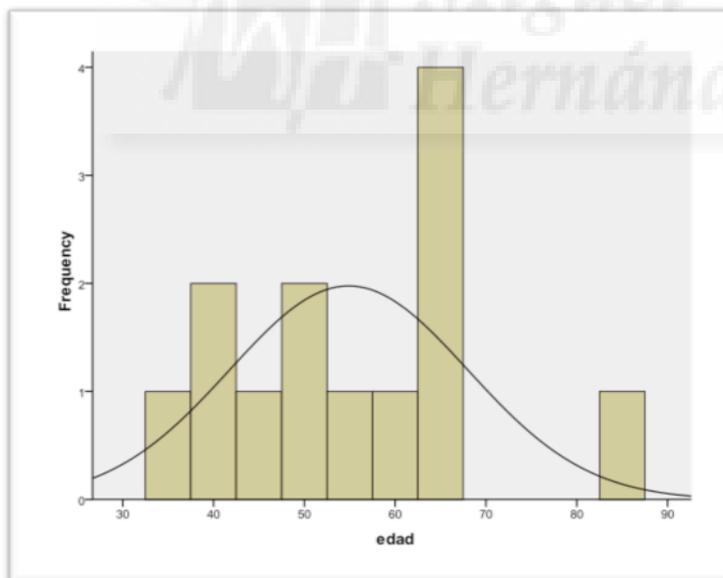


Figura 5: Distribución por edad del Grupo2 (media $55,3 \pm 13,2$ años)

No hubo diferencias significativas en la distribución de edad entre grupos ($p=0,869$).

3. Comorbilidades:

Las comorbilidades presentadas fueron diabetes mellitus en 5 pacientes (12,5%) e hipertensión arterial en 9 pacientes (22,5%). La distribución de comorbilidades entre grupos se expone en la Tabla 12.

	Grupo 1	Grupo 2	p
Diabetes mellitus	2 (10%)	3 (15%)	0,486
Hipertensión arterial	4 (20%)	5 (25%)	0,618

Tabla 12: Distribución de comorbilidades entre grupos

4. Tiempo de realización de la linfadenectomía axilar:

En 29 pacientes (72,5%) la linfadenectomía axilar se realizó tras confirmación histológica de ganglio centinela positivo en estudio intraoperatorio. En 4 pacientes (10%) se realizó la linfadenectomía axilar diferida en un segundo acto quirúrgico tras objetivar en el estudio histológico definitivo del ganglio centinela la presencia de metástasis. En 7 pacientes (17,5%) se realizó la linfadenectomía axilar sin biopsia de ganglio centinela previo, al diagnosticarse de forma preoperatoria mediante biopsia con aguja gruesa (BAG) la presencia de metástasis en ganglios axilares (Figura 6).

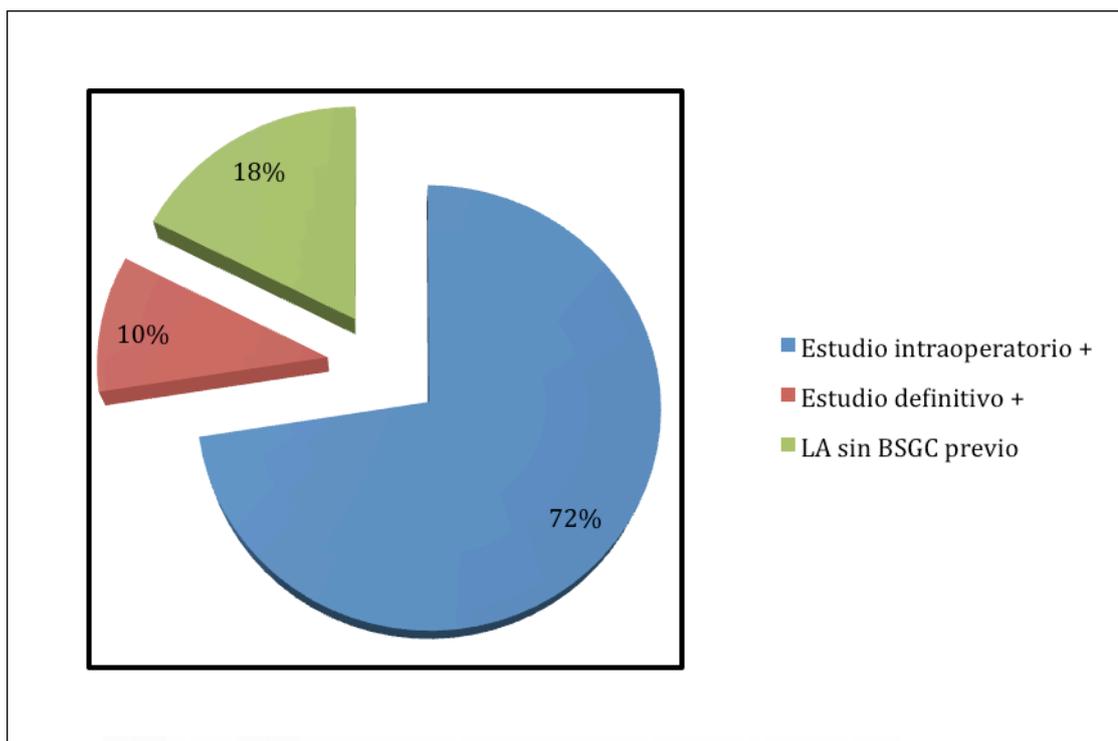


Figura 6: Tiempo de realización de la linfadenectomía axilar

	Grupo 1	Grupo 2	P
Momento de linfadenectomía:			
- Tras GC + intraoperatorio	16	13	0,339
- Diferida tras estudio histológico definitivo del GC	2	2	
- Sin BSGC previa	2	5	

Tabla 13: Tiempo de realización de la linfadenectomía axilar entre grupos

No hubo diferencias entre grupos ($p=0,331$).

5. Variables anatomopatológicas:

El número medio de ganglios axilares extraídos tras la linfadenectomía axilar fue de $21,3 \pm 6,1$ (intervalo 16 – 28), de los que una mediana de 2 (intervalo 1 -15 presentaron metástasis).

El tamaño medio del tumor mamario primario fue de $2,6 \pm 2,2$ cm (intervalo 0,35 – 7cm). En la estadificación anatomopatológica, en el estadio T los tumores fueron T1 en el 32,5% (13 pacientes), T2 en el 57,5% (23 pacientes) y T3 en el 10% (4 pacientes). En el estadio N fueron N1 en el 67,5% (27 pacientes), N2 en el 22,5% (9 pacientes) y N3 en el 10% (4 pacientes).

No hubo diferencias significativas en el número de ganglios aislados y positivos, tamaño y estadio tumoral entre los grupos. Los valores de ambos grupos se describen en la Tabla 14.

	Grupo 1	Grupo 2	p
Momento de linfadenectomía:			
- Tras GC + intraoperatorio	16	13	0,339
	2	2	
- Diferida tras estudio histológico definitivo del GC	2	5	
- Sin BSGC previa			
Ganglios totales extraídos	20 ± 6,1	22,3 ± 5,9	0,879
Ganglios metastásicos	2,5 ± 1,6	2,4 ± 1,8	0,237
Tamaño tumor primario	2,9 ± 1,8	2,6 ± 1,2	0,322
T:			
- I	6 (30%)	7 (35%)	0,430
	12 (60%)	11 (55%)	
- II	2 (10%)	2 (10%)	
- III			
N:			
• I	6 (30%)	4 (20%)	0,385
	10 (50%)	10 (50%)	
• II	4 (20%)	6 (30%)	
• III			

Tabla 14: Distribución de edad, sexo, comorbilidades y estadio tumoral entre los grupos.

6. Morbimortalidad:

No hubo complicaciones ni mortalidad postoperatoria en ninguno de los 2 grupos. La mediana de estancia hospitalaria fue de 2 días (intervalo 1 -3 días), idéntica en ambos grupos.

7. Tiempo de mantenimiento del drenaje:

El número medio de días de mantenimiento del drenaje fue $7,7 \pm 3,2$ días para el Grupo 1 y de $4,3 \pm 1,4$ días para el Grupo 2 con una diferencia de 3,4 días (IC95% (1,6 – 5,4); $p=0,001$). El día mediano de retirada del drenaje fue el 4º (rango 3º - 7º) en el Grupo 2.

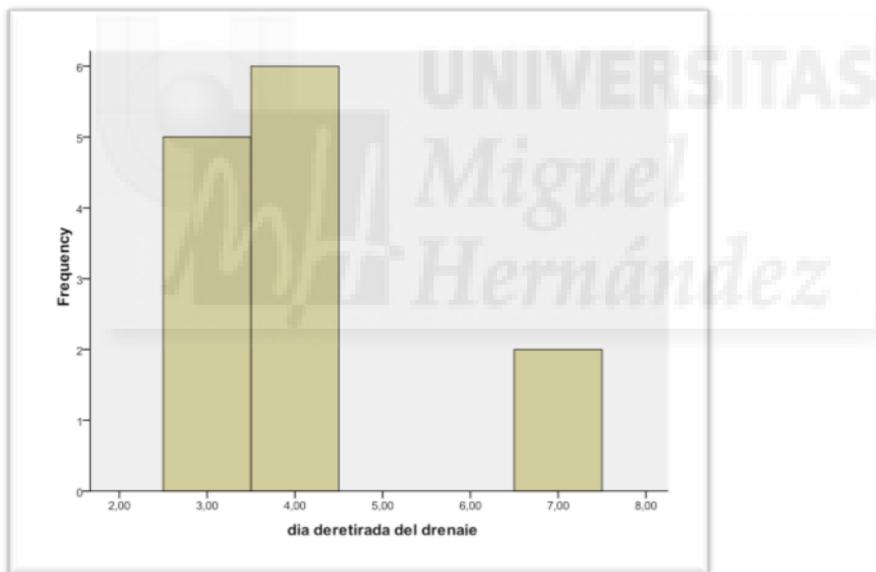


Figura 7: Día de retirada del drenaje en el Grupo 1

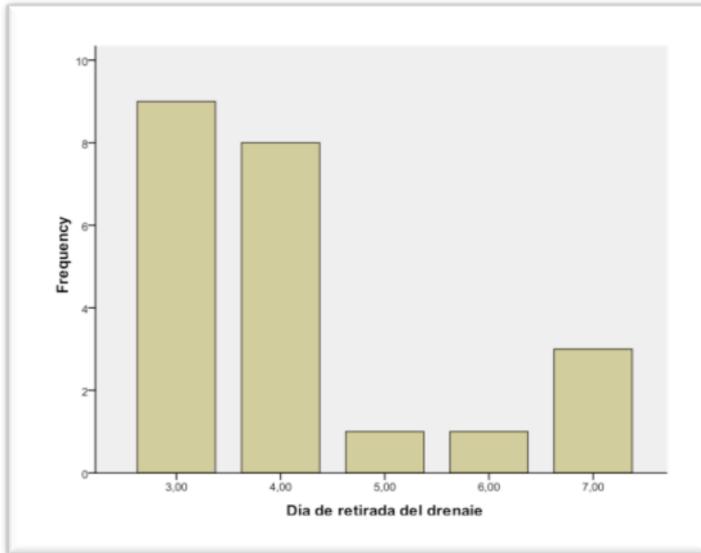


Figura 8: Día de retirada del drenaje en el Grupo 2

8. Volumen total del drenaje:

El volumen total del drenaje en el momento de su retirada fue de $465 \pm 250,9$ ml en el Grupo 1 y de $169 \pm 102,2$ ml en el Grupo 2 con una diferencia de 296 ml (IC95% (122,1 – 469,9); $p=0,003$).

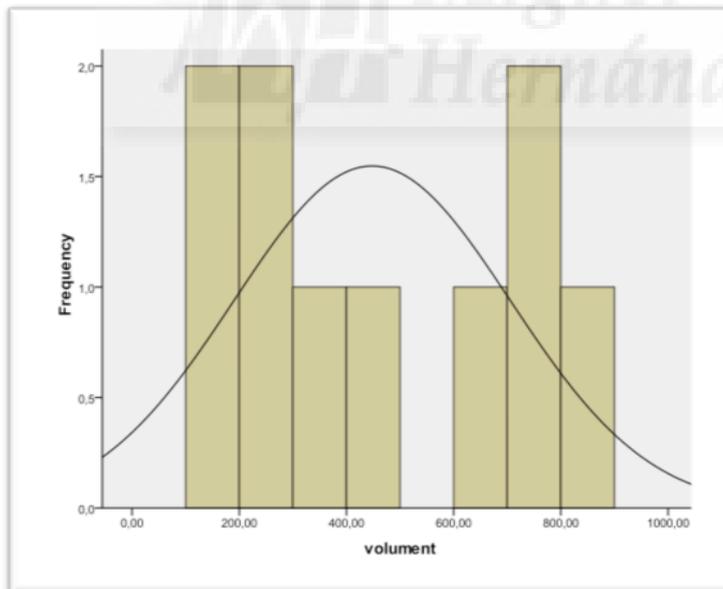


Figura 8: Volumen total del drenaje en el Grupo 1

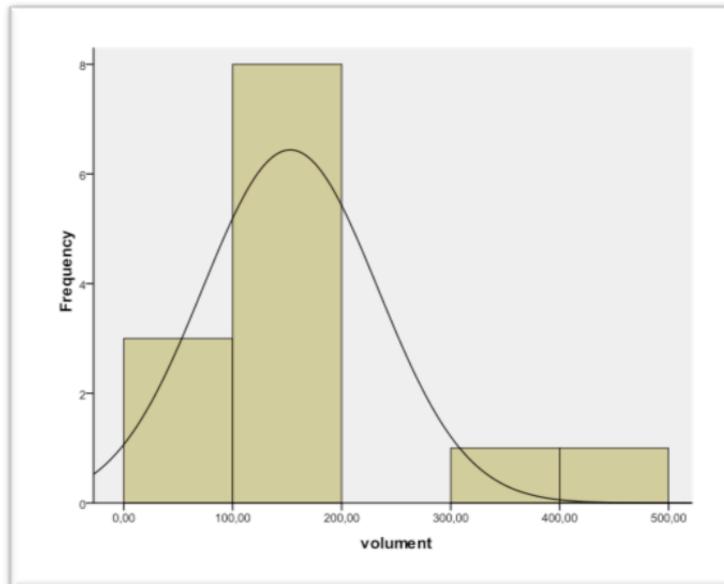


Figura 9: Volumen total del drenaje en el Grupo 2

	Grupo 1	Grupo 2	P
Días de mantenimiento del drenaje	7,7	4,3	0,001
Débito total del drenaje (ml)	465	169	0,003

Tabla 15: Comparación de los días de mantenimiento del drenaje y débito total del mismo entre los grupos.

