

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ DE HENARES
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y
SOCIALES



TESIS DOCTORAL

BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN
EL CÁNCER DE MAMA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Aldina Couso González

Directores:

Álvaro Zapico Goñi
Fuencisla Arnanz Velasco

Madrid, 2014

AGRADECIMIENTOS

- A mis padres, Carlos y Mari, por todo su amor incondicional, por los valores y educación que me han dado, y por su entrega absoluta a la familia en todo momento.
- A mi hija Paula, por su ternura y dulzura, por despertarme la sonrisa cada día, y por todo el tiempo que no he pasado con ella al escribir esta tesis.
- A mi marido Felipe, por su paciencia, ayuda y comprensión, indispensables para poder haber escrito este trabajo. Gracias por tu ayuda y por todo el tiempo que me has dado.
- Al Dr. Álvaro Zapico Goñi, director de esta tesis, mi jefe, mi amigo, y la persona responsable de mi trayectoria profesional. Su interés, ayuda y motivación son la causa de que esta tesis esté escrita. Gracias por la formación que me has dado, y por preocuparte siempre por mí.
- A la Dra. Fuencisla Arnanz Velasco, directora de esta tesis, por su gran ayuda, sus consejos, por darme ánimo en los momentos difíciles, por su preocupación por mí y por el proyecto, y por mostrar un enorme entusiasmo desde el primer momento.
- Al Dr. Pedro Fuentes Castro, por ser mi tutor, mi primer compañero de faena, por sus cuidados, por enseñarme tantas y tantas cosas, y sobre todo, por enseñarme a no perder nunca la ilusión por esta profesión.
- Al Dr. Ignacio Arribas por su infinita paciencia, por esas horas y horas de dura estadística, por su perfeccionismo, pues sin su ayuda, no habría sido posible.
- A la Dra. Marta Ontañón Nasarre, por su amistad, por su ayuda, sus consejos, e interés por este trabajo.
- A mi amiga y compañera Sara Huerta, por su alegría, cariño y ánimo incansable para levantarme en mis ratos difíciles.
- A mi amigo Goyo, por sus consejos y ayuda que tanto me han servido a la hora de escribir este trabajo.
- A mi hermano Sergio y a mi cuñada Lorena, por darme siempre tanto cariño y unos sobrinos maravillosos.

ÍNDICE

ÍNDICE

Índice de abreviaturas	1
1. SUMARIO	6
2. INTRODUCCIÓN	15
2.1 <i>Epidemiología</i>	16
2.2 <i>Factores de riesgo</i>	16
2.2.1 Sexo y factores hormonales	17
2.2.2 Factores demográficos (la edad)	17
2.2.3 Factores ambientales y dietéticos	17
2.2.4 Historia familiar	18
2.2.5 Alteraciones genéticas	18
2.2.5.1 BRCA1	18
2.2.5.2 BRCA 2	19
2.2.5.3 OTROS	20
2.2.6 Antecedentes personales de lesiones mamarias	21
2.2.6.1 Lesiones premalignas	21
2.2.6.2 Carcinoma in situ	22
2.3 <i>Prevención</i>	23
2.3.1 Prevención primaria	23
2.3.2 Prevención secundaria	24
2.3.3 Prevención terciaria	24
2.4 <i>Clasificación histológica de los tumores de mama (OMS 1981) (17, 28)</i>	25
2.4.1 Tumores epiteliales malignos	26
2.4.1.1 No invasores o in situ	26
2.4.1.2 Carcinomas invasores	28
2.4.2 Otros tumores	34
2.5 <i>Clínica</i>	35
2.6 <i>Diagnóstico</i>	35
2.6.1 Técnicas de diagnóstico por imagen	36
2.6.1.1 Mamografía	36
2.6.1.2 Ecografía	38
2.6.1.3 Resonancia magnética (RM)	38
2.6.2 Punción aspiración aguja fina (PAAF)	38
2.6.3 Biopsia con aguja gruesa (BAG)	39
2.6.4 Biopsia con arpón metálico	39
2.7 <i>Estadificación. Sistema TNM (53)</i>	40
2.7.1 Clasificación clínica TNM (53)	40
2.7.2 Clasificación anatomopatológica pTNM	42
2.7.3 Agrupación por estadios (tabla 3)	44
2.8 <i>Factores pronósticos y predictivos</i>	45
2.8.1 Estado de los ganglios axilares	45
2.8.2 Tamaño tumoral	46
2.8.3 Grado tumoral	47

