

**ESTUDIO DE ENFERMEDAD  
RESIDUAL AXILAR  
TRAS BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO  
CENTINELA POSITIVO, EN CÁNCER DE MAMA.**

**CARMEN ZARAGOZA ZARAGOZA**

*Alicante, 2016*



## **TESIS DOCTORAL**

**TÍTULO: ESTUDIO DE ENFERMEDAD RESIDUAL  
AXILAR, TRAS BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO  
CENTINELA POSITIVO, EN CÁNCER DE MAMA.**

**DOCTORANDO: DÑA. CARMEN ZARAGOZA ZARAGOZA**

**DIRECTORES DE LA TESIS:**

**DR. D. MANUEL DÍEZ MIRALLES**

**Dr. D. LUIS MANUEL HERNÁNDEZ BLASCO**

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**





D. Manuel Díez Miralles y D. Luis Manuel Hernández Blasco, como  
Directores de Tesis Doctoral

## CERTIFICAN:

Que el trabajo "Estudio de enfermedad residual axilar, tras biopsia selectiva de ganglio centinela positivo, en cáncer de mama" realizado por Dña. Carmen Zaragoza Zaragoza ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a Veintitrés de Septiembre de Dos Mil Dieciséis.



Fdo. Dr. D. Manuel Díez Miralles  
Director  
Tesis Doctoral



Fdo. Dr. D. Luis Manuel Hernández Blasco  
Director  
Tesis Doctoral





D. JAVIER FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, Director del  
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad  
Miguel Hernández

## AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo  
"Estudio de enfermedad residual axilar, tras biopsia selectiva de  
ganglio centinela positivo, en cáncer de mama"  
presentado por Dña. Carmen Zaragoza Zaragoza bajo la dirección  
del Dr. D. Manuel Díez Miralles y del Dr. D. Luis Manuel  
Hernández Blasco.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a Veintitrés de  
Septiembre de Dos Mil Dieciséis.

  
Prof. J. Fernández

Director

Dpto. Medicina Clínica





A mi familia por su apoyo incondicional



“El placer más noble es el júbilo de comprender”.

Leonardo da Vinci



## AGRADECIMIENTOS:

A mis padres por la fe que siempre tuvieron conmigo.

A mi marido y mis hijas, por estar siempre ahí y entender el que les dedicase poco tiempo, por la paciencia y el ánimo que pusieron de su parte, para ayudarme a finalizar el proyecto.

Al profesor Díez Miralles, gran motor de esta investigación, por su guía imprescindible y su presencia constante, durante todo el proceso de este trabajo.

Al profesor Hernández Blasco por sus consejos inestimables y al estímulo necesario para poder completar este estudio.

A mis compañeros en la unidad de mama del Hospital Vega Baja, con los que he convivido unos años imborrables y a los que siempre estaré agradecida por compartir conmigo sus conocimientos y cuya dedicación a esta patología nos hizo crecer de forma continua.

A mis compañeros del trabajo diario, tanto del hospital Vega Baja de Orihuela, como del hospital General Universitario de Alicante, que han colaborado de una forma directa, a veces indirecta, en poder llevar adelante este propósito.

Al Dr. Segura Heras por su tiempo y ayuda en la realización e interpretación de los análisis estadísticos y en la comprensión de los distintos aspectos de los resultados.

A las pacientes con cáncer de mama que siguen luchando en la batalla contra esta enfermedad, desde el lado más difícil, que son un estímulo constante para mejorar cada día.



# índice

<b>RESUMEN</b> .....	15
<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS</b> .....	17
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	21
1. Introducción .....	21
2. Anatomía de la mama .....	23
3. Anatomía de la red linfática. ....	23
3.1 Red linfática de la mama .....	23
3.2 Red linfática de la axila .....	24
3.3 Ganglios mamarios internos .....	26
3.4 Factores anatómicos del sistema linfático .....	26
4. Linfedema .....	28
4.1 Incidencia .....	29
4.2 Etiopatogenia .....	29
4.3 Diagnóstico .....	30
4.4 Tratamiento .....	31
4.4.1 Prevención .....	31
4.4.2 Tratamiento medico .....	31
4.4.3 Tratamiento quirúrgico .....	32
5. Cáncer de mama .....	33
5.1 Definición .....	33
5.2 Epidemiología .....	33
5.3 Historia del diagnóstico y tratamiento .....	36
5.4 Pruebas complementarias .....	40
5.5 Tratamiento adyuvante .....	43
5.6 Etiopatogenia .....	43
5.7 Clasificación .....	45
5.7.1 Clasificación histomorfológica .....	45
5.7.2 Clasificación T.N.M .....	47
5.7.3 Clasificación molecular .....	53
6. Tratamiento de la axila .....	57
7. Biopsia selectiva del ganglio centinela .....	58
7.1 Historia .....	58
7.2 Definición .....	59
7.3 Exploración .....	60
7.4 Indicaciones y contraindicaciones .....	62
7.5 Técnica de detección .....	64
7.5.1 Trazadores .....	64
7.5.2 Linfogammagrafía .....	67
7.5.3 Búsqueda intraoperatoria .....	67
7.5.4 Métodos de análisis .....	69
7.5.5 Análisis de los resultados .....	71

7.5.5.1. Ganglio centinela positivo y linfadenectomía axilar .....	71
7.5.5.2. Ganglio centinela positivo y radioterapia axilar .....	72
8. Nomogramas .....	73
9. Revisión de la literatura .....	76
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	81
1. Hipótesis .....	83
2. Objetivos .....	83
2.1 Objetivos principales .....	83
2.2 Otros objetivos .....	83
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	85
1. Población a estudio .....	87
1.1 Criterios de inclusión .....	87
1.2 Criterios de exclusión .....	87
2. Diseño del estudio .....	88
2.1 Obtención de casos .....	88
2.2 Metodología .....	88
2.2.1 Periodo de inclusión .....	88
2.2.2 Selección de casos .....	89
2.3 Localización y estudio del ganglio centinela .....	91
2.3.1 Estudio preoperatorio .....	91
2.3.1.1 Material .....	91
2.3.1.2 Método .....	93
2.3.2 Estudio intraoperatorio .....	95
2.3.2.1 Material .....	95
2.3.2.2 Método .....	97
2.4 Estudio de las variables .....	100
2.5 Aplicación modelos predictivos .....	102
2.6 Creación de nuestro modelo predictivo .....	104
2.7 Validación externa de nuestro nomograma .....	104
3. Análisis estadístico .....	105
3.1 Análisis estadístico descriptivo .....	105
3.2 Análisis estadístico inferencial .....	105
4. Aspectos éticos .....	107
<b>RESULTADOS</b> .....	109
1. Análisis descriptivo .....	111
1.1 Área de procedencia .....	111
1.2 Características de la población .....	116
1.3 Características de la lesión .....	117
1.4 Características de las técnicas realizadas .....	121
1.5 Características del ganglio centinela .....	122

2.	Análisis univariante .....	124
2.1	Variabes demográficas .....	125
2.2	Variabes clínicas del tumor .....	125
2.3	Variabes histológicas del tumor .....	126
2.4	Variabes de las técnicas utilizadas .....	128
2.5	Variabes relacionadas con el ganglio centinela .....	129
3.	Análisis multivariante .....	130
3.1	Creación de la formula de nuestro modelo .....	130
3.2	Curva ROC de nuestro modelo .....	132
3.3	Validación externa de nuestro modelo .....	133
3.4	Validación modelos predictivos externos en nuestra población .....	133
3.4.1	Calculo del riesgo del modelo MSKCC .....	133
3.4.2	Calculo del riesgo del modelo Tenon .....	134
3.4.3	Calculo del AUC de los modelos externos .....	135
<b>DISCUSIÓN</b> .....		137
1.	Pertinencia del estudio .....	139
2.	Discusión del método .....	144
2.1	Población .....	144
2.2	Protocolos .....	145
3.	Discusión del resultado .....	147
3.1	Variabes .....	147
3.1.1	Variabes demográficas .....	147
3.1.2	Características de la lesión .....	147
3.1.3	Pruebas de diagnostico .....	148
3.1.4	Técnicas quirúrgicas .....	149
3.1.5	Características del tumor .....	149
3.1.6	Características del ganglio centinela .....	151
3.2	Modelo predictivo .....	154
3.3	Valoración modelos predictivos externo .....	154
3.3.1	MSKCC .....	155
3.3.2	Tenon .....	155
3.4	Validación externa de nuestro modelo predictivo .....	156
<b>CONCLUSIONES</b> .....		159
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....		163
<b>ANEXO</b> .....		193
1.	Consentimiento informado .....	194
2.	Análisis uni/multivariante detallado .....	196
3.	Bibliografía publicada relacionada con el tema .....	198



## RESUMEN

La biopsia del ganglio centinela ha sustituido como método estándar a la linfadenectomía axilar, en el manejo de la axila, en las pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa. Ya que obtiene el mismo control de la enfermedad y aporta información para su estadiaje, evitando morbilidad. Además, cuando el ganglio centinela es positivo existe un riesgo bajo de afectación de los ganglios no centinelas. Pero existe controversia sobre que pacientes poder obviar la linfadenectomía axilar.

**Objetivos:** Evaluar las variables relacionadas con la presencia de enfermedad residual, tras biopsia de ganglio centinela positiva, e intentar validar los modelos predictivos MSKCC y Tenon en nuestra serie.

**Pacientes y método:** Realizamos un estudio retrospectivo a lo largo de 10 años. Fueron incluidas todas las pacientes intervenidas de cáncer de mama, en nuestro hospital, con ganglio centinela positivo. Se recogieron las variables en relación con la paciente, el tumor y el ganglio centinela y se realizó un análisis univariante y multivariante para evaluar la relación con la presencia de enfermedad residual y poder construir un modelo predictivo. Se aplicaron los nomogramas MSKCC y Tenon a nuestra población, y se calculó, para cada uno de ellos, el área bajo la curva de característica operativa de receptor (ROC).

**Resultados:** Las variables significativas con la diseminación metastásica axilar en los ganglios no centinelas fueron: La presencia de macrometástasis en ganglio centinela (sobre todo si son 2 o más los ganglios afectados), el tamaño tumoral mayor de 3 cm, la afectación linfo-vascular del tumor, la ruptura capsular del ganglio, la ausencia de ganglios centinelas negativos y la realización de una mastectomía. Tras el análisis multivariante se pudo construir, con las 4 últimas características, una fórmula predictora que se validó en un grupo externo. También se validaron los modelos MSKCC y Tenon, obteniendo valores de la curva ROC similares a nuestro propio modelo.

**Conclusiones:** Tanto nuestro propio modelo como los externos suponen una herramienta útil en la toma de decisiones de tratamiento, en las pacientes con cáncer de mama y ganglio centinela positivo. Siempre como valor sumado a otras variables de la paciente y la enfermedad.

**Palabras claves:** Cáncer de mama, ganglio centinela, modelo predictivo, nomograma, enfermedad residual.

## ABSTRACT

Today, sentinel lymph node dissection has replaced as standard procedure for axilla management, in patients with breast cancer whom clinically negative axilla, with the same disease control and provides information for staging, avoiding morbidity. Furthermore, when the sentinel node is positive, there is a low risk of affecting non-sentinel lymph node. However, there is controversy about which patients we can avoid the axillary lymph node dissection.

**Objectives:** To evaluate factors related to the presence of residual disease after positive sentinel lymph node biopsy, and to validate predictive models MSKCC and Tenon in our series.

**Patients and Methods:** In this retrospective study, we included all patients with a positive sentinel lymph node biopsy who underwent breast cancer surgery in our hospital in the last 10 years. We obtained variables in relation to the patient, the tumor and the sentinel lymph node, and univariate and multivariate analysis were performed to evaluate the relationship between this variables and the presence of residual disease, building a predictive model. We applied nomograms, the MSKCC and Tenon, to our population, and the area under the receiver operating characteristic curve was calculated for each of the models.

**Results:** The variables significantly related with axillary metastatic spread to non-sentinel node were: The presence of macrometastases in the sentinel lymph node (especially if there are 2 or more affected lymph nodes), the tumor size greater than 3 cm, lympho-vascular involvement, extranodal spread, the absence of negative sentinel node, and performing a mastectomy. After multivariate analysis we could develop a predictor formula, with the last 4 features, validating it with an external group. The MSKCC and Tenon models are also validated, obtaining ROC curve values similar to our own model.

**Conclusions:** Both, our own model and the externals, represent a useful tool in making treatment decisions in patients with breast cancer and positive sentinel node. Always as value added to other patient and disease variables.

**Keywords:** Breast cancer, sentinel node, predictive model, nomogram, residual disease.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACOSOG: American College of Surgeons Oncology Group.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AEC: Asociación Española de Cirujanos.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

ARN: Ácido ribonucleico.

ASCO: American Society Of Clinical Oncology.

AUC: Área bajo la curva.

BAG : Biopsia percutánea con aguja gruesa.

BAV: Biopsia Asistida por Vacío.

BI-RADSâ : Breast Imaging Reporting and Data System.

BRCA 1 y 2: Genes supresores de tumores humanos.

BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela

CAP : College of American Pathologists

CIE: Cuadrante inferoexterno.

CII: Cuadrante inferointerno. LIIT: línea intercuadrántica interna.

CK19: Citoqueratina 19

cm. : Centímetros.

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos.

CSE: Cuadrante supero-externo.

CSI: Cuadrante superointerno.

ESMO : Sociedad Europea de Oncología Médica.

FISH: Determinación de la amplificación del gen mediante hibridación fluorescente in situ.

GC: Ganglio centinela.

HE: hematoxilina- eosina.

HER2/neu, o ErbB2 es un protooncogén localizado en el brazo grande del cromosoma 17.

IARC: International Agency for Research on Cancer.

IEO: Instituto Oncológico Europeo de Milán.

IHQ: Inmunohistoquímica.

IMC: Índice de masa corporal.

ki 67: Anticuerpo monoclonal y actúa como un valor pronóstico que nos indica un índice de crecimiento de un tumor en porcentaje.

LA: Linfadenectomía axilar.

LIE: Línea intercuadrántica externa.

LIIF: Línea intercuadrántica inferior.

LIS: Línea intercuadrántica superior.

M.R.A.: Mastectomía radical ampliada.

M.R.M: Mastectomía radical modificada.

MR: Mastectomía radical (MR).

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NCI : National Cancer Institute.

NSABP : Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

NSN: Ganglios axilares no centinelas

OMS: La Organización Mundial de la Salud

OSNA: Análisis mediante One-Step Nucleic Acid Amplification.

PAAF : Punción aspiración con aguja fina.

PET: Tomografía por Emisión de Positrones.

PET-FDG: Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG) .

RNM: Resonancia nuclear magnética.

RA: Retroareolar.

RE: Receptores estrogénicos.

RF: Radiofármacos.

RM : Resonancia magnética.

ROC: Receiver Operating Characteristic. (Característica Operativa del Receptor).

RF: Radiofarmaco/Radiotrazador

RS: Recurrence Score

RT: Radioterapia.

RT\_PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

SEOM : La Sociedad Española de Oncología Médica.

SERAM : Sociedad Española de Radiología Médica.

SESYPM :Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.

SPECT-CT: Tomografía computarizada de emisión monofotónica asociada al TAC (Tomografía axial computerizada)

SPECT: Tomografía computarizada de emisión monofotónica

SPSSÒ: Statistical Package for the Social Sciences

TAC : Tomografía axial computerizada.

TNM : Clasificación de la AJCC para la estadificación según la clasificación del tumor, el ganglio y la metástasis.( Tumor, Node, Metastases).

UPCM: Unidad de prevención del cáncer de mama.





## INTRODUCCIÓN





## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más común en mujeres, en todo el mundo, y la incidencia ha seguido aumentando.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha cambiado en los últimos años y se ha hecho cada vez más conservador. Pasando de la mastectomía radical, propuesta por Hasteld, a la cirugía conservadora sobre la mama, propuesta por Veronesi. A su vez también se ha ido minimizando el tratamiento sobre la axila, sustituyendo la disección axilar por la biopsia selectiva del ganglio centinela, en un gran número de pacientes, disminuyendo la morbilidad causada por la linfadenectomía axilar, en pacientes con ganglio centinela negativo. Además se ha comprobado que la mayoría de las pacientes que presentan afectación del ganglio centinela, no tienen más afectación en el resto de la axila, por lo que cabría poder evitarles la morbilidad de la disección axilar, a este nuevo grupo de pacientes.

Basándose en esta idea se buscan nuevas herramientas que nos puedan identificar a las mujeres que podrían beneficiarse de evitar la disección axilar, cuando presentan afectación del ganglio centinela.

## 2. ANATOMÍA DE LA MAMA 1,2

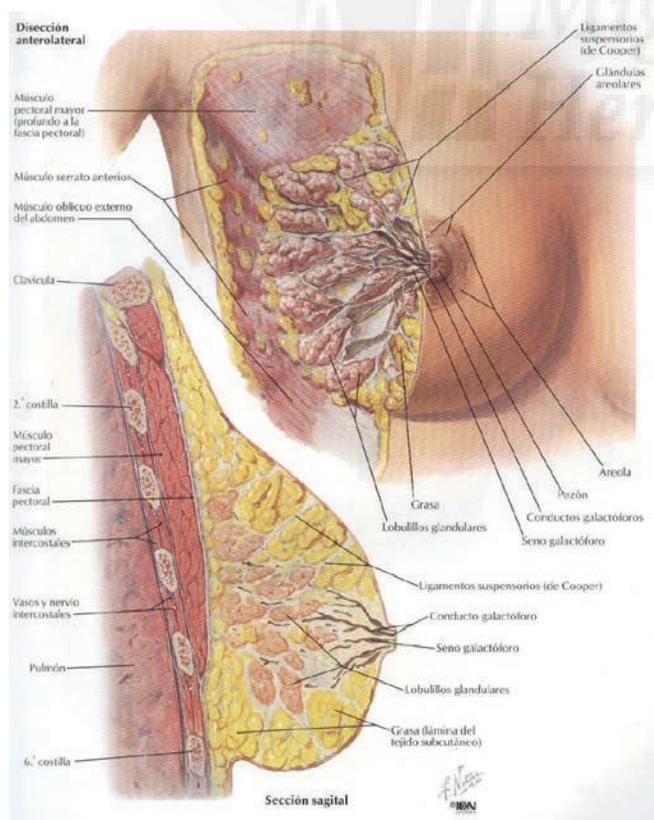


Fig. 1: Localización y composición de la mama<sup>3</sup>

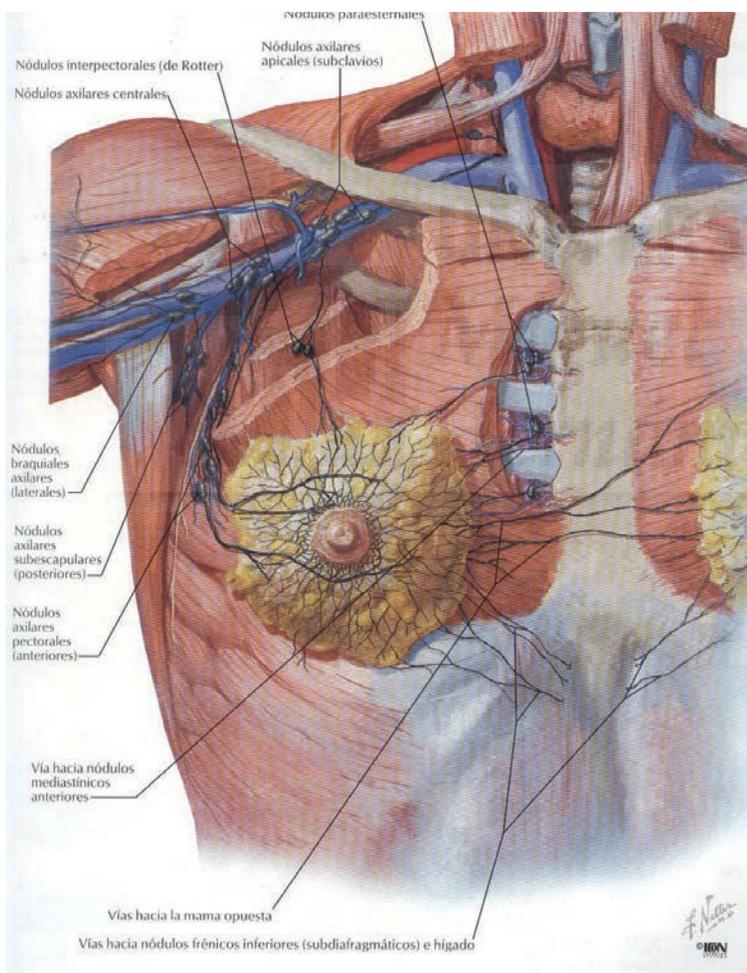
La mama adulta se extiende en la pared anterior del tórax, entre la segunda y sexta costillas en el eje vertical y entre el esternón y la línea media axilar en el horizontal (Fig. 1). La media de tamaño mamario es de unos 10 cm a 12 cm de diámetro y su grosor medio central es de unos 5 cm a 7 cm. El tejido mamario se proyecta también hacia la axila, como la cola de Spencer, por tanto, el cuadrante supero-externo de la mama es el que contiene la mayor cantidad de tejido glandular.

La glándula mamaria se encuentra alojada en la fascia superficial de la pared torácica anterior y está compuesta por 15-20 lóbulos de tejido glandular túbulo-alveolar, separados entre sí por bandas de tejido conectivo en disposición radial, denominadas ligamentos suspensorios de Cooper. El tejido adiposo que se encuentra en el plano anterior de

la glándula se distribuye en las celdas adiposas de Duret, separadas entre si por tejido fibroso; mientras que el tejido adiposo que se distribuye en la cara posterior de la glándula, conforma la capa adiposa retroglándular. Cada lóbulo mamario termina en un conducto excretor galactóforo, que se dirige al pezón para terminar abriéndose en el seno o ampolla galactofórica (Fig. 1).

El aporte arterial de la mama proviene de tres sistemas principalmente: las ramas perforantes de la arteria mamaria interna que irrigan la parte medial de la mama; ramas de la arteria axilar (arteria subescapular, mamaria externa, acromio torácica, y torácica lateral) que son las encargadas de vascularizar la porción lateral e inferior de la glándula; y de las intercostales.

Las venas se dirigen hacia la cara anterior de la glándula, en donde forman debajo de la areola un plexo venoso, *círculo venoso de Haller*. El drenaje venoso de este plexo se dirige a tres grupos de venas: a la vena mamaria interna, a la vena axilar y a las venas intercostales posteriormente (Fig.2).



**Fig. 2 :** *Vascularización venosa y linfática de la mama<sup>3</sup>*

La inervación sensitiva de la mama procede principalmente de las ramas perforantes cutáneas anterior y lateral del 2º al 6º nervios intercostales. Cabe destacar el nervio intercostobraquial, rama del 2º nervio intercostal, que discurre por el hueco axilar, a la hora de la disección quirúrgica de la axila.

### 3. ANATOMÍA DE LA RED LINFÁTICA

#### 3.1. DE LA MAMA <sup>1,2</sup>

El plexo papilar o subepitelial de los linfáticos de la mama confluyen con los linfáticos subepiteliales en la superficie del cuerpo. Estos vasos linfáticos, sin válvulas, comunican con los linfáticos subdérmicos y se fusionan con el plexo subareolar de Sappey. El plexo subareolar recibe vasos linfáticos del pezón y de la aréola que se comunican por vasos linfáticos verticales equivalentes a aquellos que conectan el plexo subdérmico y el subepitelial<sup>4</sup>. El flujo linfático discurre de modo unidireccional de los plexos superficiales a los profundos y del plexo subareolar a través de los vasos linfáticos de los conductos lactíferos, a los plexos perilobulares y profundos. Los vasos linfáticos periductales discurren justo por fuera de la capa mioepitelial de la pared ductal<sup>2</sup>. El flujo de los vasos linfáticos intramamarios y subcutáneos se dirige de modo centrifugo hacia los nódulos linfáticos axilares y de la mamaria interna. Estudios en los que se ha inyectado coloide radiomarcado<sup>5</sup> han demostrado la fisiología del flujo linfático, contraria a la vieja hipótesis del flujo centrípeto, hacia el plexo subareolar de Sappey<sup>6</sup>. Se estima que sólo aproximadamente un 3% del flujo linfático mamario se dirige a la cadena de la mamaria interna, mientras que el 97% restante lo hace a los nódulos axilares<sup>7</sup>. (Fig. 3).



**Fig.3** Dirección del flujo linfático

Se han obtenido nuevos conocimientos en la anatomía y en la fisiología del flujo linfático a partir de estudios con el ganglio centinela. Se ha observado que los linfáticos dérmicos y parenquimatosos drenan a los mismos nódulos linfáticos axilares, que son los principales colectores del drenaje linfático del tejido mamario<sup>8</sup>. Estudios mediante escintigrafía han puesto en evidencia que los linfáticos parenquimatosos profundos o retromamarios drenan con preferencia en los nódulos linfáticos de la mamaria interna, cuando se comparan con la inyección intradérmica o subdérmica<sup>9</sup>. No obstante existe controversia acerca de la dirección del flujo linfático del parénquima en relación con el plexo subareolar. En un estudio realizado por Kern et al, tras la inyección de isótopos Tc-99 marcado con coloide sulfurado en la región subareolar se apreció la localización del isótopo en el ganglio centinela en la axila<sup>10</sup>. A su vez un estudio detallado mediante isótopos, observo que tras la inyección subareolar los linfáticos que conducen al ganglio centinela muestran en el 90% de los casos un canal único del margen areolar superior-lateral que termina en el ganglio centinela axilar<sup>11</sup>. Canales linfáticos secundarios salen de la aréola en el 75% de los casos. Ninguno entra en la cadena linfática de la mamaria interna. Algunos colectores, procedentes del plano superficial de la región interna de la mama, cruzan la línea media y conectan con la red linfática de la mama contralateral<sup>2</sup> (Fig 3).

Se han obtenido nuevos conocimientos en la anatomía y en la fisiología del flujo linfático a partir de estudios con el ganglio centinela. Se ha observado que los linfáticos dérmicos y parenquimatosos drenan a los mismos nódulos linfáticos axilares, que son los principales colectores del drenaje linfático del tejido mamario<sup>8</sup>. Estudios mediante escintigrafía han puesto en evidencia que los linfáticos parenquimatosos profundos o retromamarios drenan con preferencia en los nódulos linfáticos de la mamaria interna, cuando se comparan con la inyección intradérmica o subdérmica<sup>9</sup>. No obstante

### 3.2. DE LA AXILA<sup>2</sup>

La anatomía topográfica de los ganglios linfáticos axilares ha sido estudiada como la principal ruta de diseminación regional, en el carcinoma primario de la mama. Se han realizado diversas clasificaciones de la organización anatómica de los ganglios linfáticos axilares. Los estudios más detallados corresponden a Pickren<sup>12</sup>, que mostró la anatomía patológica de la diseminación del tumor. Los ganglios linfáticos axilares pueden clasificarse en:

» *Ganglios apicales o supraclaviculares*: De seis a doce ganglios, por encima del borde medial del pectoral menor, reciben el drenaje directa o indirectamente de todos los grupos linfáticos axilares. Los eferentes forman un tronco subclavio que presenta un curso variable drenando directamente a la vena yugular interna, vena subclavia o en la unión de ambas. También existen linfáticos eferentes que pueden alcanzar los ganglios cervicales profundos.

» *Los ganglios linfáticos de la vena axilar*: agrupados alrededor de la vena axilar, desde el músculo pectoral menor, al límite lateral de la axila. De cuatro a seis ganglios, reciben el drenaje linfático de la extremidad superior y drenan hacia los grupos escapular o central.

» *Los ganglios interpectorales (Rotter)*: están entre los músculos pectorales menor y mayor junto al nervio pectoral lateral.

» *El grupo escapular*: comprende los ganglios que discurren junto a los vasos subescapulares y los ganglios centrales, junto al borde lateral del músculo pectoral mayor y por debajo del músculo pectoral menor

» *Central*. Tres o cuatro nódulos que recogen la linfa de los grupos precedentes, pero también de la glándula mamaria. Sus eferentes se vierten directamente en los ganglios infraclaviculares. El grupo central de los linfáticos axilares presenta una situación frecuentemente superficial, entre la piel y la fascia axilar, por lo que es fácilmente asequible a la palpación. (Fig.4).

Pueden identificarse otros grupos como los ganglios mamarios externos, los ganglios linfáticos intramamarios que se observan en el 28% de las mamas<sup>13</sup> y los ganglios paramamarios localizados en la grasa subcutánea por encima del cuadrante supero-externo de la mama.

Un método alternativo para determinar el estudio de la anatomía patológica y la progresión metastásica, es dividir los ganglios linfáticos axilares según niveles arbitrarios, conocidos como niveles de Berg<sup>14</sup>:

- » Los ganglios linfáticos del nivel I se encuentran laterales al borde lateral del músculo pectoral menor.
- » los del nivel II están detrás del músculo pectoral menor.
- » los ganglios del nivel III se localizan medialmente al borde medial del músculo pectoral menor (Fig.4).

Estos niveles pueden ser determinados con precisión mediante marcaje con etique-

tas en el momento de la cirugía. Los ganglios axilares obtenidos en el curso de una mastectomía radical modificada de Auchincloss o de una disección axilar aislada suelen incluir los del nivel I y II, a los que se añaden los del nivel III en la técnica de mastectomía radical y en la mastectomía radical modificada de Patey.

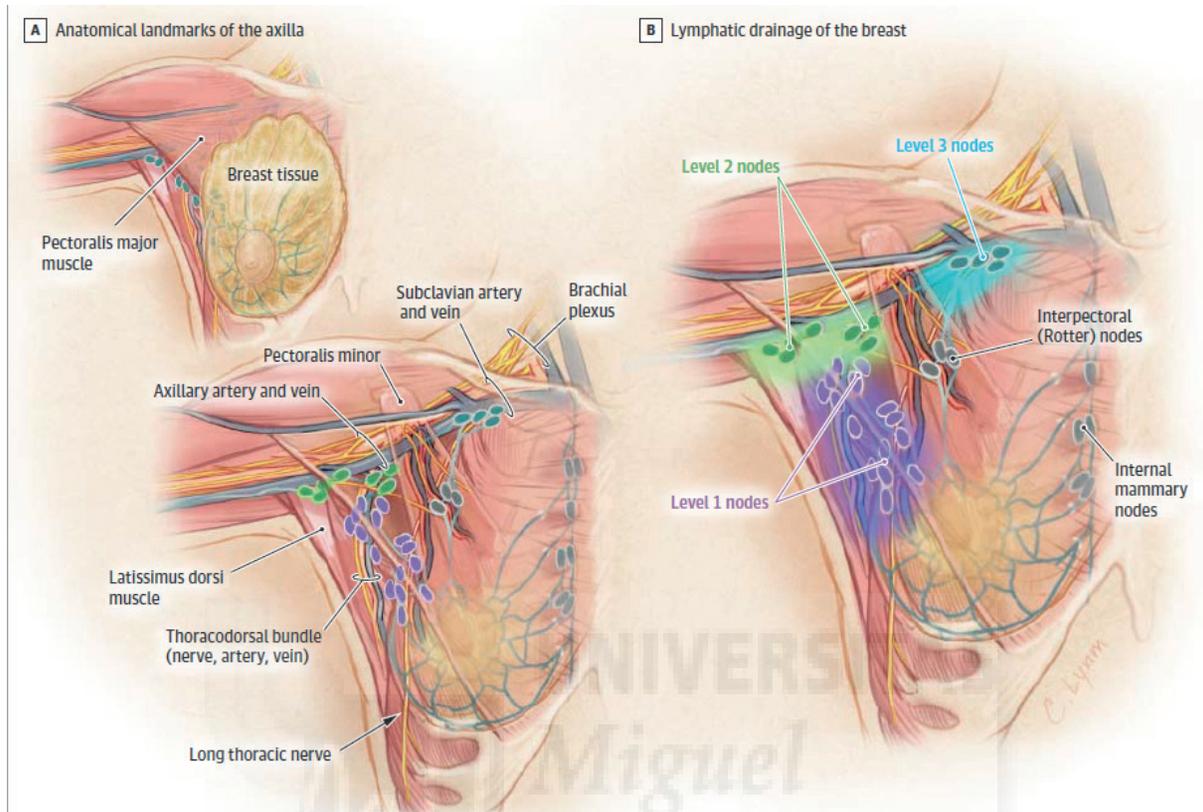


Fig. 4 Niveles axilares. Los puntos de referencia anatómicos en la disección axilar son el haz toracodorsal, nervio torácico largo, y la vena entre los que se encuentran los niveles I y II<sup>15</sup>

Cabe destacar que los ganglios supraclaviculares, situados en la unión de la vena subclavia con la vena yugular interna, no se consideran exclusivamente ganglios axilares, porque reciben linfa de otras regiones anatómicas diferentes. De hecho, la afectación de este grupo linfático se consideraba ya metástasis a distancia (actualmente N<sub>3</sub>)<sup>16</sup>.

Los estudios halstedianos hicieron pensar que la afectación ganglionar podría llevarse a cabo de forma escalonada y progresiva desde los grupos periféricos, más cercanos a la mama, a los centrales y subclaviculares en el vértice axilar. En estudios más actuales se ha demostrado que solo un 2% son metástasis en salto que rompen esta secuencia<sup>17</sup>. Sin embargo, en condiciones patológicas y como consecuencia de obstrucción del flujo por procesos inflamatorios o neoplásicos, la linfa puede circunvalar estos ganglios obstruidos, realizando una inversión del flujo, caminar por canales anastomóticos u ocasionar un drenaje multidireccional. Igualmente, los linfáticos que siguen a las venas en su recorrido pueden vaciarse directamente en ellas, sin pasar por los ganglios.

Las vías alternativas de drenaje, que han sido descritas, cuando existe una obstrucción al flujo, son profusas: subesternales, drenaje cruzado a la cadena de la mamaria interna contralateral<sup>18</sup>, drenaje cruzado preesternal, lateral intercostal y drenaje mediastínico<sup>19</sup> y diseminación a través de la vaina del músculo recto abdominal al plexo subdiafragmático y subperitoneal (la vía de Gerota). Esta última ruta facilita la disemi-

nación directa del tumor al hígado y a los ganglios linfáticos retroperitoneales. El flujo cruzado subesternal es demostrable mediante imágenes de isótopos de los ganglios linfáticos y puede tener importancia en el cáncer mamario precoz<sup>20</sup>.

### 3.3. GANGLIOS MAMARIOS INTERNOS.

Los ganglios linfáticos mamarios internos están en los espacios intercostales de la región paraesternal. Los ganglios se encuentran cercanos a los vasos mamarios internos, en la grasa extrapleurales, y se distribuyen en los espacios intercostales (Fig.4). Desde el segundo espacio intercostal hacia abajo, los ganglios mamarios internos se separan de la pleura por una delgada capa de fascia, en el mismo plano que el músculo transverso del tórax. Los ganglios están mediales a los vasos mamarios internos en el primero y segundo espacios intercostales en el 88% y 76% de los casos respectivamente, mientras que se encuentran lateralmente a los vasos en el tercer espacio intercostal en el 79% de los casos. El número de ganglios linfáticos descritos, en la cadena linfática mamaria interna, varía. La prevalencia de ganglios en cada espacio intercostal es como sigue: primer espacio, 97%; segundo espacio, 98%; tercer espacio, 82%; cuarto espacio, 9%; quinto espacio, 12% y sexto espacio, 62%<sup>21</sup>. La anatomía patológica de esta ruta de drenaje linfático en la diseminación de la enfermedad mamaria ha sido descrita por varios autores<sup>22</sup>.

### 3.4 FACTORES ANATÓMICOS Y FISIOPATOLÓGICOS DEL SISTEMA LINFÁTICO<sup>2,23,24</sup>

El sistema linfático desempeña tres funciones principales: la de drenaje del líquido intersticial; la de transporte de lípidos, proteínas y macromoléculas y la de facilitación de la respuesta inmunitaria.

El sistema linfático está compuesto por una intrincada red de vasos y ganglios que funcionan como un sistema de drenaje y transporte. Estos vasos se encuentran en prácticamente todo el organismo (con la excepción de los tejidos avasculares, el sistema nervioso central, la médula ósea roja o ciertas partes del bazo). Los elementos iniciales del sistema linfático comprenden los pequeños capilares linfáticos, localizados superficialmente bajo la capa dérmica de la piel. Estos vasos linfáticos iniciales carecen de válvula y constituyen una compleja red de estructuras similares a los capilares. Éstos se dirigen hacia vasos linfáticos secundarios o colectores, que son canales subdérmicos más grandes con válvulas que discurren aproximadamente en paralelo a las venas superficiales. Los vasos linfáticos secundarios drenan en una tercera capa, más profunda, en la grasa subcutánea, justo por encima de la fascia. Los vasos linfáticos más profundos tienen válvulas y una capa muscular en la pared, para el transporte unidireccional activo. Intramuscularmente, existe un sistema linfático menos elaborado, que discurre paralelamente a las arterias profundas y drena en el compartimento muscular. Se cree que los sistemas superficial y muscular funcionan independientemente y que si se produce un linfedema este no dilata el compartimento muscular.

Los vasos linfáticos difieren de los sanguíneos en que la membrana basal es prácticamente inexistente. Esto permite la difusión intercelular de las proteínas plasmáticas y lípidos, demasiado grandes para ser absorbidos a través de las paredes de los capilares venosos. La acumulación de moléculas grandes en el intersticio, como sucede en la obstrucción del transporte linfático a consecuencia de la disección axilar, provoca una elevada presión osmótica del tejido y una excesiva acumulación de líquido en el espacio

intersticial<sup>25</sup>. Se ha estimado que casi la mitad de toda la proteína plasmática circulante es devuelta diariamente al sistema venoso. Normalmente, la presión linfática es negativa o igual a cero, pero se convierte en positiva con el linfedema.

Los capilares linfáticos, integrados por células endoteliales superpuestas, están pegados al tejido circundante mediante una red de filamentos de sostén. El mecanismo para la reabsorción del líquido linfático depende de la presión del tejido y de la distensión resultante ejercida por dichos filamentos de sostén<sup>26</sup>. Cuando estas uniones se abren, el líquido intersticial penetra en el sistema linfático y es transportado a través de vasos progresivamente mayores hasta el ganglio linfático para su filtración. El componente funcional más pequeño del sistema linfático, posee propiedades contráctiles intrínsecas que le aporta el músculo liso de las paredes de los vasos, e impulsa la linfa. En el flujo linfático también contribuyen las pulsaciones arteriales, la contracción muscular y el estiramiento de la piel. Al flujo linfático unidireccional contribuyen la existencia de válvulas espaciadas. Por tanto, hay dos factores que determinan el flujo linfático que son la presión del líquido intersticial y la actividad de la bomba linfática.

Los ganglios linfáticos son órganos encapsulados que se encuentran en el trayecto de los vasos linfáticos, repartidos por todo el organismo. Cuando están en reposo, miden apenas unos pocos milímetros, pero pueden experimentar un gran crecimiento ante las demandas funcionales. En el cuerpo humano existen entre 500 y 1.000 ganglios linfáticos. Todo vaso linfático debe pasar por un ganglio antes de desembocar en el torrente sanguíneo. Los vasos aferentes entran por la parte convexa del ganglio, y salen por el hilio las venas y los vasos eferentes. Por este mismo hilio entran las arterias y los nervios que se irán distribuyendo en el interior del ganglio a través de trabeculas.

Los ganglios linfáticos son pequeños órganos dispuestos en grupos o cadenas que se localizan en lugares donde confluyen los vasos linfáticos que drenan una región anatómica. Y tienen principalmente dos funciones, la de actuar como filtros inespecíficos para pequeñas partículas de materia, evitando que esta llegue a la circulación general. Y a su vez ofrecen un mecanismo por el que los linfocitos pueden interactuar con nuevos antígenos y con las células presentadoras de antígenos en una interfase que se encuentra entre la linfa y la sangre.

#### 4. LINFEDEMA 27-29

Al margen de la recaída de la enfermedad, el linfedema es la secuela más temida en el tratamiento del cáncer de mama. La deformidad estética no puede ocultarse con la ropa habitual, las molestias físicas y la discapacidad de la extremidad superior, disminuyen notablemente la calidad de vida de las pacientes. A su vez es un problema trivializado por los médicos, más preocupados en la posible recaída de la enfermedad que en la presencia de un brazo deformado. Pero este brazo que la paciente no puede esconder, supone para ella un recordatorio constante de la enfermedad y un objeto de curiosidad para los demás.

Además al linfedema hay que asociar otras morbilidades que se producen durante la disección axilar (Tabla 1).

MORBILIDAD 6-24 meses postcirugía	LA	BSGC
Dolor axilar postoperatorio	39-91%	8-16%
Parestesia del brazo operado	68-85%	1-2%
Movilidad del brazo operado	73-79%	100-100%
Diferencia de circunferencia >1cm brazo operado/brazo sano	25-37%	0-1%

**TABLA 1.** Morbilidad tras linfadenectomía axilar (LA) versus la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)<sup>30</sup>

El linfedema obedece a una sobrecarga funcional del sistema linfático, en la que el volumen linfático excede las posibilidades de transporte. La concentración de macromoléculas intersticiales da lugar a un aumento de la presión oncótica en los tejidos, generando más edema. La acumulación de los residuos, específicamente proteínicos, desencadena la recogida de neutrófilos, macrófagos y fibroblastos en la zona edematosa. Se desarrolla así una inflamación crónica de bajo grado, provocando la deposición de fibras de colágeno desorganizadas y fibrosis. La consiguiente obstrucción y constricción de los vasos colectores de linfa disminuye la capacidad de transporte, agravando aún más el estasis linfático. La proteína estancada es un excelente caldo de cultivo para las bacterias. Con la dilatación de los vasos linfáticos, las válvulas quedan obsoletas, provocando mayor estasis. La piel suprayacente se vuelve metaplástica con queratinización dérmica, desarrollándose papilomas. Los compartimentos musculares por debajo de la fascia no se ven afectados<sup>31</sup>.

En la insuficiencia linfática mecánica existe una carga funcional normal, pero el sistema linfático no puede evacuar las proteínas que salen de los capilares. Pueden darse formas combinadas en las que exista un sistema linfático enfermo y una carga aumentada.

Cuando se produce una linfostasis, el organismo pone en marcha mecanismos de compensación. Al existir un problema mecánico, la linfa se evacua por vías colaterales, se abren anastomosis linfovenosas intentando derivar la linfa, se forman anastomosis

linfolinfáticas, se realiza evacuación a través de los canales prelinfáticos, que comunican los capilares sanguíneos y los linfáticos, y aumenta el número de monocitos en el intersticio, que se transforman en macrófagos que absorben las proteínas y las diluyen<sup>29</sup>.

#### 4.1. INCIDENCIA

El diagnóstico de linfedema ha variado enormemente y depende en parte de los métodos empleados para definirlo, el alcance del seguimiento de la población de pacientes y el intervalo entre el tratamiento axilar y la medición.

En los tres primeros cuartos del siglo XX, cuando la mastectomía radical halstediana y la mastectomía radical modificada eran los únicos tratamientos existentes, la incidencia de linfedema, para los autores estadounidenses, oscilaba entre 6,7-62,5%<sup>32</sup>, en cambio otros autores británicos, constataron una oscilación entre el 41%-70%<sup>33</sup>.

En una recapitulación completa de la bibliografía, la incidencia general de linfedema, tras el tratamiento del cáncer de mama, se estimó en un 26%<sup>34</sup>. En un estudio de Petrek et al.<sup>27</sup>, basado en un grupo de supervivientes del cáncer de mama, durante 20 años, la incidencia del linfedema mensurable fue de un 31%.

#### 4.2.- ETIOPATOGENIA

El tiempo de aparición del linfedema es muy variable, pudiendo ser desde inmediato, hasta varios años después de la cirugía. Se trata de un linfedema secundario, sin previa patología del sistema linfático, en el que se crea un "stop" mecánico por exéresis de los ganglios axilares. En el 100% de las mujeres mastectomizadas con vaciamiento axilar, el retorno linfático queda afectado, ya que se disminuye la capacidad anatómica del transporte de la linfa, pero, esta disminución se acompaña de una compensación funcional, que se lleva a cabo a través de vías de suplencia, las cuales pueden mantener el miembro en una situación de linfostasis compensada, tanto más estable cuanto más eficaces sean las vías de sustitución. Esta compensación puede alterarse por pequeños traumatismos o afecciones inflamatorias, conduciendo a la presencia de linfedema, el cual, una vez iniciado, sigue habitualmente una evolución progresiva.

Casi todos los estudios antiguos<sup>35-38</sup> han constatado que la incidencia y grado del linfedema guardan relación con el alcance de la disección quirúrgica. Este hallazgo es coherente con la señalada reducción de linfedemas debida a la aplicación de la BSGC<sup>39-41</sup>. En otros estudios no se pudo establecer la relación entre el alcance la disección axilar y el linfedema<sup>42</sup>, haciendo hincapié en otras variables.

La aplicación de la radioterapia axilar al área diseccionada, ha sido considerado un importante factor de predicción del linfedema<sup>35-38</sup>. La radioterapia axilar puede evitarse habitualmente, incluso en los casos de múltiples ganglios linfáticos positivos, tras una disección axilar completa. Hay trabajos como el de Powel et al que señalan que la radiación axilar dobla el riesgo de linfedema, frente a la simple disección axilar<sup>43</sup>. No obstante, incluso aplicando solamente radioterapia en el campo mamario, algunas dosis pueden alcanzar el nivel de disección I, e incluso el nivel II, dependiendo de la técnica de radioterapia y de la anatomía de la paciente.

Aunque la BSGC disminuye la incidencia de linfedema, la adición de radioterapia axilar completa aumenta el riesgo de linfedema. En los artículos en que se valora la radioterapia axilar, sin cirugía la incidencia de linfedema oscila entre 5%-12%<sup>33,36,43,44</sup>. A su vez también se demostró que el linfedema tras la radioterapia axilar únicamente, se desarrollaba más tarde que el aparecido tras la combinación de cirugía y radioterapia axilares<sup>36</sup> (Tabla 2).

Más allá del alcance de la disección quirúrgica y de la radiación de la axila, existe una amplia gama de posibles factores etiológicos, aunque existe escaso consenso sobre las diversas variables involucradas. Entre estas variables se encuentran: La edad avanzada<sup>45</sup>, la cirugía sobre el lado del brazo dominante<sup>36</sup> y el peso<sup>42</sup> (tanto en el momento del diagnóstico, como sobre la ganancia ponderal durante el tratamiento). En resumen, los factores etiológicos determinantes del linfedema no han sido bien estudiados. Entre las razones para esta escasa evaluación están:

- » El prolongado tiempo de desarrollo del linfedema.
- » La falta de contacto con el cirujano o el radioterapeuta
- » El linfedema, junto con otras cuestiones relacionadas con la calidad de vida, se ha considerado menos importante a la hora de planificar una investigación.

TRATAMIENTO	RIESGO DE LINFEDEMA
GC	0-7%
RT AXILAR	3-8%
BSGC + RT	1-9%
LA	6-30% ( hasta 50%)
LA + RT	38%

**TABLA 2.** Incidencia de linfedema según tratamiento sobre la axila<sup>31</sup>.

#### 4.3.- DIAGNÓSTICO

Aunque el diagnóstico del linfedema postcirugía no ofrece dificultad con los antecedentes de cirugía homolateral, la ausencia de métodos unificados de medición clínica limita el diagnóstico.

El examen físico realizado por un médico experto continua siendo el método más frecuente en el diagnóstico. Aunque para su evaluación lo más común, clínicamente, es emplear una evaluación antropométrica con medición circunferencial en puntos seleccionados (p. Ej. Uno cada 2 cm a 10 cm, o de 1 a 5 puntos anatómicos), y compararla después con las mismas mediciones en el brazo sano<sup>27</sup>.

Existen otros métodos más sofisticados como la utilización del Volometer. Este instrumento nos permite, a través de un mecanismo óptico, conocer exactamente la localización y el volumen del linfedema.

Otros métodos como la ecografía, la resonancia magnética, la tomografía computarizada, la impedancia eléctrica y la linfogammagrafía, se han utilizado para la valoración en el diagnóstico y seguimiento de las pacientes, pero sin conseguir una estandarización en los resultados<sup>27</sup>.

#### 4.4 - TRATAMIENTO

##### 4.4.1.- Prevención

Tras la cirugía de linfadenectomía axilar es necesaria la realización de movimientos, mediante ejercicios sencillos, iniciados precozmente tras la cirugía, que tratan de evitar, también, la fibrosis articular del hombro. La profilaxis incluye:

- » *Medidas generales:* tratamiento de afecciones generales diabetes, obesidad, hipotiroidismo, y en general, control de cualquier patología concomitante.
- » *Medidas locales:* máximo cuidado con situaciones capaces de provocar inflamación y/o infección del miembro.

##### 4.4.2. Tratamiento médico<sup>31</sup>

Los objetivos del tratamiento son múltiples y se extienden más allá del restablecimiento de la apariencia “casi normal “ del brazo. Por lo que los fines terapéuticos pueden dividirse en :

- » Cambio anatómico.
- » Adquisición de técnicas manuales para tratar el linfedema.
- » Restauración funcional.
- » Formación de la paciente.
- » Utilización de material.
- » Restablecimiento psicológico.
- » Alivio del dolor

La fisioterapia constituye el principal pilar para la reducción del edema, mediante ejercicios, masaje o drenaje linfático, contención elástica, ultrasonidos y presoterapia. Tan importante es conseguir la disminución del edema, como evitar su progresión, para lo cual se utilizan manguitos de contención elástica. La paciente, en su domicilio, debe seguir una pauta de ejercicios físicos y automasaje adiestrado por el rehabilitador, y con apoyo de medicación.

Para conseguir estos efectos disponemos de una serie de medicamentos tales como: diuréticos, venotónicos, flavonoides, cumarinas, benzopironas, enzimas proteolíticas, corticoides y antiinflamatorios.

El tratamiento medicamentoso es de mantenimiento, y puede servir de soporte al tratamiento fisioterapéutico o quirúrgico.

Este tratamiento medico-conservador, debidamente utilizado, puede conducir a una buena respuesta hasta en un 80% de los casos.

#### 4.4.3.- Tratamiento quirùrgico<sup>46</sup>

Las técnicas de microcirugía han supuesto un avance en el tratamiento de los linfedemas postmastectomía, aunque sus indicaciones son mínimas. Se trata de derivar el flujo linfático al sistema venoso, por debajo del stop provocado por la cirugía. Las técnicas más utilizadas son: anastomosis y derivaciones linfovenosas, siendo más fisiológicas las derivaciones.

El linfedema en tanto que se trata de un estado medico crónico e incurable que no repercute en la esperanza de vida, supone una asombrosa lacra médica y social, psicológica y funcional. Y supone un coste elevado, acumulado en tiempo, economía, y energía de la paciente. Incluso cuando se trata correctamente, el linfedema puede dar lugar a una comorbilidad médica considerable.

Las pacientes con una hipertrofia grave de la extremidad superior, corren el riesgo de disfunción biomecánica del hombro, dolor miofascial cervical, y patología del manguito de los rotadores, debido al peso del miembro. Así como sufrir una merma en la capacidad para realizar actividades cotidianas, sobre todo cuando es el brazo dominante el que resulta afectado. El linfedema además hace que las pacientes corran el riesgo de desarrollar heridas incurables, infecciones celulíticas recurrentes, e incluso, aunque rara vez, linfangiosarcomas<sup>31</sup>.

Las consecuencias económicas no han sido rigurosamente evaluadas, pero puede presumirse que son considerables. En un estudio de Cleville et al<sup>47</sup> se describe un 11% de prevalencia de la discapacidad y dependencia de compensación laboral. Además los costes del tratamiento aumentan a lo largo de toda la vida, puesto que muchas pacientes requieren múltiples ciclos de tratamiento fisioterapéutico y material, y en ocasiones hospitalizaciones urgentes para la administración de antibióticos intravenosos<sup>47</sup>.

## 5. CÁNCER DE MAMA

### 5.1 DEFINICIÓN

El Ministerio de Sanidad y Consumo define el cáncer como un conjunto de enfermedades caracterizadas por la existencia de una proliferación anormal de células, de modo que lo que confiere la característica de malignidad a esta patología es que la proliferación celular posea capacidad para invadir órganos y tejidos y diseminarse a distancia<sup>48</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el cáncer de mama como “un grupo heterogéneo de enfermedades, en el que la enfermedad localizada se origina y disemina en etapas sucesivas, empezando con la enfermedad benigna, luego atípica, progresando a carcinoma “in situ”, seguido por el carcinoma invasivo y finalmente metastatizando a los ganglios linfáticos regionales, seguido por las metástasis a distancia”<sup>50</sup>.

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) define el cáncer de mama como: “El cáncer de mama consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular. Son células que han aumentado enormemente su capacidad reproductiva. Las células del cáncer de mama pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos y llegar a otras partes del cuerpo. Allí pueden adherirse a los tejidos y crecer formando metástasis”<sup>51</sup>. En la misma línea el National Cancer Institute del National Institutes of Health define el cáncer de mama como “el tipo de cáncer que se origina en los tejidos de la mama, habitualmente de los conductos y de los lóbulos”<sup>52</sup>.

### 5.2. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es un problema de salud importante, ya que es el segundo cáncer más común en el mundo y, con diferencia, el tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres, con una estimación de 1,67 millones de nuevos casos de cáncer diagnosticados en 2012 (25% de todos los cánceres)<sup>53</sup>. Con una tasa de incidencia de 96 por 100.000 en Europa Occidental<sup>53</sup> (Fig. 5) y con una tendencia a incrementarse la incidencia (Fig. 6).

El cáncer de mama se ubica como la quinta causa de muerte por cáncer en general y es la segunda causa de muerte, por cáncer, en las regiones más desarrolladas (198.000 muertes, 15,4%), después del cáncer de pulmón<sup>53</sup> (Fig.7), pero se aprecia que el riesgo de mortalidad, a causa del cáncer de mama, está disminuyendo en los últimos años. (Fig.8)

El cáncer de mama en España sigue siendo el cáncer más frecuente en la mujer<sup>53</sup>. Con una estimación a 5 años de: incidencia 29%, mortalidad 15,5% y prevalencia 40,8%<sup>53,56</sup>.

La incidencia de cáncer de mama está aumentando en toda Europa<sup>53</sup>, aunque el porcentaje de mortalidad va decreciendo anualmente un 1,8% desde 1997<sup>57</sup>. Esta disminución se atribuye al uso del programa de cribado poblacional, con la mamografía y a la mejora en los tratamientos, tanto de cirugía, quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia. Estas variables son a las que se atribuyen la mejora en la supervivencia en Europa<sup>58</sup>, aunque la contribución de cada factor es desconocida<sup>59</sup>. Esta tendencia a la disminución de la mortalidad se describe por algunos grupos que afecta por igual a todas las edades, pero otros autores separan la predicción por edades<sup>60-62</sup>.

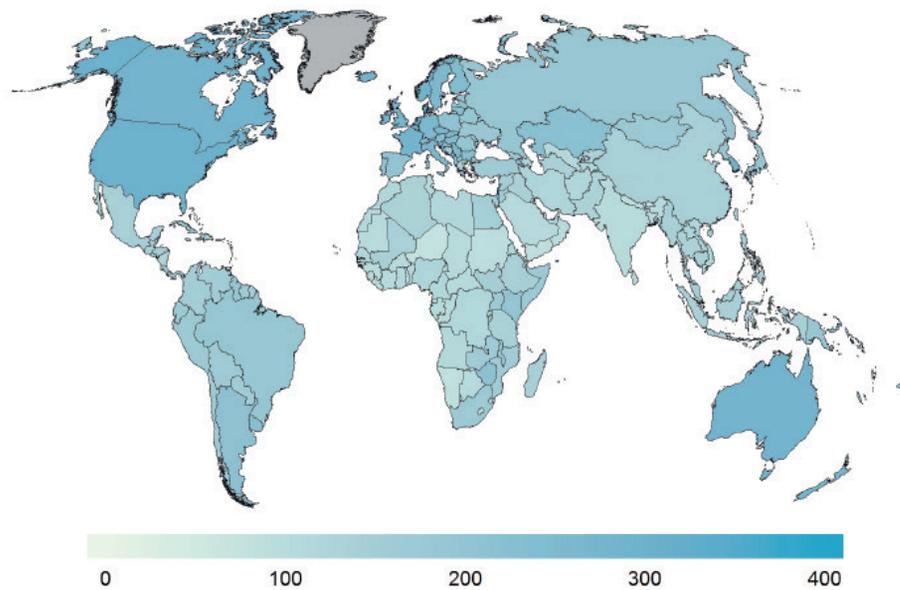


Fig. 5 Incidencia estimada de cáncer de mama mundial en 2012 54

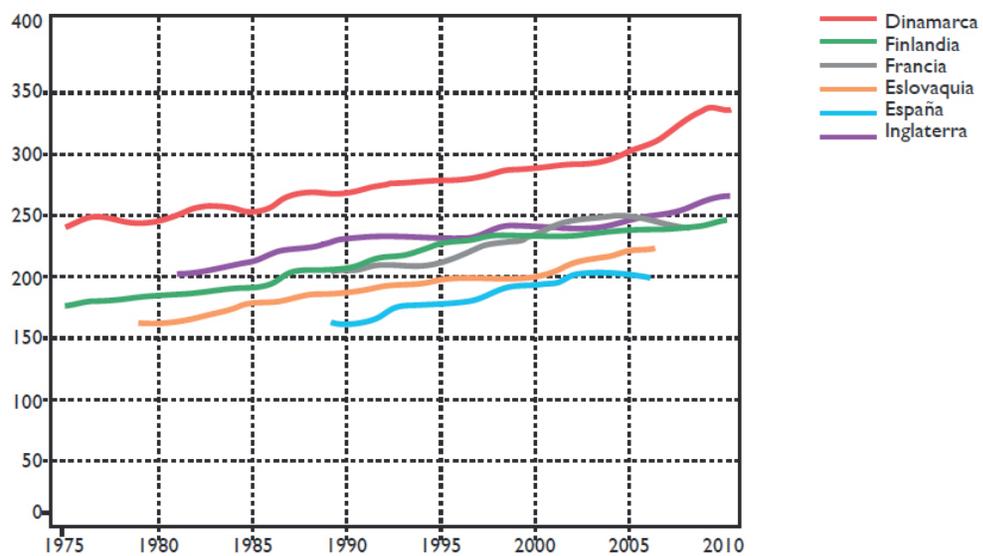


Fig.6. Tendencias en la incidencia de cáncer de mama de la mujer en los países seleccionados: estandarizadas por edad tasa por 100.00 55

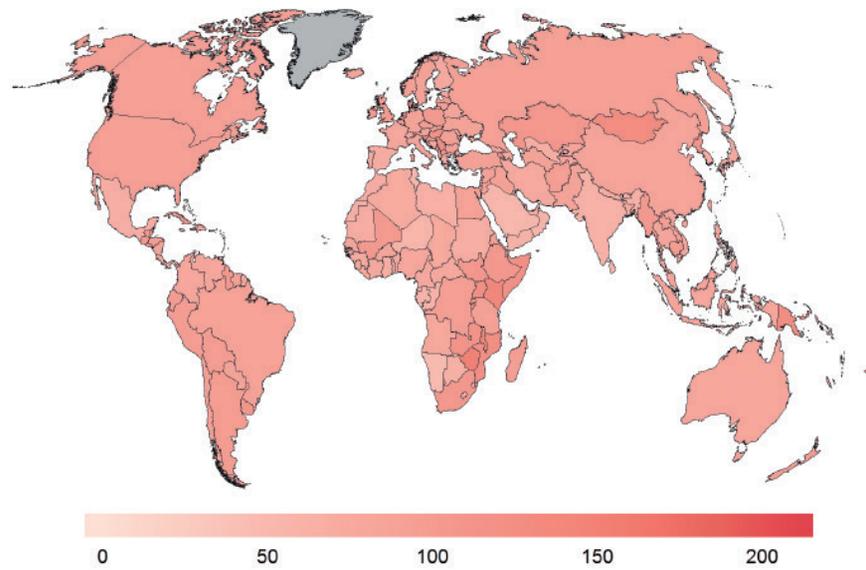


Fig. 7 La mortalidad mundial del cáncer de mama estimado para el 2012 54

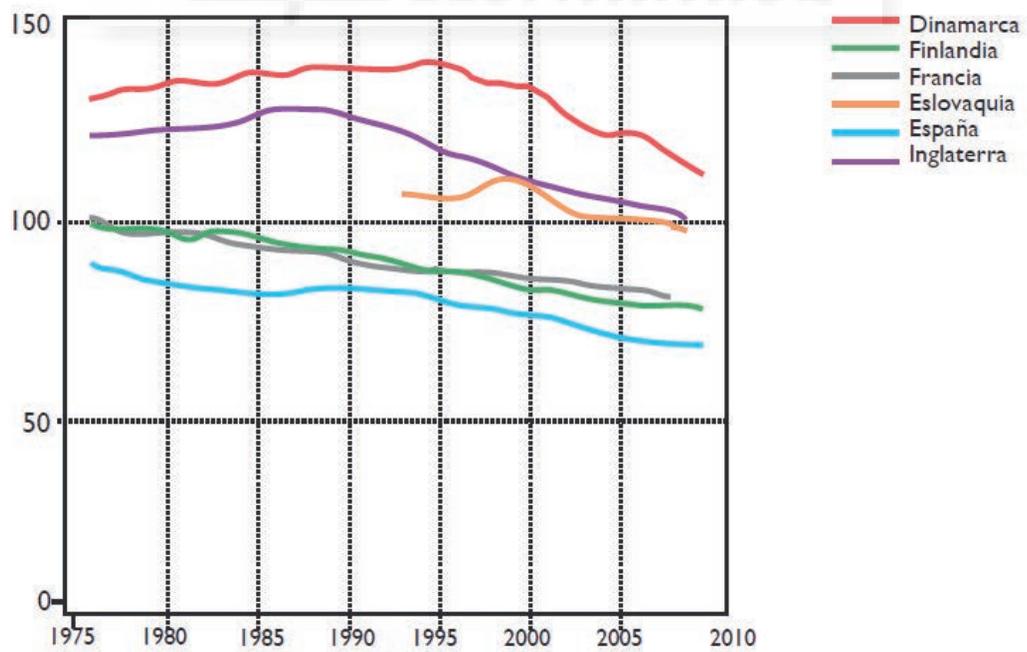


Fig. 8 Tendencias de la mortalidad por cáncer de mama de la mujer en los países seleccionados: tasa estandarizada por edad por 100.000 55

La mortalidad por cáncer de mama en España comienza a descender en el año 1992, a un ritmo del 2% anual<sup>48</sup>. Este patrón de disminución afecta a todas las comunidades autónomas, aunque el inicio del descenso se produce en diferente momento. El descenso de la mortalidad más acusado es en Navarra, siendo de un 8% anual a partir de 1995, seguido de la Rioja y Castilla-León. Navarra fue la primera comunidad autónoma que implantó un programa de diagnóstico precoz, en 1990<sup>49</sup>.