9. Efecto microbiológico de los lavados:

- **Cultivo 1:**

La muestra de cultivo 1 (antes de cualquier lavado) fue positiva en el 55% de los casos (11 pacientes) del Grupo 1 y en el 60% (12 pacientes) del Grupo 2 ($p=0,421$). Los microorganismos detectados fueron flora saprófita de la piel (75% de las muestras) y *Staphylococcus epidermidis* (25%), similar en ambos grupos.

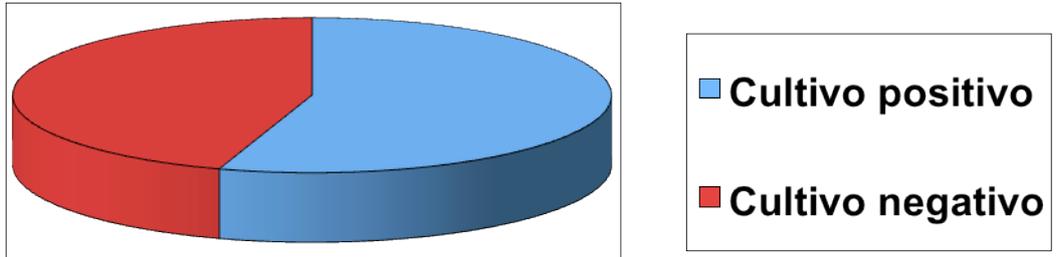


Figura 10: Resultados del cultivo 1 en el Grupo 1

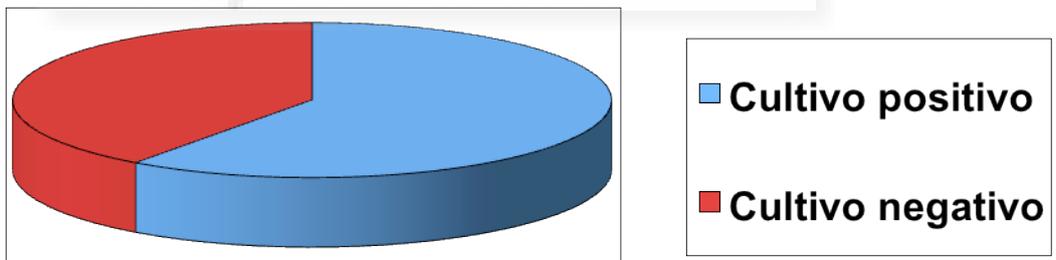


Figura 11: Resultados del cultivo 1 en el Grupo 2

- **Cultivo 2:**

Los cultivos de la muestra 2 (después del lavado con suero salino fisiológico) fue positiva en el 50% de los casos del Grupo 1 y en el 55% del Grupo 2, hallándose los mismos microorganismos encontrados en la muestra 1 ($p=0,286$).

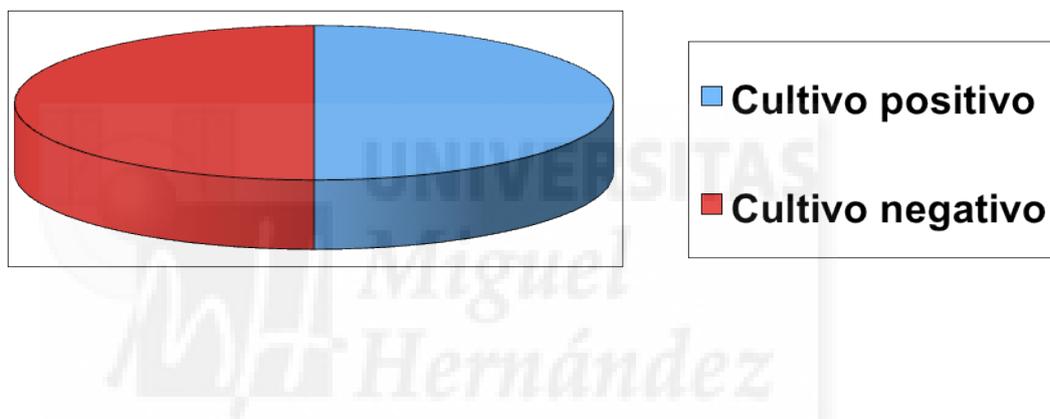


Figura 12: Resultados del cultivo 2 en el Grupo 1

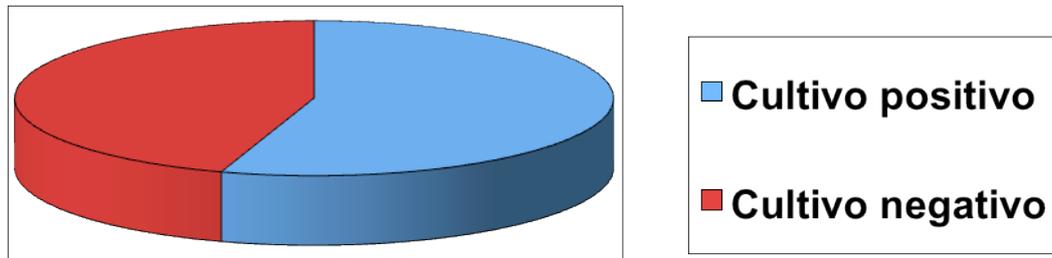


Figura 13: Resultados del cultivo 2 en el Grupo 2

- **Cultivo 3:**

El cultivo de la muestra 3 (después de un segundo lavado con suero salino fisiológico en el Grupo 1 y después del lavado con la solución de gentamicina en el Grupo 2) fue positiva en 10 pacientes (50%) en el Grupo 1 y en un paciente (5%) en el Grupo 2 ($p=0,016$).

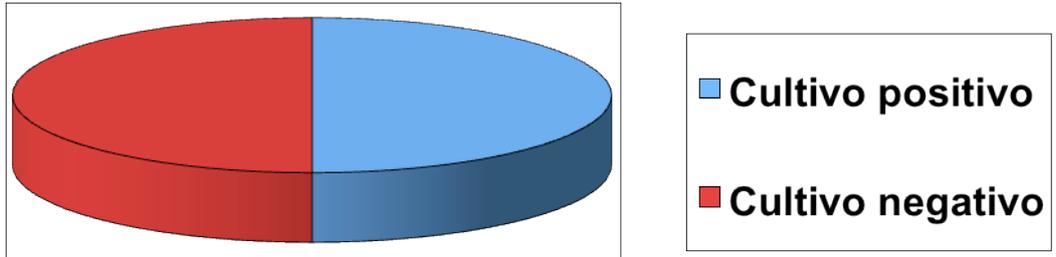


Figura 14: Resultados del cultivo 3 en el Grupo 1

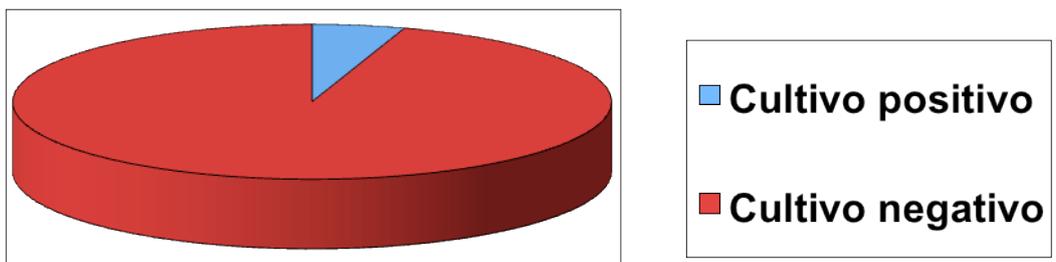


Figura 15: Resultados del cultivo 3 en el Grupo 2

Los microorganismos detectados en el Grupo 1 fueron los mismos que en los cultivos previos, mientras que el germen detectado en el Grupo 2 fue un *Propionibacterium spp.*

- **Cultivo 4:**

El cultivo de la muestra 4 (obtenida en el momento de la retirada del drenaje) fue positivo en 7 pacientes (35%) del Grupo 1, mientras que fue estéril en todos los casos del Grupo 2 ($p=0,006$).

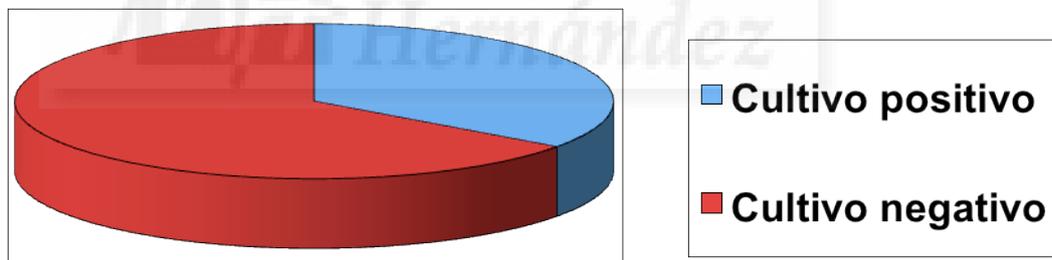


Figura 16: Resultados del cultivo 4 en el Grupo 1

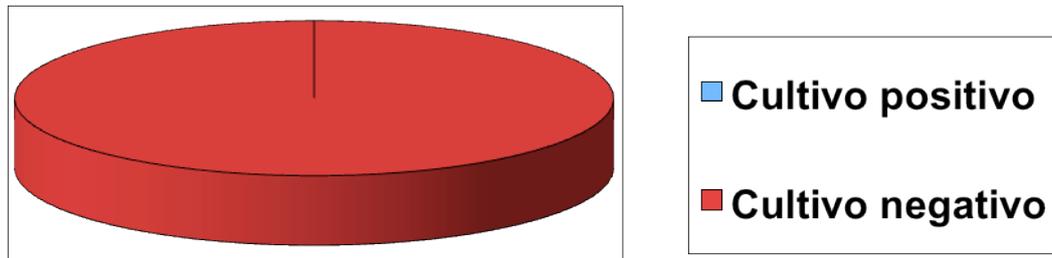


Figura 17: Resultados del cultivo 4 en el Grupo 2

- **Evolución intragrupal de la contaminación de las muestras:**

En el Grupo 1 no hubo diferencia significativa entre la tasa de contaminación del hueso axilar tras la linfadenectomía entre las muestras. Sin embargo, en el Grupo 2, no hubo diferencia significativa entre las muestras 1 y 2, pero sí existía una diferencia significativa en la tasa de la contaminación cuando se compararon las muestras 1 y 3 y las muestras 2 y 3, ($p < 0,001$ en ambos casos).

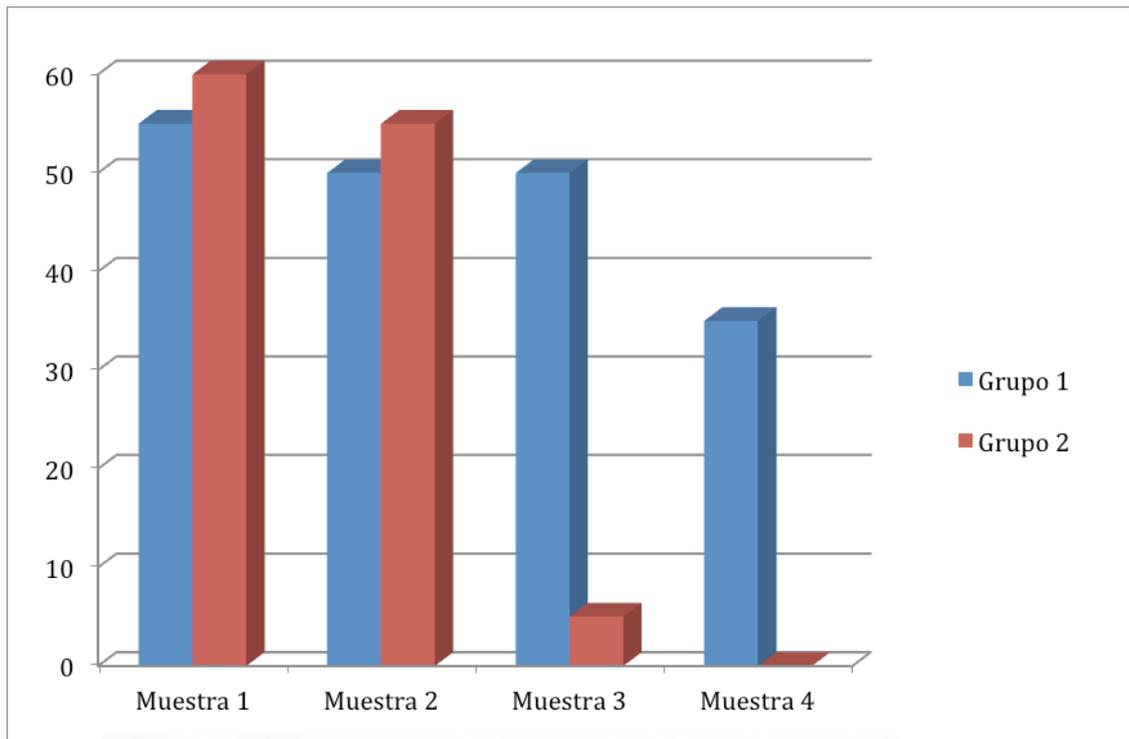


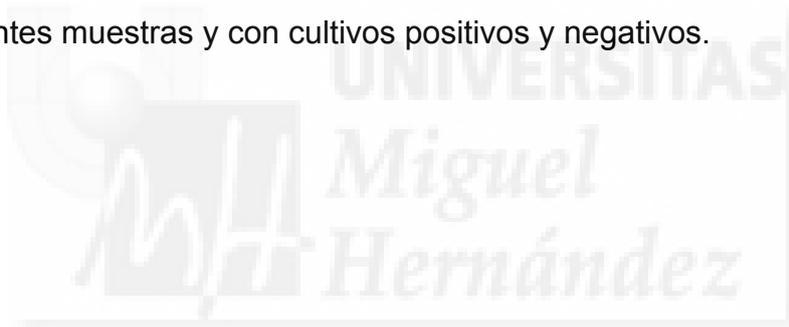
Fig.18. Porcentajes de cultivos positivos antes del lavado (Muestra 1), después del lavado con suero salino fisiológico (Muestra 2), después de un 2º lavado con suero salino fisiológico en el Grupo 1 y con solución de gentamicina en el Grupo 2 (Muestra 3), y del líquido remanente en el bote de drenaje al retirar el mismo (Muestra 4).

10. Correlación entre el débito total del drenaje y los cultivos microbiológicos:

En todas las muestras, la presencia de cultivos positivos se correlacionó con un mayor débito por el drenaje. (Tabla 12)

	Cultivo positivo	Cultivo negativo	p
Muestra 1	314±85 ml	298±66 ml	0,026
Muestra 2	346±81 ml	245±79 ml	0,034
Muestra 3	360±93 ml	290±74 ml	0,014
Muestra 4	425±101 ml	182±62 ml	0,016

Tabla 12 Diferentes volúmenes de drenaje (ml) en pacientes con las diferentes muestras y con cultivos positivos y negativos.



11. Correlación entre los días transcurridos hasta la retirada del drenaje y los cultivos microbiológicos:

En todas las muestras, la presencia de cultivos positivos se correlacionó con un mayor tiempo de mantenimiento del drenaje. (Tabla 13)

	Cultivo Positivo	Cultivo Negativo	p
Muestra 1	7,6±2,1 días	4,3±1,8 días	0,002
Muestra 2	7,4±1,9 días	4,4±2 días	0,001
Muestra 3	7,7±2 días	4,4±1,9 días	0,001
Muestra 4	7,8±2,1 días	4,2±1,8 días	0,001

Tabla 13 Diferentes días de retirada de drenaje en pacientes con cultivo positivo y negativo de las diferentes muestras.

12. Otros factores relacionados con el volumen de débito del drenaje

- **Edad > 65 años:**

El débito por el drenaje fue significativamente superior en pacientes mayores de 65 años (420,8 ml frente a 246 ml; Diferencia de 174,8 ml (IC95% (87,7 – 261,9 ml); $p=0,003$).

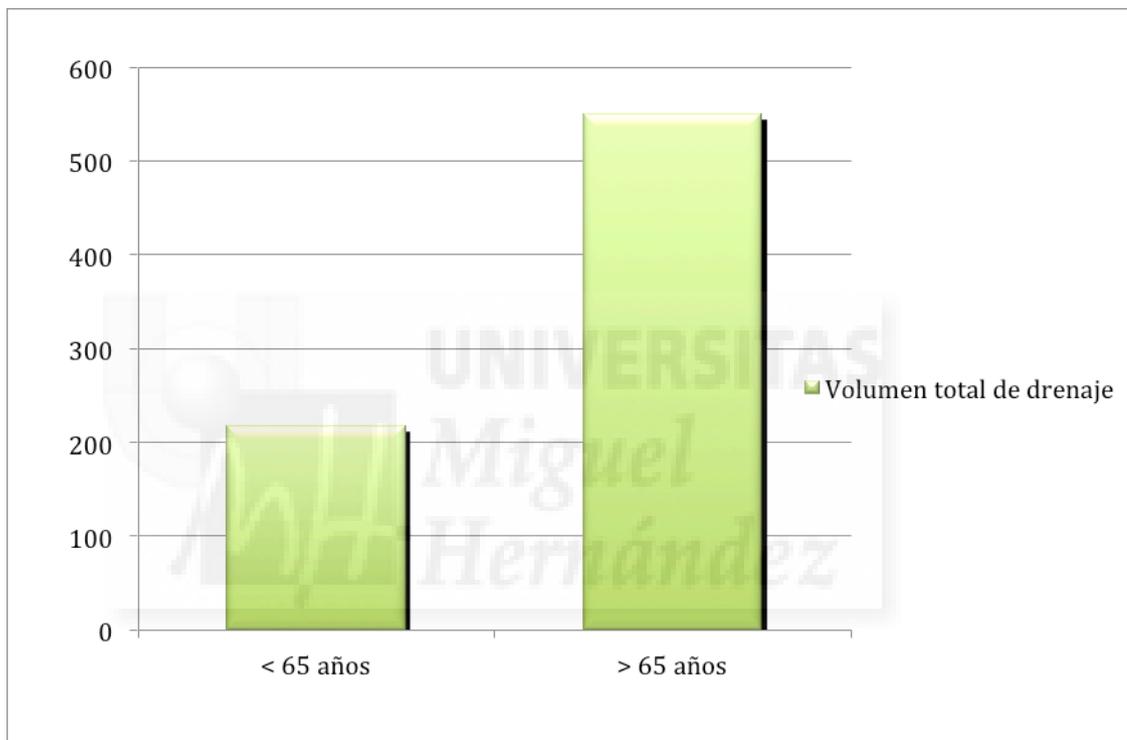


Figura 19: Volumen de drenaje en función de la edad > 65 años

- **Hipertensión arterial**

Se observó que el débito es significativamente mayor en pacientes hipertensos (550 ml frente a 217,5 ml; Diferencia de 332,5 ml (IC95% (154,7 – 510,3ml); p=0,001).

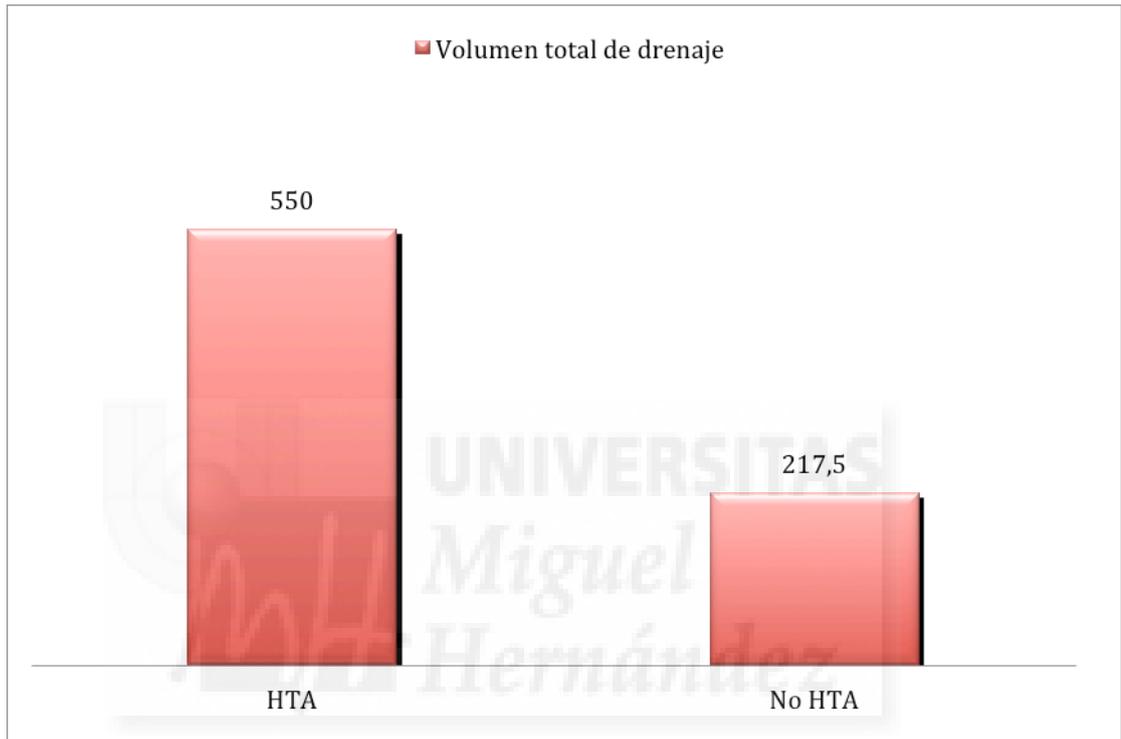


Figura 20: Volumen de drenaje en función de la presencia de HTA

- **Tamaño del tumor primario:**

Se objetivó una correlación estadísticamente significativa entre el tamaño del tumor primario y el día de retirada del drenaje (Spearman 0,556; p=0,009). Agrupando los pacientes en función del estadio T, en T1-T2 y T3-T4, observamos que el débito es significativamente mayor en los estadios avanzados (727,5 ml frente a 278,9 ml; diferencia de 448,6 ml (IC95% (129 – 768,1 ml)).



Figura 21: Volumen de drenaje en función del estadio T de la clasificación TNM

- **Estadio N:**

Se observó una correlación estadísticamente significativa entre el número de ganglios metastáticos y el día de retirada del drenaje (Spearman 0,563; p=0,006). Agrupando los pacientes en función del estadio N en N1 y N2-N3, observamos que este último presenta un mayor débito total (490,7 ml frente a 242,5ml; diferencia de 248,2 ml (IC95% (27,3 – 469,1 ml)).

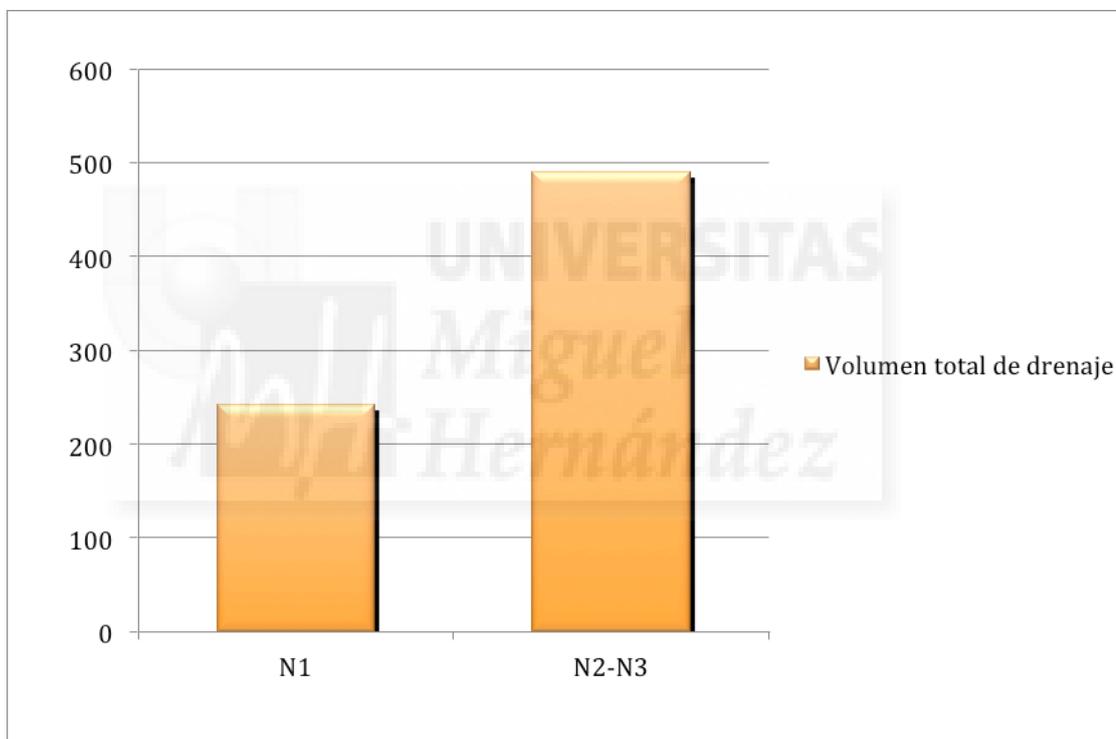


Figura 22: Volumen de drenaje en función del estadio N de la clasificación TNM

	Valores	Coefficiente de correlación de Spearman	p
Hipertensión arterial (HTA)	HTA: 550 ml No HTA: 217,5 ml		0,001
Edad	>65 años: 420,8 ml <65 años: 246 ml		0,003
Tamaño del tumor primario		0,556	0,009
Nº de ganglios metastásicos		0,563	0,006

Tabla 14: Factores asociados con el volumen total de drenaje

13. Otros factores relacionados con el día de retirada del drenaje

- **Edad > 65 años:**

El día de retirada del drenaje fue significativamente superior en pacientes mayores de 65 años (7º día frente a 5º día; $p=0,003$).