En el trabajo de Álvaro<sup>63</sup> muestra que la mortalidad por cáncer de mama en España seguirá disminuyendo hasta 2023, estos resultados completan los hallazgos de disminución de mortalidad que se iniciaron en 1992<sup>64</sup>, aunque encuentra que en las pacientes jóvenes y de mediana edad se aprecia mejor esta disminución de la mortalidad, siendo menor en las pacientes ancianas<sup>63,65</sup>.

### 5.3. HISTORIA DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

Los resultados en el tratamiento del cáncer se han visto influidos por las características propias de este tumor, que le han supuesto dos factores negativos muy importantes: por un lado el desconocimiento de su etiología y su comportamiento biológico, y por otro, un pudor mal entendido de las mujeres, que han ocultado la enfermedad durante largo tiempo, presentándose el tumor en estado avanzado al ser detectado<sup>66</sup>. A su vez las mamas, han sido durante mucho tiempo símbolo de erotismo y fertilidad por lo que las mujeres que perdían sus senos eran consideradas inferiores.

La primera descripción del cáncer mamario, que tenemos constancia, tiene lugar en el Papiro Quirúrgico de Edwin Smith, escrito en Egipto, que data de unos 3000-2500 años antes de Cristo<sup>66,67</sup>. En él, se mencionan casos de tumores y úlceras mamarias. Se consideraba que estos tumores no tenían cura, ni siquiera mediante cauterización, que se utilizaba para quistes y abscesos mamarios<sup>68</sup>, a su vez se hace hincapié de la dureza tumoral y su crecimiento infiltrativo.

En el Papiro de Ebers<sup>66,67</sup>, realizado con posterioridad (1500 a.C.), se describe por primera vez el cáncer con metástasis axilar. En esta época se realiza la extirpación del tumor con un objeto cortante o la simple cauterización.

Hipócrates (460-377 a.C.)<sup>66</sup>, en sus escritos proporciona el término carcinoma a la enfermedad tumoral, causada como consecuencia del desorden entre la bilis negra, la bilis amarilla, y la flema (teoría humoral). Describe también la enfermedad mamaria tumoral diseminada y la diferencia de las lesiones benignas, aplicando el termino de lesiones malignas a todo crecimiento que se diseminaba y provocaba la muerte. Asimismo, achaca el origen del cáncer mamario, al cese de la menstruación, y propugna no tratar los cánceres de mama no ulcerados, porque se acelera la muerte de las enfermas, y solo recomienda extirpar los tumores ulcerados.

Celso (25 a.C.-45 d.C.)<sup>66,69</sup>, nos ofrece la primera descripción clínica del cáncer de mama. Establece que sólo los tumores que ocupan menos de la mitad de la glándula mamaria, deben ser extirpados. En sus escritos, recopila los aspectos más importantes desde el punto de vista quirúrgico de la enfermedad tumoral mamaria.

Leónidas, médico griego del siglo I, es considerado el autor del primer procedimiento

quirúrgico reglado para tratar el cáncer mamario. Su método consiste en practicar una incisión en tejido sano, que cauteriza a continuación. Las incisiones y la fulguración con fines hemostáticos se suceden hasta que se extirpa el tumor con la totalidad de la mama<sup>66</sup>.

Galeno (121-201), en el siglo II, consolida la importancia de la bilis negra de Hipócrates y adopta su teoría del humoralismo. Establece que el cáncer de mama es causado por una acumulación del “humor espeso y lento”, y aconseja tratamientos locales con belladona u óxido de zinc en los casos ulcerados y vitriolo azul en los que no lo están. Sin embargo, si el tumor es voluminoso, lo único indicado es la cirugía; que se lleva a cabo de forma amplia, con márgenes. No obstante, antes de cauterizar, deja sangrar las heridas para expulsar la parte espesa de la sangre, que según la época, es la causante del cáncer. La mayor parte de los postulados de Galeno, permanecieron en vigor hasta el siglo XVI, ya que la medicina antigua no generó ninguna contribución original posterior<sup>66,68</sup>.

Durante la Edad Media, se produjeron pocos avances científicos. En esta época no se generaron nuevas ideas sobre la génesis del cáncer de mama, ni sobre su tratamiento. Básicamente se mantenían los principios galénicos y la técnica quirúrgica de Leónidas<sup>70</sup>.

Con el Renacimiento, el cauterio pierde progresivamente protagonismo, a favor del instrumento cortante. En el siglo XVI, Andrés Vesalio (1514-1564) realiza la extirpación del seno afecto y controla la hemorragia mediante ligaduras. Gracias a sus trabajos anatómicos sobre la glándula mamaria, la cirugía del cáncer de mama se revitaliza<sup>67</sup>. Ambrosio Pare (1510-1590) ofrece una detallada descripción clínica del cáncer de mama y utiliza también la ligadura vascular en cirugía. En la misma época, Fabricio de Aquapendente (1590-1619), es el primer cirujano que recomienda extirpar las adenopatías axilares en un tiempo, junto con la resección del tumor primario<sup>66</sup>. En esta época, se piensa que la mastectomía parcial en casos de cáncer de mama, no solo es inútil, sino que acelera la invasión tumoral en el tejido circundante. Pese a la falta de anestesia, pronto se descubren métodos agresivos para eliminar por completo el tumor maligno. Bart-Helemy Carbol, es el primer cirujano que extirpa el músculo pectoral mayor junto con la mama enferma<sup>67</sup>.

A principios del siglo XVII, Marco Aurelio Severino (1580-1634) practica una mastectomía radical, con extirpación de los ganglios linfáticos axilares. En esta época, se intuye que los ganglios axilares son los primeros órganos en afectarse por la diseminación de la enfermedad. Este autor, distingue por primera vez, la evolución benigna o maligna de los tumores<sup>67</sup>.

A comienzos del siglo XVIII comienza la Era de la Ilustración; época en que los cirujanos se hacen más científicos. En 1680 Silvio establece la teoría linfógena<sup>66</sup> de la posible diseminación tumoral. Aparece la teoría de un posible “elemento hereditario” que puede ser el causante del cáncer. A su vez, también se sospecha que el cáncer de mama es más frecuente en las mujeres nulíparas. En esta misma época, se desarrolla la idea de que el tumor mamario se puede diseminar por los vasos sanguíneos y linfáticos hacia los ganglios axilares, los pulmones, el cerebro, y los huesos. Esta afectación a distancia del tumor primario, la denomina por primera vez metástasis Françoise Le Dran (1685-1770) en 1757<sup>66</sup>.

Jean-Louis Petit (1674-1760), fue el que más influyó en la evolución técnica de las intervenciones mamarias. En su “Tratado de las enfermedades y las operaciones quirúrgicas” establece el criterio de que el origen del cáncer de mama está en los ganglios axilares, por lo que la mama, el músculo pectoral mayor, y los ganglios axilares, deben ser extirpados en todos los casos<sup>67</sup>.

Estas premisas, serán en realidad, el precedente y la base de la mastectomía radical clásica, diseñada por el cirujano americano William Halsted (1852-1922), cuya técnica quirúrgica ha llegado hasta nuestros días. William Halsted, introdujo la mastectomía radical en Estados Unidos en 1894, aunque casi todos sus casos fueron de tumores ya avanzados que exigían una resección amplia.

Rudolf Virchow (1821-1902), en 1860, aplica los conceptos celulares al estudio de la histología tumoral y su patogenia, y concluye que el crecimiento de los tejidos se realiza por división de células preexistentes, y que el origen de todos los tumores malignos se debe a cambios heterólogos del tejido conectivo. Müller (1890-1967) realiza el primer estudio histopatológico de los tumores, descubre que las células malignas pueden circular por el torrente sanguíneo para fijarse en otros órganos y allí crecer de forma independiente. Todas estas teorías contribuyen a la creencia de que el cáncer es una enfermedad local; y a partir del tumor primario, se extiende a los ganglios regionales axilares, y órganos distantes<sup>66</sup>.

En 1879 Theodor Billroth (1829-1894) clasifica los cánceres mamarios en cuatro tipos: medular, simple, escirro, y coloide, y relaciona el tipo histológico con la evolución clínica. Inicia sus estudios de patología quirúrgica con el concepto de que el cáncer de mama puede ser diagnosticado desde el punto de vista patológico con seguridad, y propone la mastectomía simple, con la extirpación de los ganglios linfáticos, sólo cuando están aumentados de tamaño<sup>67</sup>.

Hasta finales del siglo XIX los resultados en el tratamiento del cáncer de mama son muy negativos, con un alto índice de complicaciones y de mortalidad.

Durante muchas décadas, se pensó que el cáncer de mama tenía un comportamiento loco-regional: la enfermedad progresaba desde el tumor inicial con invasión progresiva hacia los ganglios linfáticos axilares; y a partir de ahí, se podía diseminar al resto del organismo. Esta fue la teoría “mecanicista” de Halsted, aceptada durante muchos años, y que motivó, por tanto, la agresividad quirúrgica en el tratamiento del cáncer de mama, de forma independiente a su estadio clínico.

La mastectomía radical de Halsted<sup>71</sup> conllevaba la extirpación inicialmente del músculo pectoral mayor, pero poco después pasaba a extirpar ambos pectorales, vaciando la axila, incluso la fosa supraclavicular y subclavicular. Sus resultados fueron muy superiores a todos los obtenidos hasta el momento, con una importante disminución de la mortalidad, por lo que la mastectomía radical se convirtió en la operación habitual para el tratamiento del cáncer de mama. La mastectomía radical era un modelo de cirugía oncológica, que se mantuvo hasta bien entrado el siglo XX<sup>66,72</sup>, siendo el tratamiento de elección durante más de 50 años.

El avance que supuso la mastectomía radical, permaneció sin progreso apreciable durante la primera mitad del siglo XX.

Siguiendo los trabajos de Handley<sup>73</sup>, que aconsejan el tratamiento de los ganglios linfáticos de la mamaria interna, se describen las mastectomías ampliadas a la cadena de la mamaria interna propuestas por Margottini en 1949, y Urban en 1952. Las técnicas de resección suprarradicales diseñadas por Wangesteen en 1949 y Veronesi en 1967, que añaden la extirpación de los ganglios supraclaviculares y mediastínicos, y, todavía más mutilante, la amputación interescapulomanotorácica de Prudente, son ejemplos de la mayor radicalidad de la cirugía mamaria de la primera mitad del siglo XX<sup>66</sup>, en un intento de aumentar el número de curaciones.

En los años 1930 y 1960 se inician técnicas quirúrgicas más conservadoras, encabezadas por cirujanos como Patey (1930) y Madden (1965). Se respetan, en ocasiones, los dos músculos pectorales consiguiéndose que los resultados pronósticos de la enfermedad no empeoren respecto a técnicas más radicales. También acontece en esta época otro hecho importante: se comienza a seleccionar pacientes para la cirugía; se establece, por un lado contraindicaciones absolutas para la mastectomía y por otro, la realización de la triple biopsia, descrita por Haagensen en 1943: biopsia de la mama, biopsia del vértice de la axila, y biopsia del primer espacio intercostal de la cadena mamaria interna; si alguna de estas dos últimas eran positivas, el caso se consideraba no quirúrgico<sup>66</sup>.

A finales de la década de los 60, Fisher<sup>74</sup> demostró que los vasos linfáticos y los sanguíneos están estrechamente relacionados y que no son barreras efectivas para detener la propagación del tumor. También comprobaron que en los ganglios linfáticos existían células linfáticas capaces de destruir células tumorales por lo que, cuando en el estudio anatomopatológico no se encontraba afectación ganglionar podía deberse a este motivo y no a que estuvieran libres de enfermedad, por lo que ya podría haber diseminación a distancia pese a encontrar ganglios negativos. También pusieron de manifiesto la importancia de factores biológicos de los huéspedes en el desarrollo de las metástasis y de la existencia de células tumorales latentes que más adelante podrían producir metástasis letales. Fueron los que acuñaron la teoría del cáncer de mama como enfermedad sistémica, una teoría radicalmente enfrentada a la de Halsted.

Pero la auténtica revolución de la cirugía del cáncer de mama se produce en la década de los años 1960 y 1970. Nuevos estudios de biología molecular y la introducción de nuevas especialidades, como la oncología en la década de los años 50 y la radioterapia a principios de siglo, dan un nuevo giro en el manejo de esta enfermedad.

Los estudios prospectivos y aleatorizados de Hayward, Sarrazin, y Veronesi, en los años 70, demuestran que la mastectomía parcial (tratamiento conservador) con disección axilar seguida de radioterapia posterior sobre la mama remanente, consigue iguales resultados que la cirugía radical<sup>75</sup>. Estas observaciones, dan el respaldo científico a este tratamiento, que hoy en día es aceptado de forma global. No obstante, existen diferentes criterios a la hora de aplicarlo, así como a la hora de elegir la técnica de elección en la extirpación de los ganglios axilares (extirpación de los tres niveles de Berg, extirpación de los niveles I y II únicamente, o muestreo axilar)<sup>66,76</sup>.

En esta década también comienza el desarrollo de las terapias hormonales. Se observa que los estrógenos aceleran el crecimiento de aquellos tumores que son estrógeno-dependientes. Su primer hito aparece cuando Beatson en 1896<sup>77</sup> practica una ovariectomía como tratamiento de un cáncer de mama avanzado. Dodds<sup>78</sup> sugirió el valor terapéutico de los estrógenos y los andrógenos, sintetizando el estilbestrol como tratamiento hormonal. En los últimos años se han realizado diferentes estudios sobre el crecimiento tumoral, identificando receptores para la prolactina, los estrógenos o la progesterona, siendo dichos receptores marcadores de dependencia y respuesta hormonal, con un factor pronóstico asociado.

Se concluye en estos años que el cáncer de mama es, con toda probabilidad, una enfermedad sistémica de entrada, y como tal, debe ser tratada desde una esfera multidisciplinar. En 1956 se inició el grupo de estudio denominado "Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project" (NSABP), un consorcio de hospitales universitarios que se encargaría de rea-

lizar ensayos clínicos a gran escala sobre el cáncer de mama. Fue este grupo quien demostró en el ensayo clínico randomizado National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-06, iniciado por Bernard Fisher en 1976, que no había diferencias entre la supervivencia entre las pacientes tratadas con mastectomía y cirugía conservadora<sup>79</sup>.

De tal manera que el cáncer de mama, paso a tratarse, en las pacientes que eran candidatas, en la extirpación del tumor mamario junto a una porción de tejido glandular sano de “seguridad” y el resto de la mama deberá ser tratada con radioterapia, y el componente “sistémico” de la enfermedad, con poliquimioterapia<sup>66</sup>.

En cuanto a la disección axilar hemos de tener en cuenta que cualquier tumor de mama infiltrante, e independiente de su tamaño, se considerara como parte obligatoria de su tratamiento, la evaluación del estado de los ganglios linfáticos axilares<sup>66</sup>. Por tanto, el manejo quirúrgico de la axila apenas había tenido modificaciones durante el siglo XX, desde que Girolano Fabricio, en el siglo XVII, extirpara por primera vez ganglios axilares afectados por la enfermedad.

El drenaje linfático generalmente sigue una secuencia ordenada desde el nivel I hasta el nivel II y, mas raramente, hasta el nivel III. La incidencia de metástasis aisladas en el nivel II ó III sin afectación del nivel, I es rara, variando entre el 1,3% al 10% para el nivel II<sup>80,81</sup> y entre el 0,2% y el 0,4% para el nivel III<sup>17,82</sup>. Debido a la baja incidencia de este tipo de metástasis, el National Institute of Health ha recomendado la disección del nivel axilar I y II como forma de realizar la estadificación en pacientes sometidas tanto a mastectomía como a lumpectomía<sup>83</sup>. Convirtiéndose como evaluación estándar de la disección axilar, la identificación y la exploración anatomopatológica de al menos 10 ganglios del nivel I y II de la fosa axilar.

En la actualidad, el diagnóstico del cáncer de mama es cada vez más precoz<sup>84,85</sup> gracias a los programas de cribado. Esto ha conllevado a una disminución del tamaño tumoral, en el momento del diagnóstico, lo que ha permitido realizar un mayor número de intervenciones quirúrgicas conservadoras, y ha ido parejo a encontrar tumores con menor afectación axilar<sup>86,87</sup>. Lo que ha conducido a que en la pasada década se haya desarrollado una nueva forma de valorar la presencia de metástasis axilares: el mapeo linfático intraoperatorio y la disección del ganglio centinela (BSGC), una forma precisa y poco invasiva para estadificar el cáncer de mama<sup>88</sup>. Fueron Giuliano y Veronesi (1994-1997)<sup>89,90</sup> quienes preconizan la BSGC como alternativa a la LA, de tal forma que en la actualidad es la técnica estándar para la estadificación ganglionar, en pacientes con axila clínica y ecográfica negativa y se ha mostrado tan eficaz como la LA, en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a la vez que evita la morbilidad asociada, como se ha demostrado en estudios como el NSABP-32<sup>91,92</sup>.

#### 5.4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En cuanto a las técnicas de imagen, encontramos la primera referencia en un cirujano alemán llamado Albert Salomon que en 1913<sup>93</sup> realizó radiografías de 3.000 mamas amputadas, correlacionando las imágenes con las historias clínicas de las pacientes. Y en 1937 Gerhoson-Cohen de Filadelfia<sup>94</sup> estudió los diferentes patrones tumorales en la mamografía, demostrando su validez para el diagnóstico del cáncer de mama.

Los antecedentes familiares y los factores de riesgo pueden ayudarnos en la búsqueda del cáncer en la paciente, pero en la mayoría de las mujeres en las que se desarrolla esta enfer-

medad, no tienen factores de riesgo, por lo que es necesario la búsqueda de medios que nos permitan identificar pacientes con riesgo de desarrollar cáncer de mama, en ausencia de síntomas mamarios específicos.

A su vez existe una aceptación generalizada del valor de la detección sistemática regular del cáncer de mama, como la estrategia más importante de la sanidad pública para reducir la mortalidad debida a esta enfermedad.

Tanto la auto-exploración por la paciente, como la exploración clínica por un médico con experiencia de forma sistemática y regular no han demostrado de forma concluyente un aumento en las tasas de detección<sup>95</sup>. Actualmente la mamografía es la primera prueba de imagen a realizar y es el pilar fundamental en el programa de cribado del cáncer de mama, ya que su uso ha supuesto un aumento en la detección de lesiones mamarias no palpables<sup>96</sup>, que ha conducido a la reducción de un 30% de la mortalidad por cáncer de mama<sup>97</sup>.

En la actualidad, el control del cáncer de mama se encuentra influido, de manera notable, por la capacidad de diagnosticar la enfermedad en una etapa más favorable, debido a una mayor utilización de las mamografías y a una mayor concienciación en la población, para acudir al médico ante la aparición de nuevos primeros síntomas<sup>98,99</sup>. Sin embargo nuestro mayor conocimiento de la epidemiología del cáncer de mama, puede llegar a permitirnos estrategias de prevención primaria que puedan desembocar en un mayor control de la enfermedad<sup>100,101</sup>. Sin embargo, todavía no queda claro el potencial total de la prevención del cáncer de mama en mujeres con un riesgo medio o mayor, a través de la modificación de su estilo de vida o de la quimioprevención. Por esta razón, la detección precoz y el tratamiento adecuado siguen siendo la piedra angular de la estrategia del control de la enfermedad.

El Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®)<sup>102</sup>, desarrollado por el American College of Radiology, nace de la necesidad de normalizar la nomenclatura utilizada en el estudio de la mama, unificar criterios tanto en el diagnóstico, como en el seguimiento de las lesiones. Utiliza seis categorías diferentes en la interpretación de la mamografía, lo que permite la toma de decisiones según esta clasificación<sup>103,104</sup>. En el año 2006, la SERAM (Sociedad Española de Radiología Médica), publicó una traducción de la última edición americana.

El estudio por imagen de la mama puede utilizarse para seis objetivos<sup>105</sup>:

- » *Detección sistemática del cáncer de mama*: La mamografía es en la actualidad, el mejor método, y hay indicios de que la resonancia magnética (RM) y quizás la ecografía lleguen a establecerse para este objetivo.
- » *Diagnóstico de una lesión sospechosa en la mama*: Los métodos actuales son las proyecciones mamográficas especiales, la ecografía y la resonancia magnética con contraste.
- » *Establecimiento de la extensión de la enfermedad en la mama*: El método actual para este objetivo es la resonancia magnética con contraste.
- » *Establecimiento de la extensión de la enfermedad fuera de la mama*:
  - » Para los ganglios linfáticos axilares: Ecografía y BSGC
  - » Para las metástasis: Es una combinación de pruebas que consta de tomografía axial computarizada (TAC), RM del cerebro, gammagrafía ósea y ca-

minando hacia una prueba única de tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (TEP-FDG).

» *Valoración del riesgo individual*: En cuanto a lo que se refiere a la imagen, se están valorando diferentes pruebas que midan la densidad mamaria, entre los que se encuentran modelos informáticos que se basan en la mamografía y en los métodos de radiología de energía dual.

» *Control de la respuesta al tratamiento contra el cáncer*: La RM y la ecografía constituyen los métodos utilizados para observar cambios en el tamaño tumoral durante la quimioterapia.

» *Control de la respuesta a las medidas preventivas (dietéticas y farmacéuticas)*: Existe interés por identificar biomarcadores del estudio por imagen de las respuestas a las estrategias quimiopreventivas y preventivo-dietéticas, para el cáncer de mama. Se ha visto que la hormonoterapia provoca una reducción de la densidad mamaria<sup>106</sup>, pero no se ha podido demostrar la relación de esta disminución de la densidad con la eficacia de la quimioprevención.

Las pruebas de imagen nos aportan hallazgos que precisan de confirmación, para la toma de decisiones, para ello contamos con las técnicas para la obtención de muestras de tejido que pueden realizarse localizando la lesión por palpación o dirigidas por pruebas de imagen, en las lesiones no palpables. Entre las técnicas para la obtención de muestras tenemos:

» *La citología por punción (PAAF)* con una sensibilidad del 60-80% y que puede alcanzar el 87% cuando se realiza con control de imagen<sup>107</sup>. Esta técnica tiene entre un 25-54% de casos, en los que no se obtiene material suficiente para un diagnóstico histológico, lo que ha conducido a que hoy en día la PAAF tenga un menor uso que la BAG (biopsia percutánea con aguja gruesa), quedando su uso restringido para las indicaciones de la evacuación y estudio citológico del contenido de lesiones quísticas palpables, así como en el estudio citológico de adenopatías axilares.

» *La biopsia percutánea con aguja gruesa (BAG)*: Esta técnica guiada por imagen se ha convertido en una alternativa a la biopsia quirúrgica abierta, para la evaluación de la mayoría de las lesiones de mama, sobre todo de las no palpables<sup>108</sup>, consiguiendo según unos trabajos un ahorro entre un 23% y un 50%, con la utilización de la BAG en vez de la cirugía<sup>109,110</sup>.

La biopsia asistida por vacío (BAV) se ha desarrollado como alternativa a la BAG y se basa en la combinación de aspiración y corte, para obtener muestras de forma continua y contigua, en mayor cantidad y calidad que la BAG.

» *Biopsia quirúrgica*: Que se puede realizar en lesiones palpables, o en las no palpables dirigida mediante ecografía o por mamografía (cirugía estereotáctica)

A su vez las técnicas de biopsia percutánea mínimamente invasivas pueden afectar, no solo, al diagnóstico del cáncer, sino también al tratamiento del mismo. En la actualidad se están estudiando los métodos de extirpación de tumores que utilizan ultrasonidos focalizados, láser y crioblación a través de una aguja colocada de manera percutánea en el cáncer de mama<sup>108</sup>.

## 5.5. TRATAMIENTO ADYUVANTE

Entendemos como tratamiento adyuvante a aquel que complementa el tratamiento global del cáncer de mama, puede ser sistémico o local y realizarse como neoadyuvancia o tras el tratamiento quirúrgico.

Los nuevos descubrimientos en el tratamiento sistémico, con el uso de drogas anti-neoplásicas cada vez más efectivas en el tratamiento adyuvante, neoadyuvante y paliativo del cáncer de mama, han conseguido un impacto en la supervivencia de las pacientes<sup>111</sup>. Los progresos en radioterapia, que ya desde 1950 forman parte del arsenal terapéutico y con la innovación en técnicas y equipos permite un tratamiento más racional y un mejor control local de las pacientes tratadas<sup>112</sup>. El manejo hormonal de las lesiones malignas de la mama que se inició en los años 70, con el uso del tamoxifeno, ha llevado al desarrollo de nuevos medicamentos que mejoran no sólo la supervivencia, sino la calidad de vida y en estudios recientes nos han llevado a su uso en la prevención del cáncer de mama<sup>113</sup>. Así además tenemos que tener en cuenta los nuevos tratamientos, como las terapias dirigidas, que están diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la biología celular o tumoral, en lugar de destruir, de manera más indiscriminada, todas aquellas células que se reproducen rápidamente, como actúa la quimioterapia.

Históricamente, a las mujeres que se estimaba que tenían un mal pronóstico se les recomendaban los tratamientos sistémicos, mientras que a las que se esperaba que tuvieran un mejor desenlace clínico, se les ahorraban los efectos secundarios tóxicos de estos tratamientos. En esta línea en la conferencia del desarrollo del consenso del National Cancer Institute (NCI) de 1985, el grupo de expertos concluyó que no existía un tratamiento estándar para las pacientes sin afectación ganglionar<sup>114</sup>. Sin embargo, con la publicación de la perspectiva general de Oxford<sup>115</sup>, en 1992, y los resultados de varios grandes ensayos clínicos aleatorios que demostraron un beneficio del tratamiento adyuvante en el cáncer de mama sin afectación ganglionar.

## 5.6 ETIOPATOGENIA

Conocemos que el género es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, ya que en el 99% de los casos afecta a mujeres<sup>116</sup>. Y seguidamente el factor más importante es la edad, ya que el riesgo de desarrollar el cáncer se duplica cada 10 años hasta la menopausia, para ralentizarse después<sup>117</sup>. Además parece observarse un diferente comportamiento biológico según la edad de la presentación del carcinoma, sugiriéndose una mayor agresividad en las pacientes más jóvenes<sup>118</sup>.

A su vez, se sabe mucho sobre los factores del comportamiento que influyen en el riesgo de cáncer de mama, e incluso se han aclarado las relaciones entre estos factores y la fisiopatología de la enfermedad<sup>119</sup>. Los factores de riesgo más conocidos se describen en la Tabla 3. Aunque la mayoría de estos factores de riesgo están establecidos con un nivel alto de certeza, algunos factores, como por ejemplo los niveles altos de prolactina, poca actividad física y bajo consumo de grasas monoinsaturadas, precisan mayores estudios par su confirmación<sup>119</sup>.

Aunque los factores no hereditarios desempeñan una función muy importante en la agregación familiar del cáncer de mama, los genes de predisposición del cáncer de mama,

de gran penetrancia, parecen ser responsables directos de entre 5% y un 10% de todos los casos de cáncer de mama<sup>120</sup>. Las mujeres portadoras de una mutación en los genes BRCA (BRCA1, localizado en el cromosoma 17, y BRCA2, localizado en el cromosoma 13), presentan una probabilidad de un 80-90% de desarrollar cáncer de mama y entre un 20-50% de desarrollar cáncer de ovario, dependiendo del tipo de mutación y del tipo de población analizada<sup>121</sup>.

Sin embargo, a pesar de lo numerosos estudios epidemiológicos que se han realizado en distintas poblaciones, incluyendo la española, se ha concluido que tan sólo un 30% de casos de cáncer de mama u ovario hereditario, son atribuibles a mutaciones en estos genes<sup>122</sup>. Esto ha llevado al estudio del 70% restante de casos atribuibles a genes, que se han denominado genéricamente con el acrónimo BRCAx, para los que se ha postulado que podría tratarse de varios genes con baja penetrancia (teoría poligénica)<sup>123</sup>.

También hay que tener en cuenta la relación del cáncer de mama con otras alteraciones genéticas que suponen sólo el 10% de los casos de cáncer hereditario<sup>124</sup>, e incluso se han descrito alteraciones genéticas que predisponen o incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de mama<sup>125-127</sup>.

#### FACTORES DE RIESGO PARA EL CÁNCER DE MAMA E IMPORTANCIA APROXIMADA DE LA ASOCIACIÓN

Factores de reproducción	Factores hormonales	Factores alimentación/ Estilo de vida	Otros factores
Edad de aparición del primer periodo -	Utilización de anticonceptivos orales (usuaría actual frente a nunca) +	Obesidad (IMC >27) (≥15 frente a 11) Premenopáusica - Postmenopáusica +	Antecedentes familiares (madre y hermana)a +++
Edad a la que tuvo el 1º hijo ++	Sustitución con estrógenos (<5 años frente a nunca) +	Alcohol (>1 bebida/día frente a nada) +	Antecedentes familiares (pariente en primer grado)b ++
Número de hijos (o ó 1 hijo) +	Sustitución con estrógenos (≥ 5 años frente a nunca) +	Altura (>1,70m) +	Herencia judía (si frente a no) +
Edad comienzo menopausia (incremento de 5 años) +	Sustitución con estrógenos y progesterona (≥ 5 años frente a nunca) ++	Actividad física (>3 horas/semana)	Radiación ionizante (si frente a no) +
Lactancia (>1 año frente a nunca) -	Niveles altos de estrógenos en sangre (postmenopausia) +++ Niveles altos de IGF-1 en sangre (premenopausia) +++ Niveles altos de prolactina en sangre ++	Grasa monoinsaturada <sup>c</sup> Grasa saturada	Enfermedad benigna de la mama (diagnosticada) <sup>d</sup> ++

IMC, índice de masa corporal; IGF-1, factor de crecimiento insulínico tipo 1; +, riesgo relativo (RR)= 1,1 a 1,4; ++, RR= 1,5 a 2,9; +++, RR=3,0 a 6,9; -, RR=0,7 a 0,8.

<sup>a</sup>Dos parientes de primer grado que tuvieron cáncer de mama antes de los 65 años frente a ningún pariente. <sup>b</sup>Pariente de primer grado que tuvo cáncer de mama antes de los 65 años frente a ningún pariente. <sup>c</sup>Cuartil superior (25%) frente a cuartil inferior (25%). <sup>d</sup>Enfermedad quística de la mama crónica, fibroquística u otra enfermedad benigna de la mama clínicamente reconocida frente a ninguna.

**TABLA 3:** Factores de riesgo asociado al desarrollo de cáncer de mama<sup>119</sup>

Todavía queda mucho por conocer sobre los factores hereditarios implicados, pero se han realizado grandes avances en el conocimiento del cáncer hereditario de mama, basados en el descubrimiento y caracterización de una serie de genes responsables de la agregación del cáncer de mama en determinadas familias, pero aun se sabe muy poco sobre la interacción de los genes de baja penetrancia y sobre la interacción de los genes y los factores medioambientales, tanto exógenos, como endógenos<sup>128</sup>.

## 5.7. CLASIFICACIÓN

### 5.7.1. Clasificación histomorfológica

Los distintos tipos histológicos de cáncer de mama se definieron en la clasificación del consenso del "Breast Cancer Working Group" de Lyon (Francia) en el año 2002. Esta clasificación fue posteriormente publicada en el año 2003 por la Organización Mundial de la Salud<sup>129</sup>, en la que abarcaba todas las lesiones neoplásicas y preneoplásicas de la mama. Posteriormente la OMS ha actualizado una nueva edición en el 2012 en la que incluyen nuevos aspectos y los cambios en la terminología que engloban el conocimiento actual de estas lesiones. Definiciones para el diagnóstico histopatológico se complementan con una descripción de las características clínicas, epidemiología, macroscópica, la genética y factores pronósticos y predictivos<sup>130</sup>. (Tablas 4 y 5)

Otra clasificación histopatológica del cáncer de mama es la realizada por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) con base en la ubicación del tumor<sup>131</sup>. El cáncer de mama ductal infiltrante o invasivo es el tipo histológico de cáncer de mama, más frecuente y representa 70 a 80% de todos los casos. (Tabla 6)

Los siguientes subtipos de tumores se presentan en la mama, pero no se consideran cánceres de mama típicos: Tumor filoides<sup>132,133</sup>, angiosarcoma y linfoma primario.

La clasificación histológica es extensa, pero no explica la diversidad de comportamientos biológicos, ya que tumores con el mismo nombre expresan diferentes genes que conllevan, por lo tanto, comportamientos diferentes y solo a veces esta clasificación permite definir la respuesta/resistencia a los tratamientos.

Tipo	Clasificación
Carcinoma ductal infiltrante no especificado de otra forma (NST)	8500/3
Carcinoma pleomórfico	8522/3
Carcinoma con células gigantes tipo osteoclastos	8035/3
Carcinoma con rasgos de coriocarcinoma	
Carcinoma con rasgos melanocíticos	
Carcinoma lobular infiltrante	8520/3
Carcinoma lobular clásico	
Carcinoma lobular sólido	
Carcinoma alveolar-lobular	
Carcinoma lobular pleomórfico	
Carcinoma túbulo-lobular	
Carcinoma lobular mixto	
Carcinoma tubular	8211/3
Carcinoma cribiforme	8201/3
Carcinoma mucinoso	8480/3
Carcinoma con rasgos medulares	
Carcinoma medular	8510/3
Carcinoma medular atípico	8513/3

Carcinoma invasivo NST con rasgos medulares	8500/3
Carcinoma con diferenciación apocrina	
Carcinoma con la diferenciación de células en anillo de sello	
Carcinoma micropapilar infiltrante	8507/3
Carcinoma metaplásico de ningún tipo especial	8575/3
Carcinoma adenoescamoso de bajo grado	8570/3
Adenocarcinoma con metaplasia fusocelular	8572/3
Carcinoma de células escamosas	8070/3
Carcinoma de células fusiformes	8032/3
Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal	
Diferenciación condroide	8571/3
Diferenciación ósea	8571/3
Otros tipos de diferenciación mesenquimal	8575/3
Carcinoma metaplásico mixto	8575/3
Carcinoma mioepitelial	8982/3
Tumores epiteliales- mioepiteliales	
Adenomioepitelioma con carcinoma	8983/3
Carcinoma adenoide quístico	8200/3
Tipos raros	
Carcinoma con características neuroendocrinas	
Tumor neuroendocrino, bien diferenciado	8246/3
Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado (carcinoma de células pequeñas)	8041/3
Carcinoma con diferenciación neuroendocrina	8574/3
Carcinoma secretor	8502/3
Carcinoma papilar invasivo	8503/3
Carcinoma de células acinares	8550/3
Carcinoma mucoepidermoide	8430/3
Carcinoma polimorfo	8525/3
Carcinoma oncocítico	8290/3
Carcinoma rico en lípidos	8314/3
Carcinoma de células claras rico en glucógeno.	8315/3
Carcinoma sebáceo	8410/3

**TABLA 4** Clasificación de carcinomas de mama invasivo (sin carcinoma microinvasivo y lesiones papilares invasivos)<sup>13</sup>

Tipo	Clasificación
Lesiones precursoras	
Carcinoma ductal in situ	8500/2
Neoplasia lobular	
Carcinoma lobulillar in situ	
Carcinoma lobulillar in situ clásico	8520/2
Carcinoma lobulillar in situ pleomórfico	8519/2*
Hiperplasia lobulillar atípica	
Lesiones proliferativas intraductales	
Hiperplasia ductal usual	
Lesiones de células columnares incluyendo atipia epitelial plana	
Hiperplasia ductal atípica	
Lesiones papilares	
Papiloma intraductal	8503/0
Papiloma intraductal con hiperplasia atípica	8503/0
Papiloma intraductal con carcinoma ductal in situ	8503/2*
Papiloma intraductal con carcinoma lobulillar in situ	8520/2
Carcinoma papilar intraductal	8503/2
Carcinoma papilar encapsulado	8504/2
Carcinoma papilar encapsulado con invasión	8504/3
Carcinoma papilar sólido	
In situ	8509/2
Invasivo	8509/3

**TABLA 5.** Lesiones precursoras, lesiones proliferativas intraductales, y lesiones papilares<sup>131</sup>

Ubicación del tumor	Subtipo histológico
Carcinoma, SAI	Intraductal (in situ) Invasivo con componentes predominantes Invasivo, SAI Comedón
Ductal	Inflamatorio Medular con infiltrado linfocítico Mucinoso (coloide) Papilar Cirroso Tubular Otro
Lobulillar	Invasivo con componente predominante in situ Invasivo [yeatman]
Pezón	Enfermedad de Paget, SAI Enfermedad de Paget con carcinoma intraductal Enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasivo
Otros	Carcinoma indiferenciado Metaplásico

SAI = sin otra especificación.

**TABLA 6.** Ubicación del tumor y subtipo histológico relacionado<sup>131</sup>

### 5.7.2. Clasificación TNM

La clasificación del estadio evolutivo, tras el diagnóstico del cáncer de mama, es esencial de cara a establecer el tratamiento idóneo y el pronóstico. La AJCC diseñó la estadificación según la clasificación del tumor, el ganglio y la metástasis (TNM) a fin de definir el cáncer de mama<sup>16</sup>. Siendo la estadificación anatomopatológica postquirúrgica (pTNM) la que aporta información más fidedigna (figura 9 y 10) y tabla 7 y 8

El impacto de la aplicación del procedimiento de biopsia selectiva del ganglio centinela, en el proceso de estadificación del cáncer de mama precoz, ha sido enorme, tanto por la identificación de drenajes linfáticos extra-axilares, como por la localización de micrometástasis, gracias a la incorporación de técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular. Ambos aspectos han modificado sustancialmente los criterios de estadificación ganglionar (estadio N) y el manejo terapéutico posterior de las pacientes.

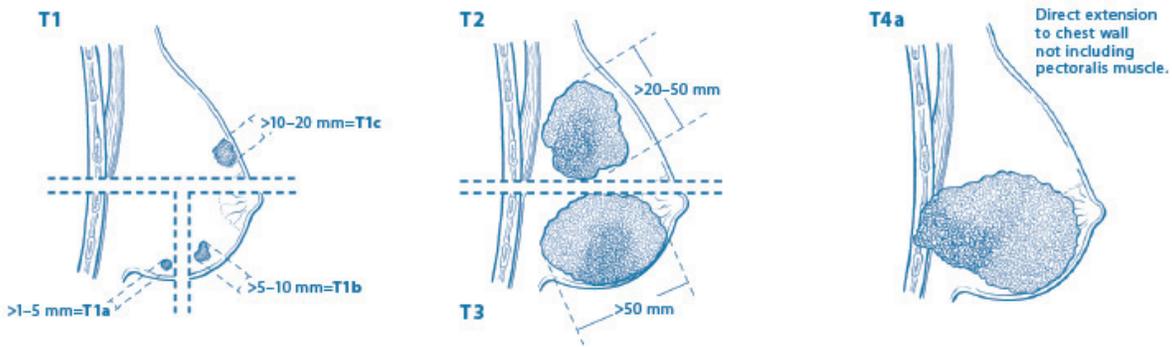


Fig. 9 : Clasificación del cáncer de mama según el tamaño 16. Tomado de AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society Breast 134

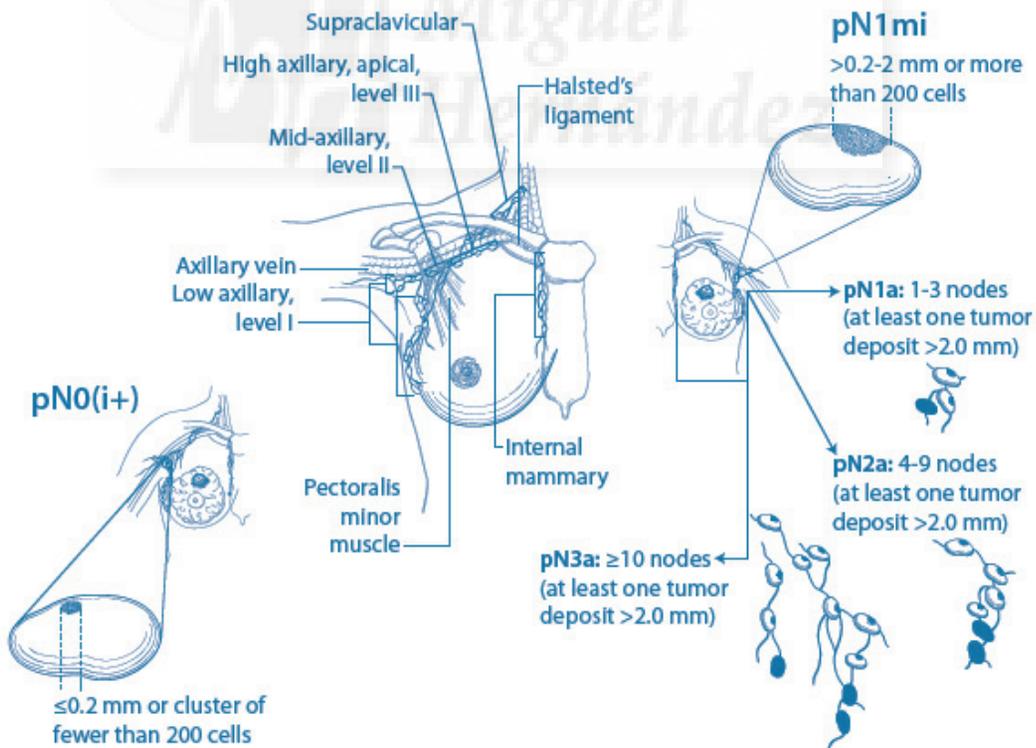


Fig. 10 : Clasificación del cáncer de mama según la afectación axilar 16. Tomado de AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society Breast 134

El cáncer de mama es una enfermedad clínicamente diversa; esta diversidad está marcada por la existencia de varias alteraciones genéticas y por acontecimientos moleculares. Los factores que determinan o que se correlacionan con la evolución natural de la enfermedad, en ausencia de la intervención de un tratamiento adyuvante sistémico y que son, por consiguiente, reflejo de la agresividad inherente del cáncer, se denominan marcadores pronósticos. Los marcadores pronósticos incluyen el estado ganglionar, el tamaño tumoral, los subtipos anatomopatológicos, las características demográficas (p. Ej., la edad, la identidad étnica, y el estado menopáusico) y otros biomarcadores moleculares implicados, deliberadamente, en las metástasis y la progresión del tumor. Los efectos relativos de estos factores se han evaluado mejor en las pacientes no tratadas sistemáticamente. En cambio, los marcadores predictivos son aquellos que se asocian con la respuesta o la falta de respuesta a un determinado tratamiento<sup>135</sup>. Además, algunos factores pueden compartir propiedades pronósticas y predictivas.

#### Ganglios linfáticos regionales (N)a

pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, extirpación previa o ausencia de esta para un estudio patológico).
pNo	No se identificó metástasis en los ganglios linfáticos regionales por medios histológicos.
<p>Nota: las CTA se definen como pequeños grupos de células <math>\leq 0,2</math> mm, de células tumorales simples o una aglomeración de <math>&lt; 200</math> células en una sección transversal simple. Las CTA se pueden ubicar mediante pruebas histológicas de rutina o métodos IHQ. Los ganglios que solo contienen CTA se excluyen del recuento total de ganglios positivos para el proceso de clasificación N, pero se deben incluir en el número total de ganglios evaluados.</p>	
pNo(i-)	Histológicamente, no hay metástasis regional en los ganglios linfáticos regionales, CTA negativas.
pNo(i+)	Células malignas en uno o varios ganglios linfáticos regionales $\leq 0,2$ mm (detectadas mediante H&E o IHQ, incluso CTA).
pNo(mol-)	Histológicamente, no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pNo(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se detectó metástasis en los ganglios linfáticos regionales mediante pruebas histológicas o IHQ.
	Micrometástasis.
pN1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares. Metástasis en ganglios mamarios internos con metástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica
pN1mi	Micrometástasis ( $> 0,2$ mm o $> 200$ células, pero ninguna $> 2,0$ mm).
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis $> 2,0$ mm.
pN1b	Metástasis en los ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica.
pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático, pero sin detección clínica.
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares. Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectada clínicamente en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.

pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm).
pN2b	Metástasis en los ganglios linfáticos mamaros internos detectada clínicamente en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.  Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares.  Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar).
pN3	Metástasis en los ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales detectada clínicamente en presencia de ≥1 ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II.  Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamaros con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica.c  Metástasis en los ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.
pN3a	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral >2,0 mm).  Metástasis en los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).
pN3b	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios mamaros internos detectada clínicamente en presencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares de ≥1 ganglio linfático axilar positivo.
pN3c	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica.c
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

Postratamiento ypN

- » El postratamiento yp “N” se debería evaluar como método clínico (pretratamiento) “N” arriba. El modificador “sn” solo se usa si una evaluación de un ganglio linfático se llevó a cabo luego del tratamiento. Se asume que la evaluación del ganglio axilar fue mediante DGA.
- » Se usará la clasificación X (ypNX) si no se lleva a cabo el postratamiento yp SN ni DGA.
- » Las categorías N son las mismas que se usan para la pN.
- » DGA = disección ganglionar axilar; H&E = tinción de hematoxilina y eosina; IHC = inmunohistoquímico; ITC = células tumorales aisladas; RT-PCR = retrotranscripción asociada a la reacción en cadena de la polimerasa.
- » bLa clasificación se fundamenta en la disección de ganglios linfáticos axilares con biopsia de ganglio linfático centinela o sin esta. La clasificación que se fundamenta solo en la biopsia de ganglio linfático centinela, sin una disección de ganglio linfático axilar subsiguiente, se designa como (sn) para “ganglio centinela”; por ejemplo, pNo(sn).
- » c”Sin detección clínica”. Se define como no detectable mediante estudios de imaginología (salvo linfocentellografía) o mediante exámenes clínicos.

**TABLA 7** Clasificación de la afectación ganglionar <sup>16</sup>

**Estadio anatómico/Grupos pronósticos a,b**

Estadio	T	N	M
o	Tis	No	Mo
IA	T1b	No	Mo
IB	To	N1mi	Mo
	T1b	N1mi	Mo
IIA	To	N1c	Mo
	T1b	N1c	Mo
	T2	No	Mo
IIB	T2	N1	Mo
	T3	No	Mo
IIIA	To	N2	Mo
	T1b	N2	Mo
	T2	N2	Mo
	T3	N1	Mo
	T3	N2	Mo
IIIB	T4	No	Mo
	T4	N1	Mo
	T4	N2	Mo
IIIC	Cualquier T	N3	Mo
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed <sup>16</sup>

bT1 incluye T1mi.

cTumores To y T1 solo con micrometástasis nodal, se excluyen del estadio IIA y se clasifican en estadio IB.

- Mo incluye Mo(i+).

- La designación pMo no es válida; cualquier Mo debe ser clínico.

- Si un paciente presenta M1 antes de un tratamiento sistémico neoadyuvante, se considera en Estadio IV y permanece en este estadio independientemente de la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

- La designación por estadio se podría cambiar si los estudios de imaginología posquirúrgica revelaran la presencia de metástasis a distancia, al tener en cuenta que los estudios se lleven a cabo en el plazo de cuatro meses del diagnóstico en ausencia de avance de la enfermedad y al asegurarse de que el paciente no haya recibido radioterapia neoadyuvante.

- El tratamiento postneoadyuvante se designa con el prefijo "yc" o "yp". Nótese, que no se asigna ningún grupo de estadificación si se presenta una respuesta patológica completa (RC) ante el tratamiento neoadyuvante, por ejemplo, ypToypNocMo.

**TABLA 8:** Clasificación del estadio del cáncer de mama <sup>16</sup>

Casi 10 años después, en su declaración de consenso, el College of American Pathologists (CAP) recopiló las pruebas que apoyan el uso de diversos factores pronósticos utilizados en los Estados Unidos<sup>136</sup>. Dividieron los factores en tres categorías, según el grado percibido de utilidad clínica<sup>137</sup> (Tabla 9). El CAP reafirmó la utilidad del estado

ganglionar, del tamaño del tumor y del subtipo histológico, y añadió la proliferación y el grado a los marcadores clínicamente útiles.

Los factores pronósticos estándares en las neoplasias malignas de mama primaria en la práctica clínica son los siguientes:

- 1- Estado del ganglio linfático axilar.
- 2- Tamaño del tumor.
- 3- Subtipo histológico
- 4- Grado histológico o nuclear
- 5- Índices de proliferación, que incluyen el índice mitótico
- 6- Estado del receptor de la progesterona y del receptor estrogénico (principalmente, como marcadores predictivos de respuesta a los tratamientos hormonales)
- 7- Sobreexpresión de HER-2

Factor o marcador	Uso clínico	Valoración CAP (1)	Pronóstico(2)	Predictivo(2)
Estado ganglionar	Si	I	A	-
BSGC	Si	I	-	-
Tamaño del tumor	Si	I	A	-
Grado nuclear e histológico	Si	I	A	-
Tipo histológico	Si	I	A	-
Proliferación:				
Recuento del índice mitótico		I	B	-
MIB-1		II	B	-
Fracción en fase S	Si	II	A	-
Cíclica E		No evaluada	A	-
Receptores esteroideos:				
Receptor de estrógenos		I	-	A
Receptor de progesterona	Si	I	-	B
UPA/PAI-1	Si	No evaluada	A	C
Factores de crecimiento:				
R. del factor de crecimiento epidérmico		III	C	C
C-erb-2(HER-2/neu)	Si	II	-	A
P53		II	-	-
Invasión linfática o vascular		III	C,D	-

(1) I: Factores de valor y utilidad clínica demostrados;

II: Factores estudiados intensamente, pero cuya utilidad clínica todavía no se ha validado;

III: los demás factores que no se han estudiado suficientemente para demostrar su valor pronóstico

(2) 2: Nivel de evidencia

**TABLA 9** : Resumen de los factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama<sup>137</sup>

Desgraciadamente, ninguno de estos factores, bien solo o combinado, puede distinguir entre las pacientes que se curan de la enfermedad con sólo tratamientos locales, de las que se pueden curar con unos tratamientos sistémicos, o las que están destinadas a morir, independientemente de las intervenciones médicas. El Proyecto del Genoma Humano ha revelado información sobre la estructura de los genes humanos. A partir de estos conocimientos se han desarrollado unas nuevas técnicas de detección poderosas y de gran actuación para el análisis molecular de los genes y de las sustancias génicas. Los datos preliminares sugieren que algunas de esas técnicas, como el análisis de la expresión génica, pueden distinguir de una manera más precisa a las mujeres de alto riesgo, de las de bajo riesgo.

### 5.7.3. Clasificación molecular

La fuerte irrupción de las técnicas moleculares en el estudio del cáncer de mama, ha proporcionado argumentos sólidos para una clasificación del cáncer mamario en grupos definidos por sus patrones de expresión génica y cuyo comportamiento clínico y biológico sea predecible en los casos individuales, de forma de identificar con certeza aquellos casos que se beneficien de las diferentes terapias disponibles y también de las terapias en desarrollo que contemplan como dianas terapéuticas aquellas relacionadas con diferentes vías de señalización intracelular<sup>138</sup>.

Se está estudiando la correlación entre perfiles de expresión genómica y patrones de alteración de DNA. El análisis de aberraciones en el número de copias de DNA en el cáncer de mama ha identificado regiones específicas de amplificaciones en 8q11, 1q21, 17q11 y 11q13, así como deleciones en segmentos que contienen genes supresores de tumores conocidos, como PTEN y CDKN2A<sup>139</sup>.

Existen múltiples formas de determinar la expresión génica de un tumor, siendo el uso de c-DNA microarray el método de mayor difusión en la actualidad. Este procedimiento se basa en la hibridación de moléculas de DNA complementario (c-DNA), preparadas a partir de RNA aislado del tejido tumoral, con secuencias del genoma humano impresas en un soporte sólido (láminas de vidrio o membranas de nitrocelulosa). Con la finalidad de conocer qué genes se están expresando en el tumor, el c-DNA es marcado con una molécula fluorescente, la cual será posteriormente detectada dependiendo de su longitud de onda<sup>140</sup>.

Como se ha descrito anteriormente, los estudios que utilizan perfiles de expresión génica buscan definir patrones que permitan predecir la evolución clínica que tendrán grupos de pacientes muy bien definidos. La enorme cantidad de datos que generan estos estudios deben ser evaluados con modelos matemáticos y estadísticos, para determinar aquellos grupos de genes que discriminan estableciendo así diferentes plataformas genómicas.

Actualmente existen multitud de plataformas genómicas que describen el comportamiento del cáncer de mama, siendo las de mayor uso y distribución mundial el Mammaprint®, OncotypeDX® y Mammostrat®:

» *Test MammaPrint®*

La prueba de MammaPrint® es una plataforma de expresión genética para la que se requiere tejido tumoral fresco congelado que incluya un mínimo del 30% de células malignas. Usa una plataforma genética de 70 genes, para clasificar a las pacientes como alto o bajo riesgo de recidiva a distancia, del cáncer de mama, en mujeres en estadio temprano de la enfermedad, para establecer si está indicado o no el uso de la quimioterapia, como tratamiento adyuvante<sup>141</sup>.

En un estudio prospectivo multicéntrico<sup>142</sup> se estudia el impacto clínico en la toma de decisiones, basadas en los mapas genéticos obtenidos por microarray c-DNA y el tratamiento quimioterápico adyuvante. En este estudio se observó una considerable discrepancia en las estimaciones de riesgo entre las pautas clínico-patológicas y MammaPrint®. En un análisis de seguimiento a los 5 años, las pacientes sin recidiva para el intervalo MammaPrint® bajo riesgo y alto riesgo de las pacientes fueron del 97% y 92%, respectivamente. La decisión de no utilizar la quimioterapia adyuvante, basada en el resultado de MammaPrint® de bajo riesgo, no afectó significativamente los resultados de las pacientes .

En el Congreso Internacional de Expertos de St Gallen, celebrado en el año 2013, se llega a la conclusión de que el tratamiento primario del cáncer de mama temprano debe incluir mapas de expresión genómica, como indicador para el uso de la terapia adyuvante<sup>143</sup>.

Además, las Guías de Práctica Clínica para el cáncer de mama de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) incluyen el uso de MammaPrint®, para obtener información adicional sobre el pronóstico específico para el paciente, así como predecir el beneficio de la quimioterapia adyuvante<sup>144</sup>.

» *Test OncotypeDX®*

Es un test que valora mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) la expresión de 21 genes, 16 de ellos relacionados con el cáncer de mama y cinco de referencia, en el ARN obtenido del tejido tumoral y fijado en formalina, e incluido en parafina. El nivel de expresión de los genes se analiza y se obtiene un valor que se denomina recurrence score (puntuación de recaída), que a su vez define el riesgo de recaída de la enfermedad. De este modo clasifica a las pacientes en tres grupos pronósticos según el recurrence score (RS):

- » Riesgo bajo (RS <18)
- » Riesgo intermedio (RS= 18-30)
- » Riesgo alto (RS >31)

En un estudio llevado a cabo en el Reino Unido por Holt y col. en el año 2013 sobre un total de 146 mujeres con cáncer de mama, sin afectación ganglionar, se quería establecer una relación entre los resultados de Oncotype DX y necesidad de quimioterapia adyuvante. Los resultados concluyeron que la prueba Oncotype DX dio lugar a cambios en las decisiones de tratamiento con quimioterapia en el 26.8% de las pacientes, reduciendo su uso general en el 9.9% de las mismas. Un análisis de conflictos

de decisión mostró que la prueba aumentaba la confianza de las pacientes en la toma de decisiones respecto al tratamiento, aumentando así la adherencia al mismo<sup>145</sup>. Por lo tanto su uso está destinado a estimar el riesgo de recurrencia del cáncer de mama con receptores de estrógeno positivo en estadios temprano, así como el beneficio de la quimioterapia adyuvante. Otra indicación de la prueba es estimar el riesgo de recurrencia del carcinoma ductal in situ o la probabilidad paciente-específico de respuesta a la radioterapia después de la cirugía del carcinoma ductal in situ.

» *Mammostrat®*

Mammostrat® es un test genético que estima el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en estadios tempranos de la enfermedad y que presentan receptores hormonales positivos, independientemente de la proliferación y el grado histológico. Se basa en cinco biomarcadores (SLC7A5, HTF9C, P53, NDRG1, CEACAM5) que se combinan en un algoritmo matemático definido, resultando un índice de riesgo que clasifica a las pacientes en bajo, medio y alto riesgo.

En un análisis retrospectivo con 4.598 pacientes del estudio TEAM<sup>146</sup> se ha demostrado que el riesgo basado en la puntuación del test Mammostrat® proporciona información independiente sobre el riesgo de recidiva en pacientes con receptores de estrógeno positivo posmenopáusicas tratadas con exemestano durante 5 años, frente a pacientes tratadas con tamoxifeno y posteriormente exemestano durante 5 años. Por lo tanto, la puntuación de riesgo Mammostrat añade información sobre el riesgo residual después de la terapia hormonal en el cáncer de mama con receptores de estrógeno positivo.

De esta forma las pacientes que se incluyen en el grupo de alto riesgo tienen más posibilidades de beneficiarse de la terapia adyuvante sistémica, además de la terapia hormonal, después de la cirugía. Sin embargo, en las pacientes de bajo riesgo, se podría evitar el uso de la quimioterapia, la cual probablemente no aportaría beneficios, evitando así el sobretratamiento y los efectos secundarios que de ello deriva.

La implementación de estas técnicas en el estudio rutinario del cáncer de mama nos permite una clasificación pronóstica, de modo que a su vez permita diseñar tratamientos individualizados con los que obtener un mayor beneficio, con el menor coste posible.

La implantación de las técnicas moleculares en el estudio rutinario del cáncer de mama, requerirá de un largo proceso de validación, estandarización y obviamente, disminución de los costos de procesamiento.

Mientras tanto, el manejo de las pacientes con cáncer de mama, en nuestro medio, sigue dependiendo del estudio inmunohistológico y de los factores pronósticos y predictivos tradicionales. Diversos estudios<sup>147,148</sup> sugieren que, con un limitado número de marcadores inmunohistoquímicos (RE, RP, cerbB-2, queratinas basales o de alto peso molecular, queratinas luminales o de bajo peso molecular, P63 y EGFR), se pueden catalogar los carcinomas de mama en subtipos equivalentes a aquellos basados en perfiles de expresión génica. (Tabla 10).

La ventaja del estudio inmunohistoquímico (IHQ) es que usa marcadores que se encuentran disponibles en la mayoría de los servicios de anatomía patológica, facilitando y genera-

lizando su uso. Esto hace que en nuestro medio, el manejo de los pacientes siga dependiendo del estudio histopatológico de los factores pronósticos y predictivos tradicionales.

La extensión linfática es el factor pronóstico más importante en el momento del diagnóstico del cáncer de mama temprano, tanto para la supervivencia global, como para la supervivencia libre de enfermedad, en íntima relación con otras características de la lesión tumoral<sup>149,150</sup>.

La afectación ganglionar implica el uso de terapia adyuvante al tratamiento quirúrgico. Tanto el número de ganglios afectados, como la extensión ganglionar extracapsular de las metástasis, ensombrecen el pronóstico y se relacionan con altas tasas de recurrencia. Así pues, en función del número de ganglios afectados (1 a 3, 4 a 9, más de 10), la supervivencia de las pacientes a los 10 años es respectivamente 63%, 27% y 10%<sup>150</sup>.

Para la identificación de la extensión linfática del cáncer de mama se precisa un procedimiento quirúrgico y análisis histológico ganglionar, dado que la valoración clínica y con métodos de imagen no invasivos (ecografía, mamografía, RNM, PET) no presentan la suficiente sensibilidad.

La evaluación del estado ganglionar de la paciente con cáncer de mama permite obtener la suficiente información, para una correcta estadificación, una oportuna indicación del tratamiento adyuvante, y una mejora en el control locorregional de la enfermedad.

SUBTIPO	INMUNOFENOTIPO	COMPORTAMIENTO
Luminal A	RE(+) y/o RP(+); HER2/neu(-) Ki 67 bajo* Score de recurrencia bajo de acuerdo a plataformas genéticas	Subtipo más común y menos agresivo. Buen pronóstico. Bajo grado histológico. Respuesta hormonal. Asociado a incremento de edad.
Luminal B	RE(+) y/o RP(+); HER2/neu (+) Ki 67 alto* Score de recurrencia alto de acuerdo a plataformas genéticas	Similar al Subtipo Luminal A. Peor resultado que el Subtipo Luminal A. Más frecuentemente RE(+)/RP(-)
Basal	RE(-); RP(-); HER2/neu(-) CK 5/6 (+) y/o EGFR(+)	Subtipo agresivo Alto grado histológico e índice mitótico. Riesgo en edades menores(<40 años) Más frecuente en mujeres premenopáusicas afroamericanas
HER2/neu (+); RE(-)	RE(-);RP (-); HER2/neu (+)	Menos común. Subtipo altamente agresivo. Alto grado histológico Riesgo en mujeres <40 años, mayor que el subtipo luminal. La etnia afroamericana puede ser un factor de riesgo. Resultado mejorado por HER2/neu(+)

\* Ki 67 bajo sugerido por St. Gallen 2013 <14%, Ki 67 alto sugerido por St Gallen >20

**TABLA 10.** Subtipos de Cáncer de Mama determinados por perfiles de expresión génica. Modificada de la clasificación de Schnitt 2009<sup>151</sup>

## 6. TRATAMIENTO DE LA AXILA

A principios del siglo XX, Hasteld propuso la teoría de la progresión ordenada del cáncer de mama desde el tumor primario, hacia los ganglios linfáticos regionales, seguido de la disección sistémica. Propuso la mastectomía radical (MR), que incluía la extirpación del músculo pectoral mayor, la disección ganglionar axilar (LA) completa, e incluso la disección ganglionar supraclavicular, para obtener el control locorregional de la enfermedad. Para conseguir mejores resultados terapéuticos, se desarrollaron dos nuevas aproximaciones quirúrgicas: una resección quirúrgica más extensa, que consistía en la mastectomía radical ampliada (MRA) a los ganglios de la cadena de la mamaria interna y otra la mastectomía radical modificada (MRM), que consiste en un resección más restringida, respetando los músculos pectorales<sup>22,152,153</sup>. Los resultados a largo plazo de la MRA, frente a la variedad de Haslted o la mastectomía simple seguida de la radioterapia, no mostraron diferencias en la supervivencia<sup>154,155</sup>. El procedimiento más limitado de la MRM proporcionó mejores resultados funcionales, sin afectar el pronóstico<sup>152,153</sup>.

Durante la década de los setenta, el concepto halstediano de la diseminación secuencial de las células tumorales, desde el tumor primario hacia los ganglios linfáticos, fue estudiado por Fisher y cols.<sup>156,157</sup>, que sugirieron que el cáncer de mama se comportaba como una enfermedad sistémica desde el principio y que se debía de reevaluar el papel del tratamiento quirúrgico. Esta hipótesis alternativa se basaba en investigaciones de laboratorio, sobre el mecanismo de aparición de metástasis. Entre 1960 y 1970, Fisher<sup>74</sup> demostraron la relación íntima entre el sistema vascular y linfático de la mama, y la incongruencia de considerar estas dos vías potenciales de diseminación, como vías independientes. Así se empezó a considerar poco probable, que el tratamiento dirigido a la extirpación de las metástasis linfáticas, pudiera mejorar la supervivencia. Quiet y cols.<sup>158</sup> propusieron una síntesis de los paradigmas halstedianos y fisherianos, según esto, el cáncer de mama no tiene una diseminación sistémica desde el principio, pero si desde etapas muy tempranas en su historia natural. Los tumores pequeños pueden presentar metástasis linfáticas, que se comportarían como reservorios de potenciales metástasis viscerales<sup>158</sup>. En estos casos el tratamiento dirigido hacia los ganglios axilares y otras regiones ganglionares, podría resultar en un aumento de la tasa de curación.

La disección completa de los ganglios axilares (LA) consiste en la extirpación de todo el tejido entre los puntos anatómicos (Figura 4) de la vena axilar (superiormente), el haz toracodorsal (lateralmente), y el nervio torácico largo (medial). Suelen eliminarse entre 10-40 ganglios que corresponden a los niveles I y II de Berg. Y esta actuación sobre la axila se convirtió en el procedimiento de elección, para el tratamiento de las mujeres con cáncer de mama, para el estudio de afectación ganglionar. Y ello se fundamenta en tres puntos:

» En la actualidad la afectación ganglionar sigue siendo uno de los factores pronósticos más poderosos de un cáncer de mama primario<sup>137</sup>. Por lo general, existe una relación directa entre el número de los ganglios linfáticos y el desenlace clínico. La supervivencia exenta de enfermedad se ha visto relacionada en función del número de ganglios linfáticos afectos, en un grupo de pacientes del banco de tumores del Breast Center en el Baylor College of Medicine, que se utilizaron previamente en una evaluación de la dependencia de los factores

pronósticos en el tiempo<sup>160</sup>. Cabe destacar que la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, de las pacientes sin afectación en los ganglios, es aproximadamente del 80%. Hilsenbeck y cols.<sup>160</sup> observan que la afectación axilar supone la disminución de la supervivencia del 48-76% a los 10 años y guarda relación inversa al número de ganglios afectados, así con la afectación de 1 a 3 ganglios la supervivencia a los 10 años sería del 63%, con más de 4 del 27% y con más de 10 ganglios la supervivencia sería de 0-31% a los 5 años.

» La LA proporciona información basada en la afectación cuantitativa de los ganglios axilares, de tal forma que, según los criterios TNM, pueden catalogarse en tres grupos pronósticos diferentes (N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>)<sup>16</sup>.

» La afectación cuantitativa y cualitativa de los ganglios axilares constituye un elemento decisivo en la planificación del tratamiento adyuvante<sup>149</sup>.

» La extirpación de los ganglios residuales mejora el control local del proceso, ya que algunos metanálisis han revelado un 5,4% de beneficio en la supervivencia asociada a la realización de la LA<sup>161</sup>.

Pero se ha visto que la disección axilar era positiva solo en el 30% de los tumores palpables y en el 10% de los no palpables, en los paciente que presentaban una axila clínicamente negativa. Por lo que entre un 70-90% de las disecciones axilares son innecesarias, en pacientes con axila negativa<sup>137</sup>. A su vez el desarrollo de los programas de cribado ha supuesto la localización de tumores en estadio más precoces, con menor afectación axilar. Estos datos plantean la posibilidad de abandono de la disección axilar, teniendo en cuenta que tras LA se pueden desencadenar complicaciones, en pacientes con escasa probabilidad de afectación axilar. Y así se desarrollara el concepto de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), entendiendo como ganglio centinela el primer nódulo linfático que recibe el drenaje tumoral. Y la no afectación de este supone la no afectación del resto de la axila.

## 7 BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA (BSGC)

Debido a la morbilidad de la disección de los ganglios axilares, la cirugía mínimamente invasiva que la BSGC constituye una alternativa a la disección axilar rutinaria<sup>159</sup>, que proporciona una evaluación histológica de la fosa axilar más detallada, sin aumentar excesivamente el coste o el trabajo: debido a la identificación de un número limitado de ganglios (normalmente entre 1 y 2 y rara vez 3) se puede conseguir una información detallada anatomopatológica de cada ganglio y, por lo tanto, se puede producir una estadificación al alza en las pacientes con una enfermedad con afectación en los ganglios.

### 7.1. HISTORIA

El término ganglio centinela fue concebido por primera vez por Gould en 1960, basado en la posición anatómica de un ganglio linfático encontrado en una disección radical de cuello, durante una parotidectomía<sup>162</sup>.

Chiappa y col., en 1966, refirieron la existencia de centros linfáticos testiculares primarios, tras lo cual se produjeron múltiples estudios sobre sitios ganglionares metastáticos, mediante exploración quirúrgica e histopatológica<sup>163</sup>.

Kett en 1970, tras la administración de un medio de contraste en linfáticos mamarios, notó la existencia de flujo desde el ganglio aislado, denominado ganglio de Sorgius, hacia los ganglios y vasos linfáticos del sistema colector, situados alrededor de la vena axilar<sup>164</sup>. Posteriormente Haagensen en 1972, demostró que los ganglios de Sorgius no eran los que presentaban con mayor frecuencia células metastásicas, pero sí los únicos involucrados en muchos casos<sup>165</sup>.

En 1977, Cabañas aportó la primera descripción fisiológica del ganglio centinela, refiriendo un centro linfático específico de drenaje, estableciendo que no sólo era el primer sitio de metástasis, sino que podría ser el único ganglio involucrado<sup>166</sup>.

En el año 1992, Morton et al, partiendo de la base de que el camino inicial de las metástasis, en la mayoría de pacientes con melanoma maligno, es la vía linfática, observaron cómo la linfadenectomía rutinaria en pacientes en estadio clínico I de la enfermedad, muchas veces, daba resultados negativos; por tanto, se planteó la controversia de hacer o no sistemáticamente este tipo de linfadenectomías, ya que no aportaban beneficios y podían ocasionar problemas postoperatorios, como el edema de miembros. Morton observó que el ganglio centinela fue encontrado en el 82% de los melanomas cutáneos estadio I, con una tasa de falsos negativos del 1%, sin falsos positivos<sup>167</sup>.

Osborne y col. indicaron que un ganglio linfático regional primario que drenaba la mama podría ser identificado y correlacionado con el estatus de los ganglios axilares <sup>168</sup>. Sin embargo, no es hasta 1993 cuando David Krag y col. aplicaron la técnica de la sonda gamma para la radiolocalización del ganglio centinela, con el fin de determinar el estatus ganglionar axilar. Krag, posteriormente aplicó esta técnica para la estadificación del cáncer de mama. En su estudio utilizó tecnecio 99, identificando el ganglio centinela en el 82%, sin falsos negativos<sup>169</sup>.

Armando Guliano y col., en 1994, modificaron la técnica de Morton usando azul de isosulfán en 174 pacientes con cáncer de mama. Se identificó el ganglio centinela en el 66%, se encontró una sensibilidad del 88 % y una tasa de falsos negativos de 6,5%<sup>89</sup>.

En 1998 el Grupo de Veronesi en Milán<sup>91</sup>, mostró las ventajas del uso del radiomarcador con la sonda gamma manual, para la detección del ganglio centinela y su valor predictivo sobre la disección axilar, identificándolo en el 97,6% de los casos, con un valor predictivo positivo de 97,1%. En trabajos como el de Paganelli en el 37,7% de los casos el único ganglio positivo fue el centinela<sup>170</sup>.

En los últimos años, numerosos estudios han demostrado que el uso de radioisótopos y colorantes permiten una detección mayor del 90%, con una tasa de falsos negativos menor del 5%.

## 7.2. DEFINICIÓN

El concepto de Ganglio Centinela se basa en la teoría de Halsted sobre la diseminación secuencial del cáncer de mama y tiene dos principios básicos: primero, la existencia de un drenaje linfático ordenado y predecible, de forma que, como vemos en un trabajo de Rosen<sup>17</sup>, en los estadios iniciales de la enfermedad, la incidencia de las llamadas “skip metastases “ (metástasis saltadoras) es solo del 1,6%. Segundo, la existencia de células tumorales que funcionan como filtro en un primer relevo ganglionar<sup>171</sup>.

La BSGC es una técnica diagnóstica multidisciplinar, que implica la interrelación entre diferentes especialidades médicas y quirúrgicas. Por lo que la definición de ganglio centinela se debe valorar desde varias ópticas<sup>172</sup>:

» Desde el punto de vista de la Medicina Nuclear, es el ganglio o ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor primario y son detectables en la linfogammagrafía, especialmente si están conectados a un canal linfático. Y durante el acto quirúrgico, aquel que presenta una actividad representativa y que está ubicado en el área preseleccionada gammagráficamente.

» Desde el punto de vista quirúrgico, se considera GC aquel o aquellos que presentan una actividad representativa y que están ubicados en el área preseleccionada gammagráficamente.

Hay además que tener en cuenta la definición de *ganglio secundario*, entendiendo como tal<sup>172</sup>

» Desde el punto de vista de la Medicina Nuclear, es aquel o aquellos que presentan una captación del trazador en la línea de progresión linfática desde el ganglio centinela (GC). Habitualmente con menor actividad, claramente diferenciada.

» Desde el punto de vista quirúrgico, es aquel o aquellos identificados o no previamente en la linfogammagrafía, que tenga menos del 10% de máxima actividad en la misma área de drenaje del GC. Y a aquellos que son patológicos en la exploración digital de la axila.

### 7.3. EXPLORACIÓN.

Para determinar las pacientes que son candidatas a BSGC es preciso realizar previamente un estudio axilar completo, para descartar la presencia de adenopatías axilares patológicas que obligarían a una linfadenectomía axilar de entrada. Para ello se requiere:

» *Exploración física*: Consiste en la palpación de la axila, por parte del cirujano, para discernir si los ganglios están aumentados de tamaño o se aprecia una alteración en la arquitectura axilar normal. Sin embargo, esta exploración presenta una baja sensibilidad, ya que el límite mínimo para palpar una adenopatía es de 15mm, y aunque las adenopatías metastásicas son más fácilmente palpables, al estar infiltradas por células tumorales que les proporcionan una mayor consistencia, esto no garantiza que los ganglios que no se palpen estén libres de enfermedad<sup>173</sup>.

» *Mamografía*: Es una técnica radiológica indispensable para el diagnóstico del cáncer de mama. Sin embargo, para valorar la axila no es del todo útil, pues solamente se visualiza una parte de la axila y los hallazgos son poco específicos.

» *Ecografía axilar*: Es considerada la prueba de elección diagnóstica para la valoración de la axila, en la selección de pacientes candidatas a BSCG. Presenta una sensibilidad entre 70-90% y una especificidad por encima del 90%<sup>174</sup>. Además, permite diferenciar entre ganglios patológicos y otras lesiones<sup>175</sup>.

Su principal utilidad se basa en que permite detectar ganglios axilares con alteraciones morfológicas indicativas de afectación metastásica, que no son evidentes en la exploración física, y realizar punción ecoguiada de los mismos para confirmar el diagnóstico<sup>176,177</sup>. Además, la ecografía puede ser útil para valorar el número de ganglios patológicos, la afectación extracapsular y la afectación masiva axilar<sup>175,179</sup>. Los criterios más útiles para definir un ganglio como patológico en ecografía son los morfológicos. Bedi et al.<sup>176</sup> los clasificaron en 6 tipos:

- » Tipo 1. Cortical ausente, no visible.
- » Tipo 2. Cortical uniforme de menos de 3 mm. de grosor.
- » Tipo 3. Cortical uniforme de más de 3 mm. de grosor.
- » Tipo 4. Lobulación cortical generalizada.
- » Tipo 5. Engrosamiento cortical focal.
- » Tipo 6. Hilio ausente.

Los tipos 1-4 se consideran negativos o benignos, y los tipos 5 y 6, positivos o compatibles con afectación metastásica.

» *PAAF (punción aspiración con aguja fina) o BAG (biopsia con aguja gruesa)* guiadas por ecografía: son un complemento a la ecografía axilar, que permite el diagnóstico histológico de metástasis ganglionar. Ante un ganglio con signos ecográficos de malignidad debe confirmarse el diagnóstico, mediante punción aspiración con aguja fina o biopsia con aguja gruesa, por la posibilidad de falsos positivos de la ecografía<sup>180</sup>. La especificidad de ambas técnicas es próxima al 100%<sup>177,181-183</sup>, y las complicaciones son escasas en ambas. Aunque los resultados publicados son más favorables a la BAG, por su mayor sensibilidad, no hay datos suficientes para recomendar una de las 2 técnicas. La decisión de usar PAAF o BAG dependerá de la experiencia y las preferencias del radiólogo y del patólogo de cada centro<sup>179</sup>.

» *La resonancia magnética (RM)*: Algunos de los expertos recomiendan la realización de una resonancia magnética pretratamiento del carcinoma de mama<sup>179</sup>. Esta técnica presenta una sensibilidad del 90% y una especificidad del 82%<sup>178</sup>, y por tanto se considera un buen método de estadificación axilar que, además, permite la realización de biopsias dirigidas. Esta prueba ha ido cobrando importancia con el paso de los años, aunque su principal desventaja es la escasa disponibilidad en muchos centros. Sin embargo, es un estudio multiplanar, y por lo tanto permite la identificación de ganglios menos accesibles a la ecografía (niveles axilares 2 y 3, cadena mamaria interna y ganglios de Rotter), así como la valoración del número de ganglios patológicos y comparar con la axila contralateral. Los criterios que utiliza para el diagnóstico de ganglios metastásicos son: un mayor tamaño, una densidad mayor a la de partes blandas, una curva de captación de gadolinio similar a las neoplasias mamarias. Las lesiones detectadas deben ser confirmadas con ecografía y estudio citológico o histológico<sup>178,184</sup>. Pero aún la evidencia de la utilidad de la resonancia magnética en el estudio axilar es limitada<sup>179</sup>.

» *La tomografía computerizada (TAC)*: se utiliza para evaluar metástasis pulmonares o mediastínicos, o ante la sospecha de invasión local de la pared torácica. Por tanto, es una prueba diagnóstica que se utiliza cuando sospechamos una neoplasia avanzada y no es útil en enfermedad localizada.

» Tomografía por emisión de positrones (PET): Estudios llevados a cabo, entre otros, por el Instituto Oncológico Europeo de Milán (IEO), el Centro Médico Cedars-Sinai en Los Ángeles (Estados Unidos) y la Universidad de Navarra, que han comparado la BGC con la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (PET-FDG), han concluido que la PET-FDG muestra una baja sensibilidad en la detección de la enfermedad ganglionar axilar microscópica en el carcinoma de mama, confirmando la necesidad de realización de la BGC ante una prueba PET negativa de la axila<sup>179</sup>. Por el contrario, la elevada especificidad de la prueba PET en estos pacientes, muestra que esta técnica puede ser un buen indicador en la selección de candidatos a la disección axilar completa, pudiendo evitar así la BGC en aquéllos con PET positivos en la axila.

» Otros: En los últimos años han aparecido nuevos dispositivos de imagen como el SPECT-CT, que utiliza una imagen gammagráfica fusionada con otra de TAC, gracias a lo cual se puede ver con absoluta precisión, la localización anatómica exacta del ganglio centinela<sup>185</sup>. El SPECT-CT utilizado con gammacámaras portátiles en el acto quirúrgico, nos da una situación espacial más correcta y precisa que la gammagrafía normal, añadiendo nueva información a los estudios habituales, que significan un salto cuantitativo en las técnicas de cirugía radioguiada.

#### 7.4. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA BSGC

En la actualidad existe una alternativa a linfadenectomía axilar (LA), y es la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), que tiene una alta concordancia histológica con la LA convencional<sup>186</sup> y a su vez menor morbilidad que la LA<sup>187</sup>. La BSGC necesita unos requerimientos para su aplicación y su práctica debe fomentarse para todas las pacientes en que haya indicación<sup>159</sup>.

Una vez que con el estudio axilar se ha descartado la presencia de metástasis, la paciente es candidata a la realización de la BSGC.

Las indicaciones para la técnica están recogidas en la última Actualización del Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama, celebrada en 2010, de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESYPM)<sup>172</sup>, modificado posteriormente por el grupo de expertos a partir de la Reunión de Consenso que se celebró en Valencia, organizada por la SESYPM, el 2 de abril de 2013<sup>179</sup>.

##### » Indicaciones:

» Carcinomas infiltrantes T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> y T<sub>3</sub>, siempre que la axila sea clínica, y ecográficamente negativa y con confirmación patológica, si procede. (ya sea citológica o histológicamente negativa)<sup>179,188-189</sup>.

» Tumores multifocales y multicéntricos<sup>190,191</sup>.

» En los casos de carcinoma intraductal<sup>192-194</sup> con:

» Indicación de mastectomía.

» Alto riesgo para microinfiltración o infiltración en base a alguno de los siguientes criterios :

Diámetro  $\geq 3$  cm.  
 Palpable.  
 Alto grado histológico.  
 Comedonecrosis.

» En el carcinoma de mama en el varón se siguen las mismas indicaciones que en la mujer<sup>195</sup>.

» La realización de una biopsia excisional previa no contraindica la realización de la BSGC, siempre que no aparezcan criterios de exclusión<sup>196</sup>.

» En pacientes con axila clínica/ecográficamente negativa de inicio (cNo), puede realizarse la BSGC tanto previa al tratamiento sistémico primario, como posterior al mismo<sup>197-202</sup>.

» No existe evidencia para desaconsejar la BSGC en mujeres gestantes o puérperas. Y en las lactantes, se puede realizar previa retirada de la lactancia 24 horas. 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<sup>203,204</sup>.

» En los casos de cirugía mamaria plástica de aumento o de reducción previa, no existe evidencia para contraindicar la BSGC<sup>205</sup>.

» Cuando existe una 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<sup>203,206</sup>.

» En pacientes cN1/N2 de inicio, con negativización clínica y ecográfica de la axila tras la neoadyuvancia (cyNo), 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<sup>198-208</sup>.

» Contraindicaciones:

» No está indicada después de terapia sistémica primaria, en carcinoma localmente avanzado, cuando persiste afectación ganglionar<sup>179</sup>.

» La sospecha de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología compatible con metástasis de carcinoma de las adenopatías sospechosas.

» Carcinoma inflamatorio<sup>196</sup>.

» Radioterapia axilar previa a dosis de 50 G.<sup>209</sup>

» Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

## 7.5. TÉCNICA DE LA DETECCIÓN DE GANGLIO CENTINELA.

Es obligatoria la obtención de un consentimiento informado específico para el procedimiento en todos los casos<sup>179</sup>.

### 7.5.1 Trazadores

El objetivo de la técnica es inyectar una sustancia (sin ninguna afinidad por las células tumorales) que al ser inyectadas alrededor de la lesión, en el tejido intersticial, pueda ser absorbida, en pequeña proporción, por los vasos linfáticos y alcanzar rápidamente los ganglios linfáticos, donde son atrapadas por los macrófagos, por un proceso de fagocitosis, donde permanecen hasta ser destruidas. De esta manera se visualiza el primer ganglio de la cadena linfática regional a la que drena dicho tumor, reproduciendo así el camino que seguirían las células tumorales. Las sustancias que se han propuesto son tanto colorantes como sustancias coloides, constituidas por pequeñas partículas neutras y biológicamente inertes, marcadas con un isótopo radioactivo, generalmente el  $^{99m}\text{Tc}$ .

El comportamiento biológico de los coloides radioactivos y su disponibilidad para ser fagocitados está determinado por factores físico-químicos, dependientes del propio coloide, (como las características de superficie, el número y el tamaño), factores biológicos (dependientes del organismo, activación de los macrófagos, edad de la paciente, volumen mamario) y factores técnicos (lugar y vía de inyección, fundamentalmente).

El tamaño de la partícula es uno de los factores más importantes en la técnica. Los coloides radioactivos son aclarados por el drenaje linfático con una velocidad inversamente proporcional al tamaño de la partícula. El tamaño de la partícula ha de ser suficientemente pequeño para que permita su paso a la circulación linfática y lo suficientemente grande para ser atrapado y retenido por el ganglio linfático, de manera que muestre una buena delimitación de los ganglios de drenaje, El tamaño ideal oscilaría entre los 100-200 nm, si bien no se halla disponible en el mercado<sup>210,211</sup>.

Los radio-fármacos (RF) más frecuentes son<sup>179</sup>:

- » El sulfuro de antimonio marcado con Tc (3-30 nm.), usado en Australia y Canadá
- » El HSA-nanocoloide marcado con Tc (95% < 80 nm.), en Europa; es el que presenta el rango de tamaño de partículas más apropiado; sólo un 5% de las partículas son marcadas con Tc
- » Sulfuro coloidal, filtrado o no, (15-5000 nm.): usado en US
- » Otros menos frecuentes son el microcoloide de albúmina o el sulfuro de renio marcados con Tc.

Actualmente, según recomendación de la SESYPM<sup>179</sup>, es imprescindible el uso de un trazador isotópico como marcador del ganglio. Los recomendados son la albúmina nanocoloide, el coloide de estaño y el sulfuro de renio, personalizando en cada paciente y citándolo en el consentimiento informado específicamente, si el producto no estuviese autorizado para esta indicación clínica<sup>212</sup>.

Es aceptable utilizar una técnica mixta (trazador isotópico y colorante); y se desacon-

seja la técnica de uso exclusivo de colorante. La técnica mixta puede ser útil en periodo de aprendizaje y en aquellos casos con dificultades de visualización en la linfogamagrafía preoperatoria. Los colorantes recomendados por la SESYPM son el azul de metileno, el azul patente y el azul de isosulfán<sup>179</sup>.

Su localización y permanencia en el ganglio linfático depende, entre otros factores, del grado de afectación tumoral del mismo; de forma que, si el ganglio está extensamente invadido no puede atrapar el trazador, al perder la función de filtro linfático (Fig. 11). Los coloides deben tener un tamaño lo suficientemente pequeño para facilitar la migración a través de los capilares linfáticos y lo bastante grande para no pasar al torrente sanguíneo. Las partículas menores de 100nm satisfacen estos criterios, sin embargo, si son mayores de 500nm, no penetrarán en los capilares linfáticos y permanecerán en el sitio de inyección<sup>210</sup>.

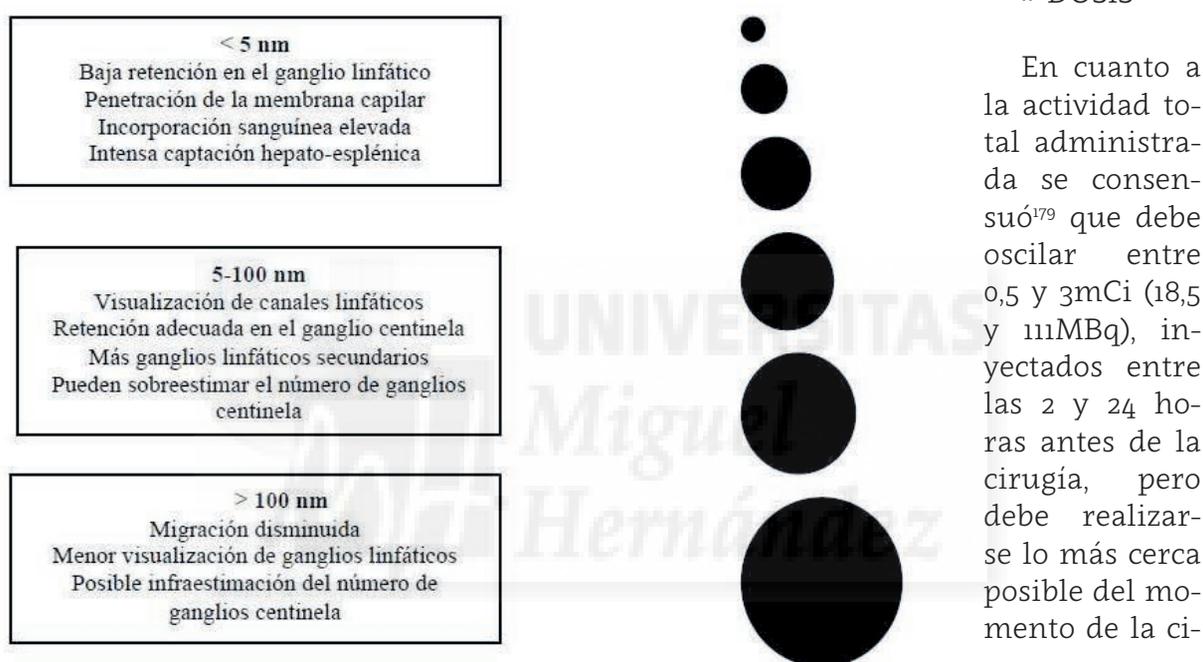


Figura 11 : Resumen esquemático de las ventajas y limitaciones de la linfogamagrafía en función del tamaño de la partícula utilizada<sup>213</sup>.

rugía. Para una dosis de 0,5-1mCi de <sup>99m</sup>Tc nanocoloide de albúmina es necesario un volumen de 0,2 a 0,4ml.

#### » LUGAR DE INYECCIÓN

En el melanoma existe un mayor consenso en referencia a este punto, sin embargo en el cáncer de mama existe debate en cuanto al lugar de la inyección, volumen a inyectar, dosis e intervalo entre la administración y la cirugía este último menos importante<sup>214</sup>:

» La vía intratumoral, conceptualmente precisa de un mayor volumen para vencer la presión del tejido tumoral y también requiere mayor dosis, por lo que argumentan en su contra: la posible alteración del drenaje fisiológico, que se produzca una mayor distorsión de las vías de drenaje, una baja visualización de los linfáticos y el riesgo de una posible diseminación tumoral<sup>215</sup>.

» La vía intersticial puede ser peritumoral e intradérmica/subdérmica. Ambas vías en realidad se complementan, por lo que hay grupos de trabajo que defienden la administración combinada:

# En la vía intradérmica/subdérmica, el drenaje es mayor y más rápido. Debido al origen embriológico común en el ectodermo, la glándula mamaria y la piel que la cubre pueden considerarse una unidad biológica cuyo drenaje linfático está íntimamente ligado. Con esta vía hay una menor visualización de la mamaria interna. Sin embargo ofrece una mayor comodidad y menor complejidad<sup>216-218</sup>.

# En la administración peritumoral (intraparenquimatosas) suele hacerse a través de 4-6 puntos alrededor de la lesión (por palpación o ecodirigida) con un volumen entre 0.5-1 ml y una actividad de 0.2-0.5mCi, con agujas de 25-27 G, seguida de un ligero masaje, obteniendo una mayor tasa de visualización de mamaria interna (20-30%) independientemente del cuadrante donde se localiza el tumor; también permite la localización de ganglios intraparenquimatosos, interpectores o en fosa supraclavicular<sup>214,219,220</sup>.

La SESPM recomienda realizar la inyección del marcador preferiblemente intra-peritumoral, aunque la inyección periareolar y/o subdérmica también puede ser una opción de inicio. Para lesiones no palpables, es recomendable la inyección intra-peritumoral del trazador de forma asistida por métodos de imagen (ecografía o estereotaxia)<sup>179</sup>. Para lesiones no palpables sin posibilidad de asistencia con métodos de imagen, lesiones ya extirpadas o lesiones cercanas anatómicamente a la región axilar, se recomienda la inyección periareolar, pericavitaria o intradérmica del trazador<sup>221,222</sup>.

La punción se realiza mediante una aguja espinal de 0,7 x 9 mm. Así, al cabo de 2-3 horas se ha producido una migración del trazador a los ganglios linfáticos y se pueda identificar el ganglio centinela en una linfogammagrafía de control.

Aunque en general la exposición a radiaciones ionizantes está contraindicada en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, en distintos consensos y oncogúas se acepta el empleo de esta técnica, siempre que sea estrictamente necesario y cuando el beneficio para la madre supere el riesgo del feto<sup>179,204</sup>. En el caso de mujeres lactantes, la lactancia debe suspenderse durante 13 horas, tras la administración de este medicamento y la leche extraída durante ese periodo debe desecharse. A partir del tiempo señalado, la lactancia puede ser reiniciada.

Cabe señalar que diversos estudios realizados referentes al tema de la radioprotección, en la técnica del GC, concluyen que la tasa de radiación es mínima, tanto para el paciente como para el personal sanitario expuesto. La mayor dosis la recibe el paciente, la cual se concentra en un 95% en la zona de administración, migrando hacia los linfáticos el 5% restante. Pero dicha actividad es muy pequeña para producir un daño biológico significativo. El personal de medicina nuclear no modifica apenas su tasa de exposición profesional. La mayor exposición la reciben las manos del médico nuclear que inyecta el isótopo y las del cirujano que manipula la mama inyectada. La segunda mayor exposición es para las manos del patólogo al manipular el GC y el tumor inyec-

tado<sup>223,224</sup>. La actividad en el GC es aproximadamente el 1-5% de la actividad inyectada, y cuando es manipulado, ya ha transcurrido el tiempo suficiente como para que esa actividad haya disminuido<sup>223</sup>. Para el resto del equipo, para superar el límite de dosis efectiva establecido para los miembros del público, sería necesario realizar más de 3.000 procedimientos anuales, cifra poco probable en la práctica clínica diaria<sup>225</sup>.

### 7.5.2. Linfogramagrafía.

La linfogramagrafía realizada preoperatoriamente, permite un mapa previo del drenaje linfático de cada paciente, con la posibilidad de detectar ganglios centinelas en localizaciones atípicas, diferentes de la localización axilar, como son en el territorio de la mamaria interna, ganglios intramamarios, ganglios infra/supraclaviculares. Lo que permite una cirugía dirigida con una incisión mínima y mayor seguridad<sup>226</sup>.

El tiempo que debe transcurrir desde la inyección del radiofármaco y la adquisición de imágenes linfogramagráficas, depende del tamaño de la partícula del coloide, vía de administración y actividad isotópica utilizados. Así, con partículas menores de 200nm, se pueden obtener las primeras imágenes a los 30-60 minutos de la inyección, prolongándose esta actividad hasta 18 horas más tarde.

La adquisición de la imagen linfogramagráfica se realiza utilizando un colimador de baja energía y almacenando las imágenes en matriz de 256x256 píxeles con ventana centrada en el foto pico del <sup>99m</sup>Tc. Deben obtenerse al menos 2 proyecciones (anterior y lateral), añadiendo en situaciones dudosas la proyección oblicua, con la mama retirada de la zona axilar, a efectos de facilitar la identificación del ganglio centinela. El GC se identifica porque es el primer ganglio/s linfático/s en recibir el drenaje desde el sitio de la inyección. En caso de no migración y de no visualizarse el drenaje a la región axilar, se recomienda la reinyección del trazador, el mismo día, con cualquiera de las técnicas citadas a tal efecto.

En caso de disponer de equipos SPECT-CT, se aconseja el uso de imágenes fusionadas, en el caso de no identificación del GC en la linfogramagrafía convencional o cuando se prevea que una localización anatómica más precisa pueda simplificar significativamente la intervención quirúrgica, como en el caso de ganglios con aparente bajo recuento o ganglios extra axilares<sup>221,222</sup>.

### 7.5.3. Búsqueda intraoperatoria.

La BSGC puede realizarse mediante anestesia general, o bien bajo anestesia local o loco-regional con sedación, como gesto quirúrgico independiente o de forma simultánea al tratamiento quirúrgico del tumor.

La búsqueda del GC mediante la *técnica isotópica* presenta las siguientes ventajas:

- Conocimiento previo de la localización del GC y drenajes múltiples o aberrantes.
- Incisión mínima por marcaje en piel de la zona de mayor captación.
- Distinción de los ganglios centinela respecto a los ganglios secundarios, en función del grado de captación isotópica.

La realización de ésta técnica también tiene desventajas:

- Exposición a radiación del paciente y personal sanitario.
- Puede haber distorsión por la detección de la radiación del punto de inyección, en tumores próximos al área de drenaje ganglionar.
- No debe realizarse sin linfogammagrafía previa, porque el GC puede ser indistinguible de otros ganglios calientes detectados intraoperatoriamente.

Cuando se utilice el colorante, se recomienda el uso de azul de isosulfán, azul patente o azul de metileno, con las pertinentes autorizaciones administrativas. La dosis recomendada es de 2 ml, y el momento de su inyección, de 10 a 15 minutos antes de comenzar la intervención. La localización anatómica de la inyección del colorante seguirá los patrones descritos para el radiotrazador. Es recomendable la aplicación de masaje tras la inyección del colorante. En el uso del colorante, este se debería inyectar con los pacientes bajo control anestésico, y es recomendable la administración de antihistamínicos y corticoides, como profilaxis de posibles reacciones alérgicas<sup>172,227</sup>.

Para la localización intraoperatoria precisamos de la utilización de una sonda portátil detectora de radiaciones gamma, emitidas tanto desde el punto de inyección del radiofármaco, como desde el GC.

Las características básicas que deben valorarse en estos equipos son la sensibilidad, el blindaje, la resolución energética y resolución espacial, además de la ergonomía. Otros aspectos a tener en cuenta son su fácil manejo y transporte, facilidad para trabajar en espacios pequeños y tener un coste razonable<sup>228</sup>.

Existen unos 20 modelos diferentes de sondas, siendo el tipo de cristal y su grosor lo que determina la S (que se define como la tasa de conteo por unidad de actividad y refleja la eficacia en convertir la radiación incidente en señal eléctrica) de distintas energías e isótopos. Se componen de dos elementos: el analizador y la sonda detectora.

El tipo de sonda más empleada es la de ionización, utilizando como elemento detector el telurio de cadmio (Cd Te)<sup>229</sup> un material semiconductor que transforma la radiación gamma en una señal eléctrica, que será detectada y convertida por el analizador en señal sonora y luminosa además del conteo (cuentas por segundo). Las cuentas se expresan en cuentas por uno, diez y cien segundos mostrándose en el monitor digital<sup>228</sup>. Se selecciona el isótopo a través del panel frontal y los parámetros adecuados de los componentes electrónicos son ajustados en forma automática según el tipo de sonda que se haya conectado.

La secuencia de actuación con la técnica isotópica, en quirófano, permite la localización del GC de forma independiente, a la actuación sobre la mama, aunque es preferible el inicio de la localización del GC, ya que permite optimizar el tiempo de quirófano y evita contaminaciones axilares de tejido mamario (sobre todo si se realiza la técnica de análisis molecular)<sup>179</sup>.

Los pasos recomendados por la SESPM son<sup>179</sup>:

- » Visualización de la imagen linfogammagráfica apreciando el número y localización de los ganglios centinela.
- » Colocación de la sonda sobre el punto de inyección del radiofármaco mi-

diendo la actividad en cuentas por 10 segundos.

» Colocación de la sonda en los puntos marcados en piel correspondientes al/los ganglio/s centinela/s, midiendo la actividad en cuentas por 10 segundos y señalando la zona de incisión.

» Incisión en el área marcada, disección y detección mediante la sonda, del punto de máxima actividad (puntos calientes), midiendo las cuentas in vivo.

» Extirpación del GC detectado y medida subsiguiente de las cuentas ex vivo para verificar que se ha extirpado el punto de máxima captación, cuyo valor siempre será igual o mayor que las cuentas in vivo por la posibilidad de detección de la actividad desde cualquier punto del GC.

» Rastreo del lecho de biopsia con la sonda para la detección de cualquier actividad residual.

» Se recomienda concluir la intervención de la BSGC con una exploración digital de la axila para descartar la existencia de adenopatías sospechosas palpables, susceptibles de ser biopsiadas

#### 7.5.4. Métodos de análisis del ganglio centinela.

Tras la extracción de los ganglios centinelas (recomendable limitar su número a 2)<sup>230</sup>, se remite al Servicio de Anatomía Patológica, para su estudio intraoperatorio, para aumentar la eficiencia de la técnica<sup>231</sup>, excepto en el caso de la mamaria interna, cuya biopsia intraoperatoria no es necesaria, porque no entraña ningún gesto quirúrgico adicional. De esta manera en el caso de afectación metastásica ganglionar, se hará una linfadenectomía axilar en el mismo proceso quirúrgico. De esta manera se pueden evitar costes económicos y psicológicos, aunque también se puede diferir el resultado y toma de decisiones posteriores.

El procesado del ganglio centinela se puede realizar por diferentes técnicas:

» *Cortes por congelación:* El estudio histológico, por congelación, debe consistir en secciones a distintos niveles que permitan detectar, por lo menos, metástasis de más de 2 mm.<sup>232</sup> Permite el estudio intraoperatorio del ganglio centinela, presentando la ventaja de poder realizar en la misma intervención linfadenectomía axilar, en caso de diseminación tumoral. Sin embargo, no permite el estudio del GC en su totalidad, por lo que debe completarse con el estudio diferido del ganglio, en consecuencia hay trabajos que muestran una baja sensibilidad para esta técnica (50-70%) comparada con cortes seriados con hematoxilina-eosina (HE) más inmunohistoquímica (IHQ)<sup>233</sup>, con una tasa de falsos negativos que oscila entre 5 al 52%<sup>234</sup>, lo cual tras el estudio definitivo realizado de forma diferida se requeriría una segunda intervención.

» *Técnica habitual con cortes seriados y tinción con hematoxilina-eosina (HE):* Es un análisis diferido en el que se realizan al menos 15 cortes seriados, (secciones cada 200 micras del tejido restante)<sup>232</sup> del ganglio, con tinciones alternas de HE. Presenta como ventajas ser un estudio definitivo, con una alta sensibilidad, que aumenta hasta un 33% el diagnóstico de metástasis ganglionar, en comparación con el análisis de un único corte<sup>235</sup> siendo su principal desventaja la necesidad de re-intervención por presencia de metástasis axilar<sup>224</sup>.

» *Citología por raspado o impronta*: En los servicios donde no sea posible ninguno de los dos procedimientos anteriores, es aceptable la citología por raspado o impronta para el estudio intraoperatorio, debiéndose completar posteriormente el análisis, según protocolo con cortes seriados y tinción con HE, para estudio definitivo<sup>179</sup>. Al ser un análisis en fresco del ganglio, permite el estudio intraoperatorio del mismo. Tiene una sensibilidad del 33.3%, especificidad del 78.4%, presentando, además, una menor sensibilidad a la hora de detectar micrometástasis que macrometástasis<sup>236</sup>.

» *Inmunohistoquímica (IHQ) para citoqueratinas*: Es un estudio diferido, en el que una única sección analizada aumenta un 20% la detección de metástasis en el ganglio, siendo más sensible que los cortes seriados con HE, para el diagnóstico de metástasis en todos los subtipos histológicos<sup>235</sup>. Así, ambas técnicas combinadas son el método de elección de análisis del GC en muchos hospitales, pues proveen información pronóstica útil.

» Completa el estudio histológico con técnicas inmunohistoquímicas para AE1/AE3, CK7, CK19 o CAM5.2.

» *Técnicas de Biología Molecular; Análisis mediante One-Step Nucleic Acid Amplification (OSNA)*: Es una técnica de análisis reciente, con un procedimiento cualitativo y cuantitativo altamente específico, basado en el análisis por amplificación de ARNm de la citoqueratina 19 (CK19) presente en las células tumorales del cáncer de mama. Esta citoqueratina es un buen marcador tumoral por diversas razones: es expresada por muchas células epiteliales y diversos tipos de cáncer, pero no por los linfocitos de los ganglios linfáticos, ni por células de la sangre, ni médula ósea<sup>237</sup>. La desventaja que presenta es que al ser muy sensible, aumentan los falsos positivos, por lo que se han definido unos puntos de corte, para evitar los resultados falsos positivos y falsos negativos, y a su vez permite distinguir el tamaño de las metástasis<sup>238</sup>. Precisa de una obtención previa de la CK 19 por inmunohistoquímica sobre la BAG, previa a la BSGC. Los casos en que el tumor no exprese CK19 o muestre expresión heterogénea <30% en la BAG previa, no deben estudiarse por método molecular<sup>239,240</sup>.

El que hayan diferentes métodos de análisis del ganglio centinela es debido a que no existe una estandarización del proceso. Sin embargo, sí se ha demostrado ampliamente que a mayor estudio del ganglio centinela, mayor sensibilidad a la hora de detectar diseminación tumoral<sup>241</sup>. Así, por ejemplo, se ha observado que, frente al estudio de un único corte del ganglio, los cortes seriados de todo o parte del mismo con hematoxilina eosina aumentan la sensibilidad para el diagnóstico de metástasis<sup>242</sup>, e incluso se incrementa aún más si se asocia a técnicas de inmunohistoquímica<sup>235</sup>. A su vez la técnica OSNA es una técnica validada, con un índice de concordancia con respecto a la técnica gold-estándar (cortes seriados con HE con/sin IHQ) del 98.20%<sup>243</sup>, con una sensibilidad entorno al 95% y una especificidad cercana al 94%<sup>244</sup> y, además, permite el estudio intraoperatorio del ganglio centinela, en su totalidad, con un tiempo de obtención de resultados alrededor de 30-45 minutos<sup>244</sup>, en función de los ganglios disecados. Todo esto conlleva un ahorro de costes<sup>245</sup>, por lo que se ha convertido en el procedimiento de elección para el estudio patológico del GC<sup>238,246</sup>, pero todavía no está disponible de forma rutinaria en todos los centros.

### 7.5. Evaluación de los resultados

El descubrimiento del GC en el cáncer de mama<sup>88</sup>, ha permitido ahorrar linfadenectomías innecesarias cuando el resultado del GC es negativo (es decir, libre de enfermedad metastásica), o el depósito de células tumorales es menor de 0,2 mm. (células tumorales aisladas). Ha evitado, por tanto, las comorbilidades que conlleva la práctica de una linfadenectomía axilar (linfedema, parestesias, seroma, disfunción del hombro, etc.) sin disminuir la supervivencia, ni el intervalo libre de enfermedad<sup>89,90,188</sup>.

Tras la generalización de la técnica de BSGC, se ha observado que cuanto más minucioso era el estudio del GC, mayor era la frecuencia diagnóstica de micrometástasis y de células tumorales aisladas<sup>247</sup>. El estudio del GC ha supuesto un incremento del 13% del descubrimiento de ganglios positivos y un aumento del 28% del diagnóstico de micrometástasis<sup>89</sup>. A raíz de ello, se introducen, en la sexta edición del sistema de estadiaje TNM del AJCC<sup>248</sup>, definiciones que incluyen estos hallazgos y que se estratifican como:

- » No(i+) para las células tumorales aisladas,
- » Ni1 para depósitos tumorales >0.2mm y < 2mm
- » N1 para depósitos tumorales > 2mm,

Debido a su diferente impacto en el intervalo libre de enfermedad y en la supervivencia global. Siendo valorado nuevamente en la 7 edición<sup>16</sup>, al que hay que añadir sus equivalencias en número de copias de ARNm-CK19<sup>243</sup>.

Siguiendo estos criterios en la Reunión de Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESYPM) celebrada en 2010<sup>172</sup>, y su posterior revisión en 2013<sup>179</sup>, se estableció la realización de linfadenectomía axilar en casos de macro/micrometástasis en los GC axilares, seguida de terapia adyuvante (quimioterapia/radioterapia/hormonoterapia) según las características del tumor primario, tipo de cirugía realizada y análisis definitivo del espécimen de la linfadenectomía.

#### 7.5.5.1. Ganglio centinela positivo y linfadenectomía axilar: indicaciones

La realización de la linfadenectomía va a estar basada en los hallazgos del GC y fundado en los grupos pronósticos definidos en el TNM-7º edición<sup>16</sup> (células tumorales aisladas, micrometástasis y macrometástasis), pero La SESPM<sup>179</sup> aconseja que el valor «carga tumoral» es más predictivo de afectación axilar y 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<sup>249,250</sup> o perfil de bajo riesgo<sup>250-252</sup>, 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%<sup>249,250</sup>.

» En pacientes consideradas «de bajo riesgo» la probabilidad de enfermedad axilar residual es, según los estudios publicados, del 27%<sup>179</sup>. Y se considera «perfil de bajo riesgo» la confluencia de todos los siguientes factores<sup>251-254</sup>:

- » El diagnóstico histológico de células tumorales aisladas o micrometástasis.
  - » Hasta un máximo de 2 GC metastásicos.
  - » Estatus posmenopáusico.
  - » Tamaño del tumor primario < 3 cm.
  - » Grado histológico 1 ó 2.
  - » RE y RP positivos.
  - » Her2 negativo, inmunohistoquímicamente o por hibridación «in situ».
  - » Ki67 ≤ 14%.
  - » Cirugía conservadora.

» Constituye indicación de linfadenectomía axilar:

- » Carga tumoral mayor a 10.000-15.000 copias.
- » Diagnóstico de macrometástasis (TNM, 7.a edición)<sup>16</sup>, salvo en el contexto de pacientes con criterios de «bajo riesgo» en el contexto de ensayos clínicos<sup>253</sup>.

» Observaciones:

Según la SESPM en los casos de bajo riesgo será cada Unidad de Mama, la que deberá acordar el nivel de riesgo de afectación axilar que considere aceptable. Y para la toma de decisiones quirúrgicas sobre la axila, se recomienda el uso del criterio «carga tumoral» para los centros en que se utilice el sistema diagnóstico OSNA, o de nomogramas validados para los centros que no puedan utilizar OSNA o donde se diagnostique histológicamente. Para los centros que usen nomogramas, hay que señalar que deben validarse en el área geográfica donde se aplique.

La indicación de tratamiento sistémico primario (quimioterapia y/u hormonoterapia) se realizará en función de las características del tumor primario y de su estadio.

#### **7.5.5. 2. Ganglio centinela positivo y Oncología radioterápica: indicaciones**

» 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<sup>255,256</sup>.

» El diagnóstico de micrometástasis en el GC no constituye indicación sistemática de irradiación sobre la axila<sup>255</sup>.

» 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<sup>256</sup>.

## 8. NOMOGRAMAS

Existe evidencia de que los pacientes con ganglios centinela negativo no se benefician de la disección axilar<sup>92</sup>. Y a su vez la LA es el tratamiento estándar para los pacientes con metástasis en GC. Sin embargo, 20-60% de los pacientes con GC positivo, se ha encontrado que carecen de afectación axilar en los ganglios no centinelas (NSLN), lo que indica que estos pacientes recibieron tratamiento axilar innecesario<sup>257-260</sup>. Y no hay que olvidar que la LA puede llevar a complicaciones como el linfedema, alteraciones de la movilidad del brazo, etc.; por lo tanto, parece importante el desarrollo de modelos para predecir metástasis de NSLN, en pacientes con GC positivos. Al no haber, por una parte, variables independientes (que por sí solas determinen cuando hay metástasis en NSLN) y, por otra, tampoco existir unanimidad en cuanto a qué variables son estadísticamente significativas, es decir, qué variables aumentarían el riesgo de tener metástasis en el resto de ganglios, surgieron los nomogramas y otros modelos estadísticos predictivos.

Un nomograma es un instrumento de cálculo que permite estimar el riesgo individual de cada paciente, de presentar otros ganglios afectos, cuando el GC es positivo, teniendo en cuenta simultáneamente varias características específicas de ese paciente y que pretende ser una herramienta en la toma de decisiones, sobre el tratamiento a realizar<sup>261-265</sup>. El nomograma supone una representación gráfica, basada en un modelo matemático. En la actualidad se han descrito más de 11, de los que destacan dentro de los nomogramas comunicados en la literatura los siguientes:

» *MSKCC (MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER)*

El primer nomograma fue descrito por Van Zee en 2003<sup>260</sup>, más conocido como el nomograma del MSKCC, en el que recogieron múltiples variables: edad, tamaño del tumor (en centímetros), tipo y grado histológico, invasión linfovascular, multifocalidad, la presencia de receptores de estrógenos/progesterona, método de detección de la metástasis en el GC, número de GC positivos y número de GC negativos. Se obtuvo en los resultados que el tamaño, la invasión linfovascular, el método de detección, número de GC positivos y número de GC negativos estaban asociados con metástasis en ganglios no centinelas. Con estas variables se construyó un nomograma.

En el nomograma, a cada variable se le da una puntuación, de forma que con el total de puntos que se obtienen de la suma de todas las variables, se calcula la probabilidad de tener ganglios positivos en la axila. Para facilitar su uso, los autores crearon una aplicación del nomograma en su página web<sup>266</sup>.

Este nomograma presenta la mayor discriminación para predecir la probabilidad de metástasis en ganglios no centinelas, en las pacientes con afectación del GC y en la actualidad es el de mayor difusión en la práctica clínica<sup>268</sup>. Una de las principales críticas a este nomograma ha sido la no inclusión de la variable micrometástasis como variable independiente y que en algunos estudios<sup>268,269</sup> no superó el valor mínimo exigido de 0,7 para la predicción. Si embargo, otros autores<sup>270</sup> han validado este nomograma para enfermas con micrometástasis en GC al demostrar curvas de funcionamiento de 0,77.

» STANFORD <sup>270</sup>

Este modelo estudia 13 características de forma individual para predecir el estado de los ganglios no-centinelas: edad, tipo histológico, tamaño tumoral (en centímetros y según TNM), grado tumoral, presencia de receptores de estrógenos, presencia de receptores de progesterona, presencia de HER2, invasión linfovascular, número de GC biopsiados, número de GC positivos, tamaño de la metástasis en el GC y método de detección de la metástasis (HE o IHQ). En el análisis multivariante sólo tres variables: el tamaño tumoral (TNM), invasión linfovascular y tamaño de la metástasis en el GC, fueron significativas de predicción del estado de los ganglios no centinelas. Así, su análisis estadístico, mediante curvas Receiver Operating Characteristic (curvas ROC), estratifica a los pacientes en 4 grupos de riesgo de tener metástasis en los ganglios no centinelas: bajo riesgo (10% o menos), riesgo moderado (30-45%), riesgo alto (alrededor 60%) y muy alto riesgo (más del 90%).

» CAMBRIDGE <sup>259</sup>

En este trabajo realizaron un análisis de regresión logística con las variables estudiadas (tamaño tumoral, foco único o múltiple de carcinoma invasivo, grado histológico y subtipo, método de detección de la metástasis [HE o IHQ], número de GC positivos y negativos, presencia de receptores de estrógenos, invasión linfovascular, diámetro máximo de la metástasis en el GC, número de cortes macroscópicos donde se detectaron metástasis en el GC, localización de la metástasis en el GC y presencia de extensión extracapsular), dando un modelo final estadístico con las variables más significativas: grado histológico del tumor primario, diámetro mayor de la metástasis en el GC y proporción de GC positivos.

» TENON <sup>271</sup>

El modelo elaborado por el Hospital de Tenon (París, Francia) utiliza un sistema de puntuación de riesgo de presentar metástasis en ganglios no centinelas. Para ello, distribuye su población (71 pacientes con GC positivo, asociado a linfadenectomía axilar) en dos grupos: uno con metástasis en ganglios axilares no centinelas (19 casos) y otro con ausencia de metástasis (52 casos). Además, recoge una serie de variables: edad, tamaño histológico del tumor, tipo histológico del tumor, grado nuclear según Bloom-Richardson, invasión linfovascular, presencia de receptores de estrógenos/progesterona, número de GC positivos y resultado del GC (micrometástasis, macrometástasis o células tumorales aisladas), y las compara entre ambos grupos.

El análisis univariante obtuvo una asociación significativa, entre tener metástasis en ganglios no centinelas y las siguientes cinco variables: tamaño histológico, macrometástasis en el GC, método de detección utilizado en el GC (hematoxilina-eosina frente a inmunohistoquímica para citoqueratinas), número de GC positivos entre el total extraído y la presencia de invasión linfovascular.

El análisis de regresión logística identificó el tamaño histológico tumoral, la macrometástasis en el GC y la proporción entre GC positivos frente al total de GC extraídos, como una asociación significativa para tener metástasis en el GC.

Basados en los resultados del análisis multivariante, elaboraron el sistema de puntuación, con un rango de 0 a 7, a cada variable se le otorgó una puntuación (tabla 11). Así, pacientes con puntuaciones de  $\leq 3,5$  tienen un 97,3% de probabilidad de no tener metástasis en los ganglios axilares no centinelas (odds ratio: 42,75; intervalo de confianza al 95%: 20,5 – 90), sugiriendo que la linfadenectomía axilar podría ser evitada. Si la puntuación es de  $\leq 4$ , el riesgo de no tener metástasis, en ganglios axilares no centinelas, es de 94,7%<sup>271</sup>.