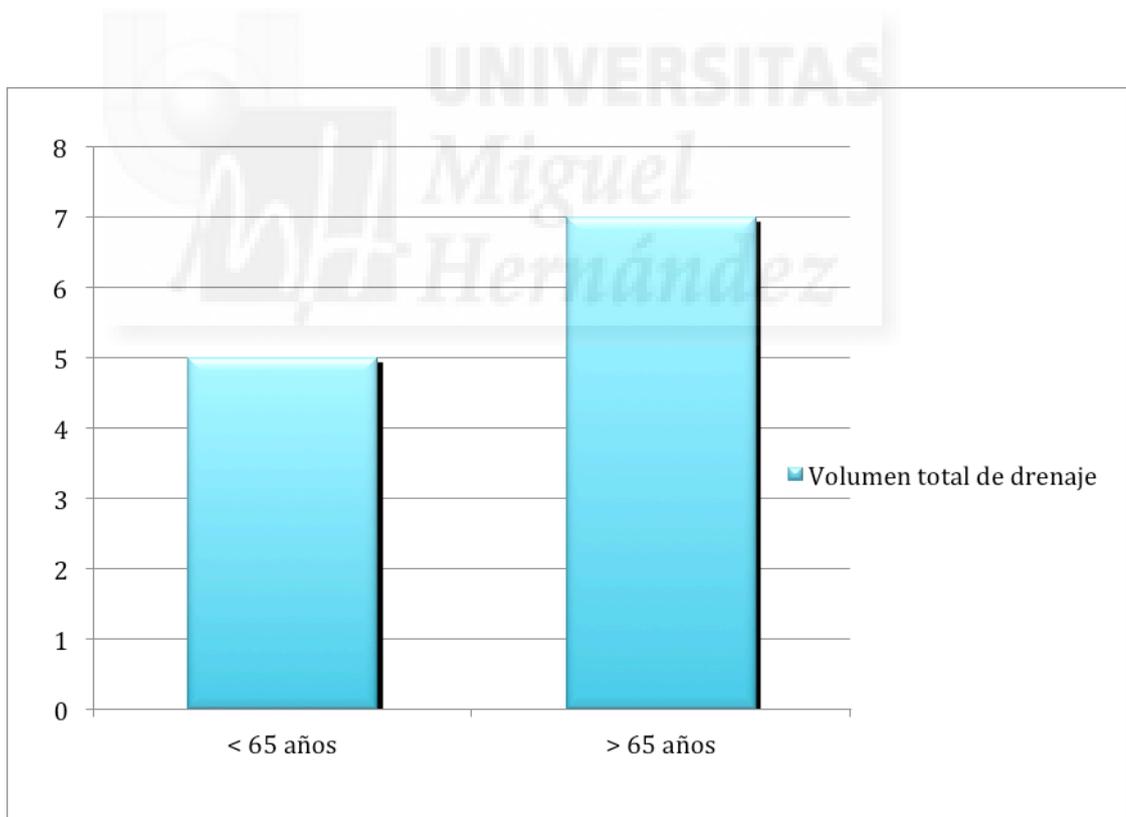


Figura 23: Día de retirada del drenaje en función de la edad

- **Hipertensión arterial:**

El día de retirada del drenaje fue significativamente superior en pacientes hipertensos (8º día frente a 4º día; $p=0,009$).

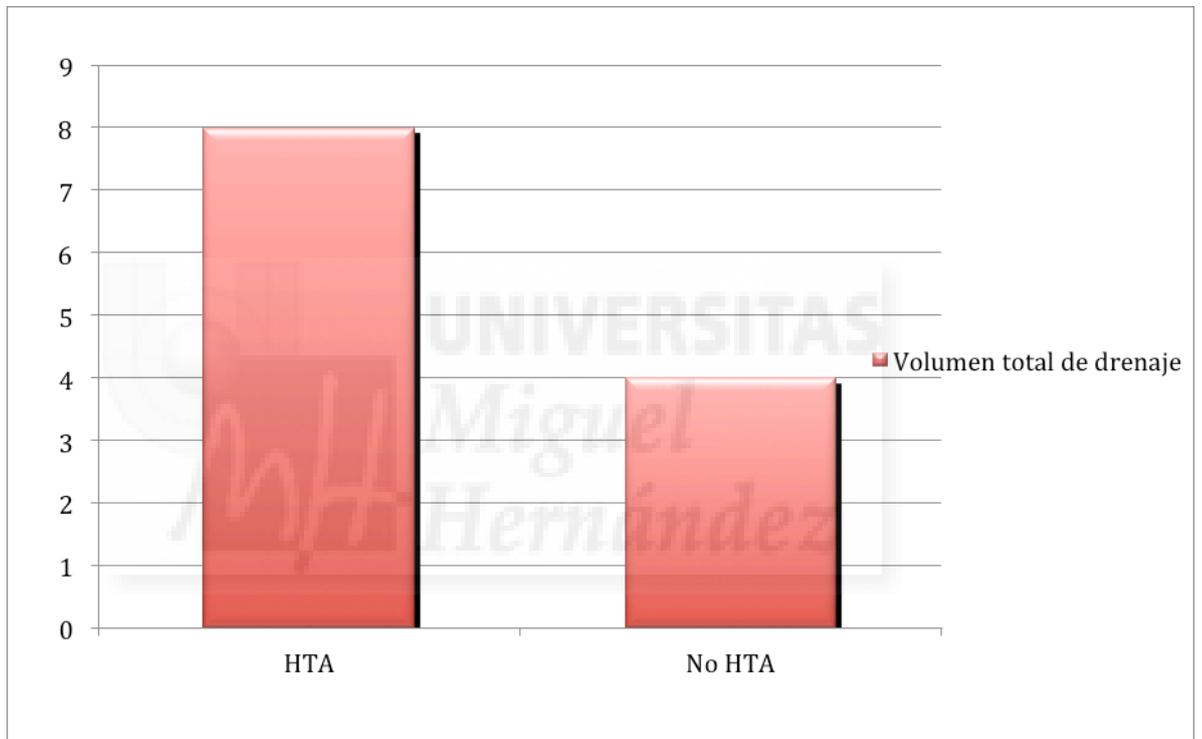


Figura 24: Día de retirada del drenaje en función de la presencia de hipertensión arterial

- **Valores anatomopatológicos:**

Se observó una correlación estadísticamente significativa entre el número de ganglios metastásicos y el día de retirada del drenaje (Spearman 0,503; $p=0,017$). Igualmente, se objetivó una correlación estadísticamente significativa entre el tamaño del tumor primario y el día de retirada del drenaje (Spearman 0,447; $p=0,042$). De igual modo que con el volumen total de drenaje, se intentó estratificar la muestra en función de los estadios T y N, pero en esta ocasión, no se alcanzaron valores estadísticamente significativos.

	Coefficiente de correlación de Spearman	p
Nº de ganglios metastásicos	0,503	0,017
Tamaño del tumor primario	0,447	0,042

Tabla 15: Factores asociados con el día de retirada del drenaje



1. Efecto del lavado con gentamicina sobre la reducción del débito por el drenaje axilar

La linfadenectomía axilar se considera una cirugía limpia, al igual que la cirugía de mama . Sin embargo, la infección del sitio quirúrgico (ISQ) tiene unas tasas de complicación que varían del 1 al 26 %. Estas tasas están por encima de los valores encontrados en otros tipos de cirugías limpias, alcanzando valores equivalentes a cirugía limpia contaminada. Por tanto, a pesar de seguir siendo considerada como una cirugía limpia, la profilaxis con antibióticos sistémicos está indicada en la cirugía mamaria y axilar.²⁷⁴ Poco se sabe acerca de la razón de este mayor riesgo , pero algunos autores han propuesto que este riesgo de infección puede verse relacionado con el hecho de que los pliegues axilares y de la mama son lugares en los que el sudor puede acumularse y fomentar la contaminación en esas áreas.²⁷⁵ En nuestro estudio hemos observado que hay una contaminación bacteriana en hasta el 60 % de los casos y esta alta tasa puede predisponer al desarrollo de SSI.

El hecho de que las tasas de ISQ no sean tan altas como las de contaminación revela que la inmunidad del huésped puede controlar la contaminación en la mayoría de los casos. La presencia del microorganismo contaminante es identificada por el huésped como una agresión y por lo tanto se produce una respuesta inflamatoria en primer lugar local, pero en el caso de que no se pueda controlar el agente causal, puede desarrollarse una respuesta sistémica a la agresión, desencadenando la cascada de respuesta endocrina y metabólica. Inicialmente, las células inflamatorias, tales como neutrófilos, linfocitos y macrófagos abandonan el torrente sanguíneo, mediante diapedesis o a través de los *gaps* que existen entre las

células del endotelio vascular linfático, y migran al foco inflamatorio. La circulación linfática es una vía excelente para permitir a estas células inflamatorias alcanzar su objetivo. Acompañando la salida de las células inflamatorias también hay una extravasación de proteínas y agua del torrente sanguíneo, secundario al aumento de la permeabilidad vascular. Este líquido extravasado debe ser recogido en condiciones normales por la red linfática e incorporarlo nuevamente al torrente circulatorio para mantener la homeostasis en el manejo de los líquidos intracorporales. En condiciones de agresión, parte de este líquido que fluye a través de la red linfática (linfa) se extravasa nuevamente al espacio intersticial, mediado por el aumento de la permeabilidad de los capilares linfáticos, consecuencia de la liberación de exo y endotoxinas por los agentes bacterianos y citoquinas por las propias células del organismo lisadas ante el agente causal. Todo esto condiciona el edema característico de la inflamación de los tejidos. ^{276, 278}

Además, durante la linfadenectomía axilar se seccionan multitud de capilares linfáticos y la linfa que fluye por ellos sale en cierta proporción de la circulación linfática hacia el espacio intersticial en una cantidad mucho más alta de lo esperado para un proceso inflamatorio, provocando linforrea.

Basándose en la hipótesis de que la causa principal de la linforrea son las soluciones de continuidad resultantes tras la sección de los capilares linfáticos, se han desarrollado diversos dispositivos: el bisturí armónico tiene una pala activa que vibra a longitudes de onda muy elevadas, lo que provoca una lisis celular por desnaturalización de las proteínas. Además, este movimiento genera energía térmica, que facilita la formación de un tapón protéico, lo que le confiere a este dispositivo un efecto sellante de vasos. En la actualidad, el bisturí armónico es el dispositivo generador de energía más

ampliamente utilizado para la realización de linfadenectomías axilares, habiéndose demostrado una reducción en el débito postoperatorio por el drenaje cuando se compara con otras fuentes de energía.^{278,279}

Otras sustancias empleadas para intentar reducir la linforrea postoperatoria son los selladores de fibrina. El fin de estas sustancias es ocluir estos canalículos, logrando una reducción de la linforrea, evidenciada clínicamente por el volumen del débito a través del drenaje axilar. No obstante, estos selladores han demostrado no ser suficiente, tal vez porque no son capaces de cerrar todos los capilares linfáticos o debido a que el sellado no es definitivo.²⁸⁰

En nuestra opinión, la disección quirúrgica es una agresión suficiente para iniciar una respuesta inflamatoria, pero la contaminación bacteriana contribuye a incrementarla y prolongarla. Esto probablemente aumenta la extravasación de líquido al tejido extracelular del lecho quirúrgico, aumenta el flujo linfático y retrasa el proceso de reparación de los capilares linfáticos. Esta afirmación es compatible con nuestros resultados, por lo tanto, la tasa de contaminación está asociada con el volumen de débito del drenaje.

Profilaxis de la ISQ

La última edición de la Guía Clínica de Infección Quirúrgica de la Asociación Española de Cirujanos incluye dentro de sus recomendaciones para profilaxis de ISQ la utilización de antibioterapia aplicada de forma tópica. No obstante, ésta no debe ser planteada como sustituto de la profilaxis antibiótica sistémica, sino siempre asociadas. Otro factor importante es la utilización de diferentes antibióticos por vía sistémica y tópica, buscando un efecto

aditivo de ambos. El empleo del mismo agente no ha demostrado ningún efecto beneficioso.

Dentro de la profilaxis de la ISQ, clásicamente se pensaba que la irrigación abundante del lecho quirúrgico diluía la contaminación bacteriana y eliminaba detritus celulares. Se pensaba que cuanto mayor era el lavado, menor era el inóculo remanente y por tanto facilitaba el control de la contaminación por los mecanismos de defensa del huésped. Sin embargo, esto se ha puesto recientemente en duda, dado que el lavado abundante de la cavidad también reduce la concentración de citoquinas y otros factores proinflamatorios que favorecen la migración de las células defensivas del huésped al foco de la agresión. Esto puede acabar retrasando la respuesta inmunitaria y favorecer la proliferación bacteriana.²⁸¹

Aunque técnicamente no es una cirugía " sucia" , la infección de la herida tras la linfadenectomía se considera de especial importancia , ya que pueden presentar complicaciones relevantes, no sólo en el ámbito clínico sino también en el entorno. En el campo clínico, una infección en el hueco axilar implica puede asociarse a una progresión de la misma por el brazo ipsilateral, al existir una alteración del drenaje linfático de todo el miembro superior, con alteración de la estructura de la red linfática. La infección además condiciona un aumento del dolor de la herida quirúrgica y esto va a retrasar y dificultar la movilización de la extremidad, aumentando el linfedema e incluso pudiendo desembocar en una atrofia muscular e incluso impotencia funcional. Más allá de eso, el cáncer de mama tiene un impacto emocional en la mujer mayor que otras neoplasias, fundamentalmente al considerarse una cirugía mutilante, con repercusiones estéticas y alteración de la feminidad. La aparición de complicaciones postoperatorias aumenta el impacto emocional de la

patología, convirtiendo cualquier incidencia menor en un obstáculo insalvable. Aunque la infección de la herida axilar tiene menores secuelas estéticas que las de la mama, ésta puede hacer que una cicatriz prácticamente inadvertida pase a ser visible o incluso condicione una alteración morfológica de la mama.²⁸²

Como se ha demostrado en nuestro estudio, las defensas del huésped logran una reducción progresiva de la contaminación del lecho quirúrgico hasta la erradicación total de los agentes contaminantes. El cultivo del débito al retirar el drenaje fue positivo en menor número de pacientes que en las muestras anteriores obtenidas dentro de la cirugía, en ambos grupos. Se establece la hipótesis de que la contaminación del lecho quirúrgico probablemente no es suficiente para desarrollar una ISQ en la mayoría de los casos, pero provoca un aumento y prolongación de la reacción inflamatoria, que se presenta clínicamente como un aumento en el volumen de drenaje. Una de las limitaciones de este estudio es que no hemos realizado estudios microbiológicos cuantitativos. Los cultivos cualitativos realizados han demostrado la eficacia de la irrigación de antibióticos y han permitido establecer una correlación entre el volumen de drenaje y la contaminación bacteriana. Finalmente, para confirmar la hipótesis que hemos establecido, sería de gran interés cuantificar la presencia de células inflamatorias en el drenaje y correlacionarlas con el volumen. Se deben realizar estudios para confirmar estas hipótesis.

Los microorganismos aislados en el lecho quirúrgico de la linfadenectomía son *S. epidermidis* y flora saprófita anaeróbica de la piel. Estos organismos han sido también descritos como los más comúnmente aislados en infección del sitio quirúrgico provocado por abscesos axilares.²⁸³ Esto nos muestra que la fuente de infección tiene origen en la flora de la piel, penetrando los organismos en el lecho quirúrgico durante la cirugía.