VARIABLE	PUNTUACIÓN	ANÁLISIS MULTIVARIANTE (P)
» Macrometástasis en el GC		
No	0	P=0,02
Si	2	
» Tamaño histológico del tumor (mm.)		
$\leq 10$	0	P=0,006
11-20	1,5	
> 20	3	
» Proporción de GC positivos sobre el total de GC encontrados		
<0,5	0	P=0,03
Entre 0,5 y 1	1	
1	2	

**Tabla 11:** Sistema de puntuación axilar para predecir el desarrollo de metástasis en los ganglios no centinelas, en pacientes con GC positivo<sup>271</sup>.

Sin embargo, todos estos modelos de estimación de metástasis, en los ganglios no centinelas, han sido ampliamente discutidos, habiendo sido comparados entre sí y con diferentes resultados: unos consideran que no hay diferencias entre los principales nomogramas<sup>272,273</sup> y los pueden emplear en sus poblaciones<sup>268,274</sup>, pero otros estudios no los validan para sus poblaciones<sup>275</sup>. Un metanálisis de Liling et al.<sup>276</sup> sobre las capacidades de discriminación de los nomogramas más difundidos, entre los que incluye los modelos de la Cambridge, MSKCC, Mayo, Tenon, y Stanford, concluye que poseen más predicción que el azar, pero que esta capacidad de discriminación no es excelente, que modelos como el de Stanford es inferior a los otros y el modelo de la Tenon presenta una precisión predictiva superior en poblaciones con menos carga tumoral en el GC<sup>276</sup>. Tabla 12.

NOMOGRAMA	TAMAÑO TUMORAL	INVASIÓN LINFOVASCULAR	MULTIFOCALIDAD	DETECCIÓN DEL GC	Nº DE GC	GC+/GC-	GRADO NUCLEAR	RE	TAMAÑO METASTASIS
MSKCC	0,0001	0,001	0,02	0,0001	0,0001	0,001	NS	NS	-
H. TENON	0,006	NS	NS	NS	NS	0,03	-	NS	0,02
CAMBRIDGE	NS	NS	NS	-	-	0,004	0,05	NS	0,027
STANFORD	0,0001	0,001	-	-	NS	NS	0,001	0,0479	0,77

NS: no significativo

**Tabla 12:** Análisis multivariante de los nomogramas de afectación de los ganglios no centinelas

## 9. CONTROVERSIAS /REVISIÓN DE LA LITERATURA

Durante años la disección axilar a supuesto el segundo tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, tras la cirugía sobre el tumor primario. Esta disección axilar completa que se introdujo en la década de 1800, supuso el tratamiento de control local de la enfermedad, a su vez aportaba la información necesaria para el estadiaje, información con la que decidía el tratamiento adyuvante posterior<sup>277,278</sup>, ya que la afectación tumoral de los ganglios supone que los paciente tengan que recibir terapias más agresivas, como la quimioterapia, y en algunos casos la radiación axilar, para mejorar la supervivencia y disminuir la recurrencia<sup>279</sup>.

La disección estándar de los niveles I y II de Berg se asocia con un mayor riesgo de efectos adversos, incluyendo el linfedema (14%), la limitación en la movilidad del hombro y del movimiento del brazo (28%), y la aparición de dolor neuropático (31%)<sup>280</sup>. Un deseo de minimizar morbilidad condujo al desarrollo de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Con las mejoras en la detección del cáncer de mama<sup>281</sup>, actualmente, cada vez más pacientes se presentan sin evidencia de afectación clínica o ecográfica a nivel axilar<sup>282</sup>. Y el desarrollo de la técnica de BSGC, descrita por primera vez en 1994<sup>89</sup>, ha demostrado que si no hay ninguna evidencia de metástasis en los ganglios centinela, hay menos de un 10% de posibilidades de que la axila albergue enfermedad residual<sup>283,284</sup> y poder obviar así la disección axilar en los pacientes con BSGC negativa. Convirtiéndose de esta manera, tras su validación, en la técnica de elección en el tratamiento de la axila clínica y ecográficamente negativa<sup>92,159,283,285</sup>.

A pesar de las bases sobre las que se ha sustentado la decisión de realizar una LA tras una BSGC positiva, existe actualmente un interés creciente por abandonar la LA, basándose en que no siempre esta disección aporta beneficio a algunas pacientes. Y así entre el 50 y el 60% de las mujeres con GC afectado no presentarán enfermedad en el resto de ganglios axilares<sup>252,286</sup>. A su vez la mayoría de las enfermas con GC positivo recibirán tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, que no variará en relación al número de ganglios afectos. Cada vez más, la planificación del tratamiento adyuvante va a sustentarse en el estudio inmunohistoquímico de la lesión mamaria, el cual posee un mayor peso en la decisión terapéutica que la propia LA. Sin olvidarnos de la morbilidad que comporta la LA y que podría evitarse en estas pacientes.

Hasta 2011, las guías de práctica clínica<sup>159,287</sup> aconsejan completar la LA, en los casos de afectación del ganglio centinela, pero durante los años 2010<sup>252</sup> y 2011<sup>288</sup> se han publicado los primeros resultados de ensayos clínicos, que analizan de forma específica la realización o no de la LA, en cuanto a su utilidad en el control local, de la enfermedad y la supervivencia de mujeres con GC positivo. Y estos trabajos no han demostrado beneficio alguno para el grupo de las pacientes en las que se realizo LA.

Ha sido el ensayo ACOSOG Z0011 realizado por The American College of Surgeons, el estudio de referencia para la discusión del abandono de la LA<sup>253,288</sup>. En este trabajo en el que se estudiaba mujeres con macrometástasis, se incluyeron pacientes diagnosticadas de un carcinoma infiltrante de mama mayores de 18 años, con tumores menores de 5 cm (T1-T2), sin afectación clínica axilar e intervenidas mediante cirugía conservadora. Las pacientes en las que existía 1 ó 2 GC afectados se aleatorizaron a observación y LA

(en estas últimas se exigió un mínimo de 10 ganglios en la LA) y todas las enfermas del estudio recibieron tratamiento radioterápico, mediante dos campos tangenciales (se excluyó un tercer campo para sobreimpresión). Se excluyeron del estudio las enfermas con invasión extracapsular del GC o aquellas con más de dos GC afectados. Tras un seguimiento mínimo de seis años, se observaron recurrencias locales en el 3,1% de las mujeres con LA y en el 1,6% de las pacientes en observación, mientras que las recurrencias axilares fueron de 0,9 y 0,5%, respectivamente<sup>288</sup>.

De este estudio cabe destacar que:

Las recaídas axilares en ambos brazos fueron idénticas y menores del 1%, a pesar de un 27% de afectación de otros ganglios distintos del centinela, en las pacientes en las que se realizó la LA. Cabe pensar que en el grupo en el que no se realizó la disección debe haber una afectación similar, de lo que se deduce que la LA no mejora el control regional, al menos durante los primeros seis años.

También esta baja incidencia en las recaídas locales (menor de 1% en ambos grupos) es inferior a la esperada por los falsos negativos, lo que reforzaría la hipótesis del papel de los tratamientos adyuvantes en el control locorregional y la alta probabilidad de afectación ganglionar residual, con baja carga tumoral, que jamás progresaría a clínicamente evidente. Y también influiría la RT sobre la mama con campos tangenciales, que incluyen axila inferior, a dosis capaces de erradicar enfermedad microscópica<sup>267</sup>.

A pesar de lo prometedor que resulta este ensayo clínico, hay que destacar, que presenta una serie de limitaciones significativas<sup>267</sup>:

- » El ensayo se concluyó con menos de la mitad de los pacientes estimados (891 de los 1900 proyectados), lo que disminuye el poder de significación de sus resultados (supervivencia y tiempo libre de enfermedad).
- » Solo se incluyó a las pacientes con cirugía conservadora, siendo excluidas a las que se les realizó mastectomía, radioterapia parcial o total sobre la mama en posición de prono (donde la axila no está tratada) y quimioterapia neoadyuvante.
- » En cuanto a la lesión tumoral el 83% de las participantes tenían tumores RE+, y cerca del 70% eran tumores menores de 2 cm lo cual supone un sesgo importante hacia tumores con bajo riesgo para la recurrencia locorregional.
- » La afectación clínica de la axila constituyó un criterio subjetivo, ya que se supeditó a la experiencia clínica del cirujano. Además las pacientes presentaban baja carga tumoral en la axila, al excluirse a aquellas con más de dos ganglios afectados y extensión extracapsular. Y también, en la mayoría de las enfermas no se realizó análisis inmunohistoquímico del GC, lo que limita el diagnóstico de micrometástasis en este estudio.
- » Aunque no se apreciaron diferencias, con significación estadística, entre los dos grupos, sí parece existir una tendencia a la inclusión de casos más avanzados en el grupo de linfadenectomía: con tumores de mayor tamaño, mayor invasión linfovascular y un mayor número de ganglios axilares afectados (el 40,8% de las pacientes del grupo de LA tuvieron dos o más ganglios afectados, mientras que en el grupo de BSGC esta incidencia descendió al 21,9%).
- » Al ser un ensayo de no-inferioridad. El margen de no-inferioridad en el estudio de Giuliano no está claro. Dicho margen está establecido de modo que, para el grupo de la BSGC, la supervivencia a los cinco años no debe ser inferior al 75% de

la observada en el grupo de la linfadenectomía axilar. La supervivencia a los cinco años para el grupo de linfadenectomía axilar fue de un 80%, por lo que, basándonos en el margen de no-inferioridad definido previamente, una supervivencia a los cinco años para el grupo de BSGC no inferior a un 60%, sería suficiente para concluir que la BSGC no es inferior a la linfadenectomía axilar. Estos márgenes de no-inferioridad no serían aceptables para la mayoría de los médicos<sup>289</sup>.

» Otro aspecto controvertido en este estudio fue la recogida de datos, pues durante el seguimiento hubo una pérdida del 21% (92 pacientes) del grupo de linfadenectomía y un 17% (74 pacientes) en el grupo de la BSGC. Lo que al ser una pérdida mayor del 10%, la validez de las conclusiones podrían estar sesgadas<sup>290,291</sup>. Añadir, también, la pérdida de información en cuanto al número de ganglios positivos, en un amplio número de pacientes (77 pacientes en el grupo de linfadenectomía axilar).

Igualmente al ensayo ACOSOG Z0011, otros estudios han analizado mujeres con afectación metastásica del GC, aunque la mayoría de ellos se han centrado en la invasión micrometastásica y de células aisladas. Entre ellos destaca, el estudio de Galimberti et al.<sup>291</sup> que analizan pacientes con micrometástasis en GC a quienes no se practicó LA, presento un 2,1% de recurrencias axilares y el estudio multivariante solo identificó el tamaño tumoral, como único factor de riesgo para la recaída axilar. Existe un segundo grupo de estudios prospectivos<sup>292-295</sup>, en los que no se aprecia recurrencias axilares en un seguimiento de hasta 77 meses<sup>292</sup>. Finalmente, un tercer grupo de estudios retrospectivos<sup>296-299</sup> tampoco aprecian recaídas axilares. La conclusión final, en la mayoría de estos estudios, ha sido que existe un grupo seleccionado de pacientes, aquellos con afectación micrometastásica del GC, en donde la observación clínica puede ser una opción segura frente a la LA.

Teniendo en cuenta que la irradiación de la mama constituye un tratamiento indispensable para garantizar el control local, tras la realización de cirugía conservadora. Y asociado al desarrollo de la BSGC, han surgido pruebas del papel de la radioterapia en el control axilar de la enfermedad y que pueden resumirse en:

» Los campos tangenciales utilizados durante la irradiación mamaria inciden en la axila de forma variable, dependiendo de la planificación y de la anatomía de la paciente<sup>300,301</sup>.

» La incidencia de recaídas axilares en mujeres con afectación del GC (micrometástasis o macrometástasis) sin LA es idéntica a las mujeres con LA cuando se asocia radioterapia posoperatoria en mama. Esta conclusión obtiene el máximo nivel de evidencia ya que se apoya en dos ensayos clínico<sup>157,252</sup> que han llegado a la misma conclusión mediante una selección distinta de enfermas.

» La optimización de los campos tangenciales durante la planificación de la radioterapia mamaria permite incrementar las dosis de irradiación axilar a niveles terapéuticos<sup>267</sup>.

Otro ensayo clínico que merece mención es el AMAROS EORTC trial<sup>302</sup>. Éste incluye pacientes con tumores invasivos hasta 3 cm, con axila clínica y ecográficamente negativa, a las que se les hace BSGC y en los casos de afectación del centinela, se compara dos tratamientos: la linfadenectomía axilar versus la aplicación de radioterapia sobre la axila.

Este estudio concluye que la incidencia de ganglios axilares no centinelas metastáticos cuando el GC tiene micrometástasis o células tumorales aisladas es del 18%, sien-

do aunque bajo no despreciable; y que el tratamiento mediante radioterapia axilar es adecuado en cuanto a términos de control axilar de la enfermedad y morbilidad, en comparación con la linfadenectomía axilar. Sin embargo, en este estudio no se propone más tratamiento adyuvante, aunque se encuentren ganglios no centinelas metastásicos en las pacientes tratadas con linfadenectomía axilar, lo cual puede influir en la supervivencia y tiempo libre de enfermedad.

Para evitar la LA en la mujer con afectación del GC se debe garantizar un control locorregional similar a la LA y que a su vez no disminuya la posibilidad de curación. La literatura científica aporta datos contradictorios en cuanto a la supervivencia y a la recurrencia locorregional. Por un lado, algunos ensayos clínicos<sup>30</sup> evidencian en pacientes con GC negativo, y sin LA, una incidencia de recaídas axilares menor a la esperada para los falsos negativos. A su vez el propio ensayo Zoon1 muestra que en pacientes con afectación ganglionar, el brazo de observación presenta una incidencia similar de recidivas, al grupo de enfermas con LA, en donde el 27% presentaban otros ganglios afectados. Por el contrario, el estudio de Lupe et al.<sup>303</sup> encuentra un incremento de las recaídas locorregionales a 10 años del 6,2 y 10,3% en las enfermas con afectación micrometastásica y macrometastásica del GC, respectivamente, y que se elevan al 25% en mujeres de alto riesgo (<45 años, grado histológico III, invasión linfovascular, receptores estrogénicos negativos).

Asimismo, los datos preliminares del ensayo canadiense MA 20<sup>304</sup>, que analiza el impacto en la supervivencia y periodos libres de enfermedad de la radioterapia regional, en mujeres intervenidas mediante cirugía conservadora, demuestran una disminución de las recaídas regionales en el grupo de enfermas en las que se añade la radioterapia regional a la radioterapia de la mama.

También hay que tener en cuenta si el abandono de la disección axilar, en los casos de GC positivo, supone perder información sobre la axila a la hora de toma de decisión sobre el tratamiento adyuvante. En el estudio AMAROS<sup>302</sup> solo se aprecia un cambio de N1 a N2 en el 9% de afectación por macrometástasis y en el 6% de las micrometástasis.

Por tanto, estos estudios, aunque prometedores, hay que interpretarlos con cautela, pues no son suficientemente robustos como para poder justificar no realizar una linfadenectomía en caso de metástasis en el GC. Y a su vez en la toma de decisiones sobre la actuación en la axila, no debemos olvidar que las características histológicas del tumor deben ser consideradas, por el grupo multidisciplinar, en la valoración individual de la supresión de la LA, tal como demostró el estudio de Lupe et al.<sup>303</sup> y otros ensayos clínicos. Así, los tumores de alto grado incrementan el riesgo para la recurrencia locorregional y sistémica en pacientes sin afectación ganglionar, tal como demostró el ensayo NSABP B-06<sup>149</sup>, y la presencia de invasión linfovascular eleva en 4,7 veces el riesgo de fracaso en el control del proceso<sup>305</sup>.

En nuestro país se realizó una encuesta a nivel nacional<sup>306</sup> sobre la postura ante el hallazgo de metástasis en el ganglio centinela, por cáncer de mama, en distintas unidades hospitalarias, y se llegó a la conclusión, de que en la actualidad existe una gran variabilidad en la actitud ante el hallazgo de enfermedad ganglionar en el ganglio centinela, especialmente en el caso de enfermedad considerada de baja carga tumoral (micrometástasis). Esta variabilidad se refiere tanto a la indicación de completar la linfadenectomía, como a la indicación de tratamientos adyuvantes en esos casos concretos.

Por último comentar en cuanto a los consensos de expertos, lo acordado en ST. Gallen en 2015 donde la BSGC fue confirmada, una vez más, como el tratamiento estándar de la axila<sup>307</sup>. La polémica se centro en la realización de la LA tras GC positivo. Donde se llego a las siguientes conclusiones<sup>308</sup>:

- » La LA no puede ser omitida en pacientes con GC positivo si se plantea la mastectomía sin radioterapia ( Acuerdo del 100%).
- » No hubo acuerdo en el abandono de la LA tras GC positivo, para los pacientes con mastectomía y radioterapia .
- » La mayoría de los expertos (67%) optaron por omitir la LA tras GC positivo, en la cirugía conservadora de la mama, al asociarla con radioterapia estándar, siendo mayor el consenso si la radioterapia incluía los niveles inferiores de la axila (94%).
- » Tras neoadyuvancia con GC positivo, se considero apropiado una nueva biopsia de GC (90%), pero se desaconsejo la no realización de la LA si resulta positivo (90%).





## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





Los avances en el conocimiento de la biología del cáncer de mama, así como una variedad de estudios recientes sobre la necesidad de evitar la linfadenectomía axilar tras biopsia positiva del ganglio centinela positivo, presentan resultados contradictorios. Se han publicado diferentes algoritmos para ayudar a los clínicos a predecir cuando hay enfermedad residual en la axila, tras extraer un ganglio centinela afectado, pero mientras no existan unos criterios aceptados por las guías de las principales sociedades científicas, es imprescindible la búsqueda de variables y parámetros sólidos para fundamentar nuestras decisiones diagnósticas y terapéuticas que nos permitan, evitar o no la linfadenectomía posterior.

## 1- HIPÓTESIS

Existen variables independientes, preoperatorias, de las pacientes con cáncer de mama y biopsia del ganglio centinela positiva, que nos puedan ayudar a seleccionar en qué enfermas no presentan enfermedad residual y por tanto, podríamos obviar la linfadenectomía axilar.

## 2- OBJETIVOS

### 2.1. Objetivos principales

Identificar todas las variables preoperatorias que tuvieran un valor estadísticamente significativo para el riesgo de afectación axilar residual, en nuestra población y que a su vez nos permitan desarrollar y validar un modelo predictivo (nomograma) para calcular la probabilidad de afectación del resto de los ganglios  $\neq$ no centinelas $\neq$  de la axila de las pacientes con cáncer de mama.

### 2.2. Otros objetivos

- » Investigar las características específicas de la población a estudio en relación con las variables analizadas.
- » Comprobar la validez predictiva de dos nomogramas, ampliamente utilizados, como los del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center y el elaborado por el hospital de Tenon, en la muestra de pacientes a estudio.
- » Comparar, en nuestra población, los resultados de los nomogramas externos con nuestro propio nomograma.
- » Validar nuestro nomograma en una población externa.



UNIVERSITAS

*Miguel*

*Hernández*



## **MATERIAL Y MÉTODOS**





## 1. POBLACIÓN A ESTUDIO

Partiendo de las pacientes atendidas por cáncer de mama en el hospital Vega Baja de Orihuela, durante el periodo de noviembre de 2001, en que se inició la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) hasta diciembre de 2012, se incluyen todas las pacientes intervenidas de cáncer de mama a las que se les realizó BSGC.

Para la realización de la BSGC se utilizaron los criterios de consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESYPM), en carcinomas de mama infiltrantes con estudio axilar preoperatorio negativo. Nos basamos inicialmente en el consenso de la Asociación Española de Cirujanos (AEC) en Salamanca octubre de 2001 y La Sociedad Española de Oncología Quirúrgica en Valencia, octubre de 2001, incluidos en la guía sobre el cáncer de mama de la comunidad valenciana<sup>309</sup> y modificados por los acuerdos posteriores en las reuniones de la SESPYPM en Murcia, noviembre de 2006 y en Valencia 2010<sup>172</sup>.

La técnica de BSGC se validó previamente con un estudio en el que se obtuvo una detección del 92%, una sensibilidad del 100%, una especificidad del 97,8% y un valor predictivo negativo del 100%. El valor predictivo positivo fue del 85,7%. No se han dado casos de falsos negativos, aunque en dos casos en la biopsia intropertoria se comunico de resultado negativo y en la anatomía definitiva se informo como afectación de micro-metástasis.

En todos los casos se obtuvo consentimiento informado

### 1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1- Pacientes atendidas consecutivamente en el comité de mama de nuestro hospital, con el diagnóstico de cáncer de mama infiltrante con tamaños tumorales T1, T2 en el estudio por imagen, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente negativa.

2- En los casos de carcinoma intraductal con indicación de mastectomía, o con alto riesgo para microinfiltración o infiltración en base a algunos de los siguientes criterios:

- » Diámetro  $\geq 3$  cm
- » Palpable
- » Alto grado histológico
- » Comedonecrosis.

3- En el carcinoma de mama en el varón, se siguen las mismas indicaciones que en la mujer.

### 1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. La verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y citología de las adenopatías sospechosas con diagnóstico compatible con metástasis de carcinoma.

2. Cirugía extensa previa sobre la mama/axila afecta.

3. Carcinoma inflamatorio.
4. Radioterapia axilar.
5. Tumores multicéntricos ( aunque en el último consenso si se admiten, pero en nuestro grupo fue motivo de exclusión).
6. Pacientes que recibieron terapia sistémica primaria (quimioterapia neoadyuvante).
7. Contraindicación quirúrgica general (anestésica, etc.).

No constituyen criterios de contraindicación:

- » Biopsia excisional previa, siempre que no aparezcan otros criterios de exclusión.
- » Cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa. No hubo ninguna en nuestra serie.
- » Tumores multifocales.
- » Mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia. No hubo ninguna en nuestra serie.

## 2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realiza un estudio analítico, con recogida de datos retrospectiva, sobre una base de datos creada para la técnica de la BSGC y se analizaron los resultados, de las pacientes intervenidas con técnica de BSGC en el Hospital Vega Baja.

### 2.1 OBTENCIÓN DE CASOS

La obtención de los datos, se inicio partiendo de la base de datos creada en el programa SPSS®, donde se ha recogido la información de las variables de la técnica de BSGC. Esta base de datos, del comité de mama del hospital, ha permitido la identificación de todas las pacientes intervenidas de forma consecutiva por cáncer de mama, en Hospital Vega Baja, durante el periodo de tiempo establecido (noviembre 2001-diciembre 2012). La información se cruzo con la base de datos del Servicio de Cirugía y se completo la búsqueda con el Departamento de Archivo e Historias Clínicas, utilizando el rastreo a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). A su vez, se combinaron los datos del CMBD con la base de datos perteneciente al Servicio de Anatomía Patológica. Se recuperaron las historias clínicas de aquellas pacientes, en las que faltaba información.

### 2.2 METODOLOGÍA

#### 2.2.1 Periodo de inclusión.

El periodo recoge desde el inicio de la técnica en noviembre de 2001, hasta diciembre de 2012. Se incluyen las pacientes de forma consecutiva a la realización de la técnica.

### 2.2.2 Selección de casos

Las pacientes son remitidas a la unidad de mama de nuestro hospital, por presentar clínica, dirigidas desde atención primaria u otros servicios como ginecología. Otras pacientes son enviadas por hallazgos sospechosos en las pruebas de imagen, procedentes del programa de cribado (UPCM), o por el servicio de radiología, tras completar pruebas realizadas por otros motivos.

Todas las pruebas de imagen fueron evaluadas por un radiólogo experto dedicado a patología mamaria, que completó el estudio diagnóstico (confirmación histológica y estadificación) de la mama y de la axila. En el estudio se incluye, a su vez, la revisión de ambas axilas y espacios supraclaviculares. En el protocolo se engloba la mamografía, ecografía (ocasionalmente resonancia magnética) y estudio histológico (biopsia con aguja gruesa -BAG- o biopsia asistida por vacío -BAV- para la lesión mamaria y punción aspiración con aguja fina -PAAF- para los ganglios sospechosos). Una vez realizado el diagnóstico se valora de nuevo a la paciente en el Comité de Patología Mamaria y se planifica el tratamiento a seguir.

En nuestro hospital el Comité de Patología Mamaria está compuesto por cirujanos, radiólogos (incluyendo el servicio de resonancia nuclear magnética), oncólogos médicos y radioterapeutas, anatomopatólogos y representante de UPCM.

La actitud de tratamiento de la axila estuvo basada en:

- » Si se confirmó metástasis ganglionar con PAAF ecoguiada: se indicó linfadenectomía axilar.
- » Si no se encontró adenopatías sospechosas en la ecografía axilar y/o la PAAF de un ganglio, calificado ecográficamente como sospechoso (Tabla 13), fue negativa (no metástasis), se indicó la realización de BSGC.

Ganglio ecográficamente sospechoso	
1	Tamaño mayor de 10 mm.
2	Forma redondeada (eje mayor del ganglio/ eje menor $\leq 1.5$ )
3	Centro hipoeoico con obliteración del hilio ganglionar.
4	Engrosamiento difuso cortical.
5	Engrosamiento nodular cortical.
6	Diferenciación respecto a la grasa circundante.
7	Número de ganglios visualizados.
8	Calcificación ganglionar.
9	Ecogenicidad ganglionar heterogénea.
10	Ganglio uniformemente hiperecogénico.

TABLA 13 Se considera ganglio ecográficamente sospechoso cuando cumple alguno de los criterios siguientes, basados en criterios morfológicos <sup>176</sup>

El resultado histológico de la PAAF, realizada sobre un ganglio sospechoso, se clasificó como:

1. Positivo: metástasis de adenocarcinoma en el ganglio linfático. En estas pacientes no se realizó la BSGC y se procedió a la realización de linfadenectomía axilar.
2. Negativo: se aprecian linfocitos y no la presencia de metástasis. Las pacientes son candidatas a la realización de BSGC.
3. Dudoso: puede ser bien por muestra insuficiente (material no linfoide), bien por ser sospechosa de forma no definitiva. En ambos casos se repitió la PAAF para determinar su clasificación en positivo o negativo. (Fig.12)

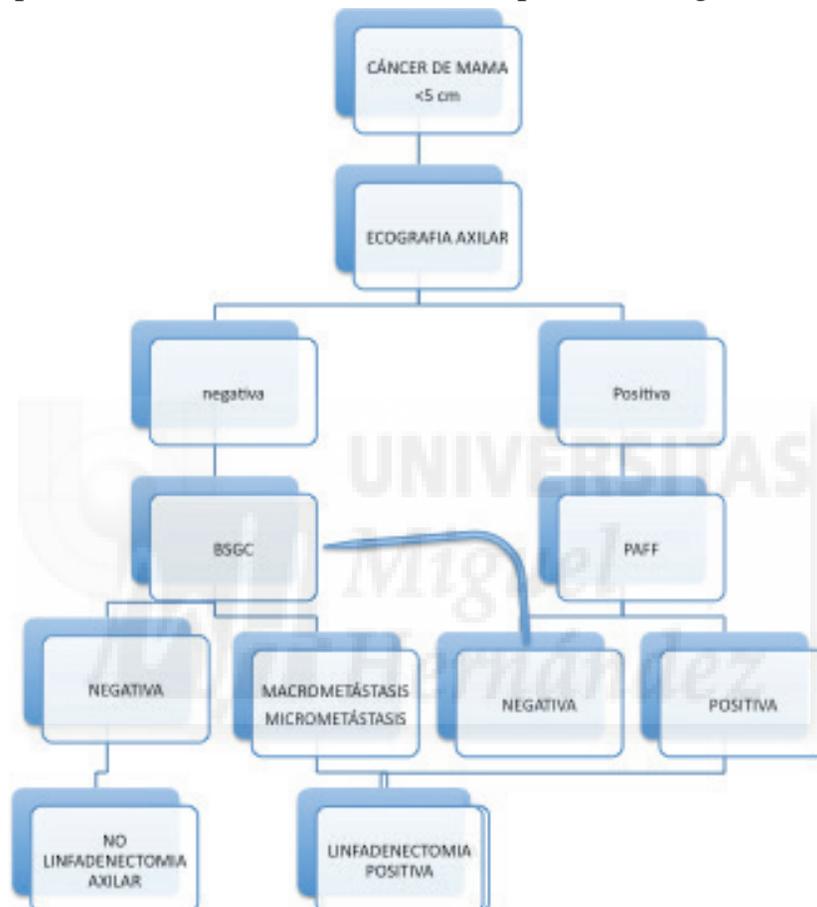


Fig. 12 : Esquema de actuación tras el diagnóstico de cáncer de mama en las pacientes incluidos para BSGC

Tras completar el estudio de la paciente, se revisa de nuevo el caso en el Comité de Patología Mamaria y se decide la actitud de tratamiento global, tanto de la mama, como de la axila, o si precisa tratamiento sistémico. En nuestro hospital, la actitud quirúrgica sobre la mama y sobre la axila se plantea en un mismo tiempo quirúrgico, lo que nos obliga a decidir el tratamiento sobre la axila tras el resultado intraoperatorio del análisis del ganglio centinela.

## 2.3 LOCALIZACIÓN Y ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA

### 2.3.1 ESTUDIO PREOPERATORIO

El día previo a la cirugía, en el hospital de referencia de medicina nuclear, se procedía al marcaje con radiotrazador del GC y la realización de una linfogammagrafía. Completando la técnica con su localización, al día siguiente, en quirófano, realizando una técnica mixta de marcaje al utilizar además un colorante vital, ya que algunos autores defienden una mayor rentabilidad a la utilización de ambas técnicas<sup>310,311</sup>.

En nuestro caso, el servicio de referencia de medicina nuclear ha sido el servicio del Hospital de San Juan y, posteriormente, de forma simultánea con el servicio de medicina nuclear del Hospital Medimar, situados los dos en la ciudad de Alicante, realizando ambos servicios la misma técnica de localización, con el radiotrazador.

#### 2.3.1.1 MATERIAL

##### - Trazador

Las características que debería reunir el radiotrazador (RF) ideal para la detección selectiva del GC son: una rápida y casi completa reabsorción linfática desde el sitio de inyección, su acumulación selectiva en el GC (algunos autores insisten en la importancia de visualizar el canal linfático que va desde el lugar de inyección hasta el GC) y mínima en los ganglios secundarios, económico y fácilmente asequible<sup>312</sup>.

Se usan como RF sustancias coloidales constituidas por pequeñas partículas neutras y biológicamente inertes, marcadas con <sup>99m</sup>Tc, las cuales tras ser inyectadas en el espacio intersticial son absorbidas en pequeña proporción por los vasos linfáticos y alcanzan rápidamente los ganglios linfáticos, donde son atrapadas por los macrófagos por un proceso de fagocitosis que ocurre en el seno marginal.

El comportamiento biológico de los coloides radioactivos y su disponibilidad para ser fagocitados está determinado por factores físico-químicos (dependientes del propio coloide, como las características de superficie, el número y el tamaño), factores biológicos (dependientes del organismo, activación de los macrófagos, edad de la paciente, volumen mamario) y factores técnicos (lugar y vía de inyección, fundamentalmente).

El tamaño de la partícula es uno de los factores más importantes en la técnica. Los coloides radioactivos son aclarados por el drenaje linfático con una velocidad inversamente proporcional al tamaño de la partícula. El tamaño ha de ser suficientemente pequeño para que permita su paso a la circulación linfática y lo suficientemente grande para ser atrapado y retenido por el ganglio linfático, de manera que muestre una buena delimitación de los ganglios de drenaje. El tamaño ideal oscilaría entre los 100-200 nm, si bien no se halla disponible en el mercado<sup>210,211</sup>.

Los RF más frecuentes son <sup>172</sup>:

- » El sulfuro de antimonio marcado con Tc (3-30 nm.), usado en Australia y Canadá.
- » El HSA-nanocoloide marcado con Tc (95% < 80 nm.), usado en Europa; es el

que presenta el rango de tamaño de partículas más apropiado; sólo un 5% de las partículas son marcadas con Tc.

- » Sulfuro coloidal, filtrado o no, (15-5000 nm.): usado en US.
- » Otros, menos frecuentes, son el microcoloide de albúmina o el sulfuro de renio, marcados con Tc.

En nuestro caso y al igual que la mayoría de los grupos europeos, se ha utilizado Nanocoll® (GE Healthcare Bio-Sciences, S.A.U.). Se trata de seroalbúmina humana de tamaño intermedio (al menos el 95% de las partículas tienen un tamaño  $\leq 80$  nm.).

El uso de este preparado está contraindicado en personas con historia de hipersensibilidad al principio activo (albúmina sérica humana) o a alguno de los excipientes (0.3 mg. de sodio; cloruro de estaño, dihidrato glucosa anhidra, poloxamer 238, fosfato de sodio dibásico anhidro, fitato de sodio anhidro, nitrógeno)

El radionúclido utilizado para el marcaje de los coloides es el  $^{99m}\text{Tc}$ , isótopo más frecuentemente utilizado en un servicio de Medicina Nuclear por sus características idóneas, como la de ser un emisor gamma puro, con un periodo de semidesintegración corto (de 6 h), lo que conlleva ventajas prácticas, como la escasa exposición de radiación del paciente y del personal sanitario. Algún tiempo después de su administración, el trazador se localiza y permanece en el GC, lo que permitirá, posteriormente su detección, hasta incluso 24 horas después, ya que la farmacocinética y la actividad administrada así lo posibilitan. Hay que destacar el hecho de que el trazador penetre en el ganglio por vía cortical, ya que al analizarlos histológicamente, se ha visto que esta es la zona donde se encuentran un mayor número de metástasis.

Aunque en general la exposición a radiaciones ionizantes está contraindicada en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, en distintos consensos y oncoguías se acepta el empleo de esta técnica, siempre que sea estrictamente necesario, y cuando el beneficio para la madre supere el riesgo del feto<sup>179,204</sup>. En el caso de mujeres lactantes, la lactancia debe suspenderse durante 13 horas tras la administración de este medicamento y la leche extraída durante ese periodo debe desecharse. A partir del tiempo señalado, la lactancia puede ser reiniciada.

#### - Gammacámara

Para la obtención de imágenes se precisa de una gammacámara y un ordenador. Se utilizan gammacámaras equipadas con colimadores de baja energía y alta resolución. En nuestro servicio de medicina nuclear se emplea habitualmente la gammacámara modelo *Symbia* de Siemens de doble cabezal (Fig.13), aunque en ocasiones (según disponibilidad) se usa la gammacámara modelo *Skylight* de Philips. Ambas están dotadas de dos cabezales con colimadores de baja energía y alta resolución.

Debido a que sólo se detectan las radiaciones que tienen una dirección perpendicular, sólo se transformarán las radiaciones que emite el área a estudiar.

Para interpretar las señales emitidas por la gammacámara utilizamos un ordenador capaz de procesarlas y una impresora para representar las imágenes.



Fig. 13: Gammacámara modelo Symbia de Siemens de doble cabezal

### 2.3.1.2 MÉTODO

#### - Inyección del trazador

En el melanoma existe un mayor consenso en referencia a este punto, sin embargo en el cáncer de mama existe debate en cuanto al lugar de la inyección <sup>214</sup>, volumen a inyectar, dosis e intervalo entre la administración y la cirugía (este último menos importante):

» La vía intratumoral, conceptualmente precisa de un mayor volumen para vencer la presión intratumoral y también requiere mayor dosis, por lo que argumentan en su contra: la posible alteración del drenaje fisiológico, que se produzca una mayor dispersión, una baja visualización de los linfáticos y el riesgo de una posible diseminación tumoral <sup>215</sup>.

» La vía intersticial puede ser peritumoral e intradérmica/subdérmica (la administración peritumoral e intradérmica, en realidad se complementan, por lo que hay grupos de trabajo que defienden la administración combinada):

» En la vía intradérmica/subdérmica, el drenaje es mayor y más rápido. Debido al origen embriológico común en el ectodermo, la glándula mamaria y la piel que la cubre pueden considerarse una unidad biológica cuyo drenaje

linfático está íntimamente ligado. Con esta vía hay una menor visualización de la mamaria interna. Sin embargo, ofrece una mayor comodidad y menor complejidad<sup>216,-218</sup>.

» En la administración peritumoral (intraparenquimatosa) suele hacerse a través de 4-6 puntos alrededor de la lesión (por palpación o ecodirigida) con un volumen entre 0.5-1 ml y una actividad de 0.2-0.5 mCi, con agujas de 25-27 G, seguida de un ligero masaje, obteniendo una mayor tasa de visualización de mamaria interna (20-30%), independientemente del cuadrante donde se localiza el tumor; también permite la localización de ganglios intra-parenquimatosos, inter-pectorales o en fosa supraclavicular<sup>214,219,220</sup>.

En nuestro estudio, la detección del ganglio centinela se ha llevado a cabo mediante un protocolo de 2 días, iniciando la inyección del radiotrazador entre 15 y 20 horas previas a la cirugía. Se procede por parte del especialista, en Medicina Nuclear, a la inyección del trazador isotópico, generalmente en un punto único. La inyección ha sido profunda (peritumoral e intratumoral) en los casos en que la lesión era palpable y superficial (periareolar y subdérmica/intradérmica) en los casos en que no se palpaba. El volumen y actividad necesarios también han sido ajustados en función de la vía de administración. Habitualmente se administra un volumen en torno a 0.5 ml y una dosis de 3-4 mCi (111-148 mBq).

Cabe señalar que diversos estudios realizados, referentes al tema de la radioprotección en la técnica del GC, concluyen que la tasa de radiación es mínima, tanto para el paciente como para el personal sanitario expuesto.

La mayor dosis la recibe el paciente, la cual se concentra en un 95% en la zona de administración, migrando hacia los linfáticos el 5% restante. El personal de medicina nuclear no modifica apenas su tasa de exposición profesional. El cirujano y el anatomopatólogo concentran una mínima dosis recibida en las manos. Y para que el resto del equipo supere el límite de dosis efectiva establecido para los miembros del público, sería necesario realizar más de 3.000 procedimientos anuales, cifra poco probable en la práctica clínica diaria<sup>225</sup>.

#### » Linfogammagrafía

La linfogammagrafía proporciona un mapa individualizado del drenaje linfático de cada paciente, antes de la cirugía, permitiendo además, la visualización del GC en territorios inesperados, lo que permite una incisión mínima y una mayor seguridad<sup>226</sup>. La tasa de identificación en nuestra serie se cifra alrededor de un 97%.

El paciente no precisa ninguna preparación especial previa a la realización de la linfogammagrafía, ni tampoco precisa de ninguna medicación adicional.

A partir de los 30 minutos de la inyección del trazador, teóricamente, ya se pueden adquirir imágenes, pues lo habitual es lograr visualizar ganglios axilares rápidamente. Pero si no se hacen sistemáticamente imágenes secuenciales, es decir en distintos tiempos, lo recomendable es retrasar la adquisición hasta unas 2h postinyección, ya que en caso de un drenaje linfático múltiple, hacia distintos territorios ganglionares, una única imagen, excesivamente temprana, podría no objetivar ganglios centinela asincrónicos, sobre todo en regiones extra-axilares.

Generalmente la actividad del punto de inyección se suele cubrir, mediante una pla-

ca plomada, para evitar que la intensa actividad, en éste, sature la imagen y oculte un ganglio muy pequeño o excesivamente próximo a la inyección.

En caso de no migración o de que la actividad en el ganglio se estime muy baja, es habitual aplicar calor local o realizar un suave masaje sobre la zona de inyección, para favorecer la migración, siendo estas maniobras, en muchos casos suficientes, para objetivar drenaje hacia un GC, en imágenes posteriores.

Si no es así, se suele reinyectar un pequeño volumen y actividad sobre el punto de inyección previo, pero vía intradérmica, por ser ésta más rápida.

La perspectiva espacial, más útil, suele ser la oblicua anterior del hemitórax ipsilateral, a la lesión mamaria; sólo en los casos en que no se consigue visualizar el ganglio, se realizan otras proyecciones, como pueden ser: lateral de la mama afecta, decúbito prono con mama colgante (esta última utilizada sobre todo en el caso de mamas grandes), bipedestación, etc. El inconveniente de estas proyecciones alternativas es que en ellas, no se puede realizar marcaje de la lesión, ya que la posición de la axila no es la misma que tendremos en el acto operatorio.

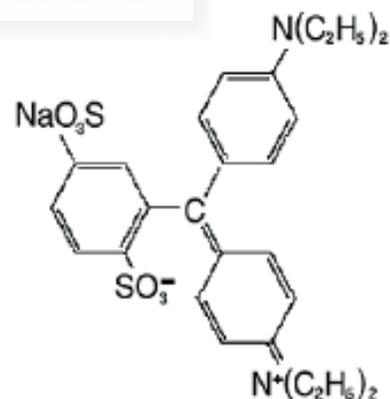
Se utiliza una fuente puntual de  $^{99m}\text{Tc}$  para delimitar la silueta del paciente, y así ofrecer una mejor orientación de la posición del GC a nivel corporal. Una vez localizado en imagen el ganglio centinela, se procede a su marcaje externo, sobre la piel, con un rotulador indeleble.

## 2.3.2 ETAPA INTRAOPERATORIA

### 2.3.2.1 MATERIAL

#### - Colorante

Se utiliza el colorante con nombre químico Lymphazurin 1% (Lymphazurin 1%; Ben Venue Laboratories, Inc., Bedford, Ohio, Estados Unidos); (isosulfán blue) que es N-[4-[[4 (diethylamino)phenyl] (2,5-disulfophenyl) methylene]-2,5-cyclohexadien-1-ylidene]-N ethylethanaminium hydroxide, inner salt, sodium salt. Cuya formula es (Fig. 14):



Lymphazurin (azul de isosulfán) 1% es un contraste diseñado para la delineación de los vasos linfáticos.

Es una solución acuosa estéril para la administración subcutánea y posee un PH de 6.8-7.4. Cada ml de solución contiene 10mg de azul de Isosulfán. La solución no contiene conservantes. Una vez infiltrado en la zona subcutánea de la areola, el azul de isosulfán se une a proteínas del plasma y es transportado hasta los vasos linfáticos que quedan dibujados por el colorante.

Efectos indeseables <sup>313-316</sup>

» Se han descrito reacciones de hipersensibilidad al uso del isosulfán, con una incidencia aproximada del 2% de pacientes. Pueden llegar a ocurrir cuadros de shock anafiláctico y manifestaciones como distress respiratorio, angioedema y urticaria. Se ha confirmado fallecimiento después de la administración de un compuesto similar, empleado para estimar la profundidad de una quemadura grave. Estas reacciones son más frecuentes en personas con historia familiar de asma bronquial, alergias significativas y reacciones a fármacos. Por lo que la administración del colorante se realizó, siempre, con el paciente sedado, monitorizado e intubado.

» A su vez, la presencia del colorante en sangre puede interferir en la medición de la saturación de oxígeno, mediante el pulsioxímetro, siendo esta interferencia máxima a los 30 minutos y desaparece a las 4 horas de la administración, así la evaluación por análisis del oxígeno en sangre puede dar unos valores falsos, con medidas inferiores.

» La inyección del colorante en la dermis ocasiona un tatuaje permanente y no se ha utilizado en madres lactantes por su excreción en la leche.

» El colorante se elimina por la orina en las primeras 24 horas, por lo que se le informa al paciente de que va a cambiar el color de su orina (datos que viene recogidos en el consentimiento informado).

-Sonda de detección de radiación gamma

Son equipos portátiles diseñados para detectar radiaciones ionizantes, de gran uso en el ámbito de la cirugía radioguiada. Existen unos 20 modelos diferentes de sondas, siendo el tipo de cristal y su grosor lo que determina la S (que se define como la tasa de conteo por unidad de actividad y refleja la eficacia en convertir la radiación incidente en señal eléctrica) de distintas energías e isótopos.

Se componen de dos elementos: el analizador y la sonda detectora. El tipo de sonda más empleada es la de ionización, utilizando como elemento detector el telurio de cadmio (Cd Te) un material semiconductor que transforma la radiación gamma en una señal eléctrica, que será detectada y convertida por el analizador en señal sonora y luminosa, además del conteo (cuentas por segundo). En nuestro servicio usamos el modelo *Europrobe II* de Euromedical Instruments (Fig. 15).

Las características básicas que deben valorarse, en estos equipos, son la sensibilidad (o eficiencia de conteo), el blindaje, la resolución energética y resolución espacial, además de la ergonomía. Otros aspectos a tener en cuenta son su fácil manejo y transporte, facilidad para trabajar en espacios pequeños y tener un coste razonable<sup>228</sup>.

Se selecciona el isótopo a través del panel frontal y los parámetros adecuados, de los componentes electrónicos, son ajustados en forma automática, según el tipo de sonda que se haya conectado. A su vez, se puede configurar una alarma audible, de modo que el usuario escuche una señal proporcional a la actividad detectada.



Fig. 15. Modelo Europrobe II de Euromedical Instruments.

### 2.3.2.2 MÉTODO

#### - Detección quirúrgica del Ganglio Centinela

Inmediatamente tras la detección del GC por linfogammagrafía, las pacientes ingresan en nuestro hospital para completar la preparación para la cirugía que se realizará a la mañana siguiente. En la intervención quirúrgica participan dos cirujanos (siendo uno de ellos parte de la unidad de mama del hospital) y un médico especialista en medicina nuclear. En los últimos años la detección se realizó por los cirujanos, evitando, así el desplazamiento del médico de medicina nuclear. Esto supone la detección del ganglio centinela alrededor de unas 20 horas tras la linfogammagrafía.

En quirófano, se situó a la enferma sobre la mesa quirúrgica en decúbito supino con ambos miembros superiores en abducción, y se le realiza una anestesia general reglada. Se prepara el campo quirúrgico mediante una solución yodada (Betadine\*) de todo el hemitórax, incluida la glándula mamaria a intervenir y el brazo del mismo lado.

Ya que realizamos la técnica combinada de localización del GC, se procede a la inyección subcutánea periareolar de un total de 2ml de la disolución de Lymphazurin<sup>318</sup>. Inyectando 0,5 cc. en cada cuadrante de la areola. Manteniendo un masaje continuo sobre la zona durante 15-20 minutos.

Posteriormente, se realizó, de nuevo, la preparación del campo quirúrgico con Betadine®, cubriendo las mismas áreas que se habían cubierto previamente y se aísla la mama y la axila homolateral mediante la colocación de paños estériles. El equipo quirúrgico se sitúa con el cirujano y el instrumentista en el lado de la lesión, y el cirujano, primer ayudante, enfrente. Preparado el campo quirúrgico se procede, en primer lugar, a la localización del ganglio centinela.

Para la localización del ganglio centinela empleamos la sonda de detección de radiación gamma, que detallamos anteriormente Fig. 16.

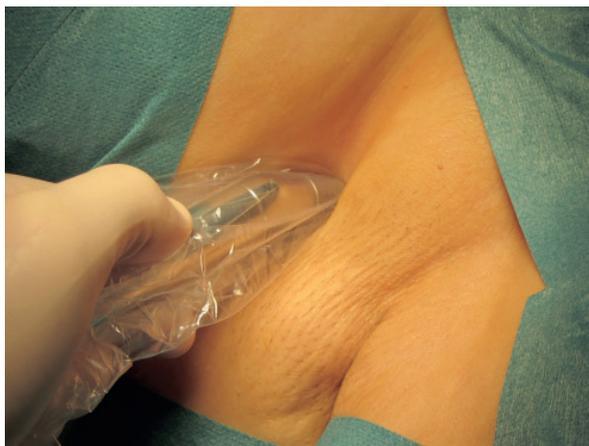


Fig. 16: Localización intraoperatoria con la sonda.

mayor número de cuentas acumuladas, lo que veremos reflejado en la unidad de control. En ella, debe encontrarse el ganglio centinela.

En esta región se busca el ganglio centinela y, una vez localizado, se extirpa selectivamente (Fig.17). Tras la extracción del ganglio centinela, comprobamos “ex vivo”, mediante la sonda, que realmente el ganglio extirpado tiene la actividad. Volvemos, de nuevo, a pasar la sonda por el hueco axilar para comprobar que no existe actividad; o que en caso de existir, es residual, es decir es menor del 10% de las cuentas obtenidas en el ganglio centinela. Se considerará GC aquél con mayor tasa de contaje radiactivo y aquél/aquellos con radiactividad superior al 10% de la máxima detectada (regla del 10%<sup>318</sup>), a fin de disminuir, en lo posible, la tasa de falsos negativos. Es aconsejable además, confirmar que no existe un ganglio teñido diferente de los que hemos localizado con el radiotrazador, y, a su vez, hay que realizar una exploración digital rigurosa de la axila, tras la BSGC, a fin de detectar ganglios macroscópicamente sospechosos de infiltración metastásica, susceptibles de ser biopsiados.

Tras la localización del ganglio/ganglios se remiten en fresco a anatomía patológica, para un análisis intraoperatorio y mientras se espera el resultado, se realiza la cirugía programada sobre la mama.

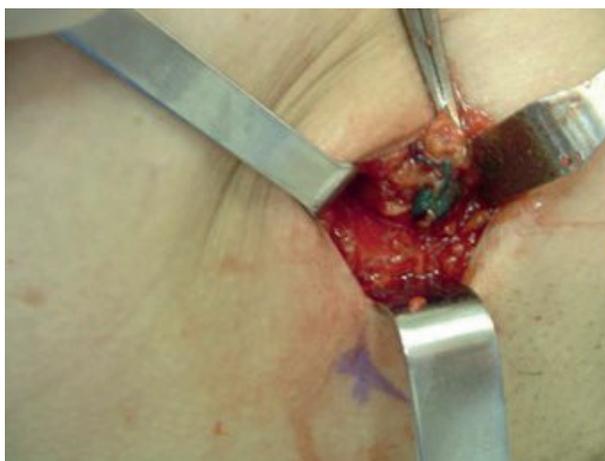


Fig.17: Localización del ganglio centinela

Antes de iniciar la intervención se comprueba el correcto funcionamiento y calibrado de la unidad de control, para comenzar la búsqueda del ganglio centinela en la enferma. Para ello, introducimos la sonda en una manga de protección de laparoscopia y realizamos un rastreo, pasándola lentamente por el hemitórax afecto y el hueco axilar homolateral. Nos centraremos especialmente en la zona marcada sobre la piel por el servicio de Medicina Nuclear, hasta localizar la región con mayor actividad radiactiva. Esta zona la denominaremos zona “caliente” y, la reconoceremos por ser el área con el

La actuación sobre la axila es independiente de la cirugía mamaria y depende del resultado del estudio anatomopatológico de la biopsia intraoperatoria del GC. En el caso de un resultado negativo, no se realiza linfadenectomía axilar, mientras que, si se diagnostica un GC positivo (micro, macrometástasis) se procede a completar la cirugía con un vaciamiento linfático axilar que incluye los niveles I y II de Berg<sup>14</sup>.

En el caso que un ganglio, se diagnostique intraoperatoriamente como negativo, pero, posteriormente, en el estudio

diferido se califique como positivo, entonces se realizará un segundo acto quirúrgico para llevar a cabo la linfadenectomía axilar.

El tumor mamario primitivo y los ganglios extraídos en el vaciamiento axilar son tratados de forma rutinaria.

#### - Estudio patológico intraoperatorio del ganglio centinela

El ganglio centinela se recibe en fresco y se realiza una bisección, a través de su eje longitudinal, realizándose, en primer lugar, estudio citológico mediante impronta o raspado y extensión de cada una de las superficies del corte, que se tiñen con la tinción de Diff-Quick. Y, a continuación, se realizan dos o tres cortes consecutivos por congelación, que se tiñen con hematoxilina-eosina (H-E). Posteriormente, se recuperan las dos mitades del ganglio que se descongela y se procesa de forma rutinaria para estudio en diferido.

La ventaja de utilizar improntas en el estudio de ganglios centinela, principalmente en cirugía de carcinoma mamario y melanoma, es que tienen resultados iguales o incluso superiores a los de los cortes por congelación; además, se dispone de una muestra de un mayor tamaño, el tiempo requerido para el análisis es más corto y el costo es menor<sup>319-321</sup>. Por otra parte, las improntas transoperatorias son de gran utilidad para la detección de micrometástasis, así como para protocolos de corto tiempo para inmunofluorescencia e inmunohistoquímica<sup>321-323</sup>.

#### - Estudio histológico postoperatorio

En el estudio diferido se procesan los bloques recuperados del ganglio centinela, que se fijan en formaldehído, y se realizan secciones a intervalos de aproximadamente 2 mm. de grosor, paralelas al eje mayor. Se incluye cada sección, del ganglio, en un bloque de parafina, y de cada bloque de parafina se realizan cortes seriados de 4 micras que se tiñen con H-E, y cuando los hallazgos histológicos con la tinción de H-E resultan dudosos, se practica un estudio inmunohistoquímico con Pancitoqueratina (CKAE1/AE3 Dako, que incluye citoqueratinas de alto y bajo peso molecular).

Estas preparaciones fueron estudiadas por un médico especialista en Anatomía Patológica con un microscopio óptico convencional, estadificando el ganglio centinela según la clasificación de la 7ª edición del Tumor Node Metastases (TNM) realizada por la American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>16</sup>:

- Negativo: no existen células metastásicas.
- Células tumorales aisladas: foco de células malignas <0.2 mm.
- Micrometástasis: foco tumoral >0.2 mm, pero < 2 mm.
- Macrometástasis: foco tumoral >2 mm.

Esto permite la clasificación patológica del ganglio centinela en:

- » pNo Ausencia de metástasis

Nota: Los casos con únicamente células tumorales aisladas (ITC) en ganglios linfáticos regionales se clasifican como pNo. Las ITC son pequeñas agrupaciones de células tumorales de no más de 0,2 mm., que normalmente se detectan

por inmunohistoquímica o métodos moleculares.

» pNo(i-) Ausencia de metástasis desde el punto de vista histológico, ITC mediante técnicas de inmunohistoquímica negativas.

» pNo(i+) Ausencia de metástasis desde el punto de vista histológico, ITC mediante técnicas de inmunohistoquímica positivas, ninguna agrupación de células tumorales superior a 0,2 mm.

» pNo(mol-) Ausencia de metástasis desde el punto de vista histológico, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).

» pNo(mol+) Ausencia de metástasis desde el punto de vista histológico, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR).

» pN1mi Micrometástasis (foco tumoral mayor de 0,2 mm. pero menor de 2 mm).

» pN1 (foco tumoral mayor de 2 mm) .

En estos dos últimos casos , son los que definimos como ganglio positivo).

En un tiempo inferior a 2 semanas, estaban los resultados de la biopsia con esta técnica. Aproximadamente, momento en que la paciente es revisada en consultas externas de la unidad de mama e informada del resultado y, en el caso de ser necesario, se indica una re-intervención para la práctica de una linfadenectomía de forma diferida.

## 2.4 ESTUDIO DE LAS VARIABLES

Para realizar la recogida de datos, a partir de las historias clínicas y de la base de datos, utilizamos un protocolo en el que incorporábamos todos las variables, que se incluyen en el estudio, para ser posteriormente analizadas. Ver tabla 14.

VARIABLES	DEFINICIÓN
Edad	En años
Índice de masa corporal (IMC) *	En kg/m <sup>2</sup>
Motivo de consulta	Screening-radiología/clínica
Tumor palpable	Si/No
Tamaño de tumor	En cm según resultado histológico
Tumor según TNM (7ª edición)(EDGE)	T <sub>1a-c</sub> -T <sub>2</sub>
Localización	Localización del tumor en la mama
Tipo histológico	Ductal /lobulillar / Otros.
Grado histológico**	GI /GII/GIII
Multifocalidad ***	Si /No
Invasión linfovascular	Si /No
Receptores de estrógenos****	Positivo /Negativo
Receptores de progesterona****	Positivo / Negativo
Her2*****	Positivo / negativo
Tipo de cirugía sobre la mama	Mastectomía /Conservadora
Ecografía axilar	Negativa /Dudosa
Extensión extranodal	Si / No
Numero de GC biopsiado	Número absoluto
Resultado de GC positivo	Micrometástasis/ Macrometástasis
Numero de ganglios centinelas positivos	Número absoluto
Numero de ganglios centinelas negativos	Número absoluto
Positivos (Enfermedad residual)	Número absoluto

**Tabla 14** : Variables del estudio

\* El nivel de corte se estableció en  $\leq 30$  ó  $> 30$

\*\* Para establecer el grado de los carcinomas invasivos se recomienda utilizar el grado histológico combinado de Nottingham (modificación de Elston-Ellis del sistema de graduación Scar-

ff-Richardson)<sup>324,325</sup>. El grado de un tumor se determina por la evaluación de las características morfológicas (formación tubular, pleomorfismo nuclear y recuento mitótico), asignando un valor de 1 (favorable) a 3 (desfavorable) a cada elemento y sumando todas las puntuaciones de las tres categorías. Una puntuación combinada de entre 3 y 5 puntos se considera de grado I (G I); de 6 a 7 puntos de G II y de 8 ó 9 de G III<sup>326</sup>.

\*\*\* Un tumor multifocal se define como la presencia de dos o más focos tumorales en el mismo cuadrante y a menos de 5 cm del foco primario<sup>327</sup>.

\*\*\*\* La determinación de los receptores hormonales se realizó por medio de inmunohistoquímica (IHC), buscando receptores hormonales de estrógenos y progesterona. Los resultados se valoraron en porcentaje, que indica cuántas células de 100 presentan receptores de hormonas. En cuanto a la interpretación de resultados se consideró positivo para estrógenos >5% y progesterona >10% de tejido teñido por IHC.

\*\*\*\*\* Her 2/neu (se considera según los criterios de ASCO 2000<sup>328</sup>). EL HER-2 puede determinarse en el tejido tumoral del cáncer de mama de dos formas <sup>320,330</sup>:

- » Determinación de la expresión de proteína mediante IHC.
- » Determinación de la amplificación del gen mediante hibridación fluorescente in situ (FISH).

Aproximadamente el 20% de las determinaciones de HER-2 pueden ser incorrectas. Por ello, un panel de expertos de la ASCO y del College of American Pathologists (CAP) recomienda que los laboratorios locales estén acreditados de forma adecuada<sup>331</sup>. Cuando se determina HER-2 mediante un test debidamente validado, no existen diferencias entre la IHC y el FISH como predictores del beneficio de la terapia anti-HER2<sup>328</sup>.

En nuestros pacientes se determinó por inmunohistoquímica con el anticuerpo C-erb-2 (CB11, Cellmarque).

En este estudio se utilizó la escala Hercep-Test tomando en cuenta las siguientes consideraciones:

- » n 0 =Negativo, es donde NO existe inmunomarcación o hay menos del 10% de las células estudiadas con membranas marcadas.
- » n 1+ =Negativo, cuando hay una marcación del 10% de las células positivas en la membrana pero de manera parcial.
- » n 2+ =Positivo, existe una positividad débil en la membrana de manera completa y en mas de 10% de las células.
- » n 3+ =Positivo (sobre expresado), la marcación es intensa en toda la membrana de las células en mas de 10%.