Gentamicina

La gentamicina es un antibiótico que pertenece al grupo de los aminoglucósidos, y que actúa uniéndose a las subunidades del ribosoma 30 S y 50S y bloqueando la traducción de ARNm en la fase inicial de la síntesis proteica, creando proteínas no funcionales en los microorganismos susceptibles.²⁸⁴

La actividad bactericida es concentración dependiente y está ligeramente influenciada por la cantidad de inóculo bacteriano. La duración del efecto antibiótico está en el rango entre 0,5 -7 h dependiendo de la concentración del antibiótico ²⁸⁵ y la exposición de tiempo al fármaco.²⁸⁶

La gentamicina actúa dentro de la célula bacteriana. Esto sucede en dos fases por un mecanismo de transporte activo. En la primera fase, la entrada de la célula depende del potencial transmembrana generado por el metabolismo aeróbico.

La segunda fase está favorecida por la unión previa del aminoglucósido al ribosoma de la bacteria.

Algunas condiciones reducen el potencial eléctrico de la membrana, como un estado anaeróbico o un bajo pH del medio, y esto disminuye la entrada de esos componentes en el citoplasma bacteriano.²⁸⁷

Una vez dentro de la célula, los aminoglucósidos se unen de manera irreversible a la subunidad 30S del ribosoma. La unión interfiere con la elongación de la cadena peptídica, provocando una traducción incorrecta del código genético y produciendo proteínas alteradas.

Específicamente, la gentamicina es activa frente a bacilos gram negativos, incluyendo *Enterobacteriaceae*, y microorganismos no fermentadores (excepto *Stenotrophomona maltophilia* y *Burkholderia cepacia*). Ha demostrado actividad frente a *Staphylococci* (*S. aureus* y *S. epidermidis*) ²⁸⁸ incluyendo a cepas productoras de beta-

lactamasas. Es el aminoglucósido más efectivo frente a *Streptococci*, *Enterococcus*, *Staphylococci* y *Listeria* cuando se combina con agentes beta lactámicos o vancomicina mostrando un efecto sinérgico.

El punto de corte para determinar la sensibilidad de un microorganismo a este antibiótico es con una Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) ≤ 4 mg/L. Por otra parte, una bacteria puede considerarse resistente a gentamicina cuando presenta un CMI ≥ 16 mg/L. El máximo efecto se consigue con concentraciones de 6-10 mg/L con dosis de 1,5 mg/Kg intravenoso o intramuscular.²⁸⁹ La gentamicina presenta una eliminación renal del 90% y del 10% con la bilis.

La gentamicina puede utilizarse en infecciones agudas intraabdominales (apendicitis, salpingitis...), infecciones biliares (colangitis, colecistitis...), principalmente causadas por *E. coli*, infecciones genitourinarias (pielonefritis) infecciones óseas (osteomielitis), en pacientes quemados y en infecciones de piel y tejidos blandos (la gentamicina puede usarse en combinación con penicilinas, clindamicinas o cabapenemes en infecciones de la flora bacteriana mixta como sucede en las fascitis necrotizante y en la gangrena de Fournier)

En nuestro caso, su uso ha sido de manera local con solución irrigada frente a patógenos saprófitos de la piel, en los que posee actividad demostrada, como bacterias gramnegativas y también frente a *Staphylococcus spp*, un patógeno saprófito frecuente de la piel. *S. epidermidis* estuvo presente en el 25 % de los cultivos positivos de nuestra serie, pero se ha descrito en la literatura que este microorganismo es responsable de hasta el 60 % de la ISQ²⁹⁰ axilar. Por lo tanto, *S. epidermidis* parece ser el patógeno más agresivo de la flora saprófita de la piel y posiblemente el que desencadena mayor cascada inflamatoria. Su erradicación es probablemente responsable de la reducción de la respuesta inmune,

lo que conllevaría una reducción en el volumen del drenaje . Sin embargo, en nuestra serie no hemos podido demostrar diferencias significativas en la contaminación de la muestra , el volumen de drenaje y los días de mantenimiento del mismo, correlacionándolo con el microorganismo registrado en el cultivo. Serán necesarios nuevos estudios con un mayor tamaño muestral para intentar correlacionar el patógeno implicado con el débito del drenaje, confirmando así nuestra hipótesis de que *S. epidermidis* es el patógeno más agresivo de todos los implicados en la contaminación del lecho axilar.

Por otra parte, la gentamicina también ha mostrado en nuestra serie, acciones bactericidas contra otros patógenos saprófitos de la flora de la piel . No sabemos si la asociación con otro antibiótico más específico contra los organismos anaerobios reduciría aún más la contaminación y consecuentemente produciría una mayor disminución del volumen de drenaje. Esto podría ser un punto de partida óptimo para futuros estudios. En esta línea, antibióticos más específicos frente a cocos grampositivos y anaerobios, tales como clindamicina o vancomicina, podrían mostrar un efecto superior al de la gentamicina, planteándose incluso la asociación de alguno de estos fármacos con gentamicina para conseguir un efecto sinérgico. En un estudio previo realizado en el Hospital General Universitario de Elche, se empleó la asociación de clindamicina y gentamicina como profilaxis de ISQ en cirugía colorrectal electiva, obteniendo un descenso significativo de la ISQ, tanto incisional superficial, como órgano-cavitaria. En este caso se buscó la asociación de dos antibióticos para cubrir el espectro de la flora colónica habitual.²⁸⁸ Desconocemos si en este estudio se produjo un efecto sinérgico por la acción tópica de ambos antibióticos, pero al menos quedó cubierta toda la flora bacteriana. A nivel axilar, posiblemente la asociación con fármacos como clindamicina podría aumentar el espectro

antibacteriano, cubriendo cocos grampositivos y, fundamentalmente, patógenos anaerobios de forma más específica.

La aplicación local de gentamicina se ha estudiado en diversos campos, especialmente en la cirugía abdominal,^{291,292} así como en intervenciones de tejidos blandos²⁹³ y óseos.²⁹⁴ Los objetivos de su uso eran la prevención o el tratamiento de ISQ, pero no la cuantificación del volumen del drenaje, como en nuestro estudio. Las ventajas de la gentamicina aplicada localmente son la menor nefrotoxicidad respecto a la administración sistémica, el riesgo de desarrollo de resistencias es pequeño y tiene capacidad bactericida mediante la inhibición de la síntesis de proteínas y la desestabilización de las membranas lipídicas bicapa de la bacteria.^{292,294} La gentamicina local puede ser aplicada como solución, irrigando una cavidad o una herida²⁹¹ (como hemos realizado en nuestro estudio), o impregnada en esponjas de colágeno.^{282,295} Los beneficios de este último tipo de aplicación local ha sido controvertido, algunos estudios demuestran una reducción en las tasas de ISQ, mientras que otros no describen ningún efecto tras la aplicación.²⁹⁵ Incluso se describe un aumento de las tasas de infección con el uso de colágeno impregnado en gentamicina, probablemente justificado por la acumulación de bacterias en la red de colágeno.²⁹⁶ El Gentacoll se ha usado específicamente en un estudio de mastectomías²⁸² radicales modificadas donde los autores utilizaron una esponja de colágeno impregnada con 200 mg de sulfato de gentamicina. El drenaje se insertó en la zona axilar y bajo el área de la aleta de la mama antes del cierre de la herida. La tasa postoperatoria de infección, la formación de seroma, los débitos del drenaje y la duración de la estancia hospitalaria fueron significativamente menores en el grupo Gentacoll frente al grupo control.²⁸²

2. Factores asociados a mayor débito por el drenaje

Se han identificado varios factores asociados a un mayor volumen de drenaje o incluso a la aparición de seroma tras la retirada del mismo, sobre todo cuando éste era retirado de forma precoz.²⁹⁷ Entre ellos destaca la edad, la obesidad, el hábito tabáquico, el tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia, el número de ganglios extirpados y el número de ganglios metastásicos.^{298,299} En nuestro estudio no había ningún paciente incluido que recibiera tratamiento neoadyuvante y el hábito tabáquico no fue recogido de forma rutinaria en la historia clínica. El IMC no se correlacionó con el volumen de drenaje ni el día de retirada del mismo, probablemente por el pequeño tamaño muestral.

Edad

En lo referente a la edad, observamos una correlación directa con el volumen de drenaje. Establecimos un punto de corte de máxima discriminación en 65 años. En ancianos se ha observado una disfunción endotelial que acaba desembocando en una mayor permeabilidad, afectando tanto al endotelio vascular como al linfático. El daño endotelial permite la salida de moléculas de mayor tamaño, fundamentalmente proteínas, que al aumentar la presión oncótica extravascular, arrastra la salida de agua. Esta extravasación de agua y proteínas es recogida por vía linfática, aumentando el flujo linfático y justificando, por tanto, una mayor linforrea en ancianos. El daño endotelial parece producirse por un aumento en la formación de radicales libres de oxígeno y una reducción en la producción de agentes antioxidantes. Esto contribuye a una disminución de liberación de óxido nítrico por parte

de las células endoteliales, que es la sustancia encargada de regular la relajación del músculo liso vascular y la permeabilidad capilar.

300,301

Hipertensión

En nuestro estudio también hemos observado un aumento del volumen de drenaje axilar en pacientes hipertensos. Este factor ya ha sido descrito como un factor favorable de linforrea por algunos autores³⁰², aunque no confirmado por otros²⁹⁸. El aumento de la presión sanguínea también favorece la extravasación de agua de la circulación sanguínea al espacio extracelular. La hipertensión arterial esencial es consecuencia de la arterioesclerosis en una importante proporción de casos. A la génesis de la arteriosclerosis también contribuye la disminución de síntesis de óxido nítrico, que no contrarresta el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II, favoreciendo así la hipertensión arterial³⁰³. La hipertensión arterial es el único factor modificable de todos los que hemos demostrado en nuestro estudio, por lo que es recomendable un control estricto de la misma mediante un incremento de la medicación antihipertensiva, tanto durante el preoperatorio como en el postoperatorio. Podrían incluso plantearse estudios que estudiaran la administración de ciertos fármacos antihipertensivos, incluso en pacientes no hipertensos, para reducir la presión de perfusión capilar a nivel sistémico y disminuir así la extravasación de líquidos. Otros fármacos interesantes a estudiar serían los diuréticos. Su efecto de reducir la volemia podría desplazar el flujo de líquido desde el compartimento extracelular hacia el intravascular y así incluso disminuir el volumen de líquido extravasado en las soluciones de continuidad de los vasos linfáticos; este líquido sería reabsorbido por los capilares sanguíneos al aumentar la presión osmótica en el

torrente circulatorio a causa de la mayor excreción de agua inducida por los diuréticos.

Ganglios metastásicos

El volumen de drenaje también se ha asociado con el número de ganglios metastásicos, lo que a ha sido descrito por otros autores²⁹⁸. Kett demostró que las células tumorales en los ganglios linfáticos axilares obstruyen el flujo linfático normal, aumenta la presión dentro de los vasos y capilares linfáticos y ante la presencia de soluciones de continuidad en los mismos, aumenta la salida la linfa y crea mayor linforrea.³⁰⁴

Tamaño del tumor

Hasta la fecha no se ha descrito la asociación entre el tamaño del tumor primario y la linforrea. A pesar de que está ampliamente demostrado que el tamaño tumoral se asocia con el compromiso axilar³⁰⁵, en nuestra serie el tamaño tumoral no se asociaba con el número de ganglios metastásicos, posiblemente debido al pequeño tamaño muestral. No obstante, en el análisis multivariante se demostró que el tamaño tumoral era un factor pronóstico independiente de mayor débito por el drenaje.



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

1. El débito postoperatorio por el drenaje que se coloca en el hueco axilar tras la linfadenectomía en pacientes sometidos a lavados con solución de gentamicina es significativamente menor que en el grupo control en el que se realizó un lavado con suero salino fisiológico (0,9%).
2. El lecho quirúrgico de la linfadenectomía axilar presenta contaminación bacteriana de gérmenes saprófitos de la piel en el 57,5% de los casos. Tras uno o varios lavados con suero salino fisiológico no se consigue una reducción significativa de la contaminación. Después de realizar un lavado con solución de gentamicina se reduce drásticamente el porcentaje de pacientes con lecho quirúrgico contaminado, al 5%.
3. El líquido de drenaje axilar el día de retirada del mismo se encuentra contaminado en el 35% de los pacientes sometidos a lavados intraoperatorios con suero salino fisiológico, mientras que en los casos en que incluyó un lavado con solución de gentamicina el líquido es estéril en todos los casos.
4. La hipertensión arterial y los estadios tumorales T y N avanzados favorecen débitos por el drenaje más elevados.



BIBLIOGRAFÍA

1. Breasted JH. The Edwin Smith surgical papyrus. Univ Chicago Press 1930;6:12-14.
2. Cooper WA. The history of the radical mastectomy. Ann Med Hist 1941;3:36-38.
3. Lewison EF. The surgical treatment of breast cancer: an historical and collective review. Surgery 1953;34:904-953
4. De Moulin D. A short history of breast cancer. Boston: Martinus Nijhoff, 1983.
5. Celsus AM. De medicina. Harvard Univ Press 1953; 4:234-238.
6. Wilder RJ. The historical development of the concept of metastasis. Journal Mt Sinai Hosp 1954;23:728-736.
7. Power D. The history of the amputation of the breast to 1904. Liverpool Med Chir J 1934;42:29-42.
8. Frykberg R, Bland KI. Evolution of Surgical Principles and Techniques for the Management of Breast Cancer. En: The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases. St. Louis: Saunders, 2003.
9. Díaz-Faes J. Evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Acea B, Aguayo JL, Basilio JE, et al. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía de la Mama. Madrid: Aran, 2006: pp 203.
10. Haagensen CD. The history of the surgical treatment of breast carcinoma from 1863–1921. Philadelphia: WB Saunders, 1986. p 345-370
11. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. Johns Hopkins Hosp Rep 1895;4:297-331.

12. Halsted WS. The treatment of wounds with special reference to the value of the blood clot in the management of dead spaces. Johns Hopkins Hosp Rep 1891; 2:255-272.
13. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. Eur J Surg Oncol 2009; 35:1–22.
14. Gómez-Correcher MA, Ruiz-Tovar J, Cansado P, et al. Mastectomies: Procedures, Types and Risks. En: Berhardt LV. Advances in Medicine and Biology. New York: Nova Publishers, 2012:pp. 21-46.
15. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 01/02/2013.
16. Sanchez MJ, Payer T, De Angelis R, et al. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. Annals Oncol 2010; 21: 30-36.
17. Gatta G, Mallone S, van der Zwan, JM et al. Cancer prevalence estimates in Europe at the beginning of 2000. Ann Oncol 2013; 24: 1660–1666.
18. http://www.geicam.org/images/stories/recursos/proyectos-cientificos/estudios_observacionales/EI_Alamo_III.pdf
19. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. National Cancer Institute. Bethesda. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/.
20. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999- 2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. Lancet Oncol. 2013;1470:70546-70551.
21. Bland KI, Copeland EM. The Breast: comprehensive management of benign and malignant disorders. Philadelphia:WB Saunders,2003.

22. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases: breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics. *Brit Med J* 2000;321:624-628.
23. Ramos-Boyero M. Cáncer de mama: epidemiología, factores de riesgo y presentación clínica. En: Acea B, Aguayo JL, Basilio JE, et al. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía de la Mama*. Madrid: Aran;2006:pp214-218.
24. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. A pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;152:514-527
25. Salazar R, Cruz J.J, González R. Cáncer de mama hereditario. En: Acea B, Aguayo JL, Basilio JE, et al. *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía de la Mama*. Madrid: Aran, 2006: pp 236-238.
26. Tyczynski y JE, Bray F, Parkin MD. Breast cancer in Europe European Network of Cancer Registries Cancer Fact Sheets.2002. <http://www.encl.eu/index.php/publications/articles>.
27. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* 2013;24: 7–23.
28. Scheuer L, Kauff N, Robson M, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002;20:1260-1280.
29. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995;57:1457-1462.
30. Liebens FP, Carly B, Pastijn A, et al. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer* 2007; 43: 238–257.
31. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93:1046-1052.

32. Schnitt SJ, Guidi AJ. Pathology of invasive breast cancer. En: Diseases of the Breast. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004.
33. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010:134-138.
34. Azzopardi JG. Problems in Breast Pathology. Philadelphia: WB Saunders, 1963.
35. Page DL, Anderson TJ. Diagnostic Histopathology of the Breast. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987.
36. Rosen PP, Oberman H. Tumors of the Mammary Gland. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1993.
37. Morrow M, Schnitt SJ, Harris JR. Ductal carcinoma in situ. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al. Diseases of the Breast. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995. p 355.
38. Fisher ER, Brown R. Intraductal signet ring carcinoma. A hitherto undescribed form of intraductal carcinoma of the breast. Cancer 1985;55:2533-2537.
39. Rosen PP, Scott M. Cystic hypersecretory duct carcinoma of the breast. Am J Surg Pathol 1984;8:31-41.
40. Guerry P, Erlandson RA, Rosen PP. Cystic hypersecretory hyperplasia and cystic hypersecretory duct carcinoma of the breast. Pathology, therapy, and follow-up of 39 patients. Cancer 1988;61:1611-1620.
41. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991;19:403-410.
42. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. Cancer 2008; 113:1511-1520.

43. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, et al. A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment and outcomes. *J Am Coll Surg* 1998;186:416-422.
44. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26:3006-3014.
45. Li CI, Moe RE, Daling JR. Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years. *Arch Intern Med* 2003;163:2149-2153.
46. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005; 23:41-48.
47. Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Médioni J, et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 2004;40:336-341.
48. Merck B. Grupo de estudios senológicos. Cáncer de mama en la mujer joven. Resultados preliminares de un estudio multicéntrico. *Rev Senología Patol Mam* 2009;22:175-184.
49. Oncoguía de la Comunidad Valenciana. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat, 2008, pp:24-25
50. Van Zee KJ, Ortega-Perez G, Minnard E, et al. Preoperative galactography increases the diagnostic yield of major duct excision for nipple discharge. *Cancer* 1998;82:1874-1880.
51. Lee BJ, Tannenbaum NE. inflammatory carcinoma of the breast: a report of twenty-eight cases from the breast clinic of memorial hospital. *Surg Gynecol Obstet* 1924;39:580-595.
52. Chumbes ML, Bermejo B, Luch A. Cáncer de mama inflamatorio. *Boletín de Geicam*, 2004.
53. Rosen PP. *Rosen Breast Pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.

54. Giordano L, von Karsa L, Tomatis M, et al. Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. *J Med Screen* 2012; 19: 72–82.
55. Perry N, Broeders M, de Wolf M. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: European Commission Office for Official Publications of the European Communities, 2006.
56. <http://www.europecancerleagues.org/cancerineurope/resources-on-cancer-in-europe/82-eu-council-recommendation-on-cancer-screening.html>
57. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD001877.
58. Warner E, Messersmith H, Causer P, et al. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148: 671–679.
59. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1296–1316.
60. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology* 2013; 266: 104–113.
61. Robertson IJ, Hand F, Kell MR. FDG-PET/CT in the staging of local/regional metastases in breast cancer. *Breast* 2011; 20: 491–494.
62. <http://www.acr.org/Quality-Safety/Standards-Guidelines/Practice-Guidelines-by-Modality>
63. Protección radiológica. Comisión Europea. Guía para la correcta solicitud de pruebas de diagnóstico por imagen. Luxemburgo: Oficina de publicaciones oficiales de las comunidades Europeas, 2000.
64. Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 149-154.

65. Vizcaino I, Gadea L, Andreo L, et al. Short-term Follow-up results in 795 Nonpalpable Probably Benign Lesions Detected at Screening Mammography. *Radiology* 2001; 219: 475-483.
66. Smith TJ, Davidson, NE, Shapiro, DV, et al. American Society of Clinical Oncology 1998. Update of Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1080 –1082.
67. Burke W, Daly M, Garber J. Recommendations for follow-up cancer of individuals with an inherited predisposition to cancer . BRCA 1 and BRCA. *JAMA* 1997;277:997-1003.
68. McDivitt RW, Stevens JA, Lee NC, et al. Histologic Types of Benign Breast Diseases and the Risk of Breast Cancer. *Cancer* 1992;69: 1408- 1414.
69. American college of Radiology (ACR). Breast imaging reporting and data system. Reston (VA): ACR, 2003.
70. General Direction of Public Health Autonomos Government Health Authority. Mammographic atlas. Reading system of Valencia Breast cancer screening programme in Valencia Community Health care. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat, 2002.
71. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in mammographyc screening. Bruselas, Eorpean Communities, 2006.
72. Mehta TS. Current uses of ultrasound in the evaluation of the breast. *Radiol Clin N Am* 2003; 41: 841-856.
73. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, et al. Benign versus Malignant Solid Breast Masses: US Differentiation. *Radiology* 1999; 213: 889-894.
74. O'Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M, et al. European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 87: 110-112.
75. Klijanienko J, Coté JF, Thibault F, et al. Ultrasound guided the needle aspiration cytology of nonpalpable breast lesions. *Intitut*

Curie's experience with 198 histologically correlated cases. *Cancer* 1998; 84: 36-41.

76. Buchbinder SS, Gurell DS, Tarlow MM, et al. Role of US guided fine-needle aspiration with on-site cytopathologic evaluation in management of nonpalpable breast lesions. *Acad Radiol* 2001; 8: 322-327.

77. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, et al. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. *Radiology* 1991; 180: 403-407.

78. Fine RE, Whitworth PW, Kim JA, et al. Low-risk palpable breast masses removed using a vacuum-assisted hand-held device. *Am J Surg* 2003; 186: 362-367.

79. Lifrange E, Dondelinger RF, Fridman V, et al. En bloc excision of nonpalpable breast lesions using the advanced breast biopsy instrumentation system: an alternative to needle guided surgery?. *Eur Radiol* 2001; 11: 796- 801.

80. Rosen EL, Vo TT. Metallic clip deployment during stereotactic breast biopsy: retrospective analysis. *Radiology* 2001; 218 :510-516.

81. Kruger BM, Burrowes P, MacGregor JH. Accuracy of marker clip placement alter mammotome breast biopsy. *Can Assoc Radiol J* 2002;53:137-140.

82. Alonso-Bartolome P, Ortega Garcia E, Garijo Ayensa F, et al. Utility of the tumor bed marker in patients with breast cancer receiving induction chemotherapy. *Acta Radiol* 2002; 43:29-33.

83. Thurfjell E. Pneumocystography in nonpalpable breast cysts: effect on remission rate. *Ups J Med Sci* 2001;106:111-115.

84. Brancato B, Zappa M, Bricolo D, et al. Role of ultrasound-guided fine needle cytology of axillary lymph nodes in breast carcinoma staging. *Radiol Med (Torino)*. 2004;108:345-355.

85. Luini A, Galimberti V, Gatti G, et al. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients

treated at the European Institute of Oncology. Breast Cancer Res Treat.2005 ;89:159-163.

86. Oncoguía de Cáncer de Mama de la Comunidad Valenciana. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat, 2008: p26.

87. Slawson SH, Johnson BA. Ductography: How To and What If?. Radiographics 2001;21:133-150.

88. Oncoguía de Cáncer de Mama de la Comunidad Valenciana. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat, 2008: p37.

89. Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C. PET-TAC: Indicaciones, Revisión sistemática y Metaanálisis. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III, 2004.

90. Oncoguía de Cáncer de Mama de la Comunidad Valenciana. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat, 2008:p28.

91. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Breast in AJCC Cancer Staging Manual.7th ed.New York, NY: Springer 2010,pp347-376

92.Guidelines NCCN 2014.
<http://static.squarespace.com/static/51b75d39e4b09bacd9925b32/t/533dad85e4b0f66e7799289d/1396551045031/BC%20Guidelines.pdf>

93. Sierra A, Fernández F.E. La cirugía conservadora del cáncer de mama: indicaciones y aspectos técnicos. Acea B, Aguayo JL, Basilio JE, et al. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía de la Mama. Madrid: Aran,2006:pp 363-365

94 Newman EA, Guest AB, Helvie MA, et al. Changes in surgical management resulting from case review at a breast cancer multidisciplinary tumor board. Cancer 2006;107:2346-2351.

95. Ramos-Boyero M. Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Parrilla P.Manual de Cirugía de la Asociación Española de Cirujanos. 2 ed.Madrid. Editorial Médica Panamericana;2010:p980

96. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL; et al. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. Cancer 2013; 119: 1402–1411.

97. Berneta L, Piñero A, Vidal-Sicart S. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Esp Patol.* 2014;47:22-32.
98. Nathanson SD, Burke M, Slater R, et al. Preoperative identification of the sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:3102-3110.
99. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:599-609.
100. Rubio IT, Roca I, Sabadell D, et al. Benefit of sentinel node biopsy in patients with breast ductal carcinoma in situ. *Cir Esp* 2009; 85:92-95.
101. Blanco I, Moriyón C, Santamaría L, et-al. Our experience of the clinical application of sentinel node biopsy in breast cancer. *Cir Esp* 2007; 82:352-357.
102. Tanis PJ, Boom RP, Koops HS, et al. Frozen section investigation of the sentinel node in malignant melanoma and breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:222-226.
103. Hughes SJ, Xi L, Raja S, et al. A rapid, fully automated, molecular based assay accurately analyzes sentinel lymph nodes for the presence of metastatic breast cancer. *Ann Surg* 2006; 243:389-398.
104. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al. One-step nucleic acid amplification for intra- operative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2007;13:4807-4816.
105. National Institute for Health and Care Excellence. Diagnostics consultation document. Intraoperative tests (RD-100i OSNA system and Metasin test) for detecting sentinel lymph node metastases in breast cancer. NICE 2013, pp. 1-37. <http://guidance.nice.org.uk/DT/InDevelopment>

106. The Japanese Breast Cancer Society. Clinical practice guideline of breast cancer. Is the sentinel lymph node analysis recomendable? CQID 2013;1:601401.
107. Bernet Vegué L, Martinez Benaclocha M, Cano Muñoz R, et al. Molecular diagnosis of sentinel lymph nodes for breast cancer: One step ahead for standardization. *Diagn Mol Pathol* 2011;20:18-21.
108. Bernet L, Cano R, Martinez M, et al. Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer: A reproducible molecular method. A multicentric Spanish study. *Histopathology* 2011;58:863-869.
109. Alvarenga CA, Paravidino PI, Alvarenga M, et al. Expression of CK19 in invasive breast carcinomas of special histological types: Implications for the use of one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol* 2011;64:493-497.
110. Fukuda S, Takao S, Kuwayama M, et al. Rapid detection of norovirus from fecal specimens by real-time reverse transcription-loop mediated isothermal amplification assay. *J Clin Microbiol* 2006; 44:1376-1381.
111. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4807-4816.
112. Visser M, Jiwa M, Horstman A, et al. Intraoperative rapid diagnosis method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int J Cancer* 2008; 122:2562-2567.
113. Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T, et al. Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: Results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Clin Cancer Res* 2009; 15:2879-2884.
114. Viale G, Dell'Orto P, Biasi MO, et al. Comparative evaluation of an extensive histopathologic examination and a real-time reverse-transcription-polymerase chain reaction assay for mammaglobin and

cytoqueratin 19 on axillary sentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. *Ann Surg* 2008; 247:136-142.

115. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *The AJCC cancer staging manual*. New York: Springer, 2010.

116. Peg V, Espinosa-Bravo M, Vieites B, et al. Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: A new predictor of axillary status in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139:87-93.

117. Espinosa-Bravo M, Sansano I, Pérez-Hoyos S, et al. Prediction of non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer by assessing total tumoral load in the sentinel lymph node by molecular assay. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:766-773.

118. Piñero A, Ruiz G, Bernet L. Cuantificación de la carga tumoral en el ganglio centinela axilar positivo del cáncer de mama mediante técnica OSNA y su correlación con enfermedad axilar residual. III Symposium de Patología Molecular. Bilbao, Sep 2013.

119. Hoffmann J, Souchon R, Lebeau A, et al. German, Austrian and Swiss consensus conference on the diagnosis and local treatment of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:2277-2283.

120. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg* 2010;252:426-433.

121. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. The International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305.

122. Yi M, Kuerer HM, Mittendorf EA, et al. Impact of the american college of surgeons oncology group Z0011 criteria applied to a contemporary patient population. *J Am Coll Surg* 2013;216:105-113.

123. Haffty BG, Hunt KK, Harris JR, et al. Positive sentinel nodes without axillary dissection: Implications for the radiation oncologist. *J Clin Oncol*. 2011;29:4479-4481.
124. Bayo E, Herruzo I, Arenas M, et al. Consensus on the regional lymph nodes irradiation in breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2013;15:766-773.
125. Heuts EM, van der Ent FW, von Meyenfeldt MF, et al. Internal mammary lymph drainage and sentinel node biopsy in breast cancer. A study on 1008 patients. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:252-257.
126. Carlson GW, Wood WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011;305:606-607.
127. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-575.
128. Ho AY, Cody HS. Which patients with sentinel node-positive breast cancer can avoid axillary dissection? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013:61-65.
129. Anson, BJ, McVay, CB. Thoracic walls: Breast or mammary region. En: Anson BJ, McVay, CB. *Surgical Anatomy*. Philadelphia: Saunders, 1984: p.357.
130. Petrek JA, Blackwood MM. Axillary dissection: current practice and technique. *Curr Probl Surg* 1995;32:257-323.
131. Ung O, Tan M, Chua B, et al. Complete axillary dissection: a technique that still has relevance in contemporary management of breast cancer. *ANZ J Surg*. 2006;76:518-521.
132. Jeffrey SS, Goodson WH 3rd, Ikeda DM, et al. Axillary lymphadenectomy for breast cancer without axillary drainage. *Arch Surg*. 1995;130:909-912.

133. Droeser RA, Frey DM, Oertli D, et al. Volume-controlled vs no/short-term drainage after axillary lymph node dissection in breast cancer surgery: a meta-analysis. *Breast* 2009;18:109-114.
134. He XD, Guo ZH, Tian JH, et al. Whether drainage should be used after surgery for breast cancer? A systematic review of randomized controlled trials. *Med Oncol* 2011; 28:22-30.
135. Schaapveld M, de Vries EG, van der Graaf WT. The prognostic effect of the number of histologically examined axillary lymph nodes in breast cancer: stage migration or age association? *Ann Surg Oncol* 2006;13:465-474.
136. Latosinsky S, Dabbs K, Moffat F. Evidence-Based Reviews in Surgery Group. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons Evidence-Based Reviews in Surgery. Quality-of-life outcomes with sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in patients with operable breast cancer. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *Can J Surg* 2008; 51:483-485.
137. Gill G, SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol* 2009;16:266-275.
138. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010;102:111-118.
139. Land SR, Kopec JA, Julian TB, et al. Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. *J Clin Oncol* 2010;28:3929-3936.

140. Chen AY, Halpern MT, Schrag NM, et al. Disparities and trends in sentinel lymph node biopsy among early-stage breast cancer patients (1998-2005). *J Natl Cancer Inst* 2008;100:462-474.
141. Quan ML, Hodgson N, Lovrics P, et al. National adoption of sentinel node biopsy for breast cancer: lessons learned from the Canadian experience. *Breast J* 2008;14:421-427.
142. Heneghan HM, Prichard RS, Devaney A, et al. Evolution of breast cancer management in Ireland: a decade of change. *BMC Surg* 2009; 18;9:15.
143. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-7720.
144. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U, Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002;94:2542-2551.
145. Cantin J, Scarth H, Levine M, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy. *CMAJ* 2001;165:166-173.
146. Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China. *Lancet Oncol* 2014;15:279-289.
147. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1854-1861.
148. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*. 2010;251:595-600.
149. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is

comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg.* 2004;240:462-468.

150. Swenson KK, Mahipal A, Nissen MJ, et al. Axillary disease recurrence after sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *Cancer.* 2005;104:1834-1839.

151. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:2553-2559.

152. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, et al. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg.* 2001;88:1639-1643.

153. Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, Waynad W. Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol.* 2001;77:165-170.

154. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, et al. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg.* 2003;138:482-487.

155. Chung MA, Steinhoff MM, Cady B. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2002;184:310-314.

156. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, et al. Sentinel lymph node biopsy alone without axillary lymph node dissection--follow up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:221-223.

157. Badgwell BD, Povoski SP, Abdessalam SF, et al. Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:376-380.

158. Andersson Y, de Boniface J, Jönsson PE, et al. Axillary recurrence rate 5 years after negative sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg.* 2012;99:226-231.

159. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998;339:941-946.
160. Krag D, Ashikaga T. The design of trials comparing sentinel-node surgery and axillary resection. *N Engl J Med* 2003; 349:603-605.
161. Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, et al. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. *Cancer* 2000; 88:1099-1107.
162. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106:4-16.
163. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8:881-888.
164. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar* 2013; 27: 43-53.
165. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, et al. Actualización del consenso sobre la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama. Sociedad Española de Senología y patología mamaria. *Rev Senol Patol Mamar*. 2010;23:201-208.
166. Harbour R, Miller J, Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001;323:334-336.
167. Julian TB, Land SR, Fourchotte V, et al. Is sentinel node biopsy necessary in conservatively treated DCIS? *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2202-2208.

168. Sakr R, Barranger E, Antoine M, et al. Ductal carcinoma in situ: Value of sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol* 2006;94:426-430.
169. Cody HS, van Zee KJ. Sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1:199-206.
170. Van la Parra RF, Ernst MF, Barneveld PC, et al. The value of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with microinvasion of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:631-635.
171. Tang Y, Xu F, Tao K, et al. Clinical applications of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast: A dilemma. *Tohoku J Exp Med*. 2011;224:1-5.
172. Goyal K, Horgan M, Kissin C, et al. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:480-483.
173. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer—A multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998;339:941-946.
174. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase iii clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2010;28:505-510.
175. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, et al. German multi-institutional trial sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: Results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:252-259.
176. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7703-7720.
177. Stearns V, Ewing AC, Slack R, et al. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:235-242.

178. Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, Roumen RM, et al. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138:13-20.

179. Rodriguez-Fernandez J, Martella S, Trifirò G, et al. Sentinel node biopsy in patients with previous breast aesthetic surgery. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:989-992.

180. Moody LC, Wen X, McKnight T, et al. Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. *Surgery*. 2012;152:389-396.

181. Spillane AJ, Brennan ME. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma. A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:371-385.

182. Donker M, Straver ME, van Tienhoven G, et al. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial: Identification rate and nodal outcome. *Eur J Cancer*. 2013;49:2093-2100.

183. Intra M, Trifirò G, Galimberti V, et al. Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence. *Br J Surg*. 2007;94:1216-1219.

184. Kothari MS, Rubsy JE, Agusti AA, et al. Sentinel lymph node biopsy after previous axillary surgery: A review. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:8-15.

185. Palit G, Jacquemyn Y, Tjalma W. Sentinel node biopsy for ipsilateral breast cancer recurrence: A review. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29:565-567.

186. Mondì MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: Initial clinical experience. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:218-221.

187. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, et al. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1143-1147.
188. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:78-83.
189. Van Deurzen CH, Vriens BE, Tjian-Heijnen VC, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2009;45:3124-2130.
190. Piñero A, Giménez J, Vidal-Sicart S, Intra M. Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori*. 2010;96:17-23.
191. Lee S, Kim EY, Kang SH, et al. Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after preoperative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;102:283-288.
192. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, et al. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy: Systemic review and meta-analysis. *Acad Radiol*. 2009;16:551-563.
193. Croshaw RL, Erb KM, Shapiro HM, et al. The need for axillary dissection in patients with positive axillary sentinel lymph nodes. *Curr Oncol Rep*. 2011;13:5-10.
194. Classe JM, Bordes V, Campion L, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: Results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol*. 2009;27:726-732.
195. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, et al. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative

patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2011;104:97-103.

196. Fontein DB, van de Water W, Mieog JS, et al. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy. Recommendations for clinical guidance. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:417-424.

33. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. The role of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (T0-T4, N1-2) who receive neoadjuvant chemotherapy. Results from the ACOSOG Z1071 trial. Thirty-Fifth Annual CTSC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; 2012 Dec 4-8: San Antonio, USA.

198. Kuehn T, Bauerfeind I, Feh T, et al. Detection and diagnosis - Axillary staging and sentinel nodes. SENTinel Node Biopsy before or after NeoAdjuvant Systemic Treatment. The German SENTINA Trial. *Cancer Res.* 2009;69:24-33.

199. Navarro C, Dueñas-Rodríguez B, Luque-López C, et al. Intraoperative sentinel node biopsy by one-step nucleic acid amplification (OSNA) avoids axillary lymphadenectomy in women with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:873-879.

200. Sanuki N, Takeda A, Amemiya A, et al. Outcomes of clinically node-negative breast cancer without axillary dissection: can preserved axilla be safely treated with radiation after a positive sentinel node biopsy? *Clin Breast Cancer* 2013; 13:69-76.

201. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:927-933.

202. Kapoor NS, Sim MS, Lin J, et al. Long-term Outcome of Patients Managed With Sentinel Lymph Node Biopsy Alone for Node-Negative Invasive Breast Cancer. *Arch Surg* 2012; 147:1047-1052.
203. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:412-421.
204. Olson JA Jr, McCall LM, Beitsch P, et al. Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol* 2008; 26:3530-3535.
205. Carlson GW, Wood WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011; 305:606-607.
206. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2345-2350.
207. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349:1864-1867.
208. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276:1818-1822.
209. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; 186:275-283.
210. Chagpar AB. Clinical significance of minimal sentinel node involvement and management options. *Surg Oncol Clin N Am* 2010; 19:493-505.

211. Hwang RF, Gonzalez-Angulo AM, Yi M, et al. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer* 2007; 110:723-730.
212. Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF, et al. Axillary recurrence after sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:34-40.
213. Boughey JC, Bedrosian I, Meric-Bernstam F, et al. Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2006; 203:475-480.
214. Hidar S, Bibi M, Gharbi O, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in inflammatory breast cancer. *Int J Surg* 2009; 7:272-275.
215. Singletary SE. Surgical management of inflammatory breast cancer. *Semin Oncol* 2008; 35:72-77.
216. Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000; 89:2187-2194.
217. Intra M, Garcia-Etienne CA, Renne G, et al. When sentinel lymph node is intramammary. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1304-1308.
218. Pugliese MS, Stempel MM, Cody HS 3rd, et al. Surgical management of the axilla: do intramammary nodes matter? *Am J Surg* 2009; 198:532-537.
219. Shen J, Hunt KK, Mirza NQ, et al. Intramammary lymph node metastases are an independent predictor of poor outcome in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101:1330-1337.
220. Ellis MJ, Perou CM. The genomic landscape of breast cancer as a therapeutic roadmap. *Cancer Discov* 2013; 3:27-34.
221. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO Classification of Tumours, 4th edition. IARC WHO Classification of Tumours, IARC Press, Lyon, 2012.
222. Hammond ME. American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guidelines for breast predictive factor

testing: an update. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011; 19: 499–500.

223. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki-67 Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1656–1664.

224. Guiu S, Michiels S, André F, et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 working group statement. *Ann Oncol* 2012; 23: 2997–3006.

225. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206–2223.

226. Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM, et al. A population-based validation of the prognostic model predict for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 411–417.

227. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory Information/Guidances/UCM305501.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory%20Information/Guidances/UCM305501.pdf) (April 2014, date last accessed).

228. Del Turco MR, Ponti A, Bick U, et al. Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2344–2356.

229. Morrow M. Breast conservation and negative margins: how much is enough? *Breast* 2009; 18: 84–86.

230. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4888–4894.

231. de Melo Gagliato D, Gonzalez-Angulo AM, Xiudong L, et al. Clinical Impact of Delaying Initiation of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:735-744.

232. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses

of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–444.

233. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206–2223.

234. Harbeck N, Kates RE, Look MP, et al. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n=3424). *Cancer Res* 2002; 62: 4617–4622.

235. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncology* 2013;24:64-72.

236. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–1716.

237. Werkhoven EV, Hart G, Tinteren HV, et al. Nomogram to predict ipsilateral breast relapse based on pathology review from the EORTC 22881–10882 boost versus no boost trial. *Radiother Oncol* 2011; 100: 101–107.

238. Polgár C, Van Limbergen E, Potter R, et al. Patient selection for accelerated partial breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94: 264–273.

239. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520.

240. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
241. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview Group, Cuzick J, Ambroisine L, et al. Use of luteinizing-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369: 1711–1723.
242. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679–691.
243. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–816.
244. Di Leo A, Desmedt C, Bartlett JM, et al. HER2 And TOP2A as predictive markers for anthracycline-containing chemotherapy regimens as adjuvant treatment of breast cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1134–1142.
245. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1177–1183.
246. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
247. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast

cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382:1021-1028.

248. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 741–748.

249. Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST study. *Ann Oncol* 2010; 21: 2188–2194.

250. Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2474–2481

251. Von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 145–156.

252. Grunwald Z, Moore JH, Schwartz GF. Bilateral brachial plexus palsy after a right-side modified radical mastectomy with immediate TRAM flap reconstruction. *Breast J* 2003; 9:41-43.

253. Harris AT. Mondor's disease of the breast can also occur after a sonography-guided core biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:284-285.

254. Crane-Okada R, Wascher RA, Elashoff D, et al. Long-term morbidity of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1996-2005.