En los casos en que el Her2 resultado dudoso (n 2+ ) se realizó la prueba de FISH

Una vez recogidas todas las variables, se realizó un análisis univariante y posteriormente el análisis multivariante, para determinar qué variables se asociaban de forma significativa, con el hecho de tener ganglios axilares no centinelas positivos/metastáticos, en nuestra población.

## 2.5. APLICACIÓN NOMOGRAMAS Y MODELOS PREDICTIVOS.

Es conocido que el cáncer de mama presenta una diferente incidencia y prevalencia según las áreas geográficas que se consideren, existiendo diferencia en las características basales de las poblaciones, lo que podría determinar que, secundariamente, existan diferencias en las características biológicas tumorales. Por lo que es preciso validar los nomogramas en nuestra población.

Para la elección de los nomogramas a utilizar nos basamos en el trabajo que publicaron Coutant et al. sobre un estudio prospectivo de 9 modelos multivariados, diseñado para predecir el estado de los ganglios linfáticos no centinela, en pacientes con ganglio centinela positivo para metástasis de cáncer de mama<sup>332</sup>. En este trabajo mostraron que los diferentes modelos no consiguen los mismos resultados y que los nomogramas de MSKCC y Tenon Score eran los más precisos para determinar el estado de los ganglios no centinelas.

Los nomogramas publicados por MSKCC y el modelo TENON fueron aplicados a nuestra población, y se construyeron curvas ROC (Receiver Operating Characteristic o Característica Operativa del Receptor) y se calculó el área bajo la curva (AUC) para cada uno de ellos en nuestra serie.

La curva ROC es independiente de la prevalencia de una enfermedad en la población. Y entendemos como curva ROC a una representación gráfica de la sensibilidad (S) frente a especificidad (1-especificidad) de un test diagnóstico, que proporciona herramientas para seleccionar los modelos posiblemente óptimos y descartar modelos subóptimos<sup>289</sup>.

Recorriendo todo el rango de valores obtenidos, conseguimos una serie de pares Sensibilidad-Especificidad que definirán cada prueba diagnóstica. Se define el punto óptimo diagnóstico como el que tiene el mejor par sensibilidad-especificidad. La representación gráfica de todos estos puntos define la curva ROC. Se utiliza el par Sensibilidad - (1-Especificidad), para su representación gráfica.

La elección del mejor modelo se realiza mediante la comparación del área bajo la curva (AUC) de los respectivos nomogramas. Este área posee un valor comprendido entre 0.5 y 1, donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0.5 es una prueba sin capacidad discriminatoria diagnóstica (azar). Para interpretar las curvas ROC se han establecido los siguientes intervalos para los valores de AUC:

- » Valor entre 0.5-0.6: test malo.
- » Valor entre 0.6 – 0.75: test regular.
- » Valor entre 0.75 -0.9: test bueno.
- » Valor entre 0.9 – 0.97: test muy bueno.
- » Valor entre 0.97 -1: test excelente.

Así, empleamos en nuestra población los siguientes nomogramas, con el fin de intentar validarlos:

-Cálculo del riesgo según el MSKCC <sup>260</sup>.

Este nomograma calcula el riesgo (en porcentaje) de cada paciente de presentar gan-

glios no centinelas axilares metastásicos en base a ocho variables: tipo de tumor (ductal, lobulillar) y grado nuclear, invasión linfovascular, multifocalidad del tumor primario, presencia de receptor de estrógenos, número de GC negativos, número de GC positivos, tamaño tumoral histológico (cm) y método de detección de la metástasis en el GC.

Para su empleo utilizamos la aplicación disponible en la Web de los autores<sup>266</sup>: (Fig. 18). <http://www.mskcc.org/cancer-care/prediction-tools> e introdujimos las variables correspondientes a cada paciente.

Este nomograma no recomienda las pautas a seguir con la probabilidad obtenida. Nosotros lo hemos analizado para dos puntos de corte 10%, 20% y el 30%<sup>333</sup>.

Prediction Tools | Memorial Sloan Kettering Cancer Center **Breast Cancer Nomogram: Breast Additional Non SLN Met...**

Memorial Sloan Kettering Cancer Center. **PREDICTION TOOLS** mskcc.org

**Breast Cancer Nomogram: Breast Additional Non SLN Metastases** TEXT SIZE

This nomogram can be used to help newly diagnosed breast cancer patients assess the likelihood that their breast cancer has spread to the [sentinel lymph nodes](#).

**Enter Your Information**

**Frozen Section Performed?**  YES  
Was a frozen section analysis performed during pathological examination? This does not have to be the method that detected the cancer in the sentinel lymph nodes, but it is necessary to know as a variable for this calculator.

**Pathological Size**  (0.1 to 9.0 cm)  
Size of the primary tumor, in centimeters.

**Tumor Type and Grade**   
Indicate if tumor type is ductal or lobular, as noted in the pathology report. If ductal, indicate the nuclear grade -- I: slight or no variation in the size and shape of the nucleus; II: moderate variation in the size and shape of the nucleus; III: marked variation in the size and shape of the nucleus.

**Number of Positive Sentinel Lymph Nodes**  (1 to 7 nodes)  
Indicate the number of sentinel lymph nodes found to have cancer when biopsied.

**SLN Method of Detection**   
Select the method used to detect cancer spread to the sentinel lymph nodes.

**Number of Negative Sentinel Lymph Nodes**  (0 to 14 nodes)  
Indicate the number of sentinel lymph nodes that were found not to have cancer when biopsied.

**Lymphatic or Vascular Structure Involvement (Lymphovascular Invasion)**  YES  
Check box if one or more tumor cells were found in blood or lymphatic vessels.

**Multifocality?**  YES  
Check box if patient has cancer cells that have separated from the main tumor mass.

**Estrogen Receptor Positive?**  YES  
Select YES if breast cancer cells tested positive for estrogen receptors.

**Your Results**

[Learn more](#) about your results below.

**Probability of Spread to Additional Lymph Nodes**

**Make an Appointment**

Call us to schedule an appointment or contact us online

[Contact Us](#)

Fig. 18 :Aplicación disponible en la Web de los autores para el cálculo del riesgo según el MSKCC

### - Aplicación del modelo de Tenon Score :

El modelo del Hospital Tenon se basa en un sistema de valoración, en el que se adjudica una puntuación a cada variable que utiliza. La simplicidad y la fiabilidad de las variables, sobre las que se basa la puntuación Tenon, pueden ser una ventaja sobre otros sistemas de puntuación<sup>334</sup>.

Estas variables son:

1. presencia de macrometástasis en el GC.
2. el tamaño tumoral histológico en mm.
3. la proporción de GC positivos del total extraídos (tabla 15).

El resultado se obtiene sumando la puntuación de cada variable. La escala de puntuación se desarrolla entre 0 y 7<sup>271</sup>.

El estudio de Coutant et al<sup>334</sup> encontró que con un punto de corte de 3,5 el valor predictivo negativo fue del 95,8% y la tasa de falsos negativos fue del 4,2%. En general, la puntuación Tenon predijo con exactitud la condición de no-SN, con una AUC de 0,82 (intervalo de confianza del 95%, 0,77 hasta 0,88)<sup>334</sup>.

VARIABLE	PUNTUACIÓN	ANÁLISIS MULTIVARIANTE (P)
Macrometástasis en el GC		
No	0	P=0,02
Si	2	
Tamaño histológico del tumor (mm.)		
≤ 10	0	P=0,006
11-20	1,5	
> 20	3	
Proporción de GC positivos sobre el total de GC encontrados		
<0,5	0	P=0,03
0,5 -1	1	
>1	2	

**Tabla 15:** Sistema de puntuación axilar para predecir el la probabilidad de ganglio axilar libre de enfermedad en pacientes con GC positivo <sup>334</sup>.

Una vez aplicados los nomogramas, se obtuvieron las curvas ROC y AUC de cada uno de ellos, y así, determinamos si se pueden validar en nuestra población.

## 2.6 CREACIÓN DE NUESTRO PROPIO MODELO PREDICTIVO.

Hemos estudiado las variables, que de forma independiente, influyen en la posible presencia de metástasis en ganglios axilares no centinelas (enfermedad residual) y para, con ellas, construir nuestro propio nomograma.

## 2.7. VALIDACIÓN EXTERNA DE NUESTRO NOMOGRAMA

Se realiza una prueba de validación externa del nomograma, obtenido sobre una

muestra de población del departamento correspondiente al Hospital General de Alicante. Para ello se han reunido, de forma retrospectiva, 30 casos consecutivos desde 2009, en los que se recogen las variables que se mostraron significativas en el estudio multivariante. Y se analiza el comportamiento de nuestra fórmula.

### 3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se ha realizado usando la versión 20.0 para MAC del programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). Como medidas descriptivas de tendencia central se calcularon la media y el rango; y como medida de dispersión se calculó la desviación típica. Se realizó análisis univariante y multivariante, siendo la variable dependiente la presencia de metástasis en ganglios axilares no centinelas.

Para todo ello se ha realizado un análisis estadístico descriptivo y un análisis estadístico inferencial.

#### 3.1. Análisis estadístico descriptivo.

En el que se recogen y representan gráficamente la información reunida de las diferentes variables consideradas en el estudio. La información cualitativa y cuantitativa discreta se ha organizado en tablas de frecuencia y se ha representado en diagramas de sectores y de barras<sup>335</sup>. La información cuantitativa continua se ha representado a través de histogramas y se ha resumido a través de diferentes medidas de centralización y de dispersión<sup>335</sup>.

Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y rango, y las cualitativas como frecuencias absolutas y relativas

#### 3.2. Análisis estadístico inferencial.

La finalidad ha sido la obtención de conclusiones científicas, sobre la población a estudio. Entre los diferentes estudios se encuentran:

##### 3.2.1. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN

Ha sido realizado con cada una de las variables consideradas, para detectar la posible relación entre la correspondiente variable y la variable dependiente (“enfermedad residual”). Para las variables dicotómicas hemos utilizado el test Chi-cuadrado calculando los OR correspondientes. Para el resto de variables hemos realizado el test de Wald y estimado la OR para cada nivel, mediante regresiones logísticas simples. En estos casos, el nivel sin resultados se ha utilizado como nivel de referencia. Se ha aceptado la asociación cuando se ha obtenido una probabilidad de significación (valor de la p) inferior o igual a 0,05<sup>335</sup>.

##### 3.2.2. ESTUDIO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Su finalidad ha sido la obtención de un modelo probabilístico, basado en las varia-

bles cualitativas y cuantitativas con influencia en la presencia de “enfermedad residual”, que nos haga posible el cálculo para cada paciente de su probabilidad de afectación axilar de los ganglios no centinelas.

En el primer modelo de regresión logística múltiple elaborado hemos considerado las variables que mostraron significación estadística en su asociación univariante con la variable dependiente. Incluso a la hora de elegir las mismas hemos considerado las variables con valor “p” asociado al contraste univariante no significativo ( $0.05 < p < 0.25$ ).

### 3.2.3 CONSTRUCCIÓN DE NUESTRO NOMOGRAMA Y ESTUDIO DE VALIDACIÓN

Para la construcción de nuestro propio nomograma y la aplicación de este sobre una muestra consecutiva de pacientes sobre una población externa, se han aplicado los siguientes procedimientos estadísticos

#### a. Cálculo del área bajo la curva ROC.

Se calculó el área bajo la curva a partir del modelo de regresión logística múltiple, ajustado con las variables finalmente seleccionadas.

Una curva ROC es una representación gráfica de la sensibilidad frente a 1-especificidad de un test diagnóstico<sup>289</sup> y es independiente de la prevalencia de una enfermedad en la población. Se define el punto óptimo diagnóstico como el que tiene el mejor par sensibilidad-especificidad. La representación gráfica de todos estos puntos define la curva ROC. Esta área bajo la curva (AUC) posee un valor comprendido entre 0,5 y 1, donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0,5 está asociados a una prueba sin capacidad discriminatoria diagnóstica (azar). Interpretaremos como un test con capacidad discriminatoria diagnóstica aquel que tuviera un AUC > 0,7. Valores del área bajo la curva ROC superiores a 0,70 son considerados como aceptables<sup>420</sup>.

#### b. Contraste de Hosmer-Lemeshov

Permite determinar la bondad del ajuste, comparando lo observado con lo que cabe esperar obtener a partir del modelo ajustado. Un resultado no significativo es síntoma de un ajuste apropiado del modelo<sup>336</sup>.

#### c. Contraste de asociación

Para validar el modelo ajustado se ha aplicado sobre una muestra consecutiva de pacientes, extraída en otro departamento de la misma provincia (Hospital General Universitario de Alicante). Los resultados se han presentado mediante una tabla de contingencia con objeto de determinar el porcentaje de casos correctamente clasificados, superior al 70%, considerando un punto de corte de 0,50. Para estos pacientes el AUC también presentaba un valor superior a 0,70.

### 3.2.4. VALIDACIÓN DE LOS NOMOGRAMAS MSKCC Y EL MODELO TENON

El valor predictivo de los diferentes nomogramas/modelos predictivos publicados fue analizado en nuestra población determinando el área bajo la curva ROC (Received Operating Characteristic) de cada modelo considerado en el estudio, con intervalo de

confianza del 95%. Se construyeron curvas ROC y se calculó al área bajo la curva (AUC) para cada uno de los nomogramas en nuestra población.

#### 4. ASPECTOS ÉTICOS

En todo momento se ha conservado la confidencialidad de la información, contenida en la historia clínica de las pacientes. Asimismo, la identificación de las pacientes en la base de datos fue codificada.

Todas las pacientes fueron debidamente informadas de la necesidad de realizar una punción con un radiotrazador, para el estudio gammagráfico y a su vez de un colorante vital para la localización mediante técnica combinada. Las pacientes dieron su autorización a través de un consentimiento informado. Fig. 19 (ver anexo)

**GENERALITAT VALENCIANA**  
CONSELLERIA DE SANITAT  
HOSPITAL "VEGA BAJA" DE ORIHUELA

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
Art. 10 de la Ley General de Sanidad (25-4-1986)

D/Dña. \_\_\_\_\_ Vecino/a de \_\_\_\_\_  
Mayor de edad, con DNI: \_\_\_\_\_ nº \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_  
Calle \_\_\_\_\_ nº \_\_\_\_\_  
Historia clínica nº \_\_\_\_\_

**MANIFIESTO:**  
Que he sido informado/a por el Dr./a \_\_\_\_\_  
En fecha \_\_\_\_\_ (y que me ha sido entregada copia de la información) sobre la naturaleza y propósitos de la técnica de detección del ganglio centinela, procedimientos, beneficios, riesgos y alternativas, habiendo tenido ocasión de aclarar las dudas que me han surgido.

**CONSENTIMIENTO:**  
A los facultativos del Servicio de Cirugía General, a que me practiquen el procedimiento referido (descrito a continuación) y las pruebas complementarias necesarias. Soy consciente de que en caso de urgencia o por causas imprevistas podrán realizarse las actuaciones médicas necesarias para mantenerme con vida o evitarme daño.  
Sé que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.

Por incapacidad o renuncia a la toma de decisión:  
Nombre de la persona que autoriza (tutor legal o familiar) \_\_\_\_\_  
D N I \_\_\_\_\_ En calidad de \_\_\_\_\_

Firma en: \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_  
Firma paciente o persona autorizada: \_\_\_\_\_ Firma facultativo: \_\_\_\_\_

**BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN NEPLASIA MAMARIA**  
Esta intervención se realiza ante una lesión mamaria con riesgo de afectación en los ganglios linfáticos. Consiste en la extracción de uno o más ganglios en la axila o en la cadena mamaria interna (al lado del axilar) para su estudio por inmunohistoquímica. Se precisa marcar el ganglio centinela antes de la operación para que el cirujano pueda identificarlo en quirófano, por lo que será necesario realizar:  
a. Inyección de una sustancia radiactiva en la zona de la lesión mamaria, o bien en la cicatriz de la biopsia cuando esta se ha realizado, seguida de una gammagrafía para la localización exacta del ganglio centinela.  
b. Administración de un colorante al lado de la axila para tatar el ganglio centinela de coloración azul.  
Durante la operación, el cirujano busca el ganglio centinela con una sonda especial que detecta la radiactividad y puede identificarlo visualmente con el colorante. Si este ganglio no presenta afectación no precisará más intervenciones quirúrgicas en la axila, en caso contrario se le realizará la realización de una linfadenectomía. Si la intervención se practica bajo anestesia local puede realizarse de forma ambulatoria y sólo precisará cuidados locales de la herida y revisión en consulta externa. Si precisa anestesia general y además se acompaña de procedimientos quirúrgicos sobre la misma pechiera de ingreso hospitalario.  
La alternativa a la biopsia del ganglio centinela es la linfadenectomía axilar (extracción completa de los ganglios de la axila), que al ser más agresiva conlleva mayor incidencia de complicaciones y/o secuelas.  
A pesar de una adecuada indicación y realización de la técnica, pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros efectos específicos del procedimiento y entre los que destacan los siguientes:  
a) **Graves y poco frecuentes:**  
- Falso negativo: hallazgo de un ganglio centinela sin enfermedad en presencia de otros ganglios axilares afectados. Puede ocurrir error en la técnica, que se sitúa por debajo del 2-3% y significa que aunque existe la enfermedad en los ganglios con esta técnica no se puede ser detectada.  
- El 1% de las pacientes presentan algún tipo de alergia al colorante. Excepcionalmente se produce una reacción alérgica grave (anafilaxis) que precisará de un manejo especial en quirófano.  
b) **Poco graves y frecuentes:**  
- La utilización del colorante puede provocar una irritación local en la piel que se hace intensa en las primeras 24-48 horas y que desaparece progresivamente durante las 2-3 primeras semanas.  
- Hematoma (acumulación de sangre) y seroma (acumulación de líquido) en la herida quirúrgica.  
- Durante las primeras 24 horas eliminará el colorante por la orina y está se tendrá de color azul o verde.  
c) **Poco graves y poco frecuentes:**  
- A pesar de un correcto marcado y una cuidadosa disección, en algunos casos no se identifica el ganglio centinela y por ello, al no poder aplicarse la técnica, se valorará la realización de una linfadenectomía axilar.  
- Cicatriz hipertrofica de la herida.  
- Tatuaje en la zona de inyección del colorante.  
- Linfedema leve (hinchazón) del miembro superior.  
Algunas de estas complicaciones pueden llegar a requerir una intervención, generalmente de urgencia, que incluye un riesgo de gravedad.  
Si usted, o algún familiar, desea mayor información, no dude en consultar a cualquiera de los médicos del Servicio que le atienden.

**RIESGOS PERSONALIZADOS:** \_\_\_\_\_

Orhuela - ALMORADI SAN - Telf. 96 677 61 66 - Fax 96 677 60 60 - 03314 - SAN BARTOLOME-ORHUELA

Fig. 19: Consentimiento informado de técnica BSGC



UNIVERSITAS

*Miguel*

*Hernández*



**RESULTADOS**





## 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

### 1.1 ÁREA DE PROCEDENCIA

El estudio parte de la población atendida por el Hospital Vega Baja (Orihuela), desde el año 2001, en que se inicia la técnica de BSGC en el cáncer de mama, en dicho hospital, hasta el año 2012.

El área que atendía el hospital cubría la asistencia de 375.000 habitantes, hasta el año 2006 en que se segrega el departamento en dos zonas, quedando el hospital al cargo de la atención de unos 170.000 habitantes, esto supuso el descenso del número de pacientes atendidos por cáncer de mama, pero que en ningún momento llegó a descender a la mitad, como cabría esperar.

Desde 1990 hasta 2012 en total se atendieron a 1454 pacientes de cáncer de mama, de ellos 12 fueron varones y la edad media de  $59,6 \pm 13,5$  años (24-94) (Fig.20).

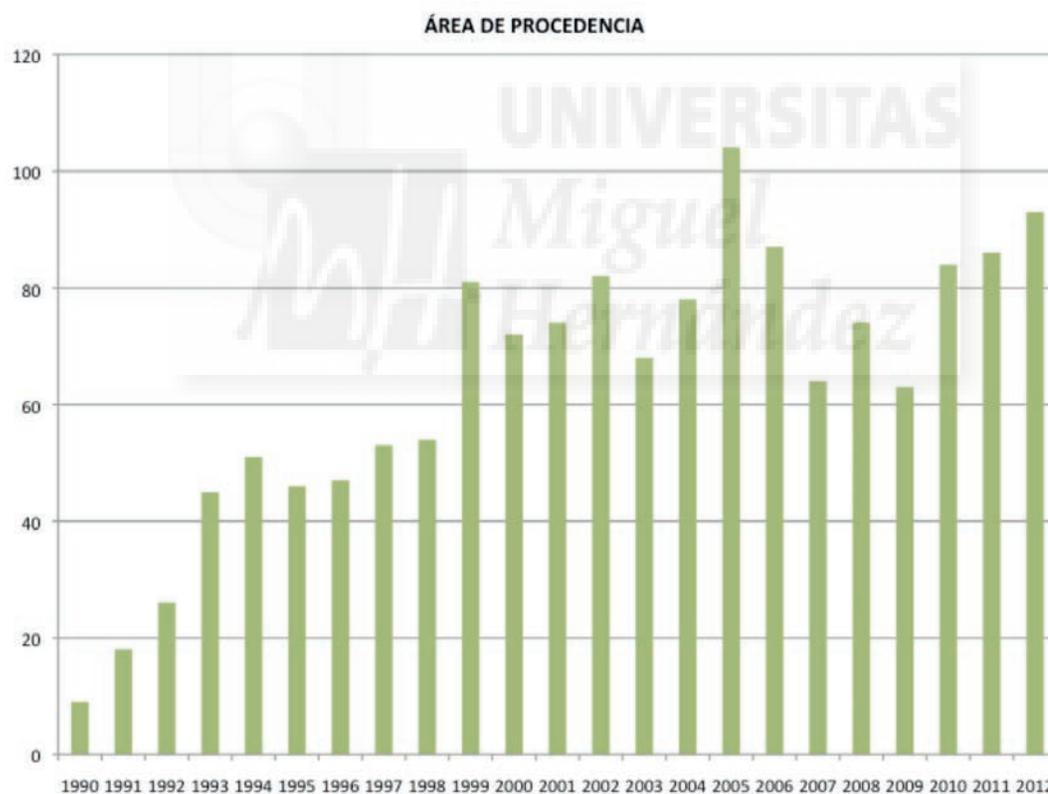


Fig. 20: Número de casos de cáncer de mama atendidos en el HVB

La mayoría de las pacientes tratadas de cáncer de mama, en nuestra área, se encuentran en el grupo de edad que debería estar cubierto por la prueba de cribado poblacional (screening) (fig. 21).

Pero a pesar de ello cerca del 60% de nuestras pacientes presentan clínica, por la que acuden a la atención médica (Fig.22), incluso durante los años en los que ya disponíamos de programa de cribado.

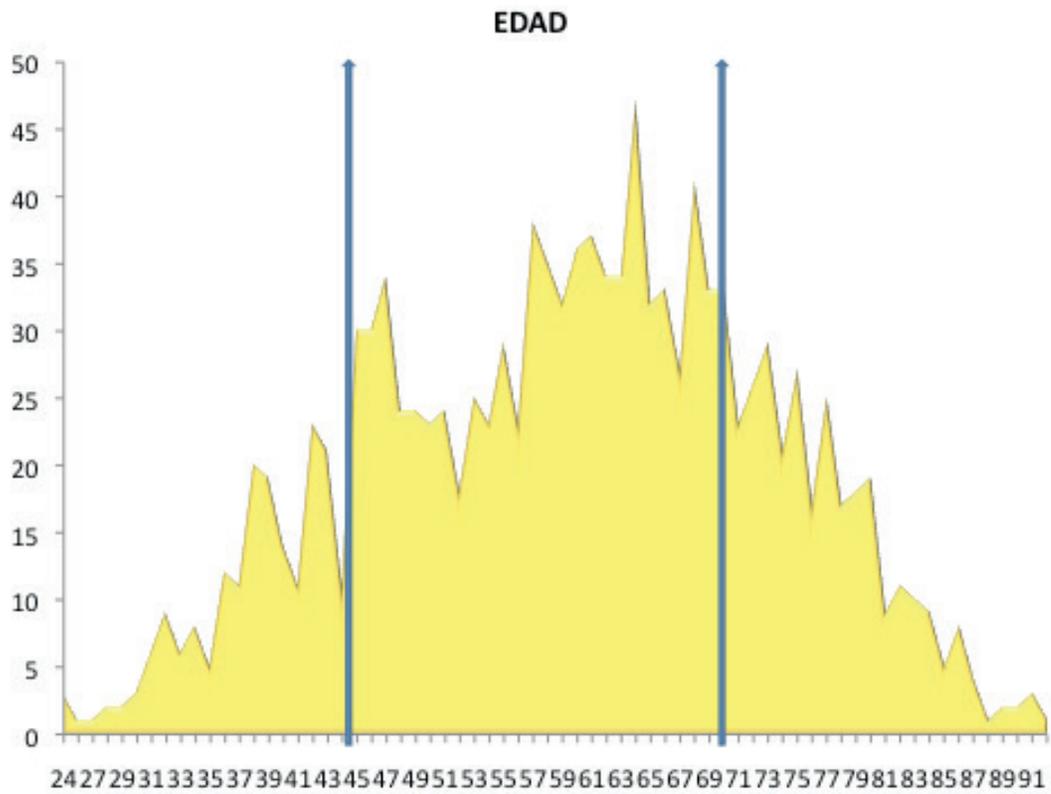


Fig. 21: Distribución de edad de las pacientes tratadas de cáncer de mama en el HVB. Se marca las líneas entre las que se encuentra el área cubierta por la prueba de cribado.

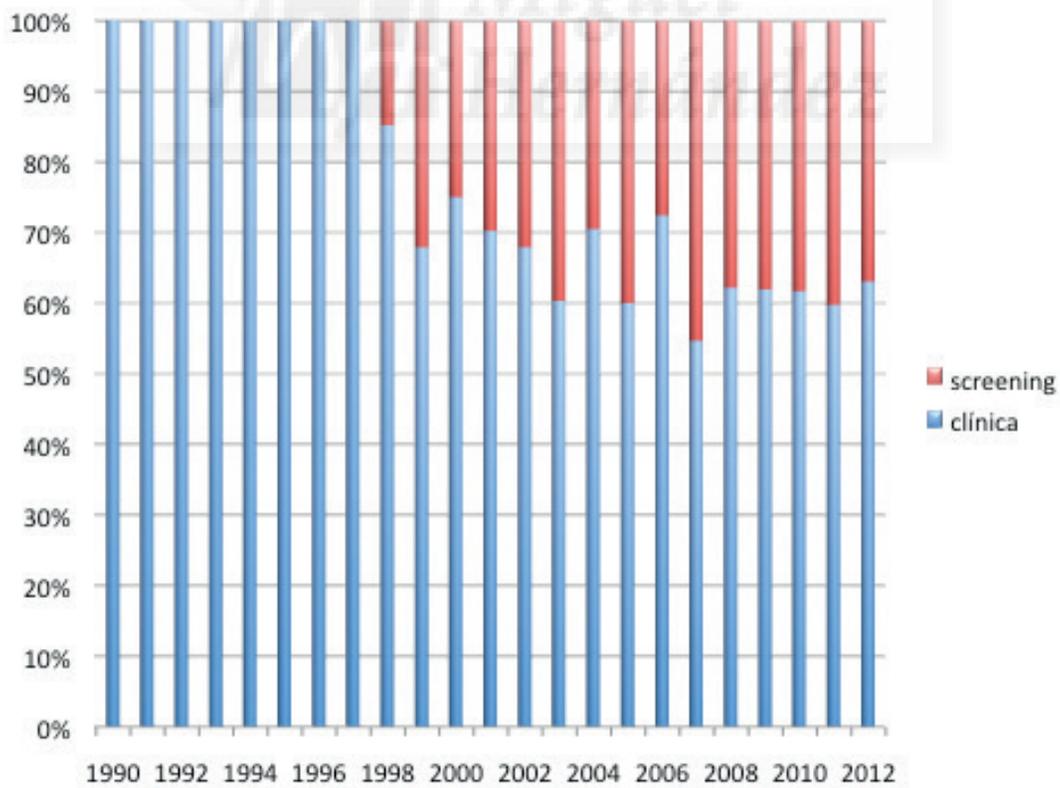


Fig.22: Porcentaje de pacientes según motivo por el que acude al médico

El tamaño tumoral ha ido disminuyendo desde un tamaño medio de 3,7 cm, hasta 2,9 cm, lo que ha supuesto un incremento en el porcentaje de los tumores más pequeños, sobre todo T1 (entre 1-2 cm), a expensas de la reducción de los grandes tamaños tumorales ( $p=0,046$ ) (Fig.23). Dato que se refleja mejor en las pacientes que vienen remitidas del cribado poblacional (Fig.24).

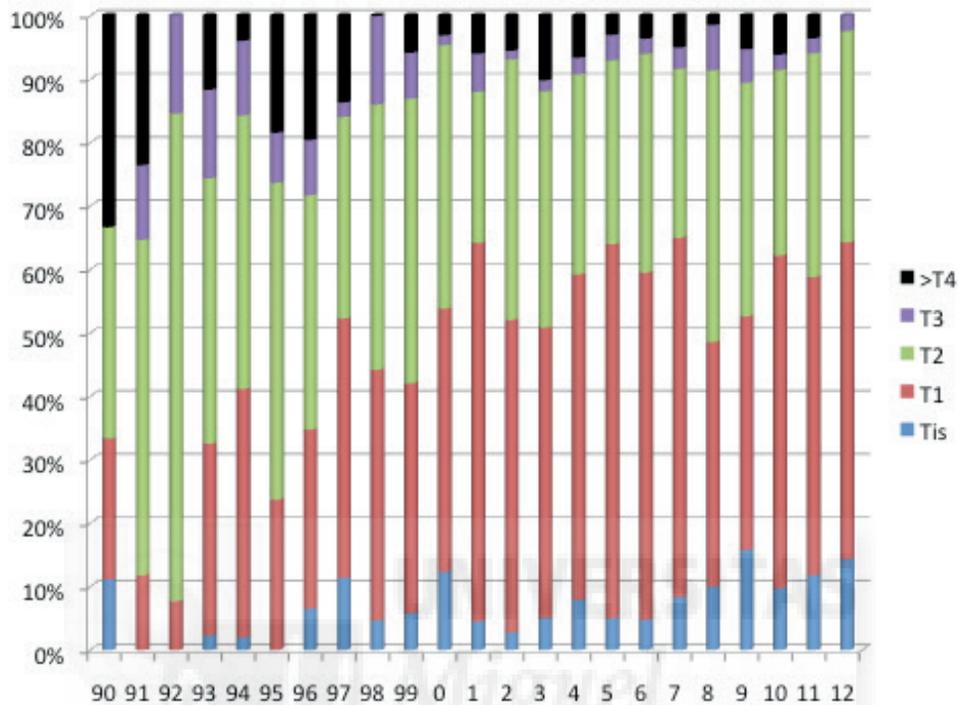


Fig.23: Evolución del tamaño tumoral en el área

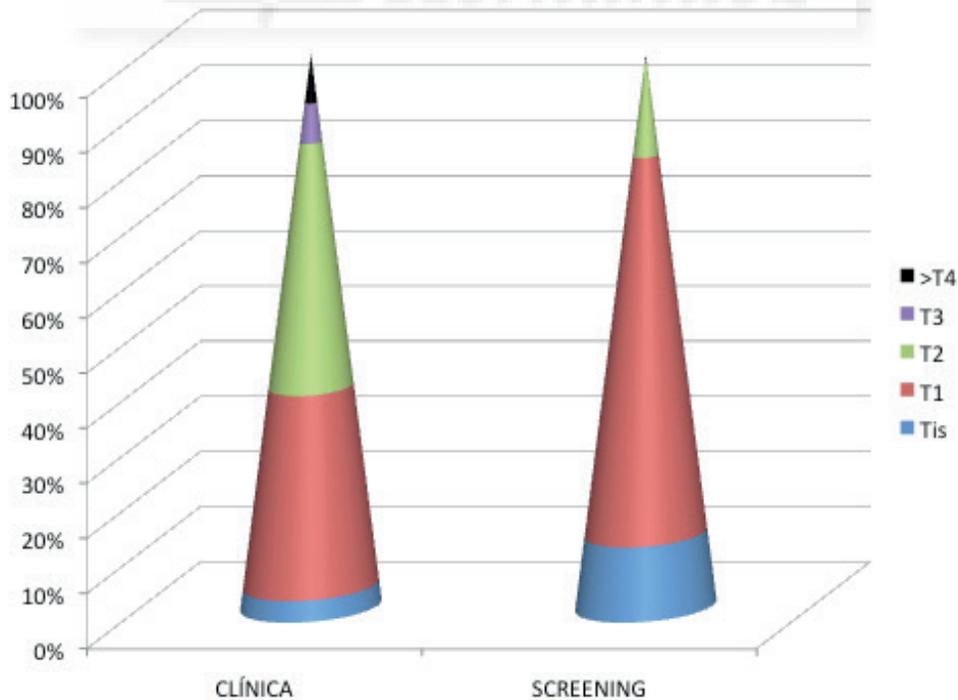


Fig.24. Relación del tamaño según provengan del screening o por clínica

A su vez, también se ha apreciado una disminución en el número de ganglios afectados en la axila (Fig.25), que se debe principalmente, a las pacientes remitidas desde el cribado, pero que no tiene una incidencia tan importante como en la reducción del tamaño tumoral ( $p=0,758$ ) (Fig. 26).

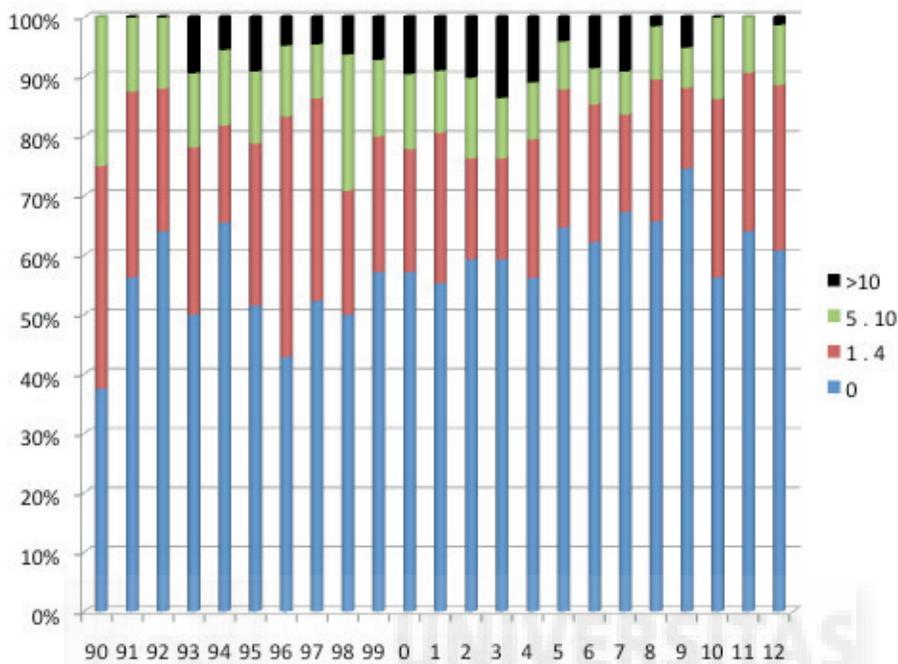


Fig.25: Evolución de la afectación axilar en el área

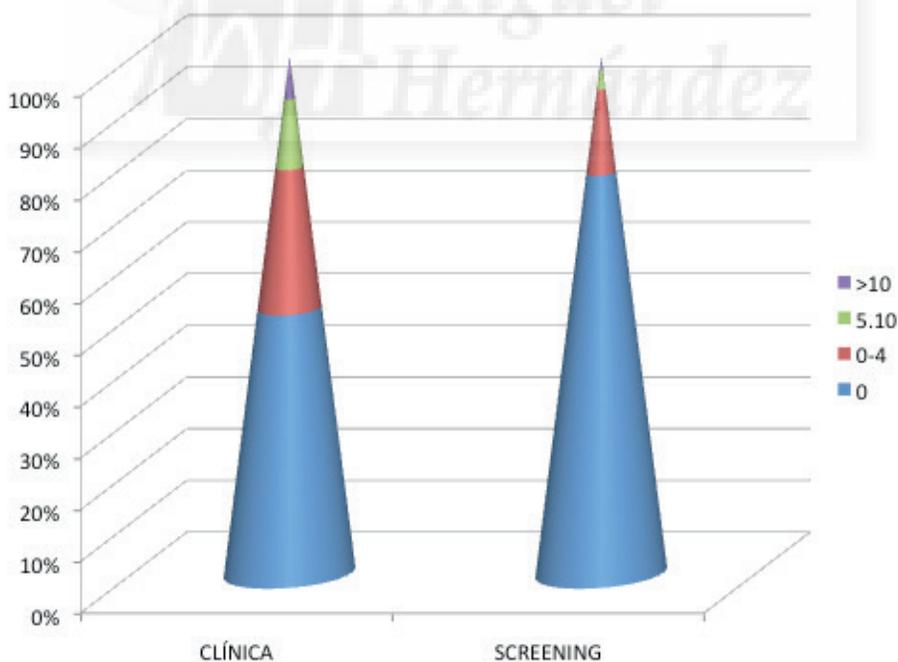


Fig. 26: Porcentajes de afectación axilar según las pacientes vengan por clínica o screening

La atención a las pacientes con cáncer de mama en el hospital fue siempre a través del comité de mama, con los protocolos aprobados por el mismo y que se fueron modificando según los nuevos conocimientos.

Si relacionamos el tamaño tumoral con la afectación axilar encontrada, vemos que a mayor tamaño se produce un aumento de la afectación de los ganglios, de forma significativa ( $p=0,01$ ). Fig 27

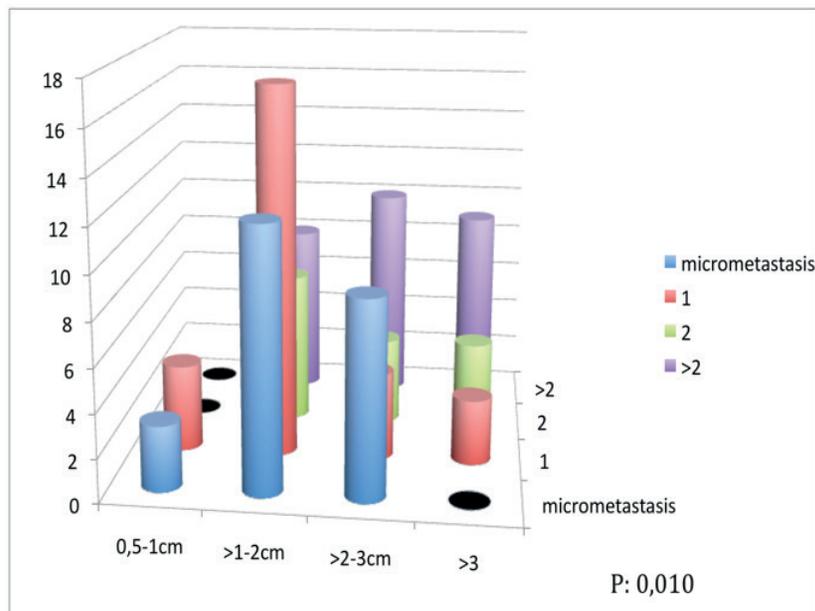


Fig. 27: Relación del tamaño con la afectación axilar.

Previo a la realización, de forma estandarizada, de la BSGC, se validó la técnica, con cien casos, obteniendo una detección del 92%, con una sensibilidad del 100%, una especificidad del 97,8% y un valor predictivo negativo del 100%. El valor predictivo positivo fue del 85,7%. No se dieron casos de falsos negativos, aunque en dos casos en la intraoperatoria se valoró como negativo y en la anatomía definitiva se informó como afectación de micrometástasis.

Desde noviembre de 2001, en que se inició la técnica de BSGC, hasta diciembre de 2012, se intervinieron por cáncer de mama, en el hospital Vega Baja, a 946 pacientes, con una edad media de 59,6 años (24-94). Sobre este grupo se realiza un estudio analítico retrospectivo, que abarca el periodo descrito anteriormente, donde se incluyen a un total de 388 pacientes, en las que se realizó la BSGC por el diagnóstico de carcinoma mamario, siguiendo los criterios de inclusión de nuestro hospital (Fig. 28).

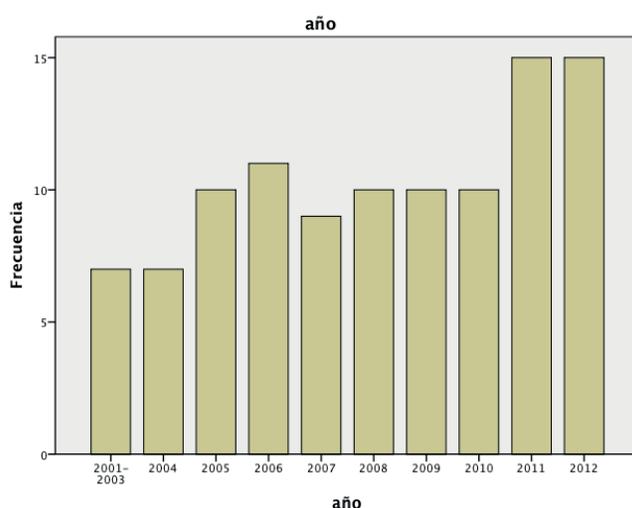


Fig. 28: Casos de BSGC realizados en el HVB.

Del total de las 388 BSGC que se realizaron, en 276 casos (71,1%) el ganglio resultó negativo para metástasis y la paciente no recibió más tratamiento quirúrgico sobre la axila, y en 112 casos (28,9%) fueron positivas (micro o macrometástasis) y por lo tanto se realizó la disección axilar.

De las pacientes con resultado de ganglio centinela positivo, fueron excluidas de nuestro estudio 8 pacientes por las siguientes causas: en 6 casos no hubo migración del radio-

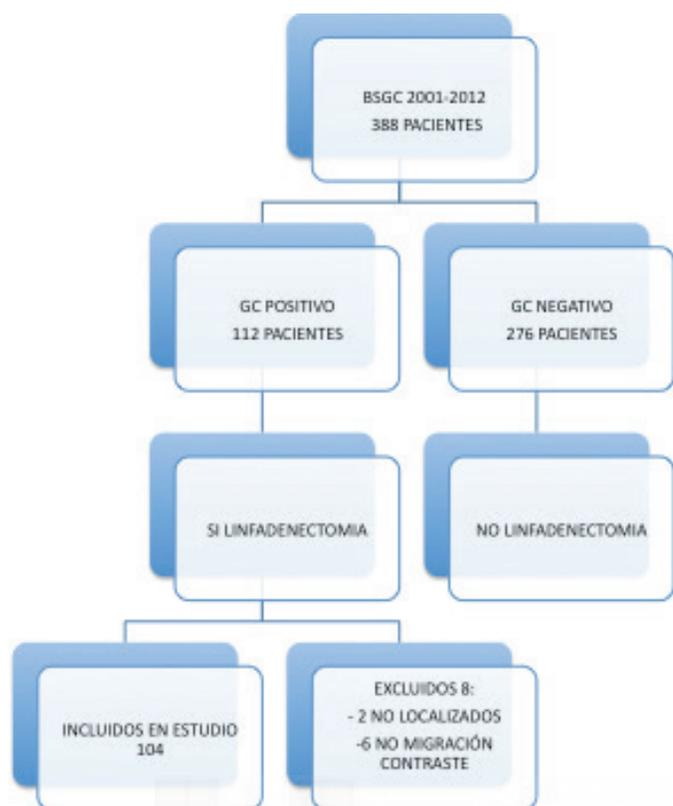


Fig.29: Representación de la selección de pacientes para el estudio

Las pacientes comprendidas entre los 45-65 años, suponen el 55,8% del total, que correspondería al grupo de pacientes que entran dentro del programa de cribado poblacional. (Tabla 16 y Fig.30).

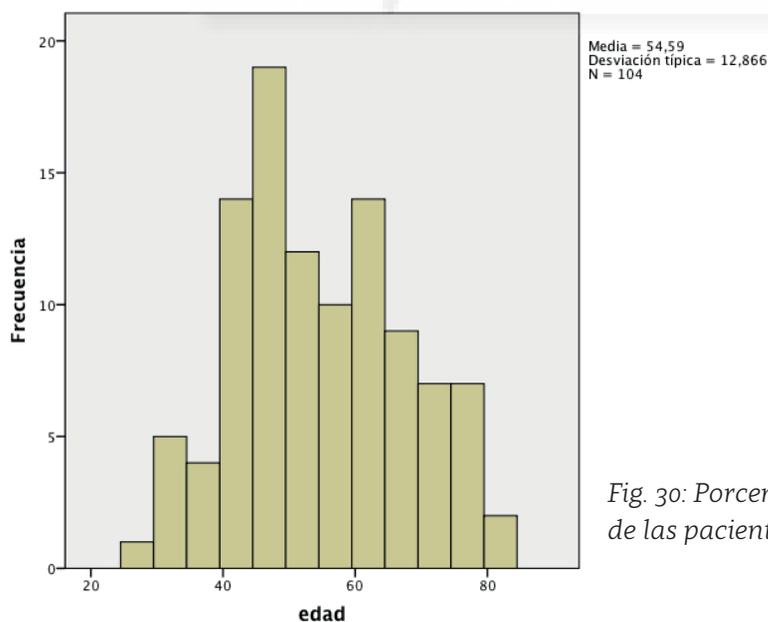


Fig. 30: Porcentaje de edad de las pacientes.

trazador, ni localización/migración del colorante y en 2 casos no se localizo el ganglio centinela con la sonda detectora, ni tampoco con la inyección de colorante (Fig. 29).

De esta manera la población a estudio queda constituida por 104 mujeres, a las que se les recogió las variables que presentamos a continuación.

## 1.2. Características de la población

### 1.2.1. EDAD

La edad media de nuestras pacientes fue de 54,6 años  $\pm$  12.8 años (rango: 27-83). Las pacientes comprendidas entre los 45-65 años, suponen el 55,8% del total, que correspondería al grupo de pacientes que entran dentro del programa de cribado poblacional. (Tabla 16 y Fig.30).

EDAD	Frecuencia	Porcentaje
<45	24	23,1
45-65	58	55,8
>65	22	21,2
<b>Total</b>	<b>104</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 16** : Edad de las pacientes a estudio

### 1.2.2.. IMC

Nuestras pacientes presentaban un IMC medio de  $27,2 \pm 7,8$  (rango: 10,54 - 60). Siendo, por lo tanto, un grupo con sobrepeso.

### 1.2.3 - MOTIVO DE CONSULTA

Del total de nuestra serie de trabajo, 44 mujeres (42,3%) fueron diagnosticadas a través de pruebas de imagen, bien por el cribado poblacional del cáncer de mama o por mamografías realizadas por otros motivos, sin presentar clínica de cáncer mama, mientras que 60 mujeres (57,7%) acudieron a su médico por síntomas en la mama, el cual las remitió a la Unidad de Mama de nuestro hospital. Nuestra población, a pesar del programa de cribado, sigue acudiendo por clínica.

## 1.3 Características de la lesión

### 1.3.1. TUMOR PALPABLE

En 83 pacientes (79,8%) el tumor era palpable a la exploración mamaria, mientras que en 21 (20,2%) el tumor no era palpable. En las pacientes remitidas por clínica fueron en un 96,7% palpable, en las remitidas por la prueba de cribado (UPCM) fueron palpables el 58,8% y en las remitidas por pruebas de imagen patológica pero sin clínica, las palpables supusieron un 50% (Tabla 17). La instauración del programa de cribado en nuestra área, todavía no ha conseguido una concienciación de las mujeres en cuanto a la exploración de las mamas.

PALPABLE	REMITIDO			Total
	CLÍNICA	UPCM	RADIOLOGÍA	
SI	58	20	5	<b>83 (79,8%)</b>
NO	2	14	5	<b>21 (20,2%)</b>
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>34</b>	<b>10</b>	<b>104</b>

**Tabla 17** : Frecuencia de lesiones palpables según causa de remisión a la consulta

### 1.3.2. TAMAÑO TUMORAL

#### a- Histológico

Se determinó el tamaño del tumor, en centímetros (cm), según el calculado por el patólogo en el espécimen quirúrgico. Se obtuvo una media de tamaño de  $2,16 \pm 1,36$  cm, con una mediana de 2 cm y rango de 0,2-8 cm (Fig.31).

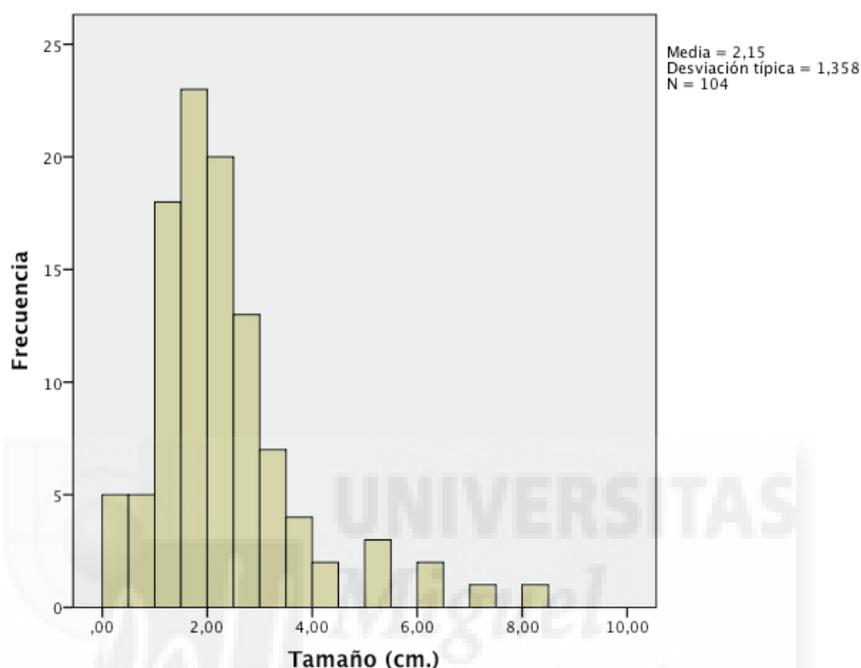


Fig. 31: Frecuencia del tamaño tumoral en la muestra a estudio

#### b- Tamaño según TNM

El 3,8 % de los casos correspondió a un tumor microinfiltrante, el 1% a un tumor T1a, el 11,5 % a un tumor T1b, el 44,3% a un T1c, el 32,7% a un T2 y el 6,7% a un T3 . Ver tabla 18.

TNM	CASOS	PORCENTAJE
Tmi	4	3,8 %
T1a	1	1 %
T1b	12	11,5 %
T1c	46	44,3 %
T2	34	32,7 %
T3	7	6,7 %
<b>TOTAL</b>	<b>104</b>	<b>100 %</b>

Tabla 18: Tamaño tumoral según la clasificación TNM <sup>16</sup>.

### 1.3.3. LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

Las lesiones se presentaron con mayor frecuencia en la mama izquierda (56,7%) y dentro de la mama la zona más habitual fue el CSE (cuadrante supero-externo) en el 43,3% de los casos (tabla 19 y Fig. 32).

LOCALIZACIÓN EN LA MAMA	Frecuencia	Porcentaje
CIE	6	5,8
CII	5	4,8
CSE	45	43,3
CSI	5	4,8
LIE	12	11,5
LIIT	3	2,9
LIIF	5	4,8
LIS	12	11,5
RA	11	10,6
<b>Total</b>	<b>104</b>	<b>100,0</b>

LIS: línea intercuadrántica superior. LIE: línea intercuadrántica externa. RA: retro-areolar. CIE: cuadrante infero-externo. CSI: cuadrante supero-interno. LIIF: Línea intercuadrántica inferior. CII: cuadrante infero-interno. LIIT: línea intercuadrántica interna.

**Tabla 19 :** Localización del tumor primario en la mama

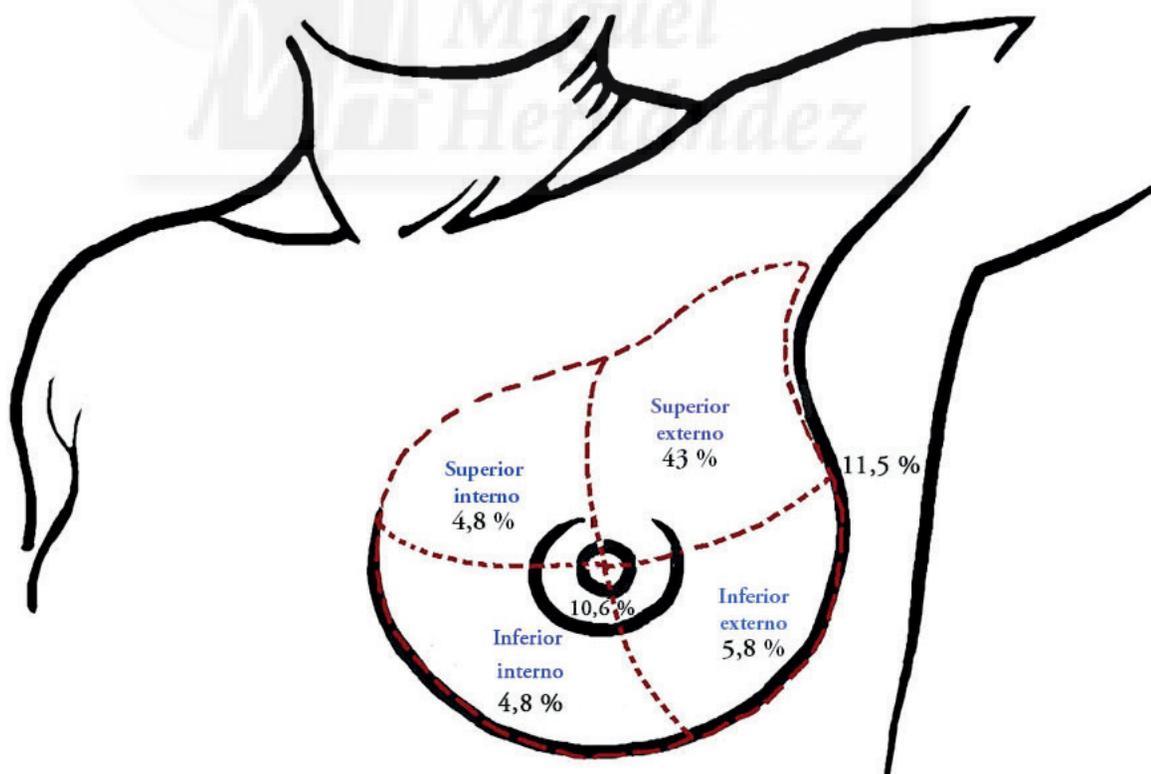


Fig. 32: Localización del tumor primario en la mama.

### 1.3.4. TIPO HISTOLÓGICO

El carcinoma ductal infiltrante fue el más frecuente, 91 casos (87,5 %), seguido del carcinoma lobulillar 8 casos (7,7 %), 3 casos de carcinoma micropapilar (2,9%) y 2 casos de carcinoma medular atípico (1,9%) (Fig. 33).

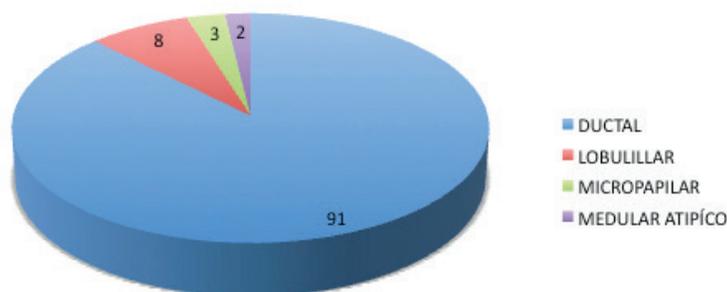


Fig. 33 : Tipos histológicos

### 1.3.5. GRADO HISTOLÓGICO

El grado I se encontró en 15 pacientes (14.4%), el grado II en 46 (44.2%) y el grado III en 43 pacientes (41.3%). (Fig. 34)

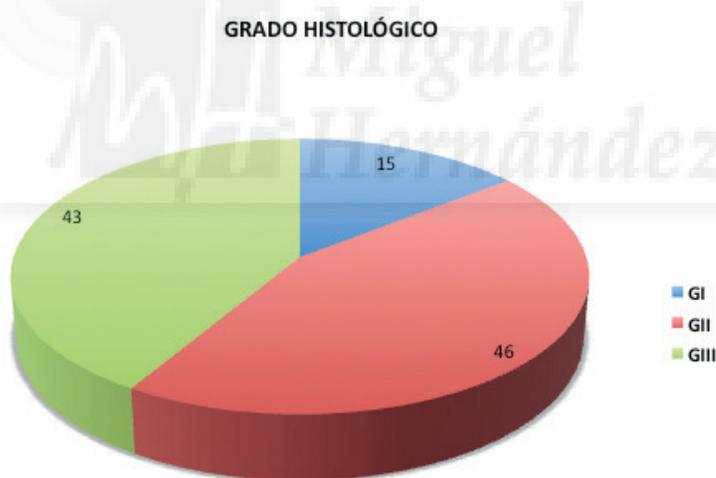


Fig. 34: Grado histológico

### 1.3.6. MULTIFOCALIDAD

El 23.1% (24 pacientes) de los casos fueron tumores multifocales, frente al 76.9% (80 pacientes) que fueron unifocales.

### 1.3.7. INVASIÓN LINFOVASCULAR

En el 25% (26 casos) de los pacientes se encontró una invasión linfovascular del tumor, mientras que en el 75% (78 pacientes) el tumor no infiltraba capilares linfáticos, ni sanguíneos.

### 1.3.8. RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA

El 80,8% de los pacientes presentaban receptores de estrógenos, y el 69,2% de progesterona y en el 67,3% de los pacientes fueron ambos receptores positivos (Tabla 20).

Receptor de estrógenos	Receptor progesterona		Total
	positivo	negativo	
Positivo	70	14	<b>84</b>
Negativo	2	18	<b>20</b>
<b>Total</b>	<b>72</b>	<b>32</b>	<b>104</b>

**Tabla 20** : Presencia de receptores hormonales.

### 1.3.9. PRESENCIA DE HER 2

Se procedió a la identificación convencional del Her2neu obteniendo como resultados en un 14,4% (15 casos) de positivos y un 85,6% (89 casos) de negativos. Previamente, en aquellos casos donde el resultado fue “dudoso” se realizó una técnica molecular más sensible “FISH” que permitió la clasificación, con los resultados antes expuestos.

### 1.4. Características de las técnicas realizadas

#### 1.4.1.- TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA SOBRE LA MAMA

Se realizó sobre la mama afecta una mastectomía en el 43,3% de los casos (45 pacientes) y una cirugía conservadora en el 56,7% (59 pacientes). La decisión se tomó en el comité de mama, basándose en los protocolos de nuestro grupo multidisciplinar.

#### 1.4.2- NÚMERO DE GANGLIOS AXILARES DISECADOS

De las 104 linfadenectomías realizadas, la media de ganglios axilares extraídos en la linfadenectomía axilar fue de  $15,45 \pm 6,07$  ganglios (Tabla 21).

Nº GANGLIOS	Frecuencia	Porcentaje
8	14	13,6
9	5	4,8
10	1	1
11	10	9,6
12	6	5,8
13	1	1
14	3	2,9
15	8	7,7
16	8	7,7
17	7	6,7
18	7	6,7
19	5	4,8
20	29	27,9
<b>Total</b>	<b>104</b>	<b>100</b>

**Tabla 21**: Número de ganglios disecados en la LA

### 1.4.3.- ECOGRAFÍA AXILAR

El estudio de la axila mediante ecografía, para el estadiaje, demostró que en el 26.9% de los casos la ecografía fue sospechosa (28 pacientes) y en el 73.1% se consideró normal (76 pacientes). A las 28 pacientes en las que la ecografía axilar fue sospechosa, se les realizó una PAAF del ganglio sospechoso con resultado de negatividad para células malignas.

### 1.4.4.- RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

En 75% de las paciente no se realizó esta prueba y en el 25% no fue diagnóstica para la afectación axilar, y no apreció diferencias entre las micrometástasis y las macrometástasis.

### 1.4.5.- TÉCNICA DE DETECCIÓN DE LA METÁSTASIS EN EL GC

La metástasis en el GC fue detectada solamente mediante cortes seriados con hematoxilina-eosina en el 62.2%. En el 37,8% de los casos además se realizó técnicas de inmunohistoquímica para completar el diagnóstico.

### 1.4.6.- TÉCNICA MARCADOR.

En el 89,4% de los casos se empleo una técnica mixta (93 casos), utilizando tanto el marcador nuclear, como el colorante. En el resto (11 casos) se utilizó exclusivamente la técnica de marcaje nuclear. Nunca se uso de forma exclusiva el marcaje con colorante.

## 1.5 Características del ganglio centinela

### 1.5.1 - LOCALIZACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA.

En el 92,2% de los casos el ganglio se localizo en la axila, en un 5% además de la axila se localizó también la mamaria interna y en 3% en otras localizaciones. Tabla:22

LOCALIZACIÓN DEL GC	Frecuencia	Porcentaje
AXILA	96	92,2
INTRAMAMARIO	2	2,0
MAMARIA INTERNA	1	1,0
AXILA Y MAMARIA INTERNA	5	4,8
<b>Total</b>	<b>104</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 22** : Localización anatómica del ganglio centinela

### 1.5.2.- NÚMERO DE GC ENCONTRADOS

Al no seguir una distribución normal se halló una mediana de 2 GC (con un percentil 25 de 1 y percentil 75 de 2). Tabla 23

GANGLIOS IDENTIFICADOS EN LINFOGAMMAGRAFÍA	GANGLIOS LOCALIZADOS EN QUIRÓFANO					Total
	1	2	3	4	5	
1	43	7	0	0	0	50
2	1	27	5	1	0	34
3	2	1	10	1	1	15
4	1	0	1	2	1	5
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>35</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>104</b>

**Tabla 23** : Relación de ganglios identificados por imagen y localizados en quirófano.

La coincidencia entre los ganglios identificados por la linfogammagrafía y los ganglios localizados en quirófano fue del 78,85 % (82 casos), y en el 15,4% (16) de los casos se encontraron en quirófano más ganglios que los identificados en la prueba de imagen. Esto último probablemente consecuencia de las horas transcurridas desde la inyección del trazador.

### 1.5.3.-RESULTADO DEL GC POSITIVO

En el 25% de los casos se encontró micrometástasis en el GC y en el 75% macrometástasis. Tabla 24.

GANGLIO CENTINELA	Frecuencia	Porcentaje
Micrometástasis	26	25,0
1	31	29,8
2	15	14,4
>2	32	30,8
<b>Total</b>	<b>104</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 24** : Número de GC afectados

### 1.5.4.- NÚMERO DE GC POSITIVOS Y NEGATIVOS

- La mediana de GC positivos fue de 1 ganglio centinela (rango 1-4)Tabla 25.
- La mediana de GC negativos fue de 0 (rango: 0-4; percentil 25:0, percentil 75:1) Tabla 26.

GC positivo	Frecuencia	Porcentaje
1	77	74,0
2	23	22,1
3	2	1,9
4	2	1,9
<b>Total</b>	<b>104</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 25**: Número de GC positivos encontrados

GC negativo	Frecuencia	Porcentaje
0	70	67,3
1	18	17,3
2	11	10,6
3	4	3,8
4	1	1,0
<b>Total</b>	<b>104</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 26:** Número de GC negativos encontrados

#### 1.4.5.- EXTENSIÓN EXTRANODAL DE LA METÁSTASIS EN EL GC

Hubo afectación extracapsular en el 16,3% (17 casos) de los ganglios centinelas, frente a un 83,7 % (87 casos) donde la metástasis quedó limitada al ganglio centinela.

## 2. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Las asociaciones entre la presencia de metástasis en los NSN (“enfermedad residual”) y las características del paciente, del tumor y del ganglio centinela se analizaron: Para las variables dicotómicas hemos utilizado el test Chi-cuadrado calculando los OR correspondientes. Para el resto de variables hemos realizado el test de Wald y estimado la OR para cada nivel, mediante regresiones logísticas simples. En estos casos, el nivel sin resultados se ha utilizado como nivel de referencia. (Tabla 27)

Test chi-cuadrado(*t-test)	p-valor	RL. Simple			RL múltiple			
		OR	L.inf	L. sup	p-valor	OR	L.inf	L.sup
X1 EDAD	0.317							
X2 T.PALPABLE	0.331	1.719	0.572	5.167				
X3 LOCALIZACIÓN T.	0.995							
X4 N° GC IDENTIFICADOS	0.126	0.525	0.229	1.205				
X5 N° GC LOCALIZADOS	0.262	0.538	0.180	1.607				
X6 TAMAÑO T (CM) >3 cm	0.015	3.840	1.238	11.908				
X7 GRADO HISTOLÓGICO	0.382	0.686	0.294	1.600				
X8 MOTIVO CONSULTA	0.795	1.116	0.488	2.553				
X9 TIPO HISTOLÓGICO	0.990							
X10 TÉCNICA INTERV.	0.008	3.096	1.324	7.242	0.009	3.856	1.406	10.574
X11 AFECT. CAPSULA GC	0.002	5.101	1.699	15.371	0.052	3.837	0.989	14.887
X12 RE	0.331	1.719	0.572	5.167				
X13 RP	0.914	0.955	0.410	2.221				
X14 HER2	0.514	1.452	0.471	4.477				
X15 IMC	0.141	1.930	0.799	4.660				
X16 MULTIFOCALIDAD T	0.118	2.097	0.821	5.356				
X17 AFECT.LINFOVASCULAR	0.030	2.714	1.085	6.792	0.114	2.552	0.798	8.162
X18 TIPO METÁSTASIS	0.000	1.773	1.459	2.155				
X19 N° GC POSITIVO MACROMETÁSTASIS	0.007							
X20 N° GC NEGATIVOS (o)	0.012	12.308	1.544	98.084	0.077	9.971 4.574	1.148	86.602

**Tabla 27:** Resultados univariante y multivariante (ver anexo)

## 2.1.- Variables demográficas

En nuestra serie, la presencia de enfermedad residual en la axila no presentó relación con la edad ( $P=0,317$ ) (Tabla 28). Aunque el IMC (índice de masa corporal) no presenta una  $p$  significativa ( $p=0,141$ ) si se aprecia que con un  $IMC \pm 30$  existe una mayor afectación residual en la axila (Tabla 29)

EDAD	Enfermedad residual		Total
	no	si	
<45	18	6	24
45-65	39	19	58
>65	13	9	22
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

Tabla 28: Edad/enfermedad residual

IMC	Enfermedad residual		Total
	no	si	
<30-30	53	21	74
>30	17	13	30
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

Tabla 29: IMC/enfermedad residual

## 2.2. Variables clínicas del tumor

En nuestra serie no hubo relación de la “enfermedad residual” de la axila, ni con que el tumor fuera palpable ( $p=0,944$ ), ni con el motivo por el que acude a consulta ( $p=0,068$ ), es decir no encontramos diferencias en la afectación axilar entre las paciente que acuden por clínica, ni las remitidas desde el programa de cribado poblacional, en cuanto a enfermedad residual en axila tras extirpación del ganglio centinela. Tampoco hubo relación en la localización del tumor (Tabla 27,30-32).

PALPABLE	Enfermedad residual		Total
	no	si	
SI	54	29	83
NO	16	5	21
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

Tabla 30: Palpable/Enf. residual

MOTIVO DE CONSULTA	Enfermedad residual		Total
	no	si	
CLINICA	41	19	60
UPCM	29	15	44
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

Tabla 31: Motivo consulta/Enf residual

LOCALIZACIÓN	Enfermedad residual		Total
	no	si	
CIE	3	3	6
CII	5	0	5
CSE	28	17	45
CSI	4	1	5
LICE	8	4	12
LICI	3	0	3
LICIF	3	2	5
LICS	9	3	12
RETROAREOLAR	7	4	11
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

**Tabla 32:** Localización del tumor /Enf. residual

En nuestra serie existe significación del tamaño tumoral de la lesión, con el riesgo de presentar enfermedad residual. Tanto en el tamaño valorado en cm., como en TNM. Pero dado que tienen el mismo significado, utilizaremos el valor en cm. De esta manera, observamos que los tumores mayores de 3 cm., presentan un aumento de riesgo de enfermedad residual ( $p=0,015$ ). Ver tablas 27 y 33.

TAMAÑO (cm)	Enfermedad residual		Total
	no	Si	
1-3	64	25	89
>3	6	9	15
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

**Tabla 33:** Tamaño(cm)/ enf. residual

### 2.3 Variables histológicas del tumor

El presentar multifocalidad se relaciona con una mayor afectación axilar, aun sin alcanzar una significación estadística( $p= 0,118$ ). Tablas 27 y 34

MULTIFOCALIDAD	Enfermedad residual		Total
	no	Si	
Si	13	11	24
No	57	23	80
Total	70	34	104

**Tabla 34:** Multifocalidad/Enf.residual

La afectación linfovascular muestra una gran correlación ( $p=0,02$ ) con la presencia de afectación metastásica en los ganglios no centinelas. Tablas 27 y 35.

INVASIÓN LINFOVASCULAR	Enfermedad residual		Total
	no	Si	
Si	13	13	26
No	57	21	78
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

**Tabla 35:** Afectación linfovascular/Enf. residual

La presencia de Her2 no se asoció significativamente con la presencia de enfermedad residual axilar. Tablas 27 y 36

HER2	Enfermedad residual		Total
	No	si	
POSITIVO	9	6	<b>15</b>
NEGATIVO	61	28	<b>89</b>
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

**Tabla 36:** HER 2/Enf. residual

Ni la presencia de receptores de estrógenos, ni la presencia de receptores de progesterona, ni la asociación de ambos, mostró relación con la existencia de afectación metastásica de los ganglios no centinelas. Tablas 27, 37 y 38.

RECEPTORES ESTRÓGENOS	Enfermedad residual		Total
	no	si	
positivo	55	29	<b>84</b>
negativo	15	5	<b>20</b>
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

**Tabla 37:** Receptores de estrógenos/Enf. Residual

RECEPTORES PROGESTERONA	Enfermedad residual		Total
	no	si	
positivo	48	24	<b>72</b>
negativo	22	10	<b>32</b>
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

**Tabla 38:** Receptores de progesterona/Enf. residual.

En nuestro estudio no se apreció relación del grado histológico con la presencia de enfermedad residual. Tampoco con el tipo histológico del tumor, ni con la clasificación molecular (tablas 27, 39-41)

GRADO	Enfermedad residual		Total
	no	Si	
HISTOLÓGICO			
1	9	6	15
2	31	15	46
3	30	13	43
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

Tabla 39: Grado histológico/ Enf. residual

TIPO HISTOLÓGICO	Enfermedad residual		Total
	no	si	
DUCTAL INFILTRANTE	59	29	88
DUCTO-LOBULILLAR	2	1	3
INTRADUCTAL	3	0	3
LOBULILLAR	5	3	8
Otro	1	1	2
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

Tabla 40: Tipo histológico/Enf. residual

CLASIFICACION MOLECULAR	Enfermedad residual		Total
	no	si	
luminal A	42	20	62
otros	28	14	42
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

Tabla 41: Clasificación molecular/ Enf. residual

#### 2.4. Variables de las técnicas utilizadas

La utilización de la eco axilar no se apreció con significación para distinguir en la afectación ganglionar residual. Tablas 27 y 42.

ECO AXILAR	Enfermedad residual		Total
	no	si	
DUDOSA	7	4	11
NEGATIVA	56	20	76
NO	7	10	17
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

Tabla 42: Eco axilar/Enf. residual

El número de ganglios identificados en la linfogammagrafía no mostró una relación significativa ( $p=0,126$ ), aunque si se apreció una tendencia a presentar una mayor afectación axilar, cuanto menos ganglios se encuentran en la prueba de imagen. (Tablas 27 y 43). No hubo, tampoco, relación con el número de ganglios centinelas encontrados durante la cirugía.

GC IDENTIFICADOS	Enfermedad residual		Total
	no	si	
1	30	20	50
>1	40	14	54
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

Tabla 43: Ganglios identificados/Enf. residual

Si hubo una fuerte asociación en cuanto a la técnica realizada ( $p=0,008$ ), encontrando que a las pacientes en las que se realizó la mastectomía presentaban más afectación de los ganglios no centinelas (Tablas 27 y 44)

TÉCNICA INTERVENCIÓN	Enfermedad residual		Total
	no	si	
CONSERVADORA	46	13	59
M.R.M	24	21	45
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

**Tabla 44:** Técnica intervención/Enf. residual

## 2.5. Variables relacionadas con el ganglio centinela

En nuestro centro la prevalencia de presentar ganglios no centinelas metastáticos fue 31,73%. La presencia de macrometástasis en el ganglio centinela se asocia de forma significativa a la aparición de metástasis en el resto de ganglios axilares, no centinelas ( $p=0,007$ ). El incremento en el número de GC positivos encontrados, se relaciona con una mayor afectación de la axila.

En la tabla 44 podemos observar que no hay enfermedad residual cuando el centinela presentaba una micrometástasis, y solo en un caso cuando la afectación del centinela era de un ganglio, pero es del 33,3% si la afectación es de 2 GC, y el incremento es superior cuando la afectación es de más de dos ganglios, ya que entonces, se encuentra enfermedad residual en el 87,5%. Tablas 27 y 45.

En cambio cuantos más ganglios centinelas negativos se aislen, menor probabilidad de afectación residual en la axila ( $p=0,012$ ). Tablas 27 y 46

A su vez, la ruptura capsular del ganglio presento una alta asociación con la presencia de enfermedad residual en la axila ( $p=0,002$ ). Tablas 27 y 47

GC POSITIVOS	Enfermedad residual		Total
	no	si	
micrometástasis	26	0	26
1	30	1	31
2	10	5	15
>2	4	28	32
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

**Tabla 45:** GC positivos/Enf. residual

GC NEGATIVOS	Enfermedad residual		Total
	No	si	
0	40	29	69
1	15	3	18
>2	15	2	17
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

**Tabla 46:** GC negativos /Enf. residual

AFECTACIÓN CAPSULAR	Enfermedad residual		Total
	no	si	
rotura capsular	6	11	17
no afectación	64	23	87
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>34</b>	<b>104</b>

**Tabla 47:** Afectación de la capsula del GC/Enf. residual

### Resumen del análisis univariante

De forma global, la probabilidad de tener ganglios no centinelas axilares positivos, se relaciona de forma significativa con:

- » Un resultado de macrometástasis en la biopsia del ganglio centinela ( sobre todo si son 2 o más los ganglios afectados). En nuestra serie la presencia de micrometástasis, nunca presento enfermedad residual en la axila.
- » La realización de una mastectomía.
- » El tamaño tumoral mayor de 3 cm.
- » la afectación linfo-vascular del tumor.
- » la ruptura capsular del ganglio.
- » Y la ausencia de ganglios centinelas negativos.

## 3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

### 3.1 Creación de la formula

Si queremos evaluar factores de confusión tenemos que recurrir obligatoriamente a un análisis multivariante, incluyendo en el modelo las variables que mostraron significación estadística en su asociación univariante con la variable resultado (presencia de enfermedad residual). Incluso a la hora de elegir las covariables no debemos seguir un criterio “purista” desde el punto de vista estadístico, incluyendo sólo aquellas que en el contraste univariante tenían significación estadística ( $p < 0.05$ ). Podemos incluir variables con valor “p” asociado al contraste univariante no significativo ( $0.05 < p < 0.25$ ). Al analizarlas las variable con valores de p entre 0,05 y 0,25 obtuvimos los siguientes valores. Tabla 48.

	B	Error Estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B) Inferior	95% C.I. para EXP(B) Superior
X10(1)	1,350	,515	6,877	1	,009	3,856	1,406	10,574
X11(1)	1,345	,692	3,778	1	,052	3,837	,989	14,887
X17(1)	,937	,593	2,493	1	,114	2,552	,798	8,162
X20			5,131	2	,077			
X20(1)	2,300	1,103	4,348	1	,037	9,971	1,148	86,602
X20(2)	1,520	1,257	1,463	1	,226	4,574	,389	53,732
Constante	-3,817	1,147	11,070	1	,001	,001		

VARIABLES ESPECÍFICAS EN EL PASO 1: X10, X11, X17 Y X20

**Tabla 48:** Variables en la ecuación

La fórmula final será:

$$P(\text{"Enf. Residual"}) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_{10} + \beta_2 X_{11} + \beta_3 X_{17} + \beta_4 X_{20} + \beta_5 X_{20})}}$$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-( -3,817 + 1,350 X_{10} + 1,345 X_{11} + 0,937 X_{17} + 2,300 X_{20} + 1,520 X_{20})}}$$

Donde:

- »  $X_{10}$  = Técnica de la intervención
- »  $X_{11}$  = Afectación capsular del ganglio
- »  $X_{17}$  = Afectación linfo-vascular del tumor
- »  $X_{20}$  = Número de ganglios centinela negativos. Transformamos  $X_{20}$  en dos variables conocidas como dummy:  $X_{20}(1)$  y  $X_{20}(2)$  cuya combinación de valores nos da los tres niveles de la variable original.

Con estas variables, el modelo tiene una capacidad de clasificar correctamente al 73,1% de los casos analizados, considerando un punto de corte de 0,5, como puede verse en la tabla 49.

**Tabla de clasificación<sup>a</sup>**

Observado			Pronosticado		Porcentaje correcto
			Enfermedad residual no	Enfermedad residual si	
Paso 1	Enfermedad residual	no	66	4	94,3
		si	24	10	29,4
Porcentaje global					73,1

a. El valor de corte es ,500

**Tabla 49:** Tabla cruzada: Presencia de Enf. Residual/Resultado esperado (pronosticado)

La proporción de la variabilidad de "enfermedad residual" que es explicado por este modelo, no es demasiado buena (entre un 23,3% -ver R cuadrado de Cox y Snell- y un 32,5% -según el R cuadrado de Nagelkerke-), esto es, sigue existiendo un porcentaje importante de "influencia" sobre el hecho de tener "enfermedad residual" que no depende de las variables analizadas: Tabla 50

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	103,851	,233	,325

**Tabla 50** Resumen del modelo

Para evaluar el ajuste del modelo construido recurrimos al test de Hosmer-Lemeshow, una de las diferentes técnicas empleadas para evaluar la bondad del ajuste, muy recomendable cuando se incluyen en el modelo al menos una variable cuantitativa. Tabla 51.

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	3,220	7	<b>,864</b>

**Tabla 51:** Prueba de Hosmer y Lemeshow

Cuando el test Chi cuadrado de la prueba no es significativo quiere indicarnos que no hay motivos para pensar que los resultados predichos sean diferentes de los observados (o que si hay diferencias pueden explicarse razonablemente por el azar o error del muestreo) y que el modelo puede considerarse aceptable.

### 3.2. Curva ROC de nuestro modelo predictivo

Utilizando las variables que nos salen significativas en el análisis univariante construimos una curva ROC. Estas variables fueron: La realización de una mastectomía, la afectación capsular, la infiltración linfovascular, como factores de riesgo para la presencia de metástasis en los ganglios no centinelas y el número de GC negativos como factor protector par a la presencia de enfermedad residual. (Fig. 35 y tabla 52).

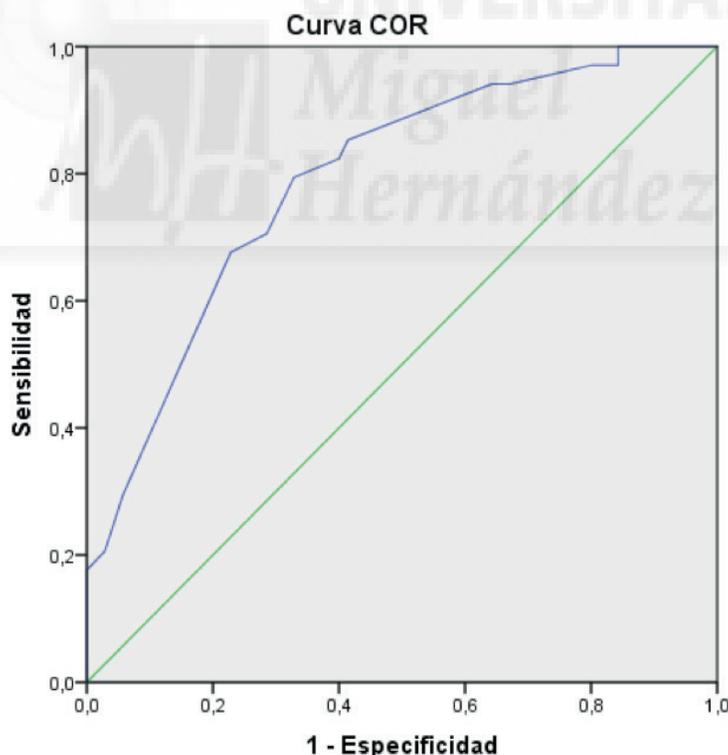


Fig. 35: Representación de la curva ROC de nuestro modelo

Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,791	,046	,000	,700	,881

**Tabla 52:** Área bajo la curva

Vemos como la sensibilidad y la especificidad del modelo calculado varían según se establezca un punto de corte u otro para clasificar a los individuos en un grupo de predicción y que el área bajo la curva es 0.791. Esta es la potencia de discriminación del modelo construido, casi un 80% del máximo posible. Evidentemente es estadísticamente significativo (la hipótesis nula es la no discriminación, que en la gráfica ROC corresponde a los puntos que caen sobre la diagonal).

### 3.3. Validación externa del modelo

Hemos incorporado 30 pacientes ( de otro departamento sanitario) no utilizados para el ajuste del modelo, para validar el mismo, obteniendo la siguiente clasificación. También considerando un punto de corte de 0.5. Tabla 53

	Resultado esperado NO	Resultado esperado SI	TOTAL
Enf. Residual NO Recuento	19	4	23
% dentro de Enf. residual	82,6%	17,4%	100,0%
Enf. Residual SI Recuento	4	3	7
% dentro de Enf. residual	57,1%	42,9%	100,0%
TOTAL Recuento	23	7	30
% dentro de Enf. residual	76,7%	23,3%	100,0%

**Tabla 53:**Tabla cruzada: Presencia de Enf. Residual/Resultado esperado

En la tabla 53 podemos observar que 22 de los 30 pacientes han sido clasificados correctamente, es decir, un 73.33 %.

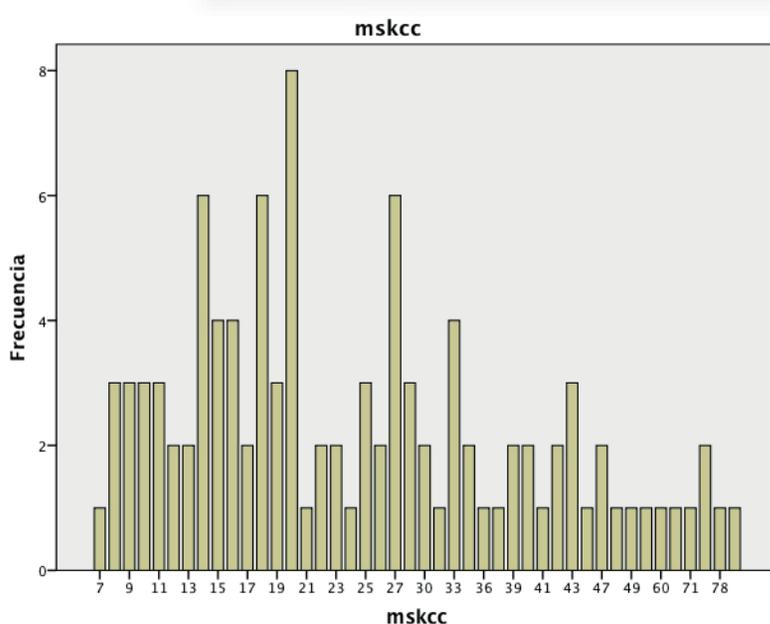


Fig. 36: Valores obtenidos en nuestras pacientes con el modelo MSKCC.

### 3.4. Validación de los modelos predictivos externos en nuestra población

#### 3.4.1. - CÁLCULO DEL RIESGO SEGÚN EL MODELO MSKCC

Se han calculado los valores en porcentaje para cada una de nuestras pacientes y se han representado en la Fig. 36.

En la tabla 54 se han clasificados los resultados tras aplicar el modelo de la MSKCC y buscar un valor como punto de corte. Sabemos que si no hay ninguna evidencia de metástasis en los ganglios centinela, hay menos de un 10% de posibilidades de que la axila albergue afectación tumoral en el resto de ganglios<sup>91, 93</sup>. Esto llevaría a buscar un punto de corte en el que el riesgo de enfermedad residual fuera cercano al 10%. Con nuestros resultados, si utilizamos el corte del 20%, para macrometástasis, observamos que tenemos solo un 8,9% de falsos negativos, cifra que podría admitirse como dentro de un riesgo aceptable, pero tendríamos que asumir todavía casi un 27% de linfadenectomías innecesarias. Tabla 54

Puntos de corte	Macrometástasis		Micrometástasis	
	Falsos -	Falsos+	Falsos -	Falsos+
≤ 10 %	1,3% (1/78)	56,4% (44/78)	0% (0/26)	84,6% (22/26)
≤ 20%	8,9% (7/78)	26,9%(21/78)	0% (0/26)	19,2% (5 /26)
≤ 30 %	19,2% (15/78)	16,7% (13/78)	0% (0/26)	3,8% (1/26)

**Tabla 54:** Puntos de corte sobre los resultados del modelo MSKCC.

### 3.4.2. - CÁLCULO DEL RIESGO SEGÚN EL MODELO DE TENON SCORE

Los valores obtenidos para nuestra serie se registran en la siguiente la figura 37.

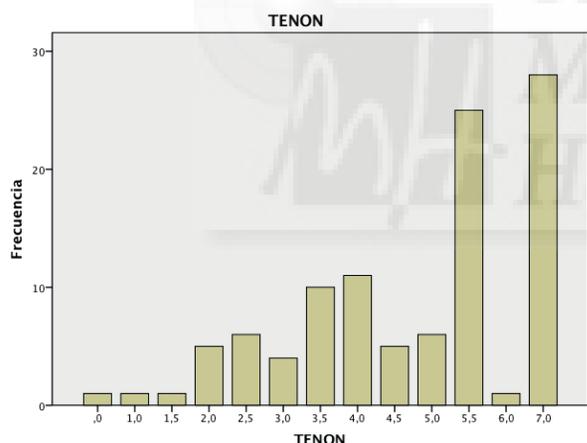


Fig. 37: Resultados en nuestra serie del modelo Tenon

Si buscamos, al igual que en el modelo previo, puntos de corte a partir de los cuales poder tomar una decisión, en nuestra serie obtendríamos los resultados que se ven en la tabla 55. Y al igual que en el modelo de MSKCC, si queremos movernos en cifras inferiores al 10% de posibilidad de enfermedad residual, tendremos que aceptar un valor alto de disecciones innecesarias(41%).

Punto de corte	Macrometástasis		Micrometástasis	
	Falso-	Falso+	Falso-	Falso+
≤ 3,5	0%(0/78)	46,2%(36/78)	0%(0/26)	23,1%(6/26)
≤ 4	6,4%(5/78)	41% (32/78)	0%(0/26)	11,5%(3/26)

**Tabla 55:** Puntos de corte sobre los resultados del modelo Tenon

### 3.4.3 CÁLCULO DEL ÁREA BAJO LA CURVA DE LOS MODELOS EXTERNOS

Cuando analizamos en nuestra población los modelos de MSKCC y de Tenon y calculamos ambas curvas ROC, obtenemos un AUC para el modelo de Tenon de 0,774 (Fig. 38), y para el modelo de MSKCC de 0,735 (Fig. 39). Ambos modelos se comportan como válidos a la hora de clasificar nuestra serie, aunque los dos mantienen una capacidad inferior a la encontrada en nuestro modelo (Fig. 40 y tabla 56)

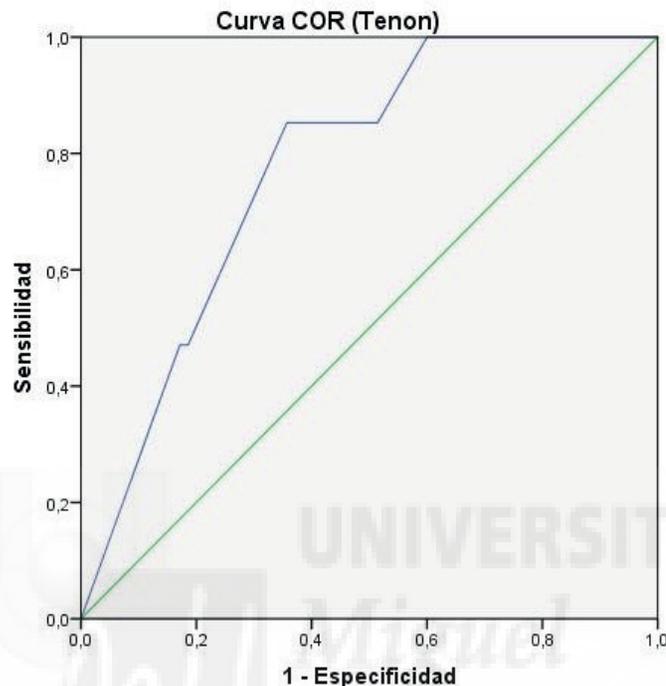


Fig 38: Área bajo la curva del modelo Tenon

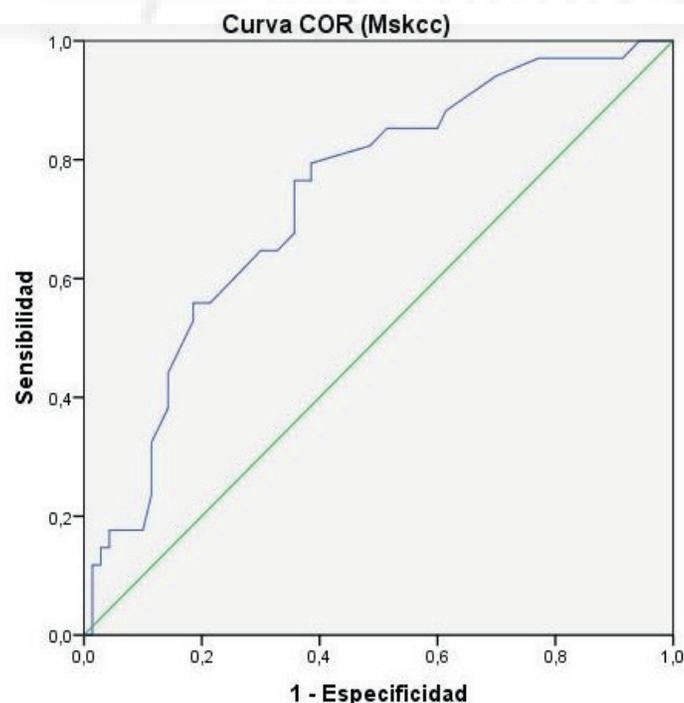


Fig 39: Area bajo la curva del modelo MSKCC

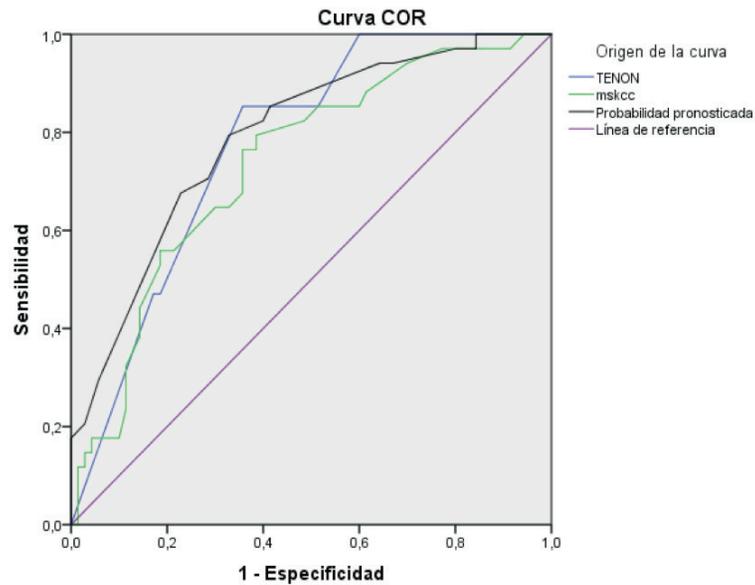


Figura 40: Curvas ROC de los modelos externos y nuestro propio modelo(Probabilidad pronosticada)

Variables de resultado de la prueba	Área	Error estándar	Significación asintótica	95%de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
TENON	,774	,045	,000	,686	,862
MSKCC	,735	,051	,000	,635	,836
NUESTRO MODELO	,791	,046	,000	,700	,881

**Tabla 56:** Áreas bajo la curva de los modelos externos , aplicados a nuestra serie y la de nuestro modelo

Podemos apreciar la similitud del comportamiento de los tres modelos en nuestra serie.



**DISCUSIÓN**





## 1. PERTINENCIA DEL ESTUDIO

Los avances y las mejoras en los medios de evaluación, los programas de cribado poblacional y la concienciación de la población, han contribuido decisivamente a disminuir el tamaño de las lesiones mamarias en su diagnóstico<sup>85,86</sup>. Así desde hace 20 años, el tamaño medio del tumor de mama, en su presentación inicial, viene decreciendo un 10% cada 5 años<sup>336</sup> y es actualmente de 1.8 cm<sup>337</sup>. Esto permite a las pacientes la opción de poder preservar el pecho. Este tratamiento que hizo posible la conservación de la mama, es apoyado por estudios aleatorios<sup>338,339</sup> que muestran una supervivencia equivalente a la que se obtiene tras la realización de mastectomía. A su vez la mejora en la eficacia de las terapias sistémicas y en la selección de la población diana, para los tratamientos adyuvantes, ha permitido una supervivencia del cáncer de mama tanto en Europa como en Estados Unidos, donde se sitúa en un 90% a los 5 años<sup>55,340</sup>. El porcentaje de mortalidad va decreciendo anualmente un 1,8% desde 1997<sup>57</sup>, y en España, previsiblemente, seguirá disminuyendo hasta 2023<sup>63</sup>.

A su vez, los programas de cribado poblacional, ayudados por las mejoras en las técnicas diagnósticas, han disminuido el porcentaje de pacientes con afectación axilar<sup>86,87,281,282</sup>. El deseo de evitar la disección en las pacientes sin afectación ganglionar en la axila, dio lugar al desarrollo de la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), como un método para obtener información sobre el estado de los ganglios linfáticos axilares, permitiendo a los cirujanos, por un lado, preservar de la morbilidad que supone el vaciamiento axilar en pacientes con ganglios negativos, y por otro identificar a los pacientes con ganglios positivos, como candidatos para realizar la disección de la axila.

Con el tiempo esta técnica se ha convertido en el tratamiento de primera elección para la estadificación de la axila en el cáncer de mama operable, siempre que los ganglios linfáticos axilares no muestren afectación (clínica o ecográfica)<sup>30,192,341</sup>, de tal manera que se lleva a cabo de forma rutinaria en la práctica clínica. El aumento de la experiencia adquirida con la técnica de la BSGC, la convierte en una técnica factible y precisa, que funciona bien en una amplia gama de escenarios, y es lo suficientemente robusta para soportar las variaciones en el procedimiento<sup>306</sup>, aumenta la precisión de la estadificación, permitiendo la mejora del análisis patológico, presenta menos morbilidad que la disección axilar completa (LA), a su vez consigue el control local de la enfermedad de forma comparable a la de la LA, y permite determinar el estado de la axila con un costo menor que la LA<sup>342</sup>. Si se realiza la técnica de BSGC de acuerdo a la norma de un procedimiento de calidad garantizada, la precisión de la biopsia del ganglio centinela en la estadificación es alta (más de 90%)<sup>191,343</sup>, y la morbilidad se reduce significativamente<sup>30,280</sup>, en comparación con la LA. Además la introducción de la PAAF, guiada por ecografía, de los ganglios sospechosos tiene un mayor valor predictivo para descartar la afectación ganglionar, mejorando la selección de las pacientes<sup>344</sup>.

El desarrollo de la técnica de la BSGC ha supuesto una mejora en el análisis anatómopatológico, lo que conlleva un incremento en el diagnóstico de ganglios positivos del 13% y del 28% en el diagnóstico de micrometástasis<sup>89,90,246</sup>. Aunque la proporción de aumento varía según unos trabajos u otros, estos cambios en el porcentaje en la detección de ganglios positivos, entre distintos estudios, pueden reflejar diferencias locales en los exámenes de los ganglios linfáticos, pero también puede ser el resultado de distintos tamaños muestrales, así como de los periodos de estudio<sup>15</sup>. La consecuencia de este aumento en la identificación de estas pequeñas metástasis, debido a la realización de exámenes histopatológicos más exhaustivos sobre el GC, podría desembocar en sobre-

tratamiento adyuvante sistémico. Para algunos autores la introducción de BSGC sólo tuvo un impacto menor en el número de pacientes a los que se les indicó un tratamiento sistémico adyuvante, siendo solo del 10% de aumento en pacientes con GC positivo, cuando es el ganglio el único criterio de alto riesgo<sup>15</sup>.

Hasta el 2011 las guías de práctica clínica<sup>159, 287</sup> aconsejaban la realización de la disección axilar ante la presencia de afectación del ganglio centinela, tanto para el control de la enfermedad, como para la obtención de la máxima información pronóstica, en la que poder basar el tratamiento.

Algunos trabajos no relacionan el estado ganglionar con el riesgo de recurrencia local, tras tratamiento conservador de mama<sup>344</sup>. De estos, destaca el estudio de Veronesi y col. sobre recurrencias ipsilaterales tras cirugía conservadora de mama, realizado en más de 2000 pacientes, en el que encontraron que el tamaño tumoral y el estadio de los ganglios se correlacionaban con la recurrencia a distancia, pero no con la local y se encontró una relación inversa entre el estado de los ganglios y la recurrencia local, que podía ser debida al efecto confuso de la quimioterapia concomitante<sup>345</sup>. A su vez, el estudio NSABP-B04 no encuentra significación en la supervivencia en los pacientes atribuida a la disección axilar, pero sí demostró una recidiva axilar casi el 20% en pacientes con cáncer de mama en las que no se hizo LA<sup>327</sup>. En cambio en otros estudios de metanálisis, se ha visto que la extirpación de los ganglios residuales mejora el control local del proceso, mostrando un 5,4% de beneficio en la supervivencia asociado a la realización de la LA<sup>161</sup>.

Sabemos que si no hay ninguna evidencia de metástasis en los ganglios centinela, hay menos de un 10% de posibilidades de que la axila albergue afectación tumoral en el resto de ganglios<sup>91, 93</sup>. Y que la disección de los niveles 1 y 2 de Berg se asocia con un mayor riesgo de efectos adversos, incluyendo el linfedema (14%), la limitación del movimiento del hombro (28%), y la aparición de dolor neuropático (31%)<sup>280, 346, 347</sup>. En un reciente meta-análisis, la tasa de complicaciones aumenta, sobre todo el linfedema (19,9% frente al 5,6%) durante el seguimiento a largo plazo<sup>348</sup>. Además la evidencia en los últimos tiempos sugiere que la disección de los ganglios axilares, en el cáncer de mama, se asocia a más daño que beneficio en algunas pacientes con las siguientes características<sup>15</sup>:

- » sometidas a terapia de conservación del seno
- » que no tienen ganglios linfáticos sospechosos
- » que el tumor es igual o menor de 3,0 cm
- » que tienen 3 o menos ganglios positivos en la biopsia del ganglio centinela.

En este contexto en 1999, el American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) inició la prueba Z0011 para determinar si el completar la disección axilar, en pacientes con afectación axilar, mejoraba los resultados<sup>252, 288</sup>. En el estudio se realizó un ensayo aleatorio, comparando la supervivencia y tiempo libre de enfermedad, en dos grupos de pacientes con similares características (cáncer de mama infiltrante T1-T2, sin adenopatías palpables, con uno o dos ganglios centinelas con metástasis, que van a recibir cirugía conservadora sobre la mama afectada). Las pacientes fueron distribuidas aleatoriamente según el tratamiento a seguir sobre la axila:

- 1) Linfadenectomía axilar;
- 2) No más tratamiento quirúrgico axilar, más allá de la BSGC.

Todas las pacientes recibieron tratamiento adyuvante según protocolo. En

este estudio, no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos, ni en cuanto a supervivencia a los 5 años, ni en cuanto al intervalo libre de enfermedad, tras un seguimiento medio de 6.3 años.

Los resultados de esta prueba han cambiado considerablemente la práctica quirúrgica y nos plantea nuevas preguntas<sup>254,349</sup>.

Aunque se encontraron unos resultados tan prometedores, hay que interpretar este trabajo con cautela, porque presenta una serie de limitaciones importantes:

» Para empezar es un ensayo de no inferioridad<sup>289,290</sup>. El nuevo tratamiento estaría recomendado si éste fuera similar o no peor que el antiguo, de acuerdo al margen de no-inferioridad y este margen no está claro en el estudio de Giuliano. La supervivencia a los cinco años para el grupo de linfadenectomía axilar fue de un 80%, por lo que, basándonos en el margen de no-inferioridad definido previamente, una supervivencia a los cinco años para el grupo de BSGC no inferior a un 60%, sería suficiente para concluir que la BSGC no es inferior a la linfadenectomía axilar. Estos márgenes de no-inferioridad no serían aceptables para la mayoría de los médicos<sup>370</sup>.

» Otra limitación es el hecho de que se concluyó el estudio, con menos pacientes de los estimados (891 de los 1900 proyectados), y antes de tiempo para poder tener el número de muertes esperadas.

» Otro aspecto controvertido en este estudio fue la recogida de datos, pues durante el seguimiento hubo una pérdida del 21% (92 pacientes) del grupo de linfadenectomía y un 17% (74 pacientes) en el grupo de la BSGC. Así, cuando el número de pérdidas supera el 10% la validez de las conclusiones podrían estar sesgadas<sup>289,290</sup>.

» Además, hay una pérdida de datos en las variables demográficas y clínicas, destacando especialmente el amplio número de pacientes de los que no hay datos, en cuanto al número de ganglios positivos (77 pacientes en el grupo de linfadenectomía axilar).

» La baja recurrencia axilar que se observa en el Zoon puede ser multifactorial; la inclusión de un subconjunto favorable de los pacientes, con baja carga de enfermedad en la axila, los efectos de la terapia sistémica, además de la radiación incidental a nivel axilar I-II con los campos tangenciales y/o campo supraclavicular. La revisión del diseño del campo de radiación en el Zoon determino que el 19% de las pacientes recibió un tercer campo dirigido a la región supraclavicular y casi la mitad de ellas recibió irradiación de la mama a través campos tangenciales<sup>350</sup>. Lo que supone un tratamiento de radioterapia sobre la axila.

A pesar de que la interrupción temprana del estudio, impidió tener el poder suficiente para cumplir por completo el objetivo primario (supervivencia global), no se puede negar la relevancia clínica de los resultados, que confirman que la eliminación de los ganglios linfáticos no tiene intención curativa, como se señaló, anteriormente, por los ensayos clínicos aleatorizados prospectivos realizados en la era pre-ganglio centinela<sup>158</sup>.

Tras la publicación de este trabajo, se realizaron otros estudios similares. Uno desarrollado por el mismo grupo<sup>252</sup>, comparando la recurrencia loco-regional entre dos grupos de pacientes de similares características que el estudio previo; no evidenciaron

diferencias significativas entre ambos grupos, pero presentaban similares limitaciones estadísticas y en cuanto a recogida de datos que el estudio anterior.

En otro ensayo, el AMAROS EORTC<sup>302</sup>, se comparan en caso de positividad en el GC dos tratamientos: linfadenectomía axilar sin tratamiento adyuvante, versus radioterapia sobre la axila. Concluyeron que la radioterapia axilar es adecuada para control de la enfermedad local y con menor morbilidad, en comparación con la linfadenectomía axilar como único tratamiento. Sin embargo, en este estudio no se propone más tratamiento adyuvante, aunque se encuentren ganglios axilares no centinelas metastáticos, en las pacientes tratadas con linfadenectomía axilar, lo que podría influir en los resultados a largo plazo.

Otros estudios retrospectivos<sup>351, 352</sup> que compararon las pacientes (cáncer de mama con GC positivo) a las que se les realizó linfadenectomía axilar, con aquellas donde el estudio axilar se limitó a la BSGC, encontraron que, de forma significativa, se les realizó BSGC, como única cirugía sobre la axila, a las pacientes de mayor edad, aquellas con tumores de menor grado histológico y con receptores estrogénicos positivos. Tras un seguimiento medio de 50-63 meses no hubo diferencias en cuanto a supervivencia. Además, tanto para micro como para macrometástasis en el GC, no se obtuvieron diferencias en cuanto a supervivencia, ni recurrencia locorregional. Pero sin un protocolo establecido, los cirujanos seleccionaron a las pacientes con mayor edad y que presentaban tumores más diferenciados, pensando que en este tipo de pacientes los tumores serían menos agresivos<sup>351, 352</sup>.

La irradiación de la mama constituye un tratamiento indispensable para garantizar el control local, tras la realización de cirugía conservadora<sup>338</sup>. Asociada esta idea al desarrollo de la BSGC, han surgido pruebas del papel de la radioterapia en el control axilar de la enfermedad y que pueden resumirse en:

- » Los campos tangenciales utilizados durante la irradiación mamaria, inciden en la axila de forma variable, dependiendo de la planificación y de la anatomía de la paciente<sup>300, 301</sup>. La optimización de los campos tangenciales durante la planificación de la radioterapia mamaria, permite incrementar las dosis de irradiación axilar a niveles terapéuticos<sup>353, 354</sup>.
- » La incidencia de recaídas axilares en mujeres con afectación del GC (micrometástasis o macrometástasis) sin LA, es idéntica a las mujeres con LA, cuando se asocia radioterapia postoperatoria en mama. Esta conclusión obtiene el máximo nivel de evidencia, ya que se apoya en dos ensayos clínicos<sup>158, 252</sup> que han llegado a la misma conclusión mediante una selección distinta de enfermas.

En el estudio AMAROS<sup>355</sup> los autores concluyeron que la radiación axilar debe ser el tratamiento de elección, en vez de la disección axilar, en pacientes con tumores de similares características a los incluidos en el estudio Zoon (cáncer de mama infiltrante T1-T2, sin adenopatías palpables, con uno o dos ganglios centinelas con metástasis, que van a recibir cirugía conservadora sobre la mama afecta), debido a la menor incidencia de linfedema (13% frente a 6%,  $p=0,0009$ ). Sin embargo, la superioridad de la radiación de la axila sobre la linfadenectomía se debilita, por el hecho de que las pacientes no tienen una mejora significativa en cuanto a la alteración en la movilidad en el hombro, o de la calidad de vida. Además el bajo número de eventos de recidiva axilar, en un diseño

de no inferioridad, debilita la interpretación de los resultados finales<sup>356</sup>. Incluso hay trabajos como el de Powel et al. que señalan que la radiación axilar dobla el riesgo de linfedema, frente a la simple disección axilar<sup>43</sup>.

Sin embargo, la propuesta de que los ganglios linfáticos, por si mismos, no tienen potencial de metástasis<sup>357</sup> parece estar en contradicción con estudios recientes, como el ensayo MA.20, en el cual mujeres con centinelas positivos o centinelas negativos con cáncer de mama de alto riesgo, en las que la suma de la radiación regional axilar a la radiación de la mama, no aumento la supervivencia, pero redujo la frecuencia de la recurrencia sobre la mama, mejorando los periodos libres de enfermedad<sup>358</sup>.

Aunque hay estudios que valoran la radiación axilar como tratamiento adyuvante, todavía la sustitución de la disección axilar por la irradiación de la axila no puede considerarse el tratamiento estándar, en pacientes con un ganglio centinela positivo<sup>344</sup>. Pero debemos plantearnos si este cambio es necesario, ya que la propuesta inicial es poder evitar la LA y su morbilidad, no sustituirla por otra. En esta línea se están desarrollando ensayos como el estudio SOUND<sup>434</sup>, en el que se busca evitar la disección axilar y sustituirla por un control de ecografía de alta definición.

Toda esta búsqueda de un enfoque para un tratamiento minimalista de la axila, se ve apoyada en el hecho de que entre el 50% y el 70% de las pacientes con ganglio centinela (GC) positivo no presentarán otra metástasis en el resto de ganglios de la axila, dato que aumenta al 80-85% si las metástasis son micrometástasis (menor de 2 mm.). Además, solo el 18% de los pacientes con enfermedad residual en la axila, tras la BSGC cambiarían el estadiaje de N1 a N2<sup>302</sup>.

A pesar de los resultados obtenidos por los anteriores estudios y otros que evidencian una probabilidad relativamente baja de afectación axilar, cuando el GC es metastático<sup>91, 136, 359-363</sup>, el cambio en el tratamiento quirúrgico sobre la axila no ha sido respaldado, de forma inmediata y masiva por los clínicos. Quizás porque no se evidenció una variable objetiva, que identificase al grupo de pacientes que podrían beneficiarse de la no realización de la linfadenectomía, ya que no hay ningún estudio con resultados evidentes y totalmente fiables.

No cabe duda de que la publicación de los resultados del estudio Z0011 de la ACOSOG, y otros como el reciente estudio del IBCSG 23-01<sup>252</sup> en el que la no realización de la LA (en los casos seleccionados de afectación del ganglio centinela), no ha supuesto un compromiso en el control locorregional o de la supervivencia y, por lo tanto, se propone como un reto en la nueva forma de enfrentarse a la enfermedad axilar, no sólo por parte de los quirúrgicos, sino de todo el mundo oncológico, de tal modo que la estrategia de omitir la disección axilar en pacientes con afectación axilar de bajo riesgo que son tratadas con cirugía conservadora de la mama, irradiación de la mama entera y tratamiento sistémico adyuvante ya está incluido en la American Society of Clinical Oncology guidelines (ASCO)<sup>364</sup> y las guías de la NCCN<sup>365</sup>.

En el pasado, el estado ganglionar axilar fue un factor pronóstico para la toma de decisiones, en cuanto a la terapia sistémica adyuvante. Ahora, en la era de la terapia personalizada, las decisiones sobre tratamientos adyuvantes a menudo se guían por el perfil molecular del tumor<sup>15</sup>. Estos ensayos genómicos disponibles comercialmente<sup>366-368</sup>, junto con los marcadores tumorales tradicionales, a menudo conducen las decisiones rela-

tivas al tratamiento adyuvante, a veces independientemente del status ganglionar<sup>15,369</sup>. Pero quedan, sin embargo, los escenarios clínicos en los que las metástasis ganglionares pueden influir en las decisiones sobre la terapia sistémica; para estos pacientes, todavía un enfoque adecuado debe estar basado en los resultados de la disección ganglionar<sup>15</sup>.

Es evidente que una nueva etapa se está abriendo en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, pero este camino hay que recorrerlo con prudencia. El desarrollo de nuevas técnicas ofrece nuevas posibilidades de tratamientos más personalizados. Y serán necesarios nuevos estudios para analizar y, en la medida de lo posible, individualizar el tratamiento atendiendo no solo a la carga tumoral (OSNA), sino también a los factores moleculares propios de cada tumor (receptores hormonales, Ki67, HER2), que pueden ayudar a diferenciar subgrupos con diferente nivel de riesgo y en los que suprimir la LA<sup>434</sup>.

En esta línea se han desarrollado nuevas herramientas (nomogramas y modelos predictivos) que ayuden a predecir qué pacientes se beneficiarían de una linfadenectomía axilar y cuáles no. Y, sin embargo, a pesar de que se han creado numerosos modelos predictivos y las variables han sido abundantes, los resultados de los diferentes grupos de investigación han sido dispares<sup>370</sup>.

Estos estudios descriptivos analizaron la asociación entre metástasis en ganglios axilares no centinelas y múltiples variables. De esta forma, según qué variables clínico-patológicas presente la paciente y/o el tumor, se podría determinar si pertenece a un grupo de riesgo o no, y, por tanto, realizar o no la linfadenectomía en caso de GC positivo<sup>362, 371-374</sup>.

Nuestra población tiene una prevalencia de afectación metastásica axilar con GC positivo del 32,7%, por lo que hay un 67,3% de linfadenectomías que son innecesarias, hecho que se reproduce en otros trabajos<sup>91, 136, 252, 286,359</sup>.

Esta situación nos hace plantearnos, ¿como podríamos seleccionar a las pacientes que se beneficiarían de la no realización de la linfadenectomía, tras la biopsia positiva del ganglio centinela? y así poder evitar la posible morbilidad de la técnica. Para ello proponemos el estudio de las variables relacionadas con la afectación metastásica axilar, el diseño de un modelo predictivo y su validación y la valoración en nuestro grupo de dos modelos predictivos.

## 2. DISCUSIÓN DE LOS MÉTODOS

### 2.1. Población

El punto fuerte de este trabajo, es el hecho de estar basado en una población con un área de referencia estable, en la que se han mantenido un grupo de trabajo uniforme, y en el que se ha abarcado un periodo de 10 años. Como limitación del estudio cabe destacar que es un estudio unicéntrico retrospectivo.

Creemos que la población además de por su características, también es adecuada en cuanto a tamaño, ya que existen otros trabajos que construyen herramientas predictivas basados en poblaciones con una muestra similar o menor<sup>334,370</sup>. Esta limitación es consecuencia de que este tipo de estudio está basado en una población muy seleccionada, no sólo porque sean tumores T1-2 clínicamente negativos, sino porque la prevalencia de GC positivo es del 28% en nuestra población, es decir, casi el 78% de los GC que se

realizan a las pacientes con cáncer de mama son negativos. Por tanto, no es de extrañar que a lo largo de 10 años, nuestro estudio haya recogido una población de 104 pacientes. Además, en nuestra población el estudio axilar se realiza con ecografía y PAAF de los ganglios sospechosos, lo cual disminuye el número de pacientes candidatas a BSGC. Porque está demostrado que un 13% de las pacientes cuya axila es clínicamente negativa, tendrán en la ecografía/punción metástasis ganglionares y se les realizará de entrada una linfadenectomía axilar<sup>377</sup>.

Cabe destacar que el tamaño de las lesiones encontradas, en nuestras pacientes, a lo largo de los 10 años, ha ido disminuyendo de forma significativa ( $p=0,046$ ), pasando de una media de 3,7 cm, hasta 2,9 cm, a expensas del incremento en el porcentaje de los tumores más pequeños, sobre todo T1 (entre 1-2 cm), y en menor medida, a la reducción de los grandes tamaños tumorales. Esto se refleja mejor en las pacientes que vienen remitidas del cribado poblacional. Al igual, que en nuestro trabajo, en algunos estudios se ha informado de la reducción del tamaño a lo largo del tiempo, así como el aumento de tumores positivos a receptores de estrógenos<sup>375,376</sup>. Y aunque la disminución del tamaño en nuestro grupo se ha producido de forma significativa, aun en 83 pacientes (79,8%) el tumor era palpable a la exploración mamaria, siendo incluso del 57% en las remitidas por pruebas de imagen patológica, que no presentaban clínica.

En cambio la afectación ganglionar no ha disminuido de forma significativa ( $p=0,758$ ), ni ha habido diferencias en cuanto a la edad ( $p=0,437$ ), a los RE ( $p=0,944$ ), ni en cuanto al grado histológico ( $p=0,763$ ) durante el periodo recogido.

## 2.2. Protocolos

Nuestro grupo de trabajo ha sido estable y ha mantenido unos protocolos estandarizados, en la selección de las pacientes, en el procesado de la muestra y en la realización de la técnica (basados en los protocolos del comité de mama del hospital Vega Baja).

Hay trabajos que demuestran que dependiendo del método con el que se detectó la metástasis en el GC, hay una asociación con las metástasis en el ganglio axilar no centinela<sup>374,375</sup>. Entre estas técnicas empleadas para la detección de las metástasis en el GC se encuentran: impronta citológica, cortes seriados en hematoxilina-eosina, inmunohistoquímica para citoqueratinas, cortes por congelación y OSNA. En nuestro trabajo no influye esta variable, ya que el procesado de las muestras fue uniforme en todos los casos. En nuestro trabajo el análisis histopatológico del ganglio centinela se realizó mediante impronta peroperatoria y estudio diferido (Hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica de citoqueratinas). Esto ha permitido la unificación de los resultados de nuestra serie.

Consideramos afectación ganglionar (N1) la afectación micrometastásica o macrometastásica del ganglio y considerando como pNo(i+) la presencia de células tumorales aisladas, según la séptima edición de la AJCC Staging Manual en 2010<sup>16</sup>. Por ello, las pacientes afectas con ITC se incluyeron en el grupo de BSGC negativo, ya que su presencia no supuso ningún cambio en la actitud terapéutica, es decir no se realizó la disección axilar.

En nuestra serie se produjo un aumento del diagnóstico de micrometástasis, relacionado con la implantación de la técnica de BSGC. Este incremento debe atribuirse en realidad a la consecuencia de realizar un examen más amplio de los ganglios linfáti-

cos y no puede explicarse, según nuestros resultados, por cambios del tamaño tumoral en el momento del diagnóstico, ya que las otras variables demográficas no han sufrido cambios significativos en nuestra serie. Esta característica se ha visto también en otros trabajos<sup>378</sup>. A pesar de este incremento, que no fue estadísticamente significativo, en nuestro estudio, encontramos un 25% de micrometástasis, cifra mucho menor que lo que se informa en otros trabajos que llega hasta el 40%<sup>252,288</sup>, probablemente relacionado con el procesado de la muestra, así como con el hecho de no haber introducido aún la técnica de OSNA, que presenta mayor sensibilidad.

Podríamos valorar como una limitación del trabajo, el hecho de que los marcadores biológicos del tumor se han analizado en el tejido de la lesión primaria, de la mama y no en la metástasis ganglionar, debido a la escasa muestra de material que hay en este. Por ello no podríamos estar seguros de que la expresión de los marcadores sería la misma en las metástasis de los ganglios centinela que en el tumor primario, como parece indicar un estudio que ha demostrado que un tercio de los receptores hormonales cambia durante la progresión del tumor y el 10% del estado de HER2<sup>379</sup>. Sin embargo, nuestro trabajo no busca valorar la progresión del tumor con metástasis a distancia, sino al estudio en el momento del diagnóstico, por lo que es posible una mayor concordancia<sup>380</sup>. Otros estudios han demostrado un alto grado de correlación en la amplificación del gen HER2 entre el tejido tumoral de la mama y las metástasis en los ganglios linfáticos axilares correspondientes<sup>381-383</sup>, lo que sugiere que incluso si pudiéramos analizar las células tumorales en el ganglio centinela, no apreciaríamos grandes cambios en los resultados.