255. Pogson CJ, Adwani A, Ebbs SR. Seroma following breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:711–717.

256. Vitug AF, Newman LA. Complications in breast surgery. *Surg Clin North Am* 2007; 87:431-451.
257. Talbot ML, Magarey CJ. Reduced use of drains following axillary lymphadenectomy for breast cancer. *ANZ J Surg* 2002; 72:488-490.
258. Nurgalieva ZZ, Franzini L, Morgan RO, et al. Utilization of lymph node dissection, race/ethnicity, and breast cancer outcomes. *Am J Manag Care* 2013;19:805-810.
259. Langer I, Guller U, Berclaz G, et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg* 2007; 245:452-461.
260. Vitug AF, Newman LA. Complications in breast surgery. *Surg Clin North Am* 2007; 87:431-451.
261. Kwan W, Jackson J, Weir LM, et al. Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2002; 20:4242-4248.
262. Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002; 6:17-24.
263. Badger C, Preston N, Seers K, et al. Tratamientos físicos para la disminución y el control del linfedema de las extremidades. *Biblioteca Cochrane Plus* 2005: CD 00051.
264. Petrek JA, Heelan MC. Incidence of breast carcinoma related lymphedema. *Cancer* 1998;83 :2776-2781.
265. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, et al. Arm Edema in Breast Cancer Patients. *Journal of the National Cancer Institute* 2003;93:96-111.
266. Aschen S, Zampell JC, Elhadad S, et al. Regulation of Adipogenesis by Lymphatic fluid Stasis Part II: Expression of Adipose Differentiation Genes. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129:838-847.

268. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, et al. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1959-1972.
269. Vilar- Compte D, Jacquemin B, Robles-Vidal C, et al. Surgical site infections in breast surgery: case-control study. *World J Surg* 2004; 28: 242-246.
270. Aymerich M, Espallargues M, Sánchez E, et al. *Fisioteràpia en el limfedema postmastectomia*. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdica (AATM), 2002.
271. Williams AF, Vadgama A, Franks PJ, et al. A randomized controlled cross over study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care* 2002 ;11:254-261.
272. Rohaizak M, Khan FJ, Jasmin JS, et al. Ultracision versus electrocautery in performing modified radical mastectomy and axillary lymph node dissection for breast cancer: a prospective randomized control trial. *Med J Malaysia*. 2013;68:204-207.
273. Hivelin M, Heusse JL, Matar N, et al. Fibrin sealant decreases postoperative drainage in immediate breast reconstruction by deep inferior epigastric perforator flap after mastectomy with axillary dissection. *Microsurgery*. 2011;31:18-25.
274. Wesley Alexander J, Solomkin JS, Edwards MJ. Updated recommendations for control of surgical site infections. *Ann Surg* 2011;253: 1082-1093.
275. Degnim AC, Throckmorton AD, Boostrom SY, et al. Surgical site infection after breast surgery: impact of 2010 CDC Reporting Guidelines. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:4099-4103
276. Cotran RS. *Robbins pathologic basis of disease*. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1998.
277. Balibrea Cantero JL. *Patología Quirúrgica*. Madrid: Marban, 2003.

278. Lovino F, Auriemma PP, Ferraraccio F, et al. Preventing seroma formation after axillary dissection for breast cancer: a randomized clinical trial. *Am J Surg* 2012;203:708-714.
279. Sanguinetti A, Docimo G, Ragusa M, et al. Ultrasound scissors versus electrocautery in axillary dissection: our experience. *G Chir* 2010;31:151-153.
280. van Bommel AJ, van de Velde CJ, Schmitz RF, et al. Prevention of seroma formation after axillary dissection in breast cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:829-835.
281. Ruiz-Tovar J, Badia JM. Profilaxis de la Infección de Sitio Quirúrgico. En: Badia JM, Guirao X. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Infección Quirúrgica. Madrid: Aran, 2014.
282. Yetim I, Ozkan OV, Dervisoglu A, et al. Effect of local gentamicin application on healing and wound infection in patients with modified radical mastectomy: a prospective randomized study. *J Int Med Res* 2010;38:1442-1447.
283. Throckmorton AD, Baddour LM, Hoskin TL, et al. Microbiology of surgical site infections complicating breast surgery. *Surg Infect (Larchmt)* 2010;11:355-359.
284. Abramowicz M. Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. En: *Drugs and Therapeutics, Handbook of Antimicrobial Therapy*. New York:Medical Letter,2002.
286. MLean AJ, Ioannides Demos LL, Li SC, et al. Bactericidal effect of gentamicin peak concentration provides a rationale for administration of bolus doses. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:301-305.
287. Begg EJ, Barclay ML, Duffull SB. A suggested approach to once daily aminoglycoside dosing. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:605-609.
288. Novelli A, Mazzei T, Fallani S, et al. In vitro postantibiotic effect and postantibiotic leukocyte enhancement of tobramycin. *J Chemother* 1995;7:355-362.

289. Tam VH, Kabbara S, Vo G, et al. Comparative pharmacodynamics of gentamicin against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2626-2631.
290. Garrelts JC. Exploration of once-daily dosing of aminoglycosides through Bayesian simulation. *Pharmacotherapy* 1996;16:286-294.
288. Ruiz-Tovar J, Cansado P, Pérez-Soler M, et al. Effect of gentamicina lavage of the axillary surgical bed alter lymph node dissection on drainage discharge volume. *Breast* 2013; 22:878-878.
291. Ruiz-Tovar J, Santos J, Arroyo A, et al. Effect of peritoneal lavage with clindamycin-gentamicin solution on infections alter elective colorectal cancer surgery. *J Am Coll Surg* 2012;214: 202-207.
292. Picó RB, Jiménez LA, Sánchez MC, et al. Prospective study comparing the incidence of wound infection following appendectomy for acute appendicitis in children: conventional treatment versus using reabsorbable antibacterial suture or gentamicin-impregnated collagen fleeces. *Cir Pediatr* 2008;21:199-202.
293. Stemberger A, Grimm H, Bader F, et al. Local treatment of bone and soft-tissue infections with the collagen-gentamicin sponge. *Eur J Surg* 1997;578:17-26.
294. Eklund AM. Prevention of eternal wound infections with locally administered gentamicine. *APMIS* 2007;115:1022-1024.
295. Guzman Valdivia G, Guerrero TS, Lluck MC, et al. Effectiveness of collagen-gentamicin implant for treatment of "dirty" abdominal rounds. *World J Surg* 1999;23:123-126.
296. Bennett-Guerrero E, Pappas TN, Koltun WA, et al. Gentamicin-collagen sponge for infection prophylaxis in colorectal surgery. *N Eng J Med* 2010;363:1038-1049.

297. Droeser RA, Frey DM, Oertli D, et al. Volume controlled vs no/short-term drainage after axillary lymph node dissection in breast cancer surgery: a meta-analysis. *Breast* 2009;18:109-114.
298. Ozaslan C, Kuru B. Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg*. 2004;187:69-72.
299. Xue DQ, Qian C, Yang L, et al. Risk factors for surgical site infections after breast surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:375-381.
300. Garaliene V. The main determinants of endothelial dysfunction. *Medicina (Kaunas)* 2006;42:362-369.
301. Starr ME, Ueda J, Yamamoto S, et al. The effects of aging on pulmonary oxidative damage, protein nitration, and extracellular superoxide dismutase down-regulation during systemic inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2011;50:371-380.
302. Akinci M, Cetin B, Aslan S, et al. Factors affecting seroma formation after mastectomy with full axillary dissection. *Acta Chir Belg*. 2009;109:481-483.
303. Dell'omo G, Penno G, Pucci L, et al. ACE gene insertion/deletion polymorphism modulates capillary permeability in hypertension. *Clin Sci. (Lond)* 2006;111:357-364.
304. Kett K. Lymph drainage as prognostic factor in breast carcinoma. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*. 1997;114:1219-1921.
305. Robinson BD, Sica GL, Liu YF, et al. Tumor microenvironment of metastasis in human breast carcinoma: a potential prognostic marker linked to hematogenous dissemination. *Clin Cancer Res*. 2009;15:2433-2441.



ANEXO

The Breast 22 (2013) 874–878

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

 **The Breast** 

journal homepage: www.elsevier.com/brst

Original article

Effect of gentamicin lavage of the axillary surgical bed after lymph node dissection on drainage discharge volume 

Jaime Ruiz-Tovar^{a,*}, Pilar Cansado^a, Montserrat Perez-Soler^b, María Amparo Gomez^a, Carolina Llavero^c, Purificación Calero^d, Lorea Zubiaga^a, María Diez^a, Antonio Arroyo^a, Rafael Calpena^a

^a Department of Surgery, Breast Unit, General University Hospital Elche, Alicante, Spain
^b Department of Nursing, Breast Unit, General University Hospital Elche, Alicante, Spain
^c Department of Surgical Nursing, Hospital del Sureste, Madrid, Spain
^d Department of Surgery, Hospital de Hellín, Albacete, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 21 November 2012
Received in revised form
24 February 2013
Accepted 19 March 2013

Keywords:
Axillary lymph node dissection
Drainage
Lavage
Gentamicin

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate the effect of axillary lavage with a gentamicin solution before wound closure on drainage volume.

Patients and methods: A prospective, randomized study was performed. Inclusion criteria were a diagnosis of breast neoplasms and plans to undergo an elective axillary lymph node dissection due to axillary metastasis. The patients were randomized into 2 groups: patients undergoing 2 lavages with 500 ml normal saline (Group 1) and patients first undergoing lavage with 500 ml normal saline followed by a second lavage with a 500 ml of a gentamicin (240 mg) solution (Group 2). Microbiological samples were obtained before any lavage, after each lavage and at the time of drain removal.

Results: 40 patients were included. Mean number of days maintaining the drain in place was 7.7 ± 3.2 days in Group 1 and 4.3 ± 1.4 days in Group 2 ($p = 0.001$). Total drainage volume before removal was 465 ± 250.9 ml in Group 1 and 169 ± 102.2 ml in Group 2 ($p = 0.003$).

After a second lavage with normal saline in Group 1 and after a lavage with gentamicin solution in Group 2, microbiological culture was positive in 10 patients (50%) in Group 1 and 1 case (5%) in Group 2 ($p = 0.016$). Positive cultures were associated with higher drainage volumes.

Conclusion: The postoperative drainage volume of the axillary drain is significantly lower in the patients undergoing a lavage of the surgical bed with a gentamicin solution than in the control group undergoing a lavage with normal saline. A significant reduction in the contamination is only obtained after a lavage with gentamicin solution.

Clinical trial registration number: NCT01700504.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Axillary lymph node dissection (ALND) is a standard procedure in the treatment of breast cancer. Though in the last years the number of ALND performed has shown a significant decrease due to the implementation of sentinel lymph node biopsy (SLNB), the number of patients undergoing ALND is still relevant.¹ Current practice following ALND involves several days of drainage of the axilla to reduce the formation of seroma.² The maintenance of the drainage in the postoperative course implies a more prolonged hospital stay³ or that the patient is discharged with the drainage in place, reducing the patients' comfort and increasing the psychological impact of the illness.^{2,4}

Several efforts have been made to reduce the time of drainage maintenance, including the use of harmonic scalpel^{5,6} or bipolar vessel sealing system,^{7,8} fibrin sealants,⁹ or even an early removal of the drainage,^{2,10} resulting in contradictory results. To date, without a drainage placement, seroma formation after ALND cannot be avoided.

Gentamicin is an antimicrobial agent with an excellent spectrum against *Staphylococcus epidermidis*, a frequent saprophyte pathogen of the skin involved in most axillary SSL.¹¹

The purpose of this study was to evaluate the effect of axillary lavage with a gentamicin solution before wound closure on drainage volume and subsequently day of drainage removal.

* Corresponding author. Corazon de María, 64, 7° J, 28002 Madrid, Spain.
Tel.: +34 630534808.
E-mail address: jruiztovar@gmail.com (J. Ruiz-Tovar).

0960-9776/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2013.03.008>

Factores asociados a mayor débito de drenaje tras linfadenectomía axilar por cáncer de mama*

Drs. JAIME RUIZ-TOVAR P.¹, PILAR CANSADO M.¹, MARÍA AMPARO GÓMEZ C.¹,
MONTSERRAT PÉREZ S.¹, LOREA ZUBIAGA T.¹, MARÍA DIE TZ.¹, RAFAEL CALPENA R.¹

¹ Unidad de Patología Mamaria, Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo.
Hospital General Universitario de Elche, Alicante.
España.

Abstract

Factors associated with greater debit drainage after axillary lymphadenectomy for breast cancer

Introduction: Axillary lymph node dissection (ALND) is still a usual procedure in the treatment of breast cancer. A drain is normally placed in the surgical bed and maintained several days until obtaining a daily discharge of 30-50 ml, in order to reduce the appearance of seroma. The aim of this study was to analyze possible factors associated with an increased drainage volume. **Patients and Methods:** A retrospective study of all the patients undergoing ALND for breasts cancer at our institution between 2011 and 2012 was performed. **Results:** 40 females were included. There were no complications or mortality. Median hospital stay was 2 days. Median day of drainage removal was the 5th postoperative day. Mean total drainage volume was 298.9 ± 240.1 ml. High blood pressure associated with an increased drainage volume (550 ml vs 217.5 ml; p = 0.001) and a later removal (8th vs 4th day; p = 0.002). Similar happened with age > 65 years (420.8 ml vs 24.6 ml; p = 0.003) and (7th vs 5th day; p = 0.009). The number of metastatic lymph nodes showed a direct correlation with total drainage volume (Pearson 0.503; p = 0.017) and removal day (Spearman 0.563; p = 0.006), similar to the primary tumour size: Total drainage volume (Pearson 0.447; p = 0.042) and removal day (Spearman 0.556; p = 0.009). **Conclusion:** Age over 65 years, high blood pressure, number of metastatic lymph nodes and primary tumour size associated with a higher drainage volume and time to remove the drain.

Key words: Lymphorrhea, drainage volume, axillary lymph node dissection.

Resumen

Introducción: La linfadenectomía axilar (LA) sigue siendo un procedimiento frecuente en el tratamiento del cáncer de mama. Habitualmente se coloca un drenaje en el hueco axilar, que se mantiene varios días, hasta que tiene un débito diario de 30-50 ml, con el fin de reducir la aparición de seroma. El objetivo del presente estudio es analizar posibles factores asociados a un mayor volumen de drenaje. **Pacientes y**

*Recibido el 28 de marzo de 2013 y aceptado para publicación el 2 de mayo de 2013.

Los autores no refieren conflictos de interés.

Correspondencia: Dr. Jaime Ruiz-Tovar P.
Fotógrafo Francisco Cano, 113, Bungalow 41. 03540-Alicante, España.
jruiztovar@gmail.com