Se recomienda para un buen estadiaje de la axila, cuando se realiza una LA, el que se obtenga una media de exéresis de 10 ganglios en la disección, para disminuir los riesgos de recidiva axilar<sup>383</sup>. En nuestra serie la media de ganglios disecados fue de 15,45 ( $\pm 6,07$ ).

En nuestro estudio se han localizado una media de  $1,8 \pm 0,9$  ganglios centinelas, con una mediana de 2. A pesar de que la técnica se realizó entre 12 y 20 horas tras la inyección del marcador, nuestros resultados se mantienen dentro de las recomendaciones del consenso sobre la BSGC<sup>180,230</sup>. El tiempo transcurrido entre la inyección del trazador y la localización del ganglio no ha evidenciado una mayor migración hacia ganglios secundarios.

La recogida de datos se hizo de forma prospectiva desde el inicio del funcionamiento del Comité de Mama del hospital, donde se instauró una base de datos para el cáncer de mama y otra para la técnica de la BSGC, en las que se incluyeron todas las variables relacionadas con la técnica y en las que se fueron incorporando aquellas nuevas variables que aparecieron, sobre el procedimiento, en estos 10 años. La recogida de datos fue retrospectiva utilizando las bases de datos registrados en SPSS.

Para la elección de los nomogramas a utilizar nos basamos en el trabajo que publicaron de Coutant et al.<sup>332</sup>. En este trabajo mostraron que los nomogramas de MSKCC y Tennon Score eran los más precisos para determinar el estado de los ganglios no centinelas. A su vez, estos dos nomogramas poseen las variables necesarias para poder calcularlos, ya que se encuentran en los registros clínicos de nuestras pacientes.

Pese a la existencia de limitaciones creemos que los resultados obtenidos presentan validez, al estar basados en una población de características controladas, donde se han ido recogiendo las variables de forma sistemática y reglada, durante un periodo de 10 años.

### 3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

#### 3.1. Variables

Se analizan las diferentes variables relacionadas con la paciente o con características del tumor que nos puedan ayudar a determinar los factores de riesgo de afectación en los ganglios axilares no centinelas (NSN), para que una vez definidos, nos permitan distinguir a las pacientes, que se beneficiarían de la linfadenectomía axilar y a las que no.

Nuestra población tiene una prevalencia de afectación metastásica axilar con GC positivo del 32,7%, en pacientes con tumores T1-2.

El análisis univariante de nuestra población mostró:

##### 3.1.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS .

Tanto la edad, como el IMC no mostraron valor significativo en cuanto a la presencia de enfermedad residual tras la BSGC ( $p=0,317$  y  $p=0,141$ ).

- La edad con una media de  $54,59 \pm 12,8$  (27-83). Muestra a una población que está en su mayoría (55,8%) dentro del grupo de las pacientes atendidas por el programa de cribado, y a su vez presenta similar distribución que el global de las pacientes con cáncer de mama<sup>119</sup>. La distribución de edad en ambos grupos (tanto los que tienen NSN metastáticos, como los que no) es similar, apreciándose un aumento ligero del porcentaje de afectación axilar en aquellas pacientes de más de 60 años, probablemente relacionado con estadios más avanzados en el momento del diagnóstico, dato que también se observa en otras series<sup>370</sup>.

- El IMC con un valor medio de  $27,2 \pm 7,8$  (10,54-60), muestra una población con sobrepeso, dato que no presentó relación significativa con la afectación axilar, aunque si se aprecia una tendencia a presentar más enfermedad residual con un IMC mayor de 30, que podría estar relacionado con que las pacientes aún acuden con un porcentaje alto con clínica. Este hallazgo está en la línea de otros estudios que si han encontrado esta asociación, pero al igual que ellos se valora como un hecho casual<sup>370</sup>.

##### 3.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA LESIÓN

En nuestra serie no hubo relación con la presencia de enfermedad residual de la axila, ni con que el tumor fuera palpable ( $p=0,331$ ), ni con el motivo por el que acude a consulta ( $p=0,795$ ), ni tampoco con la localización del tumor ( $p=0,996$ ).

» Localización del tumor en la mama: En cuanto a la localización del tumor fue más frecuente en la mama izquierda (56,7 %) y el CSE fue la localización más frecuente en ambas mamas (43,3%). Y aunque cabría pensar que el aumento de localización de tumores en el CSE se relaciona con un incremento de la afectación ganglionar, en nuestra serie ( $p=0,462$ ) al igual que en otros estudios, no se ha evidenciado que la localización del tumor en la mama esté asociado a un mayor riesgo de metástasis axilares en ganglios no centinelas<sup>373</sup>. Aunque si

hay otros trabajos que relacionan de forma significativa entre metástasis en los NSN y la ubicación del tumor en el cuadrante supero-externo<sup>15,378,384</sup>, entre ellos destaca el trabajo de Tvedskov<sup>378</sup> en el que se aprecia una clara asociación entre la presencia de enfermedad residual en pacientes con micrometástasis en el GC y la localización en el CSE.

» Motivo de consulta: Nuestras pacientes acudieron por presentar clínica en un 57,7% (60 mujeres), algo menor que el 60% que acudieron con clínica, en el global de las pacientes atendidas por cáncer de mama en el hospital. Y aunque podríamos esperar que a las mujeres a las que se indica la BSGC presenten una menor afectación, en nuestro caso no se aprecia una clara distinción. Y tampoco hemos encontrado diferencias entre las pacientes con BSGC positivo, que presentan clínica o que acuden desde una prueba de cribado poblacional ( $p=0,068$ ). En nuestra serie en el 79,8% de las pacientes los tumores fueron palpables, siendo en las pacientes que venían por clínica la mayoría (96,8%) y en más de la mitad de las pacientes que acudieron remitidas por la prueba de cribado (58,8%) ( $p=0,944$ ). En la literatura revisada encontramos que al igual que el IMC, el motivo de consulta, no son variables que usualmente se recojan<sup>370,371</sup>.

### 3.1.3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

- La ecografía: solo fue sospechosa en un 26,9% de los casos y tras la realización de la PAAF se descartó la sospecha de malignidad de la prueba de imagen. En nuestra serie la ecografía, con las características actuales, no es un buen medio para la selección de pacientes con afectación axilar. A pesar de ello se promulga la ecografía como un medio para la selección de pacientes a evitar la disección axilar, e incluso la BSGC en pacientes con cáncer de mama inicial y que presentan baja carga tumoral en axila<sup>385</sup>. En esta línea se está desarrollando el estudio SOUND, actualmente en fase de reclutamiento, que evalúa prequirúrgicamente la axila con ecografía y randomiza a las pacientes sin ganglios de sospecha y tumores de menos de 2 cm a biopsia de GC vs. observación sin cirugía axilar<sup>386,434</sup>.

- La RNM: Tampoco nos fue útil, ya que no distinguió la afectación ganglionar. Cabe destacar que la RNM en nuestra serie no fue utilizada como fin para la evaluación axilar, sino como método de estudio de la mama, en los casos en el que el comité lo considero como prueba complementaria en el estudio del cáncer de mama.

- Linfogammagrafía: La media de ganglios identificados en la linfogammagrafía fue de  $1,76 \pm 0,88$ , con una mediana de 2 ganglios. El número de ganglios identificados por esta técnica, no se correlaciona con la afectación de la axila ( $p=0,126$ ), aunque sí presenta una tendencia a menor enfermedad residual, cuantos más ganglios se identifican en esta prueba.

### 3.1.4. TÉCNICA QUIRÚRGICA

-Los ganglios centinelas localizados intraoperatoriamente: La media de ganglios localizados fue de  $1,84 \pm 0,96$ , con una mediana de 2, y tampoco se correlaciona con la presencia de enfermedad residual en la axila ( $p=0,262$ ). La coincidencia entre los ganglios identificados por la linfogammagrafía y los ganglios localizados en quirófano fue del 78,85%, y en el 15,4% de los casos se encontraron en quirófano más ganglios que los identificados en la prueba de imagen. Esto último, probablemente, es consecuencia de las horas transcurridas desde la inyección del trazador. Pero a pesar de que la técnica se realizó entre 12 y 20 horas tras la inyección del marcador, nuestros resultados, como se ha comentado anteriormente, se mantienen dentro de las recomendaciones del consenso sobre la BSGC<sup>180,230</sup>, sin un aumento significativo del número de ganglios secundarios.

-La técnica quirúrgica: La decisión de realizar una cirugía conservadora (56,7%) se relacionó con menor afectación axilar residual, que en los casos en que la decisión fue la de realizar una mastectomía ( $p=0,007$ ). Probablemente esto este relacionado con el hecho de una selección previa hacia una cirugía más radical en los casos de mayor agresividad tumoral. Este dato, que no se analiza en otros trabajos, a nosotros nos sale como un valor con alto significado. Esta variable engloba información proveniente del tumor (tamaño, agresividad, riesgo de recidiva) y de la paciente (edad, tamaño de la mama, antecedentes personales y/o familiares de enfermedad de la mama) y la decisión final sobre la actitud quirúrgica se toma de forma objetiva, siguiendo los protocolos del comité de mama.

### 3.1.5. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

» Tamaño histológico del tumor: El tamaño medio del tumor en nuestra serie fue de  $2,16 \pm 1,36$  cm, con una mediana de 2 cm y en el 60,6% de los casos el tumor fue inferior a los 2 cm. En nuestro trabajo se muestra una significación entre tener más de 3 cm y una mayor presencia de enfermedad residual ( $p=0,015$ ). También existe esa relación si valoramos el tamaño como clasificación TNM ( $p=0,024$ ). Así mismo, otros autores coinciden en estos hallazgos, como Reynolds et al.<sup>263</sup>, el cual demostró que pacientes con lesiones T1 tenían menor riesgo que los pacientes con tumores T2 y Joshep et al.<sup>387</sup> obtuvo como resultados que un tamaño histológico de T1a, T1b y T1c se relacionaban con tener metástasis en el resto de ganglios axilares en un 0%, 12% y un 47% respectivamente. Sin embargo, también hay trabajos que no han encontrado una relación significativa con el tamaño tumoral<sup>388-390</sup>.

Excluimos la clasificación TNM y utilizamos el valor en centímetros para clasificar esta variable, por considerarlo una medida más precisa, de la misma característica.

» Multifocalidad Clásicamente, la multifocalidad es considerada un factor de riesgo para afectación axilar y así lo demuestran análisis comparativos a igualdad de clasificación TNM, (según la AJCC<sup>16</sup>), siendo los tumores multifocales los que presentan mayor incidencia de afectación axilar<sup>393</sup>. Estudios sobre

variables de riesgo de metástasis axilares, en pacientes con ganglio centinela positivo, también lo constatan<sup>260,393,394</sup>. No obstante, otros autores no encuentran una relación significativa entre ambas<sup>258,388</sup>.

En nuestra serie solo el 23,1% de los tumores presentó multifocalidad, y no mostró un valor significativo en cuanto a su relación con la presencia de enfermedad residual en la axila ( $p=0,118$ ), aunque si se aprecia una mayor afectación axilar en los tumores multifocales, probablemente relacionado con mayor agresividad de la enfermedad.

» Tipo histológico del tumor primario: El tumor fue adenocarcinoma en el 87,5% y aunque hay estudios que demuestran una relación significativa entre el tipo histológico del tumor mamario y la presencia de metástasis axilares en ganglios no centinelas<sup>374</sup>, nosotros no hemos encontrado relación ( $p=0,990$ ), al igual que en otros trabajos<sup>373</sup>.

» Grado histológico nuclear: Cuando el tumor presenta un alto grado nuclear, según la clasificación de Bloom-Richardson<sup>323,324</sup>, hay diferentes estudios que predicen un alto riesgo de metástasis en ganglios axilares no centinelas<sup>262,374,394</sup>.

En nuestro trabajo se apreció un alto grado histológico, ya que en un 89 % el grado histológico fue II ó III, pero no se encontró significación con la presencia de enfermedad residual en la axila ( $p=0,382$ ), al igual que se ha analizado en otros trabajos, que tampoco evidencian dicha asociación<sup>241,263,372,373,388</sup>.

» Invasión linfovascular del tumor primario: Es conocida que la afectación linfovascular del tumor primario se asocia con mayor agresividad de la enfermedad y con un aumento de la presencia de metástasis en los ganglios centinelas. En nuestros casos en el 75% de las pacientes no había infiltración linfovascular. Algunos autores no han encontrado relación con la presencia de ganglios axilares no centinelas metastásicos<sup>263,387,388,395</sup>. En nuestro estudio se aprecia una correlación con la presencia de enfermedad residual ( $p=0,030$ ) hecho que también se han encontrado en otros trabajos<sup>262,374,396</sup>.

» Subtipo HER2: En un 85,6% de nuestros pacientes fueron HER2 negativos, similar a los resultados que se observan en el cáncer de mama en general<sup>397</sup>. En el análisis univariante no se encontró relación con la afectación residual en la axila ( $p=0,514$ ), probablemente como consecuencia de la poca cantidad de pacientes con HER2 positivo, nuestro estudio carece de poder estadístico para mostrar una significativa asociación entre el estado de HER2 y la presencia de metástasis NSN, como ocurre en otros trabajos<sup>378</sup>. De todos modos otras series no han encontrado la presencia de HER2 útil, para predecir metástasis en los NSN<sup>92,392,398,399</sup>.

La expresión del HER2 constituye un factor de riesgo para la recaída regional, debido a las características biológicas de estos tumores y a su radiorresistencia. No obstante, el metanálisis realizado por Yin et al.<sup>400</sup> ha demostrado que la administración de trastuzumab disminuye a la mitad el índice de recaídas, en los tumores con expresión HER2 y por ello su administración es indispensable para garantizar el control locorregional en aquellas pacientes con afectación del GC, en las que pretendamos obviar la LA. Pero la ausencia de expre-

sión HER2, asociada a la ausencia de receptores hormonales (triple negativo/basal-like) no dispone de un tratamiento adyuvante específico, a excepción de la quimioterapia, y define un grupo de mujeres de alto riesgo para la recaída locorregional. A pesar de ello, diferentes ensayos clínicos han demostrado que los tumores basal-like obtienen un buen control tras la irradiación postmastectomía y una elevada respuesta al tratamiento quimioterápico neoadyuvante<sup>401</sup>, que en algunas experiencias supera el 50%. Pese a ello, en este grupo de pacientes triple negativas, debe proponerse la LA cuando el GC se encuentre metastatizado, debido a su elevado riesgo de recurrencia regional, en espera de nuevos estudios que identifiquen un subgrupo de mujeres con menor riesgo para la misma<sup>267</sup>.

» Presencia de receptores hormonales (estrógenos y progesterona): La presencia de receptores de estrógenos se ha calificado como un factor pronóstico favorable, ya que se ha visto una supervivencia más prolongada con respecto a los pacientes con receptores de estrógenos negativos, pues se trata de tumores más diferenciados y, por tanto, no tan agresivos. Este beneficio parece ser mayor en los primeros cinco años, además de permitir una buena respuesta al tratamiento con hormonoterapia<sup>402</sup>. A su vez, diferentes estudios han hallado una significación positiva entre la presencia bien de receptores estrogénicos, bien de progesterona, con respecto a tener NSN positivos<sup>263</sup>. Aunque también hay trabajos que no determinan ninguna significación<sup>261,374,388,403</sup>, al igual que ocurre en nuestra serie, en la que se ha encontrado un 86,8% de positividad para RE y un 69,2% de positividad para RP, así como un 67,3% para ambos. Pero ni la presencia aislada de positividad de los receptores, ni su combinación han presentado significación con la presencia de afectación residual en la axila ( $p=0,331$ ).

» Clasificación por subtipos moleculares: La clasificación molecular demuestra una mayor ausencia de afectación ganglionar en los luminales A. Nosotros hemos encontrado que el 61,4% de los pacientes sin enfermedad residual en la axila correspondían a esta clasificación, aunque no se aprecie una significación estadística ( $p=0,909$ ). Sobre la clasificación molecular como valor predictivo, autores como Reyal, et al., han demostrado que la utilización de los nomogramas de Tenon o el nomograma MSKCC, contruidos sobre una población heterogénea de cáncer de mama, dieron por igual en los diferentes subgrupos moleculares analizados, y que para analizar estos subgrupos moleculares como predictores de afectación residual en los ganglios no centinelas, sería necesario al menos de 200 muestras de cada subgrupo para evitar que los resultados induzcan a error<sup>403</sup>. Basándonos en estos trabajos previos y en el hecho de que en nuestra muestra no es significativo, eliminamos esta variable del estudio.

### 3.1.6. CARACTERÍSTICAS DEL GANGLIO CENTINELA

» Tamaño del foco metastático en el GC:

» Además del total de 78 pacientes con afectación del centinela por *macro-metástasis*, de ellos 34 (43,6%) presentaron afectación axilar, cifras mayores que las descritas por otros autores de 35,4%<sup>404</sup>, aunque hay grupos que refieren cifras similares, a las nuestras, de afectación<sup>272,378,406</sup>.

» En nuestra serie apreciamos un 25% de afectación del GC por *micrometástasis*, similar a los resultados descritos en los trabajos de van Rijk<sup>405</sup> que fue del 23%, pero otros autores como Kohrt<sup>270</sup> describen un 70% micrometástasis en la afectación ganglionar. Esto demuestra que existe gran variabilidad en las series, en cuanto a la carga tumoral.

En general, está aceptado que a mayor tamaño del foco de metástasis en el GC, mayor probabilidad de metástasis en el resto de ganglios de la axila. Así, diferentes trabajos han encontrado una asociación significativa con la presencia de enfermedad residual<sup>362,373,388</sup>, variando la incidencia de ganglios axilares metastáticos cuando el GC es positivo, desde un 5% cuando nos encontramos con una micrometástasis, frente a un 64% cuando es una macrometástasis<sup>396,404</sup>. En nuestro estudio la relación de afectación del ganglio centinela con la enfermedad residual es muy alta ( $p=0,000$ ), ya que en nuestra serie nunca hubo "enfermedad residual" cuando el ganglio centinela fue una *micrometástasis*. Esta característica que se ha descrito en otros trabajos<sup>272,408</sup>, y aunque en otros estudios el riesgo de afectación fue similar al de macrometástasis<sup>378,390,416,417</sup>, hay múltiples trabajos que cuestionan la necesidad de una linfadenectomía axilar cuando el resultado del ganglio centinela es una micrometástasis<sup>200,241,253,290-298, 362,374,408,415,416</sup>.

En este sentido, sólo el 15-20% de los pacientes con micrometástasis en ganglio centinela pueden tener una mayor propagación metastásica a los NSN<sup>378</sup>. Diversos trabajos muestran que los pacientes con micrometástasis en el GC, no tiene un peor resultado clínico, si se obvia la disección axilar (aunque las pacientes sí reciben tratamiento adyuvante) y obtienen unas tasas de recurrencia tanto axilar, como a distancia muy bajas, casi nulas<sup>254,306,351,409-411</sup>, mientras otros han mostrado que la disección axilar, en estas pacientes, posee una importancia pronóstica<sup>412,413</sup>. Pero estos últimos son estudios generalmente pequeños y con seguimiento limitado y carecen de análisis multivariante. Entre los trabajos sobre la afectación micrometastásica destaca, por su metodología y número de pacientes, el estudio IBCSG 23 de Galimberti et al.<sup>253</sup>, que compara en pacientes con micrometástasis en el GC, seguimiento o LA y no encuentra diferencias en la supervivencia, ni en la recidiva local y el estudio multivariable solo identificó el tamaño tumoral como único factor de riesgo para la recaída axilar. Existe un segundo grupo de estudios prospectivos<sup>292-295,414</sup> y de entre ellos destaca la experiencia de Langer et al.<sup>292</sup> sin que se observasen recurrencias axilares durante un seguimiento medio de 77 meses. Finalmente, un tercer grupo de estudios<sup>296-299,306</sup> analizan de forma retrospectiva, entre ellos destaca la experiencia de Hwang et al.<sup>299</sup> sin que se observasen recaídas axilares.

A su vez, no todas las metástasis en NSN se convertirán clínicamente relevantes<sup>92,378</sup>. De acuerdo con los hallazgos de otros autores<sup>415</sup>, se debe hacer hincapié en que hay que tener cuidado con la presencia de afectación mínima en el ganglio centinela, sobre todo en lesiones intraductales, y en las que se ha realizado un número significativo de pases de biopsia, ya que la importancia biológica de estas células debe ser equivalente a la de un ganglio centinela negativo, pues supondrían una migración mecánica tras la biopsia<sup>415</sup>.

Para poder seleccionar qué pacientes con afectación micrometastásica del

GC se beneficiarían de la no realización del la LA, Tvedskov ha llevado a cabo un estudio en el que se ha visto que el riesgo de metástasis en los NSN, se ha asociado significativamente con: el aumento del tamaño del tumor, la invasión linfovascular, receptores hormonales negativos, localización del tumor en el cuadrante supero-externo de la mama y con proporción creciente de ganglios centinelas positivos, en un análisis multivariable<sup>378</sup>. Sin embargo, no se ha podido crear un modelo, basado en estos marcadores pronósticos tradicionales, ni tampoco con marcadores biológicos, para identificar un subgrupo de pacientes con un riesgo de metástasis en los NSN inferior al 10%<sup>378</sup>.

Como conclusión final, sobre este aspecto, en la mayoría de estos estudios, entre los que incluimos nuestros resultados, ha sido que existe un grupo seleccionado de pacientes, con afectación micrometastásica del GC en donde la observación clínica puede ser una opción segura frente a la LA. Dentro de este grupo se encontrarían las pacientes con afectación de micrometástasis en un ganglio, un tamaño tumoral menor de 3 cm, que no sean un triple negativo y se realice una cirugía conservadora.

» Extensión extracapsular de la metástasis en el GC: Teniendo en cuenta que es una variable poco estudiada, en aquellos que la han analizado se ha visto que es un predictor que incrementa la posibilidad de identificar metástasis en el resto de ganglios axilares no centinela<sup>373,388,395,417</sup>. Se ha encontrado una incidencia de ganglios axilares no centinelas metastásicos del 65.4% cuando existe extensión extranodal<sup>395</sup>, similar a lo encontrado en nuestra serie, en la que en el 64,7% de los pacientes con afectación capsular se encontró enfermedad residual en la axila ( $p=0,002$ ). Esto biológicamente, se explicaría de una forma mecanicista, al sobrepasar la metástasis la capsula tendría una mayor facilidad de diseminación local, e implicaría una mayor agresividad.

» Número de GC positivos: Parece que a una mayor ratio de GC positivos mayor probabilidad de metástasis en NSN<sup>388</sup>. Se ha hallado una incidencia del 51% cuando hay más de un GC positivo, mientras que se encuentra un 30% cuando sólo hay un GC<sup>371</sup>. En nuestra serie, si la afectación era solo de un ganglio se encontró una enfermedad residual en un porcentaje inferior, al descrito por otras series, ya que fue del 3,2%, que aumenta al 33,3% si la afectación es de 2 GC, pero que el incremento es superior cuando la afectación es de más de dos ganglios, pues entonces se encuentra enfermedad residual en el 87,5% ( $p=0,007$ ).

» Número de GC negativos. En nuestro trabajo hemos encontrado que la presencia añadida de GC negativos supone un valor pronóstico favorable a la ausencia de enfermedad residual. La ausencia de GC negativos supuso un 42% de presencia de enfermedad residual, que desciende a 16,7% de afectación cuando existe un GC negativo y a 11,7% cuando hay dos o más GC negativos ( $p=0,012$ ). Este factor “favorable” de la presencia de ganglios centinelas negativos se ha visto en otros trabajos<sup>15</sup>.

El análisis univariante realizado en nuestra población obtuvo como variables significativas para la presencia de enfermedad residual en la axila, tras la presencia de afectación metastásica en el GC:

- » La realización de mastectomía.
- » Tamaño tumoral superior a 3 cm.
- » Afectación linfovascular del tumor primario.
- » Presencia de afectación de la capsula del ganglio centinela.
- » Afectación metastásica de más de dos ganglios centinelas.
- » Ausencia de ganglios centinelas negativos.

Destacar que en nuestra serie no hubo enfermedad residual, en los casos de afectación del centinela por micrometástasis.

### 3.2. Modelo predictivo

Tras el análisis multivariante mantuvieron una asociación significativa las variables:

- » Técnica quirúrgica.
- » Afectación linfovascular del tumor.
- » Afectación de la capsula del ganglio centinela.
- » Número de ganglios centinelas negativos.

El número de ganglios centinela positivos y el tamaño del tumor ya no se asociaban significativamente con la presencia de metástasis en los ganglios no centinelas (NSN). En cuanto al tamaño, existen trabajos en los que también pierde valor en el análisis multivariante<sup>406</sup>.

Las cuatro variables significativas de la logística multivariante se incluyeron en un modelo para predecir metástasis NSN. Se asignó una puntuación a cada paciente mediante la adición de las  $\beta$ -coeficientes correspondientes. De esta manera se construyó un modelo, con el cual conseguimos una capacidad de clasificar correctamente al 73,1% de los casos analizados, considerando un punto de corte de 0,5. La fórmula obtenida puede considerarse aceptable, ya que la potencia de discriminación del modelo construido es casi un 80% (AUC 0,791) del máximo posible. Pero sigue existiendo un porcentaje de “influencia” sobre el hecho de tener “enfermedad residual” que no depende de las variables analizadas.

Según el nivel de corte que asumamos podremos disminuir el porcentaje de falsos negativos, pero a su vez incrementaremos el de falsos positivos, reduciendo así el número de pacientes que se beneficiaría de la no realización de la LA. Los valores extremos tienen una alta concordancia con los resultados y sería en los valores medios a los que habría que aplicar una mayor rentabilidad clínica, si individualizamos a cada paciente, añadiendo un valor de riesgo personalizado, que se suma a otros factores: edad, comorbilidades, efectividad del tratamiento adyuvante o retraso en recibir tratamiento quimioterápico, etc<sup>420</sup>.

De nuestros resultados se desprende que la presencia de micrometástasis en el GC, es un valor para evitar la LA en pacientes seleccionados. Y que la existencia de un tumor primario mayor de 3 cm, así como la localización de dos o más GC positivos, son características a sumar para la realización de LA.

### 3.3 Valoración de otros modelos predictivos.

En este estudio hemos seleccionado estos dos nomogramas, MSKCC y Tenon Score,

porque las variables necesarias para calcularlos, se cumplieron en el registros clínicos de nuestro centro, y además basándonos en el trabajo de Coutant et al.<sup>332</sup>, en el cual los nomogramas de MSKCC y Tenon Score eran los más precisos para determinar el estado de los ganglios no centinelas. Se han realizado diversos estudios comparando los diferentes nomogramas entre si, y concluyen que no hay diferencias significativas entre los modelos predictivos MSKCC, Stanford y Cambridge<sup>268,272-274,333,422,423</sup>. Esto nos llevó a que eligiéramos el modelo de MSKCC para nuestro trabajo, ya que es el más validado. Sin embargo, el valor predictivo de cada uno de ellos varía si son aplicados a un subgrupo de pacientes compuesto únicamente por aquellas que hayan obtenido un resultado de micrometástasis en el ganglio centinela<sup>332</sup>, de forma que, el patrón que mejor predice el riesgo de metástasis en ganglios axilares no centinelas, en dicho subgrupo de pacientes, es el de Tenon<sup>332</sup>, ya que el modelo se ve influenciado por la cantidad de carga tumoral existente en el ganglio centinela<sup>425</sup>. Por ello incluimos este nomograma en nuestro estudio.

Para ser de utilidad clínica, un modelo debe tener una AUC > 0,7. Un modelo con una AUC de 0,81 a la 0.9 sería considerado por tener una excelente discriminación.

Varios autores han sugerido el uso de un umbral de preedición de metástasis en los NSLN de 5% a 10% como punto de corte para omitir la LA, citando la tasa de falsos negativos documentada en la cirugía de la BSGC<sup>258,342,432</sup>

### 3.3.1. MSKCC

El nomograma elaborado por el MSKCC<sup>260</sup> fue uno de los primeros en desarrollarse y, por tanto, de los más estudiados. El modelo fue construido obteniendo una AUC, para una población prospectiva, de 0.77. Este nomograma ha demostrado que tiene un AUC de 0.58 a 0,86 y actualmente es considerado el “estándar de oro” para predecir la afectación de los ganglios no centinelas<sup>269,419,424,425</sup>. En nuestro trabajo hemos obtenido al aplicarlo a nuestras pacientes un AUC de 0.735 (para un intervalo de confianza del 95%) y aunque hay trabajos en los que no se ha conseguido validar<sup>198,268,273,274</sup>, en nuestro caso resulta ser una herramienta con un poder predictivo similar a nuestro propio modelo, aunque algo inferior, sobre todo en cuanto a la afectación del GC por macrometástasis.

El modelo MSKCC con un corte de  $\leq 30\%$  presenta en relación con las micrometástasis solo un 3,8% de falsos positivos y no presenta falsos negativos. En cuanto a las macrometástasis este nivel de corte presenta un 19,2% de falsos negativos. Por lo tanto, el nomograma MSKCC subestima el número real de pacientes con metástasis en NSN, como otros autores también han comunicado<sup>421,422,426</sup>. En este nivel de corte la capacidad de predicción del nomograma MSKCC presenta un buen modelo predictivo cuando la afectación es por micrometástasis, en nuestra población. Esta variable hace que se pueda considerar el tamaño de la metástasis como uno de los factores predictivos a tener en cuenta con mas peso<sup>428</sup>. Y quizás la variable  $\square$ carga tumoral  $\square$  y su incorporación en nomogramas podría aumentar la precisión de tener metástasis axilares en NSN<sup>180,429</sup>.

### 3.3.2. TENON

Según la literatura los nomogramas Tenon y Stanford son más adecuados como capacidad predictiva de la participación de los NLN<sup>423</sup>, en grupos con una alta frecuencia

de micrometástasis, ya que se mantuvieron estables y tenía capacidades predictivas similares, para las macro y las micrometástasis<sup>331</sup>.

La evaluación del sistema de puntuación de Tenon obtuvo un AUC, en nuestra población de 0,774 (con un 95% de intervalo de confianza), lo que lo convierte en una herramienta aceptable en nuestro grupo.

El estudio de Coutant et al<sup>334</sup> encontró que con un punto de corte de 3,5 el valor predictivo negativo fue del 95,8% y la tasa de falsos negativos fue del 4,2%. Sin embargo, si buscamos un punto de corte, en la aplicación a nuestra población, que nos distinga a partir del cual es aceptable la no realización de la LA, vemos que si elegimos a aquellos que presenta un valor  $\leq 4$ , presenta un buen poder de discriminación para micrometástasis, pero en cambio cuando tenemos una afectación del GC por macrometástasis, aunque solo presenta un 6,4% de falsos negativos, la tasa de falsos positivos es del 41%. Aún tendríamos una población elevada a la que no podríamos evitar la LA.

Como hemos comentado, los diferentes nomogramas obtienen resultados muy variados en las diferentes poblaciones, como consecuencia de los distintas características de la población a la que se aplica y también a la no estandarización de las técnicas que se utilizan. Sin embargo el análisis realizado sobre los diferentes modelos predictivos en nuestra población han dado resultados similares a nuestro propio modelo, aunque algo inferiores. Podrían ser una herramienta añadida en la toma de decisiones, aunque sin poder establecer un valor a partir del cual no realizar la LA<sup>370</sup>, si no más bien como herramienta para construir un valor individual, para cada paciente que añadido a otras variables, nos ayuden a tomar una decisión terapéutica, al igual que ha sido propuesto por otros grupos<sup>267,425,430,431</sup>.

### 3.4 Validación externa

Los nomogramas constituyen un elemento valioso en la institución de origen, pero pueden perder su precisión cuando se aplican a otras instituciones, ya que el perfil de las pacientes puede ser diferente, como se ha visto, en los nomogramas publicados, la enorme variación cuando se aplican a poblaciones diferentes. Por lo tanto, la validación de los modelos en poblaciones independientes es imprescindible antes de su utilización generalizada<sup>273</sup>.

La ventaja de nuestro modelo es que incluye pocas variables, que además se recogen de forma constante en otros centros, lo que le permite una mayor reproductibilidad. Pues el riesgo de un modelo con múltiples variables es que su precisión global depende de la exactitud y la precisión, con la cual se determina cada variable individual.

No nos era posible realizar una validación interna. Es decir, con las variables significativas en el análisis multivariante y la población que tenemos (104 pacientes) hemos construido un modelo matemático que predice el riesgo de tener metástasis en ganglios no centinelas, con AUC de 0,791; sin embargo, no hemos podido validarlo, debido a que necesitamos una serie de pacientes más amplia de nuestra misma población, para realizar la validación interna. Pero si que hemos podido realizar una validación externa con un grupo de paciente, en un periodo de tiempo similar, y recogidas retrospectivamente de forma consecutiva. Estas pacientes fueron reunidas del departamento de salud del Hospital General Universitario de Alicante, donde la recogida de datos y las decisiones

sobre la paciente se realizan sobre los protocolos de otro grupo multidisciplinar.

Al aplicar nuestra fórmula con un punto de corte de 0,5 obtuvimos una capacidad de clasificación del 73,33%. Esto hace que nuestro modelo sea válido, en una serie externa a la nuestra. Cabría la posibilidad de comprobar de forma prospectiva la validez de nuestro modelo en una serie interna/externa mayor de pacientes.

Ante estos resultados concluimos que nuestro modelo presenta una buena capacidad discriminadora, incluso en su validación externa, al igual que los nomogramas externos validados en nuestra serie. Pero antes de recomendar su uso en otras poblaciones, habría que tener en cuenta que se pueden presentar diferencias en las distribuciones de características predictivas y las diferencias en el impacto sinérgico (interacciones) entre dos o más estas características en diferentes grupos de pacientes, por lo que habría que validarlo en la población a implementar.

A pesar de la capacidad discriminadora (AUC de 0,791) de nuestro modelo, en este momento ninguno de las fórmulas, por sí sola, es suficientemente potente para permitirnos con confianza omitir LA, pero son una buena herramienta para ayudar a los pacientes y a los médicos a entender el riesgo de tener afectación en NSN. Y sumados a otras características de la paciente/tumor, pueden ser útiles en la toma de decisiones.

Ante estos resultados, hay diferentes opciones que podríamos considerar:

» La primera sería la no realización de la linfadenectomía axilar en aquellas pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela que presenten un tamaño tumoral menor de 3 cm, que no sean un triple negativo y se realice una cirugía conservadora.

» En las pacientes con macrometástasis:

a. Sería el poder utilizar el modelo obtenido y evitar la linfadenectomía axilar, en aquellas pacientes a las que el nomograma prediga un riesgo bajo de metástasis en ganglios axilares no centinela, para una población determinada. En consecuencia, previo a la cirugía, el comité debería tomar una decisión en virtud de los posibles resultados, para que se pueda proseguir la intervención tras los resultados intraoperatorios, o tomar las decisiones de forma diferida.

b. Otra opción sería, basándonos en los trabajos del American College of Surgeons Oncology Group (Z0011)<sup>288</sup> o el AMAROS EORTC trial<sup>302</sup>, dejar de hacer linfadenectomía axilar a las pacientes con GC positivo y administrarles un tratamiento adyuvante sobre la axila. Sin embargo, vista las limitaciones que han presentado estos estudios, no parece una opción recomendable, en la actualidad. Ya que no podemos garantizar que en la axila no queda enfermedad residual y seguimos sustituyendo un tratamiento por otro, no evitándolo.

Aún es preciso seguir buscando un valor predictivo, que por sí solo nos prediga la ausencia de enfermedad residual y nos permita la toma de decisiones en cuanto a evitar la LA.



UNIVERSITAS

*Miguel*

*Hernández*



**CONCLUSIONES**





1. Las variables significativas para la presencia de “enfermedad residual” en la axila, en pacientes que sufren cáncer de mama con afectación metastásica en el ganglio centinela son: la realización de mastectomía, un tamaño tumoral superior a 3 cm, la afectación linfovascular del tumor, la presencia de afectación de la capsula del ganglio centinela, la afectación metastásica de más de dos ganglios centinelas y la ausencia de ganglios centinelas negativos.
2. Hemos construido un “modelo predictivo de enfermedad residual en axila”, tras biopsia de ganglio centinela positivo, basado en las variables: técnica de la intervención, afectación linfo-vascular del tumor, afectación de la capsula del ganglio centinela y número de ganglios centinelas negativos. Este modelo nos permite obtener una valoración individual para cada paciente que aporta información, útil para la terapéutica, seleccionando en qué casos podría no presentar enfermedad residual, y, por tanto, evitar la linfadenectomía axilar.
3. Este modelo predictivo se ha validado en una población externa, de otro departamento, con resultados similares.
4. Los nomogramas de la MSKCC y del hospital Tenon han mostrado capacidad de discriminación en nuestra población, pero algo inferior a nuestro modelo predictivo.
5. La afectación del GC por micrometástasis fue, en nuestra serie, de un 25%. Y en estos casos no hubo enfermedad residual. De acuerdo con estos resultados, la presencia de micrometástasis permite obviar la disección axilar en pacientes con características tumorales favorables.
6. Las pacientes de la muestra de población con BSGC positivos, presentan tumores, en su mayoría, con receptores hormonales positivos, sin afectación linfovascular, ni multifocalidad.
7. Más de la mitad de las pacientes estudiadas acuden por presentar clínica, aunque la mayoría de ellas se encuentran en el grupo de edad que debería estar cubierto por la prueba de cribado poblacional.
8. En el conjunto de toda la población de cáncer de mama de nuestra área sanitaria se ha observado, un progresivo descenso, de forma significativa, del tamaño tumoral y de la afectación axilar tumoral, a largo de los años, tras el inicio del programa de cribado.
9. Tanto nuestro modelo predictivo como los nomogramas externos analizados, para determinar la existencia de enfermedad residual en la axila, obtienen una buena capacidad de discriminación en nuestra población, y, por ello, son una herramienta útil en la toma de decisiones que unidos a otros factores como los datos del tumor primario, pueden utilizarse para decidir el enfoque diagnóstico y terapéutico más apropiado en cada paciente de forma individual, especialmente, y desde el punto de vista quirúrgico, para evitar algunas linfadenectomías que resultarían “innecesarias”.



UNIVERSITAS

*Miguel*

*Hernández*



## BIBLIOGRAFÍA



- 1) Fernández-Cid A. Mastología. 2º ed. Barcelona: Masson; 2000.
- 2) Osborne MP. Anatomía y desarrollo de la mama. En Harris J, Lippman M, Morrow M y Osborne C, editores. Enfermedades de la mama. Madrid, Marbán. 2009. Pag 1-20
- 3) Netter FH. Atlas de Anatomía Humana. 2ª edición. Ed Masson;2001. Netter FH.<http://www.mastologia.net/IMA.MAS.NET/anatomia/IRRIGACION.gif>.
- 4) Spratt JS. Anatomy of the breast. Major Probl Clin Surg 1979; 5:1-13.
- 5) Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. Br J Surg 1959; 46:574-582. Version of Record online: 6 DEC 2005
- 6) Sappey MPC. Injection preparation et conservation des vaisseaux lymphatiques. These pour le doctorat en medicine, no 241. Paris: Rignoux Imprimeur de la Faculte de Medecine; 1834.
- 7) Hultborn KA, Larsen LG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes: studied with the aid of colloidal Au198. Acta Radiol 1955;43:52.
- 8) Vargas HI, Tolmos J, Agbunag RV, et al. A validation trial of subdermal injection compared with intraparenchymal injection for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Am Surg 2002;68:87.
- 9) Feezor RJ, Kasraeian A, Copeland EM 3', et al. Sequential dermal-peritumoral radiocolloid injection for sentinel node biopsy for breast cancer: the University of Florida experience. Am Surg 2002 Aug; 68(8): 648-9; discussion 687-688.
- 10) Kern KA, Rosenberg R. Preoperative lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: improved sentinel node imaging using subareolar injection of technetium 99m sulphur colloid. J Am Coll Surg 2000;191:479.
- 11) Kern KA. Lymphoscintigraphic anatomy of sentinel lymphatic channels alter subareolar injection of technetium 99m sulphur colloid. J Am Coll Surg 2001;193:601.
- 12) Pickren JW. Lymph node metastases in carcinoma of the female mammary gland. Bull Roswell Park Mem Inst 1956;1:79. En Pickren, J. W. (1961), Significance of occult metastases. A study of breast cancer. Cancer, 14: 1266-1271.
- 13) Egan RL, McSweeney MB. Intramammary lymph nodes. Cancer 1983; 51:1838.
- 14) Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. Cancer 1955;8:776-8.
- 15) Rao, R; Euhus, D; Mayo, H; Balch, Ch. Axillary Node Interventions in Breast Cancer A Systematic Review. JAMA. 2013; 310 (13): 1385-1394.
- 16) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editores. The AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York,USA: Springer; 2010.pp347-76.
- 17) Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. Ann Surg. 1983;197: 276-83
- 18) Ege GN. Internal mammary lymphoscintigraphy. Radiology 1975; 118:101.
- 19) Thomas JM, Redding WH, Sloane JP. The spread of breast cancer: importance of the intrathoracic lymphatic route and its relevance to treatment. Br J Cancer 1979;40:540.

- 20) Osborne MP, Jeyasingh K, Jewkes RF, et al. The preoperative detection of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *Br J Surg* 1979;66:813.
- 21) Stibbe EP. The internal mammary lymphatic glands. *J Anat* 1918; 52:257.
- 22) Urban JA, Marjani MA. Significance of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1971;111:130.
- 23) Tortora G, Grabowski S. Principios de anatomía y fisiología. 9ª Ed. México: Editorial Oxford University Press; 2000.
- 24) Stevens. Histología humana. 2ª Ed. Harcourt: Editorial Mosby; 1998.
- 25) Mortimer PS. The pathophysiology of lymphedema. *Cancer* 1998; 83:2798.
- 26) Casley-Smith JR. A case of localized traumatic lymphedema: observations concerning the obstruction of initial lymphatics and tissue channels by fibrin, and Menkin's hypothesis. *Lymphology* 1983;16:143.
- 27) Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 2001;92:1368.
- 28) Földi M. Physiopathological aspects of lymphoedema. *J Mal Vasc.* 1980; 5:90-1.
- 29) Latorre Vilallonga J, Maeso Lebrún J. Anatomía, fisiología y fisiopatología del sistema linfático. 1ª Ed. Barcelona: Editorial Edika-Med; 1991.
- 30) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003 Aug 7;349(6):546-53.
- 31) Petrek JA. Linfedema. En Harris J, Ippman M, Morrow M y Osborne C, editores. *Enfermedades de la mama*. Madrid, Marbán. 2009. Pag 1094-1101.
- 32) Britton RC, Nelson PA. Causes and treatment of post-mastectomy lymphedema of the arm: report of 114 cases. *JAMA* 1962;180:95.
- 33) Hughes JH, Patel AR. Swelling of the arm following radical mastectomy. *Br J Surg* 1966;53:4.
- 34) Erickson VS., Pearson ML, Ganz, PA, Adams J, Kahn KL. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:96.
- 35) Kissen MW, della Royere QG, Easton D, et al. Risk of lymphedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg* 1986;7:580.
- 36) Ivens D, Hoe AL, Podd CR, et al. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992;66:136.
- 37) Pezner RD, Patterson MP, Hill LR, et al. Arm lymphedema in patients treated conservatively for breast cancer: relationship to patient age and axillary node dissection technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:2079.
- 38) Aitken RJ, Gaze MN, Rodger A, et al. Arm morbidity within a trial of mastectomy and either nodal sample with selective radiotherapy or axillary clearance. *Br J Surg* 1989;76:568.
- 39) Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients

undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg* 2003;138:482.

40) Martin GM, Dowlatshahi K. Sentinel lymph node biopsy lowers the rate of lymphedema when compared with standard axillary lymph node dissection. *Am Surg* 2003;69:209.

41) Haid A, Koberle-Wuhrer R, Knauer M, et al. Morbidity of breast cancer patients following complete axillary dissection or sentinel node biopsy only: A comparative evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2002;73:31.

42) Werner RS, McCormick B, Petrek JA, et al. Arm edema in conservatively managed breast cancer: obesity is a major predictive factor. *Ther Radiol* 1991;180:177.

43) Powell SN, Taghian AG, Kachnic LA, Coen JJ, Assaad SI. Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1209.

44) Meek AG. Breast radiotherapy and lymphedema. *Cancer* 1998; 83:2788.

45) Delouche G, Bachelot F, Premont M, et al. Conservation treatment of early breast cancer: long term results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:29.

46) Larson NE, Crampton AR. A surgical procedure for postmastectomy edema. *Arch Surg* 1973;106:475-81.

47) Cheville A, Packel L. Psychological and functional patient burden associated with chronic lymphedema management. Academy of Physical Medicine and Rehabilitation Annual Assembly, Poster Presentation, Orlando, Florida, 2002.

48) López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Hernández V, Lope V, et al. La situación del cáncer en España. Madrid Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005.

49) López-Abente G, Aragonés N, Pérez-Gómez B, et al. Time trends in municipal Distribution patterns of cancer mortality in Spain. *BMC Cancer* 2014;14:535.

50) World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean. Guidelines for the early detection and screening of breast cancer. In: Ossama M, Khatib N, editors. Cairo. EMRO. Technical Publications Series. 2006.

51) <http://www.seom.org/es/> (Sociedad Española de Oncología Médica). 2016.

52) <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast> (Breast Cancer Home Page- National Cancer Institute). 2016

53) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.

54) GLOBOCAN 2012 (IARC), Section of Cancer Surveillance (2/5/2015) <http://www-dep.iarc.fr/>.

55) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012v I.O, Cancer Incidence and Mortality Worldwide : IARC.

56) Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):133-45.

57) Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.

- 58) Autier P, Boniol M, La Vecchia C, Vatten L, Gavin A Héry C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *Br Med J* 2010; 341:c3620.
- 59) Levi F, Bosetti C, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Monitoring the decrease in breast cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14:497-502.
- 60) Ugarte MD, Goicoa T, Etxeberria J, Militino AF, Pollán M. Age-specific spatio-temporal patterns of female breast cancer mortality in Spain. *Ann Epidemiol* 1975-2005;2010(20);906-16.
- 61) Cabanes A, Vidal E, Pérez-Gómez B, Aragonés N, López-Abente G, Pollán M. Age-specific breast, uterine and ovarian cancer mortality trends in Spain: changes from 1980 to 2006. *Cancer Epidemiol* 2009;33:169-75.
- 62) Gispert R, Gervas J, Librero J, Báres M. Criteria to define the list of cause of avoidable mortality: an unavoidable discusión. *Gac Sanit* 2007;21:177-8.
- 63) Álvaro-Meca A, Debón A, Gil Prieto R, Gil de Miguel Á. Breast cancer mortality in Spain: Has it really declined for all age groups?. *Public Health* 2012;891-895.
- 64) Vidal Lancis C, Martínez-Sánchez JM, Mateos Mazán M, Peris Tuser M. Breast cancer mortality trend in Spain and its autonomous communities during the period 1980-2005. *Rev Esp Salud Publica* 2010;84:53-9.
- 65) Cléries R, Ribes J, Esteban L Martinez JM, Borrás JM. Time trends of breast cancer mortality in Spain Turing the period 1977-2001 and Bayesian approach for projections Turing 2002-2016. *Annal of oncology* 2006(17): 1783-1791
- 66) Die Goyanes. Breve relato de la evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cancer de mama. *Cirugía Española*. Vol.54, Julio 1993 (1): 61-68.
- 67) Kunt Haeger. The illustrated history of surgery. Ed. Raices, SA. Madrid 1993. Pag. 82-335.
- 68) Wagner FB, Martin Rg, Bland KI. History of the Therapy of Breast Disease. IN: Bland KI, Copeland EM, editors. *The breast: Comprhensive management of benign and malignant diseases*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders. 1991. P 1-18.
- 69) Lewison EF. The surgical tratament of breast cancer. *Rec. Adv. Srug* 1953; 34: 904-953.
- 70) Frykberg ER, Bland KI. Evolution of surgical principles and techniques for the management of breast cancer: In :Bland KI, Copeland EM, editors. *The Breasr: Comprehensive management of benign and malignant diseases*. 2nd ed. Philadelphia. PA: WB Saunders. 1991. P766-801.
- 71) Díaz-Faes J. Evoluciónn histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Acea B, Aguayo JL, Basilio JE, et al : *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugia de la Mama*. Madrid: Aran,2006: pp 203.
- 72) 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.*1984-1984;4:297-350.
- 73) Handley WS. Paraesternal invasion of the thorax in breast cancer and its suppression by the use of radium tubes as an operative precaution. *Surg Gynecol Obstet* 1927; 45: 721-782.

- 74) Fisher B, Fisher ER. The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination: an experimental study. *Rev Inst Nac Cancerol (Mex)*. 1966; 19: 576-81.
- 75) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Oct 17; 347(16):1227-32.
- 76) Die Goyanes A. Cirugía moderna del cancer de mama. *Revisiones en cancer* 1987;1:45-52.
- 77) Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *The Lancet*. 1896; 148: 162-165.
- 78) Dodds EC. Estrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature*. 1938; 141: 247-248.
- 79) Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World Journal of Surgery* 1994; 18:63-69.
- 80) Danforth Jr D, Findlay P, McDonald H, et al. Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1986; 4:655-662.
- 81) Chevinsky A, Ferrara J, James A, et al. Prospective evaluation of clinical and pathologic detection of axillary metastases in patients with carcinoma of the breast. *Surgery* 1990;108:612-618.
- 82) Veronesi U, Rilke F, Luimi A, et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion: an analysis of 539 cases. *Cancer* 1987; 59:682-687.
- 83) National Institutes of Health. NIH consensus conference on the treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991;265: 391-395.
- 84) Carter C.L.; Allen C.; Henson D.E. Relation of tumor size, Lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63(1):181-187.
- 85) Tabar L.; Duffy S.W.; Vitak B.; et al. The natural history of breast carcinoma: What have we learned from screening?. *Cancer* 1999;86(3):449-462.
- 86) Giuliano A.E.; Barth A.M. Spivack B.; et al. Incidence and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of the breast. *J Am Col Surg* 1996; 183(3):185-189.
- 87) Silverstein M.J.; Gierson E.D.; Waisman J.R.; et al. Axillary Lymph node dissection for T1a breast carcinoma: is it indicated? *Cancer* 1994; 73:664-667.
- 88) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994; 220(3):391-401.
- 89) Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 2345-50.
- 90) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997; 349:1864-1867.
- 91) Krag DN; Julian TB; Harlow SP; Weaver DL; Ashikaga T, Bryant J; et al. NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol*. 2004 Mar;11(3 Suppl):208S-10S.

- 92) Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Constantino JP, 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 Oct;11(10):927-33.
- 93) Salomon A.: Beiträge zur Pathologie und Klinik der Mammakarzinome. *Arch Klin Chir*, 1913, 101: 573-668. Referenciado en: Van Steen A, Van Tiggelen R. Short history of mammography: a Belgian perspective. *JBR-BTR*, 2007, 90: 151-153.
- 94) Gerhoson-Cohen J, Colcher AE. Evaluation of roentgen diagnosis of early carcinoma of breast. *JAMA.* 1937; 108: 867-71. En la tesis: Variables relacionadas con la diseminación metastásica axilar en el cáncer de mama en caso de ganglio centinela positivo. Evaluación de modelos predictivos. Por Guillén Paredes, Maria del Pilar 2013. En <http://www.tesisenred.net>
- 95) Jatoi I. Screening clinical breast examination. *Surg. Clin North Am* 2003; 83: 789-801.
- 96) Risks and Benefits of Mammography in Population Screening for Breast Cancer. In: Gianni Bonadonna. Editor. Wiley Medical Publication, England.1984; p 63-74.
- 97) Tabar L, Fagerberg CJG, Gad H, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet* 1985;1:829.
- 98) Stockton D, Davies T, Day N, et al. Retrospective study of reasons for improved survival in patients with breast cancer in east Anglia: earlier diagnosis or better treatment [published erratum in *BMJ* 8 Mar 1997; 314(7082):472-475.
- 99) Chu KC, Tarone RE, Kessler LG, et al. Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival, and mortality rates. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(21):1571-1579
- 100) Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(18):1371-1388.
- 101) Willett LR, August DA, Carson JL. Breast cancer prevention. New options for patients and clinicians. *N Engl J Med* 2002; 99(9):27-34.
- 102) ACR BI-RADS fourth Edition 2003.
- 103) Tejerina A, Rabadán F, Escalonilla A, Lucas R, Tejerina A. Diagnóstico por la imagen del carcinoma intraductal. En Díaz-Faes J, Rubial A, editors. *Cáncer de mama: avances en diagnóstico, tratamiento e investigación.* León: RSP Sistemas Gráficos. 2006; p 125-136.
- 104) Banett LW. Breast imaging. In: Bland KI, Copeland EM, eds. *The Breast: comprehensive management of benign and malignant diseases.* 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Sanders 1991; p 648-97.
- 105) Freedman M. Estudios por imagen nuevas técnicas. En Harris J, Lippman M, Morrow M y Osborne C, editores. *Enfermedades de la mama.* Madrid, Marbán. 2009. Pag 146-160.
- 106) Freedman MT, San Martin J, O'Gorman J, et al. Digitized mammography in postmenopausal women receiving raloxifene or estrogen in a two-year placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:51-56.
- 107) Wilkinson EJ, Masood SM. Cytologic needle samplings of the breast: techniques and end results. In: Bland KI, Copeland EM, eds. *The Breast: comprehensive management of benign and malignant diseases.* 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Sanders 1991; p 705-31
- 108) Venta LA. Biopsia guiada por imágenes de las lesiones no palpables. En Harris J,

lippman M, Morrow M y Osborne C, editores. Enfermedades de la MAMA . Marbán Libros, S.L. Madrid 2009; Pag. 161-177

109) Lindfors KK, Rosenquist CJ. Needle core biopsy guided with mammography: a study of cost effectiveness. *Radiology* 1994; 190:217.

110) Liberman L, Fahs MC, Dershaw DD, et al. Impact of stereotaxic core biopsy on cost of diagnosis. *Radiology* 1995;195:633.

111) Julian T, Mamounas E. Partial breast irradiation:Continuing the retreats from Halstedian breast cancer Management. *Oncology Issues* 2006;21:16-18.

112) Crown J. Evolution in the treatment of advanced breast cancer. *Sem Oncol* 1998;25 (Suppl)12:12-17

113) Fisher B, Digman J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph nodes negative breast cancer; update findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Nat Cancer Int.* 2001;93(9):684-690

114) Consensus conference. Adyuvant chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 1985; 254:3461-3463.

115) Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy.133 randomized trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. *Lancet* 1992;339:1-15.

116) Ramos Boyero M. Cáncer de mama: epidemiología, factores de riesgo y presentación clínica. En : Sierra García A, Piñero Madrona A, Illiana Moreno J, editores. Cirugía de la mama. Madrid: Arán Ediciones. 2006; p 213-18.

117) Bray F, Mc Carron P, Parkin M. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004; 6:229-39.

118) Beadle BM, Woodward WA, Buchholz TA. The impact of age on outcome in early-stage breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2011;21:26-34.

119) Willet W C, Rockhill B, Handkinson S E, Hunter D y Coldtz G A. Factores no genéticos en la etiopatogenia del cáncer de mama. En: Harris J, Lippman M.E., Morrow M y Osborne C.K. ,editores. Enfermedades de la MAMA . Marbán Libros, S.L. Madrid 2009; 178-219

120) Newman B, Mu H, Butler LM, et al. Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women. *JAMA* 1998;279:915-921.2.

121) Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108:323-30.

122) Benítez J, Osorio A. Genes de susceptibilidad implicados en el cáncer de mama y ovario hereditario. En Día-Faes J, Rubial A, editores. Cáncer de mama: Avances en diagnóstico, tratamiento e investigación. León. RSP Sistemas Gráficos. 2006; p17-31.

123) Osorio A, Rodríguez-López R, Díez O, De la Hoya M, Ignacio Martínez J, Vega A, et al. The breast cancer low-penetrance allele 1100delC in the CHEK2 gene is not present in Spanish familial breast cancer population. *Int J Cancer* 2004; 108:54-6.

124) Bland KI, McCraw JB, Copeland III EM. General principles of mastectomy: evaluation and therapeutic options.In : Blad KI, Copeland EM, editors. The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases. 2nd ed. Philadelphia. PA:WB Saunders. 1991. P 817-55.

- 125) Kirchoff T, Chen ZQ, Gold B, Pal P, Gaudet MM, Kosarin K, et al. The 6q22.33 locus and breast cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2468-75.
- 126) Milne RL, Benítez J, Nevanlinna H, Heikkinen T, Aittomäki K, Blomqvist C, et al. Risk of estrogen receptor-positive and negative breast cancer and single-nucleotide polymorphism 2q35-rs13387042. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1012-8.
- 127) Liang J, Chen P, Hu Z, Shen H, Wang F, Chen L, et al. Genetic variants in trinucleotide repeat-containing 9 ( TNRC9) are associated with risk of estrogen receptor positive breast cancer in a Chinese population. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 124:237-41.
- 128) Domchek S.M., Weber B.L. Factores genéticos hereditarios y cáncer de mama. En: Harris J, Lippman M.E., Morrow M y Osborne C.K., editores. *Enfermedades de la MAMA* . Marbán Libros, S.L. Madrid 2009; 221-238.
- 129) Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon. 2003:p 10
- 130) Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, et al. 4th. Lyon: IARC Press; 2012. WHO Classification of Tumours of the Breast.
- 131) <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq> (Breast Cancer Home Page- National Cancer Institute). Consultado junio 2016
- 132) Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al.: Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000; 89 (7): 1502-11.
- 133) Carter BA, Page DL: Phyllodes tumor of the breast: local recurrence versus metastatic capacity. *Hum Pathol* 2004; 35 (9): 1051-2.
- 134) AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society Breast . Consultado junio 2016
- 135) Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, et al. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:705-712.
- 136) NHI Consensus Development Conference on the Treatment of Early-Stage Breast Cancer. Bethesda, Maryland, June 18-21, 1990. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;1-187.
- 137) Chang JC; Hilsenbeck SG. Marcadores pronósticos y marcadores predictivos. En: Harris J, Lippman M.E., Morrow M y Osborne C.K., editores. *Enfermedades de la MAMA* . Marbán Libros, S.L. Madrid 2009. Pag.511-529.
- 138) Imigo f, Mansilla E, Delama I, Poblete T, Fonfach C. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cuad. Cir.* 2011; 25: 67-74.
- 139) Chin SF, Teschendorff AE, Marioni JC, Wang Y, Barbosa-Morais NL, Thorne NP, et al. High-resolution aCGH and expression profiling identifies a novel genomic subtype or ER negative breast cancer. *Genome Biol* 2007; 8: R215.
- 140) Quackenbush J. Microarray analysis and tumor classification. *N Engl J Med* 2006; 354: 2463-72.
- 141) Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E, Loi S, Mook S, Piccart-Gebhart MJ. Clinical application of the 70-gene profile: The MINDACT Trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 729-35.
- 142) Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retel VP, van Harten WH, van Tinteren H,

Wesseling J, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer* 2013; 133: 929-936.

143) Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, 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(9):2206-2223.

144) Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F, ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22: vi12-vi24.

145) Holt S, Bertelli G, Humphreys I, Valentine W, Durrai S, Pudney D, et al. A decision impact, decision conflict and economic assessment of Soutine Oncotype DX testing of 146 women with node-negative or pN1mi, ERpositive breast cancer in the U.K. *Br J Cancer*. 2013;108:2250-8.

146) Bartlett J, Bloom KJ, Piper T, Lawton TJ, Van de Velde C, Ross DT, et al. Mammostrat as an immunohistochemical multigene assay for prediction of early relapse risk in the tamoxifen versus exemestane adjuvant multicenter trial pathology study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4477-84.

147) Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 5367-74.

148) Burness ML, Grushko T, Olopade OI. Epidermal Growth Factor Receptor in triple-negative and basal-like breast cancer: promising clinical target or only a marker? *Cancer*. 2010; 16: 23-32.

149) Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993; 15: 2507-14.

150) Ramos Boyero M, González-Orús Marcos JM, Gómez Alonso A. Linfadenectomía axilar y biopsia del ganglio centinela en el tratamiento del cáncer de mama. *Cir Esp* 1999; 66: 333-8. .

151) Schnitt S. Classification and prognosis of invasive breast cancer: From morphology to molecular taxonomy, *Breast Long Course*. USCAP 2009, 261.

152) Auchincloss H. The nature of local recurrence following radical mastectomy. *Cancer* 1958;11:611-618.

153) Patey D, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948; 2:7-10.

154) Johansen H, Kaae S, Schiødt T. Simple mastectomy with postoperative irradiation versus extended radical mastectomy in breast cancer. *Acta Oncol* 1990;29:709-715.

155) Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer* 1999;35:1320-1325.

156) Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312:674-681.

- 157) Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:822-828.
- 158) Quiet C, Ferguson D, Weischselbaum R, et al. Natural history of node-positive breast cancer: the curability of small cancers with a limited number of positive nodes. *J Clin Oncol* 1996; 14:3105-3111.
- 159) Oncoguía de cáncer de mama. Comunidad Valenciana. Plan Oncológico Comunidad Valenciana. Edición 2005. Pag 53.
- 160) Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, et al. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 1998;52 (1-3):227-237.
- 161) Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999;6:109-16.
- 162) Gould EA, Winship T, Philbin PH, Hyland Kerr H. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13:77-78.
- 163) Chaippa S, Uslenghi C, Bonadonna G, Marano P, Ravasi G. Combined testicular and foot lymphangiography in testicular carcinomas. *Surg Gynecol Obstet* 1966;123(1):10-14.
- 164) Kett K. Direct mammolymphography. *Langhenbecks Arch Chir.* 1970; 327: 514-515.
- 165) Hernández G, Barros A, Del Castillo R. Ganglio centinela en mastología. Editorial Médica Panamericana; 2006.
- 166) Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39:456-466.
- 167) Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for the early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392-399.
- 168) Osborne MP, Payne JH, Richardson VJ. The preoperative detection of axillary lymph node metastases in breast cancer by isotope imaging. *Br J Surg.* 1983; 70:141-144.
- 169) Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Onc* 1993;2:335-340.
- 170) Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M, Prisco G, Calza P, Luini A, et al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med.* 1998; 42(1):49-53.
- 171) Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés-Olmos RA, Rutgers Ejth, Kron BBR. History of sentinel node and validation of the technique. *Br Can Res* 2001;3:109-12.
- 172) Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Cano R, Cordero JM, Giménez J, et al. Actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Senologia Patol Mam* 2010; 23: 201-8.
- 173) Black RB, Steele RJ, Collins WC, Forrest AP. Site size and significance of palpable metastatic and 'reactive' nodes in operable breast cancer. *Clin Oncol* 1982; 8: 127-35.
- 174) Mathijssen IM, Strijdhorst H, Kiestra SK, Wereldsma JC. Added value of ultrasound in screening the clinically negative axilla in breast cancer. *J Surg Oncol* 2006; 94: 364-7.
- 175) Yang WT, Suen M, Metreweli C. Mammographic, sonographic and histopathological correlation of benign axillary masses. *Clin Radiol* 1997; 52:130-5.

- 176) Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: In vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:646-52.37.
- 177) Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody 3rd HS, Macaskill P. Pre-operative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: Meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg* 2011;254:243-51.
- 178) Baltzer PA, Dietzel M, Burmeister HP, Zoubi R, Gajda M, Camara O, et al. Application on MR mammography beyond local staging: Is there a potential to accurately assess axillary lymph nodes? Evaluation of an extended protocol in an initial prospective study. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:641-7.
- 179) Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart, et al. 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* 2014;27(1):43-53
- 180) Mainero MB. Regional Lymph node staging in breast cancer: The increasing role of Imaging and ultrasound-guided axillary lymph node fine-needle aspiration. *Radiol Clin North Am* 2010;48:989-97.
- 181) Rahbar H, Partridge SC, Javid SH, Lehman CD. Imaging axillary lymph nodes in patients with newly diagnosed breast cancer. *Curr Probl Diagn Radiol* 2012; 41:149-58.
- 182) Garcia-Ortega MJ, Benito MA, Vahamonde EF, Torres PR, Velasco AB, Paredes MM. Pretreatment axillary ultrasonography and core biopsy in patients with suspected breast cancer: Diagnostic accuracy and impact on Management. *Eur J Radiol* 2011;79:64-72.
- 183) Mainero MB, Cinelli CM, Koelliker SL, Graves TA, Chung MA. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in the preoperative evaluation of the breast cancer patient: An algorithm based on tumor size and lymph node appearance. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:1261-7.
- 184) Scaranelo AM, Eiada R, Jacks LM, Kulkarni SR, Crystal P. Accuracy of unenhanced MR imaging in the detection of axillary lymph node metastasis: Study of reproducibility and reliability. *Radiology* 2012;262:425-34.
- 185) Mucientes R., Farge B., Cardona A., Moreno E., Delgado-Bolton R., Izarduy P., Rodriguez R., Lapena G., Gonzalez M., Roman S., Carreras D. SPECT-TAC: una nueva herramienta para la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, *Rev Esp Med Nucl* 2008 May-Jun; 27(3):183-90.
- 186) Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:454-8.
- 187) Schrenk P, Rieger R, Shaniyeh A, Wayand W. Morbidity following lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-14.
- 188) Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339:941-6.
- 189) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson 3rd AB, Bodurka DC, Burstein HJ, 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;23:7703-20.
- 190) Moody LC, Wen X, McKight T, Chao C. Indications for sentinel lymph node biopsy

in multifocal and multicentric breast cancer. *Surgery* 2012;152:389-96.

191) Donker M, Straver ME, van Tienhoven G, Van de Velde CJ, Mansel RE, Litiere S, et al. Comparison of the centinela 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;49:2093-10.

192) Julian TB, Land SR, Fourchotte V, Haile SR, Fisher ER, Mamounas EP, et al. Is centinela node biopsy necessary in conservatively treated DCIS?. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2202-8.

193) Van la Parra RF, Ernst MF, Barneveld PC, Broekman JM, Rutten MJ, Bosscha K. 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; 34:631-5.

194) Tang Y, Xu F, Tao K, Quian, Toi M. 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.

195) Goyal K, Horgan M, Kissin C, Yiangou M, Sibbering M, Lansdown RG, et al. Sentinel Lymph node biopsy in male breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:480-3.

196) Stearns V, Ewing AC, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN. Sentinel Lymphadenectomy alter neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:235-42.

197) Van Deurzen CH, Vriens BE, Tjian-Heihnen VC, Van der Wall E, Albrechts M, van Hilligersberg R, et al. Accuracy of centinela node biopsy alter neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A systematic review. *Eur J Cancer* 2009; 45:3124-30.

198) Piñero A, Giménez J, Vidal-Sicart S, Intra M. Selective centinela lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori* 2010; 96:17-23.

199) Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer centinela node identification and classification alter neoadjuvant chemotherapy: Systemic review and meta-analysis. *Acad Radiol.* 2009;16:551-63.

200) Croshaw RL, Erb KM, Shapiro HM, Julian TB. The need for axillary dissection in patients with positive axillary centinela lymph nodes. *Curr Oncol Rep.* 2011; 13:5-10.

201) Tan VK, Goh Bk, FooK-Chong S, Khin LW, Wong Wk, Yong WK, Yong WS. The feasibility and accuracy of centinela lymph node biopsy inclincally node-negative patients alter neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2011;104:97-103.

202) Fontein DB, Van de Water W, Mieog JS, Liefers GJ, van de Velde CJ. Timing of the centinela lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy. Recommendations for clinical guidance. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:417-24.

203) Mondì MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JH, Levine ES. Sentinel Lymph node biopsy Turing pregnancy: Initial clinical experience. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:218-21.

204) Gentillini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, et al. Sentinel Lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:78-83.

205) Rodriguez-Fernandez J, Martella S, Trifiró G, Caliskan M, Chifu C, Brenelli F, et al. Sentinel node biopsy in patients with previous breast aesthetic surgery. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:989-92.

- 206) Kothari MS, Rubsy Je, Agusti AA, MacNeill FA. Sentinel lymph node biopsy alter previous axillary surgery: A review. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38:8-15.
- 207) Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, 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. Thisty-Fifth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium;2012 Dec 4-8:San Antonio,TX,USA.
- 208) Navarro C, Dueñas-Rodríguez B, Luque-López C, Ramírez-Expósito MJ, Martínez-Ferrol J, Ruíz-Mateas A, et al. Intraoperative sentinel node biopsy by one-step nucleic acidamplification (OSNA) avoids axillary lymphadenectomy in women with breast cancer treated with neoadjuvant chemot-herapy. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:873-9.
- 209) Maaskant-Braat AJ,Voogd AC, Roumen RM, Nieuwenhuijzen GA. Repeat centinela 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.
- 210) Leidenius MH, Leppänen EA, Krogerus LA, Smitten KA. The impact of radiopharmaceutical particle size on the visualization and identification of sentinel nodes in breast cancer. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 233-8.
- 211) Jimenez IR, Roca M, Vega E, et al. Particle sizes of colloids to be used in sentinel lymph node radiolocalization. *Nucl Med Commun* 2008; 29: 166-72.
- 212) Song XY, Yuan XM, Chen WJ, Pan T, Xie SD, Qin C, et al. Different criteria for radioactive centinela lymph nodes has different impact on centinel node biopsy in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2007;95:635-9.
- 213) Ell PJ, Gambhir SS. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Vol II. 3<sup>a</sup> Ed. Philadelphia: Churchill-Livingston; 2004.
- 214) Mariscal A, Balliu E, Solá M, et al. Comparación entre la inyección intratumoral y peritumoral del radiotrazador para la localización y biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama no palpable. *Radiología*. 2008;50:309-16.
- 215) Váldez-Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, et al. Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a simple intratumoral injection for centinela node identification. *J Nucl Med* 2000; 41(9):1500-1506.
- 216) Casalego PS, Sandrucci S, Belló M, et al. Centinela Lymph node and breast cancer staging: final results of the Turing Multicenter Study. *Tumori* 2000; 86(4):300-303.
- 217) Cody H.S. Sentinel lymph node zapping in breast cancer. *Breast cancer* 1999; 6(1): 13-22.
- 218) Rink T, Heuser T, Fitz H, et al. Lymphoscintigraphic centinela node Imaging and gamma probe detection in breast cancer with Tc-99m nanocolloidal albumin: results o fan optimizad protocol. *Clin Nucl Med*. 2001;26(4):293-298.
- 219) Krag DN, Harlow S, Weavwr D, Ashikaya T. Radiolabeled centinela node biopsy: collaborative trial with the National Cancer Institute. *World J Surg*. 2001;25(6).823-828.
- 220) Van der Ent Fw, Kengen RA, van der Pol HA, Hoofwijk. Sentinel node biopsy in 70 unselected patients with breast cancer: increased feasibility by using 10 mCi radiocolloid in combination with a blue dye tracer. *Eur J Surg Oncol*. 1999; 25(1):24-29.
- 221) Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, Waaington W, Maublant J, Prats E, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:2154-9.

- 222) Mansel R, MacNeill F, Horgan K, Goyal A, Britten A, Townson J, et al. Guildford Breast Surgeons; New Start Training Group. Results of a nacional training programme in centinela lymph node biopsy for breast cancer. *Br J Surg* 2013;100:654-61.
- 223) Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 645-53.
- 224) Edwards MJ, Whitworth P, Tafra L, McMasters KM. The details of successful centinela lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180; 257-61.
- 225) Stratmann SL, McCarty TM, Khun JA. Radiation safety with breast centinela node biopsy. *Am J Surg* 1999; 178: 454-457.
- 226) Paradelo C, Fraile M, Ferrándiz C, et al. Lymphoscintigraphy in the study of lymphatic drainage patterns in patients with melanoma. *Med Clin (Barc)* 1999 Sep18;113(8):281-4.
- 227) Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methy-lene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 2005;189:236-9.
- 228) Schneebaum S, Even-Sapir E, Cohen M, et al. Clinical applications of gamma detection probes-radioguided surgery. *Eur J Nucl Med*. 1999;26(4 Suppl): 26-35.
- 229) Zanzonico P and Séller S. The intraoperative gamma prove: basic principles and choices available. *Semin Nucl Med* 2000; 30: 33-48.
- 230) Abou-Nukta F, Ariyan S. Sentinel node biopsy in melanoma. ¿How many nodes do we really need?. *Ann Plast Surg* 2008;60:416-9.
- 231) Layfield DM, Agrawal A, Roche H, Cutress RI. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2011;98:4-17.57.
- 232) Viale G, Mastropasqua MG, Maiorano E, Mazzarol G. Pathologic examination of the axillary sentinel lymph nodes in patients with early stage breast carcinoma: Current and resolving controversias on the basis of the European Institute of Oncology experience. *Virchows Arch* 2006;448:241-7.66.
- 233) Chao C, Wong SI, Ackermann D, Simpson D, Carter MB, Brown CM, et al. Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg*. 2001; 182: 609-15.
- 234) Tanis PJ, Boom RP, Koops HS, Faneyte IF, Peterse JL, Nieweg OE, et al. Frozen section investigation of the sentinel node in malignant melanoma and breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 222-6.
- 235) Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph node metastases in management of breast cancer. *Lancet* 1999; 354: 896-900.
- 236) Barranger E, Antoine M, Grahek D, Callard P, Uzan S. Intraoperative imprint cytology of sentinel nodes in breast cancer. *J Surg Oncol* 2004;86: 128-33.
- 237) Sakaguchi M, Virmani A, Dudak MW, Peters GN, Leitch AM, Saboorian H, et al. Clinical relevance of reverse transcriptase-polymerase chain reaction for the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10: 117-25.
- 238) National Institute for Health and Care Excellence. Diag-nostics 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.

Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/DT/InDevelopment60>.

239) Bernet L, Cano R, Martinez M, Dueñas B, Matias-Guiu X, Morell LL, et al. Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer: A reproducible molecular method. A multicentric Spanish study. *Histopathology* 2011;58:863-9.64.

240) Alvarenga CA, Paravidino PI, Alvarenga M, Dufloth R, Gomes M, Zeferino LC, 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;64:493-765.

241) Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, et al. Metaanalysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1245-52.

242) International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancer. *Lancet.* 1990; 335: 1565- 8.

243) Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One Step Nucleic Acid Amplification for Intraoperative Detection of Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4807-16.

244) Visser M, Jiwa M, Horstman A, Brink AA, Pol RP, van Diest P, 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: 2562-7.

245) Guillén-Paredes MP, Carrasco-González L, Cháves-Benito A, Campillo-Soto A, Carrillo A, Aguayo-Albasini JL. One-Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) assay for sentinel lymph node metastases as an alternative to conventional postoperative histology in breast cancer: A cost-benefit analysis. *Cir Esp.* 2011; 89: 456-62.

246) Cserni G. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol* 2012;65:193-9.62.

247) De Boer M, van Deurzen C.H, van Dijck J.A, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009 Aug 13; 361(7): 653-6.

248) TNM Classification of Malignant Tumors, 6th ed. In: Sobin L.H. Wittekind C., eds. New York: Wiley-Liss; 2002.

249) Peg V, Espinosa-Bravo M, Vieites B, Vilardell F, Antúnez JR, Sancho de Salas M, 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.

250) Espinosa-Bravo M, Sansano I, Pérez-Hoyos S, Ramos M, Sancho M, Xercavins J, 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;39:766-73.

251) Hoffmann J, Souchon R, Lebeau A, Öhlschlegel C, Gruber SG, Rageth C, AGO; DGS; SGS; ÖGS; Panelists; Executive Board Members. German, Austrian and Swiss consensus conference on the diagnosis and local treatment of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer.* 2013;49:2277-83.

252) Giuliano A, McCall L, Betisch P, Withworth P, Blumencranz P, Leitch M, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg* 2010; 252:426-33.

- 253) Galimberti V, Cole BF, Zurrída S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al., The International Breast Cancer Study Group Trial23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305.
- 254) Yi M, Kuerer HM, Mittendorf EA, Hwang RF, Caudle AS, Bedrosian I, Meric-Bernstam F, et al. Impact of the American college of surgeons oncology group Z0011 criteria applied to a contemporary patient population. *J Am Coll Surg* 2013;216:105-13.
- 255) Haffty BG, Hunt KK, Harris JR, Buchholz TA. Positive sentinel nodes without axillary dissection: Implications for the radiation oncologist. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4479-81.
- 256) Bayo E, Herruzo I, Arenas M, Algara M. Consensus on the regional lymph nodes irradiation in breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2013;15:766-73.
- 257) Chen K, Zhu L, Jia W, et al. Validation and comparison of models to predict non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Cancer Sci* 2012; 103(2):274-281
- 258) Chagpar AB, Scoggins CR, Martin RC II, et al. Prediction of sentinel lymph node-only disease in women with invasive breast cancer. *Am J Surg* 2006; 192:882-887.
- 259) Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Purushotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when sentinel lymph node is positive. *Br J Surg* 2008; 95: 302-9.
- 260) Van Zee KJ, Manasseh DME, Bevilacqua JLB, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10: 1140-51.
- 261) Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999;229:536-41.
- 262) Turner RR, Chu KU, Qi K, Botnick LE, Hansen NM, Glass EC, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000;89:574-81.
- 263) Reynolds C, Mick R, Donohue JH, Grant CS, Farley DR, Callans LS, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis; can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer?. *J Clin Oncol* 1999;17:1720-6.
- 264) Abdessalam SF, Zervos EE, Prasad M, Farrar WB, Yee LD, Walker MJ, et al. Predictors of positive axillary lymph node alter sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:316-20.
- 265) Rahusen FD, Torrenge H, Van Diest PJ, Pijpers R, Van der Wall E, Licht J, et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001; 136:1059-63.
- 266) Van Zee KJ, Manasseh DME, Bevilacqua JLB, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. <http://www.mskcc.org/nomograms>. Consultado en diciembre 2015
- 267) Acea B, Calvo L, Antolín S, Albaina L, Juaneda M, Santiago P, et al. Propuesta de una nueva estrategia terapéutica multidisciplinar en la mujer con cáncer de mama y afectación del ganglio centinela. *Cir Esp* 2012; 90 (10):626-633.
- 268) Gur AS, Unal B, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, Gordon P, et al. Predictive probability of four different breast cancer nomograms for non-sentinel axillary lymph

node metastases in positive sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg.* 2009; 208: 229- 35.

269) Alran S, De Rycke Y, Fourchette V. Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14:2195-201.

270) Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008; 8: 66-80.

271) Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E and Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91: 113-9.

272) Moghaddam Y, Falzon M, Fulford L, Williams NR, Keshtgar MR. Comparison of three mathematical models for predicting the risk of additional axillary nodal metastases after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 1646-52.

273) Scow JS, Degnim AC, Hoskin TL, Reynolds C, Boughey JC. Assessment of the performance of the Stanford Online Calculator for the prediction of nonsentinel lymph node metastases in sentinel lymph node-positive breast cancer patients. *Cancer* 2009;15: 4064-70.

274) Hessman CJ, Naik AM, Kearney NM, Jensen AJ, Diggs BS, Troxell ML, et al. Comparative validation of online nomograms for predicting nonsentinel lymph node status in sentinel lymph node-positive breast cancer. *Arch Surg* 2011; 146: 1035-40.

275) Van den Hoven I, Kuijt GP, Voogd AC, van Beck MWPM, Roumen RMH. Value of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram in clinical decision making for sentinel lymph node-positive breast cancer. *Br J Surg* 2010; 97:1653-58.

276) Liling Z, Liang J, Shunrong L, Kai C, Weijuan J, Quanyuan S, et al. Which nomogram is best for predicting non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137:783-795

277) Cotlar AM, Dubose JJ, Rose DM. History of surgery for breast cancer: radical to the sublime. *Curr Surg* 2003;60(3):329-337

278) 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. *Ann Surg* 1894;20(5):497-555.

279) Carlson RW, Anderson BO, Bensinger W, et al; National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines for breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2000;14(11A):33-49.

280) Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life: results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95(3):279-293.

281) Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, et al; National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(10):1060-1096.

282) Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(5):277-300.

283) Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. 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 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8(10):881-888.

284) Veronesi U, Viale G, Path F, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*. 2010;251:595-600.

285) Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Surgeon training, protocol compliance, and technical outcomes from breast cancer centinela lymph node randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(19):1356-1362.

286) Fougo JL, Afonso M, Senhoreaes Senra F, Dias T, Leal C, Araujo C, et al. Predictive factors for non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel node: should we consider sentinel node-related factors? *Clin Transl Oncol* 2009;11:165-71.

287) Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al; NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines Panel. Breast cancer clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(2):122-192.

288) Giuliano A, Hunt K, Ballman K, Beitsch P, Whitworth P, Blumencranz P, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastases. *JAMA* 2011;305:569-75.

289) Martínez MA, Sánchez A, Faulin FJ. Bioestadística amigable. 2ª Ed. España: Diaz de Santos; 2006.

290) Latosinsky S, Berrang TS, Cutter CS, George R, Olivotto I, Julian TB, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastases. *Can J Surg* 2012; 65: 66-9.

291) Galimberti V, Botteri E, Chifu C, Gentinline O, Luini A, Intra M, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2012 Feb; 131(3): 819-25

292) Langer I, Guller U, Viehl C, Moch H, Wigh E, Harder F, et al. Axillary lymph node dissection for sentinel lymph node micrometastases may be safely omitted in early stage breast cancer patients: long-term outcomes of a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3366-74.

293) Haid A, Knauer M, Koeberle T. Medium-term follow-up data after sentinel node biopsy alone for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:1180-5.

294) Fan Y, Tan Y, Wu C. The effect of sentinel node tumor burden on non-sentinel node status and recurrences rates in breast cancer. *Ann Sug Oncol* 2005; 12:705-11.

295) Chagpar A, Middleton L, Sahin A. Clinical outcome of patients with lymph node negative breast carcinoma who have sentinel lymph node micrometastases detected by immunohistochemistry. *Cancer* 2005; 103:1581-6.

296) Degnim A, Zakaria S, Boughey J, Sookhan N, Reynolds C, Donohue J, et al. Axillary recurrences in breast cancer patients with isolated tumor cells in the sentinel lymph node [AJCC No(i+)]. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2685-9.

297) Pernas S, Gil M, Benitez A, Bajen M, Climent F, Pla M, et al. Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastases of breast cancer: a prospective analysis of axillary or distant recurrence. *Ann Surg Oncol* 2010;17:772-7.

- 298) Yegiyants S, Romero L, Haigh P, DiFronzo A. Completion axillary lymph node dissection not required for regional control in patients with breast cancer who have micrometastases in a sentinel node. *Arch Surg* 2010;145:564-9.
- 299) Hwang R, Gonzalez A, Buchholz T. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer* 2007;110:723-30.
- 300) Chung MA, DiPetrillo T, Hernandez S, Masko G, Wazer D, Cady B. Treatment of the axilla by tangential breast radiotherapy in women with invasive breast cancer. *Am J Surg* 2002;184:401-2.
- 301) McCormick B, Botnick M, Hunt M, Petrek J. Are the axillary lymph node treated by standar tangent breast fields? *J Surg Oncol.* 2002;81:12-6.
- 302) Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Bogaerts J, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol* 2010 Jul;17(7):1854-61.
- 303) Lupe K, Truong PT, Alexander C, Speers C, Tyldesley S. Ten year locoregional recurrence risks in women with nodal micrometastatic breast cancer staged with axillary dissection. *Int J RadiatOncol Biol Phys.* 2011;81(5).
- 304) Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman I, Chapman JW, Chua B, Nabid A, et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:LBA1003.
- 305) Pritchard KI, Trudeau ME, Chapman JV, Hanna W, Kahn H, Murray CA, et al. Prognostic variables in node-negative breast cancer: an all subset analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12:63-6.
- 306) Piñero A, Algara M, Bernet L, Camps J, Moreno A, Urruticoechea A, et al. Encuesta nacional sobre la actitud ante el hallazgo de metástasis en el ganglio centinela por cáncer de mama en distintas unidades hospitalarias. *Rev Senol Patol Mamar* 2012;25(3):89-95
- 307) Reimer T, Hartmann S, Stachs A, Gerber B: Local treatment of the axilla in early breast cancer: Concepts from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-04 to the Planned Intergroup Sentinel Mamma Trial. *Breast Care* 2014; 9: 87-95.
- 308) Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Review Article Breast Care* 2015;10:124-130
- 309) Oncoguía de cáncer de mama de la comunidad valenciana. Plan oncológico de la cominunidad valenciana. Edit.Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat 2005. Pag 119.
- 310) Cody HS, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumbar M, Yeung H, et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001;8:13-9.
- 311) Acea B; Candia B; Sobrido M; et al. Biopsia del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. Estudio de evaluación técnica desde los criterios de la medicina basada en la evidencia. Asociación Española de Cirujanos. Sección de Patología Mamaria 2003. Pp 17-27.
- 312) Blanco Saiz I; Vidal-Sicart S. Ganglio Centinela en Cáncer de Mama. En: Guía Práctica de Patología Mamaria "Bruno Salvadori". Ed. I. Blanco, C. Moriyón, I. Peláez. Asturias 2009. Pp 135-150.

- 313) Lyew MA, Gamblin TC, Ayoub M. Systemic anaphylaxis associated with intramammary isosulfan blue injection used for sentinel node detection under general anesthesia. *Anesthesiology* 2000;93:1145-6.
- 314) Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG, McNeill F, Mansel RE; NEW START and ALMANAC study groups. Adverse reactions to patent blue V dye- The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 399-403.
- 315) Lucas N, Interne SB, Laine P, Nicolie B, Fondrinier E. Anaphylactic shock due to patent blue: four case report and review of literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010; 39: 116-20.
- 316) Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during centinela lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:393-8.
- 317) Kern KA. Sentinel Lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg* 1999;189:539-545.
- 318) Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Menjón-Beltrán S, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with operable breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012; 31(3):117-123
- 319) Creager AJ, Geisinger KR, Shiver SA, Perrier ND, ShenP, Shaw JA, et al. Intraoperative evaluation of centinela lymph nodes for metastatic breast carcinoma by imprint cytology. *Mod Pathol* 2002;15(11):1140-1147.
- 320) Kane JM 3rd, Edge SB, Winston JS, Watroba N, Hurd TC. Intraoperative pathologic evaluation of a breast cancer sentinel lymph node biopsy as a determinant for synchronous axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(4):361-367.
- 321) Salem AA, Douglas-Jones AG, Sweetland HM, Mansel RE. Intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes using touch imprint cytology and immunohistochemistry: I. Protocol of rapid immunostaining of touch imprints. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(1):25-28.
- 322) Munakata S, Aihara T, Morino H, Takatsuka Y. Application of immunofluorescence for intraoperative evaluation of centinela lymph nodes in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2003;98(8):1562-1568.
- 323) Langer I, Guller U, Berclaz G, Koechli OR, Moch H, Schaer G; et al. Swiss Multicenter Study Group Sentinel Lymph Node in Breast Cancer. Accuracy of frozen section of sentinel lymph nodes: a prospective analysis of 659 breast cancer patients of the Swiss multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113(1):129-136.
- 324) Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer: I. The value of histologic grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-410.
- 325) Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol LabMed* 2000;124:966-978.
- 326) Schnitt SJ, Guidi AJ. Anatomía patológica, marcadores y estadificación del cáncer de mama invasivo. En: Harris J, Lippman M.E., Morrow M y Osborne C.K., editores. *Enfermedades de la MAMA*. Marbán Libros, S.L. Madrid 2009. Pag 439.
- 327) Fisher B, Jeong J, Anderson S, Bryant J, Fisher E, Wolmark N. Twenty-five year followup of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy and total mastectomy followed by radiation. *N Engl J Med* 2002; 347:567-75.

- 328) Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118-45.
- 329) Birner P, Oberhuber G, Stani J, Reithofer C, Samonigg H, Hausmaninger H, et al. Evaluation of the United States Food and Drug Administration-approved scoring and test system of HER-2 protein expression in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7:1669-75.
- 330) Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK, et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue based methods. *JAMA* 2004; 291:1972-7.
- 331) Duffy MJ, Esteva FJ, Harbeck N, Hayes DF, Molina R. Marcadores tumorales en cáncer de mama. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013; 47 (4): 731-47
- 332) Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, Fondrinier E, Marchal F, et al. Comparison of models to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009 Jun 10; 27(17): 2800-2808.
- 333) Tanaka S, Sato N, Fujioka H, Takahashi Y, Kimura K, Iwamoto M. Validation of online calculators to predict the non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node-positive breast cancer patients. *Surg Today* 2013; 43: 163-70.
- 334) Coutant C, Rouzier R, Fondrinier E, Marchal F, Guillemain F, Seince N, et al. Validation of the Tenon breast cancer score for predicting non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastasis: a prospective multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2009, Volume 113(3): 537-543
- 335) Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression (Second Edition)*. Wiley Series in Probability and Statistics. New York, 2000.
- 336) Elkin EB, Hudis C, Begg CB, Schrag D. The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the US: 1975-1999. *Cancer* 2005;104(6):1149-1157.
- 337) Fenton JJ, Abraham L, Taplin SH, et al; Breast Cancer Surveillance Consortium. Effectiveness of computer-aided detection in community mammography practice. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(15):1152-1161.
- 338) Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233-1241.
- 339) Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Conservative treatment of early breast cancer: long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Ann Surg* 1990; 211(3):250-259.
- 340) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(1):10-29.
- 341) 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: 2553-9.
- 342) Classe JM, Baffert S, Sigal-Zafrani B, Fall M, Rousseau C, Alran S, Rouanet P, et al. Cost comparison of axillary sentinel lymph node detection and axillary lymphadenectomy in early breast cancer. A national study based on a prospective multi-institutional series of 985 patients on behalf of the Group of Surgeons from the French Unicancer Federation. *Annals of Oncology* 2012; 23: 1170-1177,

343) Janni W, Kühn T, Schwentner L, Kreienberg R, Fehm T, Wöckel A: Sentinel node biopsy and axillary dissection in breast cancer- the evidence and its limits. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(14): 244–9.

344) Querci Della Rovere G, Kissin M, Hassanally D and Banson JR. Recurrencia local tras tratamiento conservador de la mama. En Querci Della Rovere G, Warren R y Benson JR (eds) 2014. *Cáncer de mama*. 329-344.

345) Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M et al. Local recurrentes and distant metastases alter conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995;87: 19-27.

346) Deutsch M, Land S, Begovic M, Sharif S. The incidence of arm edema in women with breast cancer randomized on the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project study B-04 to radical mastectomy versus total mastectomy and radiotherapy versus total mastectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:1020–24.

347) Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with centinela lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007;25:3657–63.

348) DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S: Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Oncology* 2013; 14: 500–15.

349) Gainer SM, Hunt KK, Beitsch P, Caudle AS, Mittendorf EA, Lucci A. Changing behavior in clinical practice in response to the ACOSOG Z0011 trial: a survey of the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol* 2012;19(10):3152-3158.

350) Jagsi R, Chadha M, Moni J, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol* 2014;32:3600-6.

351) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2946-53.

352) Yi M, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Mittendorf EA, Kuerer HM, Hwang RF, et al. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: S343-51.

353) Takeda A, Shigematsu N, Ikeda T, Kawaguchi O, Kutsuki S, Ishibashi R, et al. Evaluation of novel modified tangential irradiation technique for breast cancer patients using dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Mar 15; 58(4):1280-8.

354) Schlembach PJ, Buchholz TA, Ross MI, Kirsner SM, Salas GJ, Strom EA, et al. Relationship of sentinel and axillary level I-II lymph nodes to tangential fields used in breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Nov 1;51(3):671-8.

355) Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981- 22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303-10.

356) Mahmoud O, Haffty BG. Regional nodal management in the light of the AMAROS trial. *Ann Transl Med* 2015;3(7):88

357) Engel J, Emeny RT, Hölzel D: Positive lymph nodes do not metastasize. *Cancer Metastasis Rev* 2012; 31: 235–46. 35.

- 358) Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al., MA20 study investigators. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:307-16.
- 359) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;17:368-73.
- 360) Cody HS 3rd. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 1999; 13: 25-34.
- 361) Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy and breast cancer. *Br J Surg.* 2002; 89: 21-34.
- 362) Fournier K, Schiller A, Perry RR, Laronga C. Micrometastases in the centinela lymph node of breast cancer does nor mandate completion axillary dissection. *Ann Surg* 2004; 239: 859-65.
- 363) Cady B. Case against axillary lymphadenectomy for most patients with infiltrating breast cancer. *J Surg Oncol* 1997; 66: 7-10.
- 364) Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline up date. *J Clin Oncol* 2014;32:1365-83.
- 365) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guidelines in oncology. version 1.2016.  
En [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
- 366) Albain KS, Paik S, van't Veer L. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. *Breast* 2009; 18( 3):141-145.
- 367) Kim C, Paik S. Gene-expression-based prognostic assays for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(6):340-347.
- 368) Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1677-1683.
- 369) Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al; Breast Cancer Intergroup of North America. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, estrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analisis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):55-65.
- 370) Guillén MP, Carrasco L, Aguayo JL, Carrillo A. Variables relacionadas con la diseminación metastásica axilar en el cáncer de mama con ganglio centinela positivo. Evaluación de modelos predictivos. *Rev Senol Patol Mamar* 2014; 27(3):105-113
- 371) Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; 241: 319-25.
- 372) Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, Cantor A, Berman C, Ku NN, et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axila. *Arch Surg* 2010; 136: 688-92.
- 373) Fleming FJ, Kavanagh D, Crotty TB, Quinn CM, McDermott EW, O'Higgings N, et al. Factors affecting metastases to non-sentinel lymph nodes in breast cancer. *J Clin Pathol* 2004; 57: 73-6.

- 374) Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Rouanet P, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement- Group des Chirugiens de la Federation des Centres de lute contre le cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1814-22.
- 375) Hofvind S, Lee CI, Elmore JG. Stage-specific breast cancer incidence rates among participants and non-participants of a population-based mammographic screening program. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 291-9.
- 376) Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380: 1778-86.
- 377) Zgajnar J, Hocevar M, Podkrajsek M, Hertl K, Frkovic-Grazio S, Vidmar G, et al. Patients with preoperatively ultrasonically uninvolved axillary lymph nodes: a distinct subgroup of early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97: 293-9.
- 378) Tvedskov TF. Staging of women with breast cancer after introduction of sentinel node guided axillary dissection. *Med J* 2012 Jul;59(7) B4475. Review.
- 379) Lindström LS, Karlsson E, Wilkinson ID, Bergh J. Discordance in Hormone Receptor and HER2 Status in Breast Cancer during Tumor Progression. *Cancer Res* 70 (24 suppl), Abstract nr S3-5. 15-12-2010. Ref Type: Abstract
- 380) Falck AK, Ferno M, Bendahl PO, Ryden L. Does analysis of biomarkers in tumor cells in lymph node metastases give additional prognostic information in primary breast cancer? *World J Surg* 2010 Jul;34(7):1434-41.
- 381) Van den Eynden GG, Van de Vijver I, Van Laere SJ, Trinh XB, Colpaert CG, van de Vijver DP, et al. Comparison of molecular determinants of angiogenesis and lymphangiogenesis in lymph node metastases and in primary tumours of patients with breast cancer. *J Pathol* 2007 Sep;213(1):56-64.
- 382) Strien L, Leidenius M, von Skowronski SK, Heikkilä P. Concordance between HER-2 and steroid hormone receptor expression between primary breast cancer, sentinel node metastases, and isolated tumor cells. *Pathol Res Pract* 2010 Apr 15; 206(4):253-8.
- 383) Blichert-Toft M. Axillary surgery in breast cancer management-background, incidence and extent of nodal spread, extent of surgery and accurate axillary staging, surgical procedures. *Acta Oncol* 2000;39(3):269-75.
- 384) Carvalho MJ, Dias MF, Silva TS, Custodio S, de Oliveira CF. Breast cancer patients with micrometastases in sentinel lymph nodes: differences considering additional metastatic lymph nodes. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30(6):631-4.
- 385) Vidal-Sicart S, Vilalta A y Alonso M.I. Ganglio centinela en melanoma y cáncer de mama. Consideraciones actuales. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015; 34(1):30-44
- 386) Ahmed M, Douek M. What is the future of axillary surgery for breast cancer? *Ecancermedicalscience.* 2013;7:319.
- 387) Joseph KA, El-Tamer M, Komenaka I, Troxel A, Ditkoff BA, Schanabel F, et al. Predictors of nonsentinel node metastases in patients with breast cancer after sentinel node metastases. *Arch Surg* 2004; 139: 648-51.
- 388) Boler DE, Uras C, Ince U, Cabioglu N. Factors predicting the non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases. *The Breast* 2012; 21: 518-23.

- 389) Wada N, Imoto S, Yamauchi C, Hasebe T, Ochiai A. Predictors of tumor involvement in remaining axillary lymph nodes of breast cancer patients with positive sentinel lymph node. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 29-33.
- 390) Rivers AK, Griffith KA, Hunt KK, Degnim AC, Sabel MS, Diehl KM. Clinicopathologic features associated with having four or more metastatic axillary nodes in breast cancer patients with a positive lymph node. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 36-44.
- 391) Coombs NJ, Boyages J. Multifocal and multicentric breast cancer: Does each focus matter?. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7497-502.
- 392) Meretoja TJ, Strien L, Heikkilä PS, Leidenius MH. A simple nomogram to evaluate the risk of nonsentinel node metastases in breast cancer patients with minimal sentinel node involvement. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 567-76.
- 393) Meretoja TJ, Leidenius MH, Heikkilä PS, Boross G, Sejben I, Regitnig P, et al. International multicenter tool to predict the risk of nonsentinel node metastases in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1888-96.
- 394) Den Bakker MA, van Weezenberg A, de Kanter AY, Beverdam FH, Pritchard C, van der Kwast TH, et al. Non-sentinel lymph node involvement in patients with breast cancer and sentinel node micrometastasis; too early to abandon axillary clearance. *J Clin Pathol* 2002; 55: 932-5.
- 395) Ozmen V, Karanlik H, Cabioglu N, Igci A, Kecer M, Asoglu O, et al. Factors predicting the sentinel and non-sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 95: 1-6.
- 396) Rutledge H, Davis J, Chiu R, Cibull M, Brill Y, McGrath P, et al. Sentinel node micrometastases in breast carcinoma may not be an indication for complete axillary dissection. *Mod Pathol.* 2005; 18: 762-8.
- 397) Koninki K, Tanner M, Auvinen A, Isola J. HER-2 positive breast cancer: decreasing proportion but stable incidence in Finnish population from 1982 to 2005. *Breast Cancer Res* 2009;11(3):R37.
- 398) Carcoforo P, Maestroni U, Querzoli P, Lanzara S, Maravegias K, Feggi L, et al. Primary breast cancer features can predict additional lymph node involvement in patients with sentinel node micrometastases. *World J Surg* 2006 Sep;30(9):1653-7.
- 399) Parra R, Peer P, Ernt P, Bosscha K. Meta-analysis of predictive factors for non sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:290-9.
- 400) Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE.* 2011;6 (6):e21030.
- 401) Kim S, Sohn J, Koo J, Park S, Park H, Park B. Molecular subtypes and tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Oncology* 2010;79:324-30.
- 402) Hawkins RA, Tesdale AL, Prescott RJ, Forster T, McIntyre MA, Baker P, et al. Outcome after extended follow-up in a prospective study of operable breast cancer: key factors and prognostic index. *Br J Cancer* 2002; 87: 8-14.
- 403) Reyat F, Belichard C, Rouzier R, de Gournay E, Senechal C, et al. Non-Sentinel Lymph Node Metastasis Prediction in Breast Cancer with Metastatic Sentinel Lymph Node:

Impact of Molecular Subtypes Classification. PLoS ONE 2012; 7(10): e47390.

404) Meattini I, Saleva C, Bertocci S, Francolini G, Zei G, De Luca Cardillo C, et al. Predictive factors for additional non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with one positive sentinel node. *Tumori* 2015 Jan-Feb;101(1):78-83.

405) Van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OE, Oldenburg HS, Rutgers EJ, Kroon BB: Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 2006 Aug 1;107(3):467-71.

406) Postacı H, Zengel B, Yararbaş Ú, Uslu A, Eliyatkin N, Akpınar G, Fevzi Cengiz F, Raika Durusoy R. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Predictors of Axillary and Non-Sentinel Lymph Node Involvement *Balkan Med J* 2013;30:415-21.

407) Pepels MJ, Vestjens JH, de BM, Smidt M, van Diest PJ, Borm GF, et al. Safety of avoiding routine use of axillary dissection in early stage breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2011 Jan;125(2):301-13.

408) Rayhanabad J, Yegiyants S, Putschakayala K, Haigh P, Romero L, Difronzo A. Axillary recurrence is low in patients with breast cancer who do not undergo completion axillary lymph node dissection for micrometastases in sentinel lymph nodes. *Am Surg* 2010; 76: 1088-91.

409) Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Under use of axillary dissection for the management of sentinel node micrometastases in breast cancer. *Arch Surg* 2010 Feb;145(2):161-6.

410) Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011 Feb 3;364(5):412-21.

411) Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, Moral A, Ballester B, Vidal S. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol.* 2013 Jan;20(1):120-7.

412) Cox CE, Kiluk JV, Riker AI, Cox JM, Allred N, Ramos DC, et al. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg* 2008 Feb;206(2):261-8.

413) Tjan-Heijnen VC, Pepels MJ, de BM, Borm GF, van Dijck JA, van Deurzen CH, et al. Impact of omisión of completion axillary lymph node dissection (cALND) or axillary radiotherapy (ax RT) in breast cancer patients with micrometastases (pN1mi) or isolated tumor cells (pNo[i+]) in the sentinel lymph node (SN): Results from the MIRROR study. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr CRA506) . 2010.

414) Carlo J, Grant M, Knox S. Survival analysis following centinela lymph node biopsy: a validation trial demonstrating its accuracy in staging early breast cancer. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2005;18:103-7.

415) Piñero A; Ruiz JA; Zaragoza C, Polo L,4 and Sola J: Isolated tumour cells and micrometastases in intraductal breast cancer: a simple mechanical question in some cases. *British Journal of Cancer* 2013; 108, 1919-1920

416) Noguchi S, Aihara T, Nakamori S, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, et al. The detection of breast carcinoma micrometastases in axillary lymph nodes by means of reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer* 1994; 74: 1595-600.

417) Degnim AC, Griffith KA, Sabel MS, Hayes DF, Cimmino VM, Diehl KM, et al.

Clinicopathologic features of metastases in nonsentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. *Cancer* 2003; 98: 2307-15.

418) Gur AS, Unal B, Ozbek U, Ozmen V, Aydogan F, Gokgoz S, et al. Validation of breast cancer nomograms for predicting non-sentinel lymph node metastases after a positive sentinel lymph node biopsy in a multi-center study. *EJSO* 2010; 36: 30-5.

419) Lambert LA, Ayers GD, Hwang RF, et al. Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:310-320.

420) Perhavec A, Perme MP, Hocevar M, Besic N, Zgajnar J. Ljubljana nomograms for predicting the likelihood of non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 119: 357-66.

421) Piñero A, Canteras M, Moreno A, Vicente F, Giménez J, Tocino A, et al. Multicenter validation of two nomograms to predict non-sentinel node involvement in breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2013; 15:117-123

422) Berrang TS, Lesperance M, Truong PT, Walter C, Hayashi AH, Olivotto IA. Which prediction models best identify additional axillary disease after a positive centinela node biopsy for breast cancer?. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133:695-702.

423) Zhu L, Jin L, Li S, Chen K, Jia W, Shan Q, et al. Which nomogram is best for predicting non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:783-95

424) Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 2005;190:543-550.

425) Dauphine CE, Haukoos JS, Vargas MP, Isaac NM, Khalkhali I, Vargas HI. Evaluation of 3 scoring systems predicting non sentinel node metastasis in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1014-1019.

426) Cserni G. Comparison of different validation studies on the use of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram predicting nonsentinel node involvement in sentinel node-positive breast cancer patients. *Am J Surg* 2007; 194:699-700

427) Cyr A, Gillanders WE, Aft RL, Eberteijn TJ, Gao F, Margenthaler JA. Micrometastatic disease and isolated tumor cells as a predictor for additional breast cancer axillary metastatic burden. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(suppl 3):303-311.

428) Van de la Parra RFD, Peer PGM, Ernst MF, Bosscha K. Meta-analysis of predictive factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:290-299

429) Mittendorf E, Hunt KK, Boughey JC et al. Incorporation of centinela lymph node metastasis size into a nomogram predicting nonsentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Ann Surg* 2012; 255:109-115

430) Sasada T1, Kataoka T, Shigematsu H, Masumoto N, Kadoya T, Okada M, Ohdan H. Three models for predicting the risk of non-sentinel lymph node metastasis in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer* 2014 Sep;21(5):571-5.

431) Orsoni M, Clerc J, Golfier F, Cortet M, Raudrant D, Krauth JS. Axillary lymph node dissection in the case of sentinel lymph node micrometastatic invasion: evaluation of three predictive models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158: 334-7.

432) Alkhatib W, Connor C, Fang F. Solitary positive centinela lymph node accompanied by negative sentinel lymph node(s) is predictive of a negative completion axillary lymph node dissection. *Am J Surg* 2007;194:856-858; discussion858- 859.

433) Montero A, Algara M. Manejo de la axila en el cáncer de mama: menos es más, más es menos o todo lo contrario. *Rev Senol Patol Mamar* 2016; 29(1):1-3

434) Gentilini O, Botteri E, Dadda P, Sangalli C, Boccardo C, Peradze N, Ghisini R, Galimberti V, Veronesi P, Luini A, Cassano E, Viale G, Veronesi U. Physical function of the upper limb after breast cancer surgery. Results from the SOUND (Sentinel node vs. Observation after axillary Ultra-souND).







**ANEXO**



1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

GENERALITAT VALENCIANA  
CONSELLERIA DE SANITAT  
HOSPITAL "VEGA BAJA" DE ORIHUELA

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
Art. 10 se la Ley General de Sanidad (25-4-1986)

D/Dña.....  
Mayor de edad, con DNI:..... Vecino /a de.....  
Calle..... n°..... Teléfono.....  
historia clínica n°.....

**MANIFIESTO:**

Que he sido informado/a por el Dr./a.....  
En fecha.....(y que me ha sido entregada copia de la información) sobre la naturaleza y propósitos de la técnica de detección del ganglio centinela, procedimientos, beneficios, riesgos y alternativas, habiendo tenido ocasión de aclarar las dudas que me han surgido.

**CONSENTO:**

A los facultativos del Servicio de Cirugía General, a que me practiquen el procedimiento referido (descrito a continuación) y las pruebas complementarias necesarias. Soy conocedor/a de que en caso de urgencia o por causas imprevistas podrán realizarse las actuaciones médicas necesarias para mantenerme con vida o evitarme daño.

Sé que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.

Por incapacidad o renuncia a la toma de decisión:  
Nombre de la persona que autoriza (tutor legal o familiar).....  
.....  
D.N.I..... En calidad de.....

Firma en:..... a..... de..... de.....

Firma paciente o persona autorizada:

Firma facultativo:

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**Art. 10 se la Ley General de Sanidad (25-4-1986)**

D/Dña.....  
Mayor de edad, con DNI:..... Vecino /a de.....  
Calle..... n°..... Teléfono.....  
historia clínica n°.....

**MANIFIESTO:**

Que he sido informado/a por el Dr./a.....  
En fecha.....(y que me ha sido entregada copia de la información) sobre la naturaleza y propósitos de la técnica de detección del ganglio centinela, procedimientos, beneficios, riesgos y alternativas, habiendo tenido ocasión de aclarar las dudas que me han surgido.

**CONSENTO:**

A los facultativos del Servicio de Cirugía General, a que me practiquen el procedimiento referido (descrito a continuación) y las pruebas complementarias necesarias. Soy conocedor/a de que en caso de urgencia o por causas imprevistas podrán realizarse las actuaciones médicas necesarias para mantenerme con vida o evitarme daño.

Sé que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.

Por incapacidad o renuncia a la toma de decisión:  
Nombre de la persona que autoriza (tutor legal o familiar).....  
.....  
D.N.I..... En calidad de.....

Firmo en:.....  
..... a..... de..... de.....

Firma paciente o persona autorizada:

Firma facultativo:

2. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES.

	Test chi-cuadrado (*t-test)	p-valor	RL simple			RL múltiple			
			OR	95%		p-valor	OR	95%	
				Linf	Lsup			Linf	Lsup
X1	Edad	0.317							
	<45		0.400	0.115	1.394				
	[45, 65]		0.540	0.197	1.478				
	>65								
X2	Tumor palpable	0.331	1.719	0.572	5.167				
X3	Localización del tumor	0.996							
	CIE		2.000	0.125	31.975				
	CII		0.000	0.000	.				
	CSE		2.429	0.250	23.570				
	CSI								
	LICE		2.000	0.164	24.328				
	LICI		0.000	0.000	.				
	LICIF		6.000	0.354	101.568				
	LICS		1.333	0.104	17.098				
	RETROAREOLAR		2.286	0.185	28.186				
X4	Nº de ganglios identificados	0.126	0.525	0.229	1.205				
X5	Nº de ganglios localizados	0.262	0.538	0.180	1.607				
X6	Tamaño del tumor en cm recodificada	0.142							
	<1								
	(1, 2]		0.918	0.270	3.119				
	(2, 3]		0.933	0.239	3.638				
	>3		3.600	0.829	15.628				
X6rec	Tamaño del tumor en cm recodificada	0.015							
	<=3								
	>3		3.840	1.238	11.908				
X7	Grado histológico	0.639							
	1								
	2		0.800	0.241	2.651				
	3		0.581	0.170	1.985				
X7rec	Grado histológico recodificado	0.382	0.686	0.294	1.600				
	1-2								
	3								

X8	Clínica	0.795	1.116	0.488	2.553				
	Clínica								
	UPCM+radiología								
X9	Anatomía	0.990							
	DUCTAL INFILTRANTE		0.819	0.183	3.667				
	DUCTO-LOBULILLAR		0.833	0.051	13.633				
	INTRADUCTAL		0.000	0.000	.				
	LOBULILLAR								
	otro		1.667	0.074	37.728				
X10	Técnica de intervención	0.008	3.096	1.324	7.242	0.009	3.856	1.406	10.574
	TUMORECTOMIA Y DISECCION A								
	M.R.M								
X11	Afectación capsular	0.002	5.101	1.693	15.371	0.052	3.837	0.989	14.887
	No afectación								
	Rotura capsular								
X12	Receptores estrogénicos	0.331	1.719	0.572	5.167				
	positivo								
	negativo								
X13	Receptores progesterona	0.914	0.955	0.410	2.221				
	positivo								
	negativo								
X14	HER2	0.514	1.452	0.471	4.477				
	positivo								
	negativo								
X15	IMC	0.141	1.930	0.799	4.660				
	≤ 30								
	> 30								
X16	Multifocalidad	0.118	2.097	0.821	5.356				
X17	Afectación linfoproliferativa	0.030	2.714	1.085	6.792	0.114	2.552	0.798	8.162
X18	Tipo de metástasis	0.000	1.773	1.459	2.155				
	Micrometastasis								
	Macrometastasis								
X19	Nº de ganglios con Macrometastasis	0.007							
	0								
	1		677456991.348						
	2		969284618.391						
	>2		8077371819.923						
X20	Número de ganglios centinela negativos	0.012				0.077			
	0		12.308	1.544	98.084		9.971	1.148	86.602
	1		3.200	0.299	34.241		4.574	0.389	53.732
	≥ 2								

## 3. BIBLIOGRAFÍA PUBLICADA SOBRE EL TEMA

LETTER TO THE EDITOR

BJC

British Journal of Cancer (2013) 108, 1919–1920 | doi: 10.1038/bjc.2013.133

## Isolated tumour cells and micrometastases in intraductal breast cancer: a simple mechanical question in some cases

A Piñero-Madrona<sup>\*1</sup>, J A Ruiz- Maciá<sup>2</sup>, C Zaragoza-Zaragoza<sup>3</sup>, L Polo-García<sup>4</sup> and J Sola-Pérez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of General Surgery, 'Virgen de la Arrixaca' University Hospital, 30120 Murcia, Spain; <sup>2</sup>Department of Pathology, Hospital de la Vega Baja, 03314 Orihuela, Spain; <sup>3</sup>Department of General Surgery, Hospital de la Vega Baja, 03314 Orihuela, Spain and <sup>4</sup>Department of Pathology 'Virgen de la Arrixaca' University Hospital, 30120 Murcia, Spain

Sir,

A recent work remarks the influence of molecular lymph node assay to diagnose micrometastases in the sentinel node of intraductal carcinoma of the breast (Osako *et al*, 2012). In fact, the detection of small epithelial cell aggregates became much more frequent as the sentinel lymph node biopsy replaced complete axillary dissection as a method of staging breast cancer patients. The implementation of much more sensitive and specific techniques into the clinical analysis of the sentinel node, such as techniques based on molecular biology, has increased the detection of minimum tumour loads. The OSNA technique (one step-nucleic acid-amplification) detects cytokine 19 mRNA expression after processing the node, and therefore, identifies the presence of cells from the breast tumour whenever this protein is expressed by the tumour. This method is so sensitive that it permits the detection of isolated tumour cells, and, consequently, its clinical use has led to an increase in the diagnosis of micrometastasis and submicrometastasis.

At the same time, in the diagnosis of primary breast lesions, both the development of early detection programmes and technological advances in diagnostic image tests, especially mammography, have led to the diagnosis of carcinomas at increasingly earlier stages, thus reducing the probability of dissemination from the primary tumour. Definitive preoperative diagnosis is fundamentally based on the biopsy of the lesion by taking a sample using a core needle biopsy device. The use of this device makes it possible to obtain a sample for both the histological and cytological diagnosis, as well as permitting the use of immunohistochemical analysis which is currently essential for planning the management of these tumours. By using a core needle biopsy, a diagnosis can be obtained, but a drawback is that we cannot know if this is representative of the whole of the tumour, as it only provides a sample. Therefore, it is usually repeated in different areas of the lesion.

Related to the sentinel node biopsy, the classical concept of intraductal carcinoma contrasts with the following two findings: (a) ~9% of the cases of all published series involve infiltrated lymph nodes when sentinel node analysis is used as the staging method (Smith, 2010); and (b) in 1–2% of the cases the patient presents with specific mortality related to breast cancer in the follow-up period in spite of appropriate treatment (Ernster *et al*, 2000).

The most common explanation to this is that the pathologist's analysis was not thorough enough to detect the microinfiltration foci responsible for these events (Intra *et al*, 2008), although some other reasons have been suggested for the appearance of these cells in the sentinel node (Banys *et al*, 2012). For invasive breast cancer, some authors group these phenomena as benign mechanical transport, and two main modes have been proposed: surgery-induced tumour cell displacement (Osako *et al*, 2012) and breast massage used to facilitate the intraoperative localisation of sentinel nodes (Diaz *et al*, 2005).

After reviewing the cases of intraductal carcinoma of the breast that had sentinel node biopsies with OSNA technique in our centres, we have found seven cases of node infiltration in which intraductal carcinoma was diagnosed after an exhaustive search involving the removal of the surgical piece without finding microinfiltration foci, and having ruled out any other breast focus of the carcinoma. The general characteristics of these cases are shown in Table 1, and two interesting facts should be highlighted: first, all of them presented with more than four biopsies, in other words at least four cylinders had been extracted in many other punctures of the lesion, and in one case in which a preoperative diagnosis was established by using fine needle aspiration, many passes were carried out until more than five extensions were obtained for cytological analysis; and second, a low tumour load was diagnosed, in which the number of copies of CK19 mRNA found was no greater than 1200, that is to say, they were cases of

\*Correspondence: Dr A Piñero-Madrona; E-mail: antonio.pinero@carm.es

Published online 28 March 2013

© 2013 Cancer Research UK. All rights reserved 0007–0920/13

www.bjcancer.com | DOI:10.1038/bjc.2013.133

1919

Table 1. General characteristics of intraductal carcinoma, preoperative biopsy and tumour load found in the sentinel node

Age (years)	Lesion size (mm)	Grade	Necrosis	Diagnostic method	No. of biopsies/punctures	No. of copies of OSNA
59	10	High	Yes	CNB	6	1200
67	15	Intermediate	Yes	CNB	4	1100
51	26	High	Yes	FNA	5	<250
66	15	High	Yes	CNB	5	800
42	30	Intermediate	No	CNB	5	360
40	35	High	Yes	CNB	8	360
49	30	Intermediate	No	CNB	4	360

Abbreviations: CNB = core needle biopsy; FNA = fine needle aspiration; OSNA = one step-nucleic acid-amplification.

micrometastasis (three cases with <400 copies) and submicrometastasis or isolated tumour cells (one case). These findings support the proposed mechanical theory related to the preoperative core needle biopsy: its performance can lead to the destructuring of the area, the seeding of cells in the trajectory of the needle and even the translocation of these to the lymphovascular area (Bilows, 2010).

According to the findings of other authors, we would like to emphasise that care should be taken because this mechanism could account for the presence of tumour cells in the sentinel node of truly intraductal lesions, above all in those people in whom a significant number of preoperative needle passes have been carried out, and the biological significance of these cells should be equivalent to that of a negative sentinel node.

## REFERENCES

- Banys M, Gruber I, Krawczyk N, Becker S, Kurth R, Wallwiener D, Jakubowska J, Hoffman J, Rothmund R, Staebler A, Fehm T (2012) Hematogenous and lymphatic tumour cell dissemination may be detected in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* **131**: 801–808.
- Bilows M (2010) Breast core needle biopsy: issues and controversies. *Mod Pathol* **23**: S36–S45.
- Diaz NM, Vrcel V, Centeno BA, Muro-Cacho C (2005) Modes of benign mechanical transport of breast epithelial cells to axillary lymph nodes. *Adv Anat Pathol* **12**: 7–9.
- Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie H, Ballard-Barbash R (2000) Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med* **160**: 953–958.
- Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, Viale G, Veronesi U (2008) Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European Institute of Oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg* **247**: 315–319.
- Osako T, Iwase T, Kimura K, Masumura K, Horii R, Akiyama F (2012) Incidence and possible pathogenesis of sentinel node micrometastases in ductal carcinoma in situ of the breast detected using molecular whole lymph node assay. *Br J Cancer* **106**: 1675–1681.
- Smith BL (2010) Clinical applications of breast pathology: management of in situ breast carcinomas and sentinel node biopsy issues. *Mod Pathol* **23**: S33–S35.





UNIVERSITAS  
Miguel  
Hernández

 **UNIVERSITAS**  
Miguel  
Hernández