2.8.4 Índice pronóstico de Nottingham (NPI)	48
2.8.5 Invasión linfática y vascular	48
2.8.6 Receptores hormonales	49
2.8.7 Oncogén c-erb-b2 (HER2/neu)	50
2.8.8 Edad	50
2.8.9 Ki-67 (MIB-1)	51
2.8.10 Análisis del contenido de DNA y de la fracción celular en fase S	51
2.8.11 p53	52
2.8.12 Catepsina-D	52
2.8.13 Bcl-2	52
2.8.14 Factor de crecimiento epidérmico	53
2.9 Tratamiento	53
2.9.1 Cirugía	53
2.9.1.1 Mastectomía radical (Halsted) o ampliada	54
2.9.1.2 Mastectomía radical modificada	54
2.9.1.3 Mastectomía simple o total	54
2.9.1.4 Cirugía conservadora	55
2.9.2 Tratamiento sistémico	56
2.9.2.2 Quimioterapia neoadyuvante	61
2.9.2.3 Hormonoterapia	64
2.9.2.3.1 Tipos de tratamiento hormonal	64
2.9.4.2 Indicaciones	67
2.9.3 Radioterapia	68
2.10 Seguimiento	68
2.11 Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)	69
2.11.1 Introducción	69
2.11.2 Concepto de GC	70
2.11.3 Evolución histórica	70
2.11.3 Técnica para la búsqueda del GC	72
2.11.3.1 Técnicas con colorantes	72
2.11.3.2 Técnica con isótopos. Radiofármacos	74
2.11.3.3 Sonda portátil detectora de radiaciones gamma	77
2.11.3.4 Dosimetría	78
2.11.3.5 Linfogammagrafía prequirúrgica	79
2.11.3.5.1 Imágenes	80
2.11.3.6 Técnica	80
2.11.3.7 Análisis anatomopatológico del GC	81
2.11.3.8 Indicaciones del GC:	84
2.11.3.11 Validación de la técnica	87
2.11.3.12 Estudio previo a la realización de la BSGC	88
2.11.3.13 ¿Cuántos ganglios centinelas deben extirparse?	88
2.11.3.14 Conducta a seguir ante GC positivo	88
2.11.3.15 Papel de la cadena mamaria interna en el GC	95
2.11.3.16 Ganglios intramamarios en el GC	99
2.11.3.17 PET en el GC	99
2.11.3.18 Recidivas axilares en la BSGC	100
2.11.3.19 BSGC en pacientes con recidiva local	101
2.11.3.20 Neoadyuvancia y BSGC	102

3. OBJETIVOS	108
3.1 <i>Hipótesis de trabajo</i>	108
3.2 <i>Objetivos</i>	109
4. MATERIALES Y MÉTODOS	112
4.2 <i>Técnica diagnóstica</i>	113
4.2.1 <i>Ganglio centinela</i>	113
4.2.2 <i>Técnica con colorante</i>	116
4.3 <i>Técnica quirúrgica de la LA</i>	117
4.4 <i>Método de estudio histopatológico del GC</i>	118
4.5 <i>Método estadístico</i>	118
5. RESULTADOS	122
5.1 <i>Variables epidemiológicas</i>	122
5.2 <i>Variables clínicas y diagnósticas</i>	123
5.2.1 <i>Localización del tumor</i>	123
5.2.2 <i>Motivo de consulta</i>	123
5.2.3 <i>Hallazgo radiológico</i>	124
5.2.4 <i>Método diagnóstico</i>	124
5.2.5 <i>Estadio prequirúrgico</i>	125
5.2.6 <i>Multifocalidad / multicentricidad/bilateralidad</i>	126
5.3 <i>Variables histológicas e inmunohistoquímicas del tumor</i>	127
5.3.2 <i>Tamaño tumoral</i>	127
5.3.3 <i>Estadificación pTN</i>	127
5.3.4 <i>Grado histológico</i>	128
5.3.5 <i>Receptores hormonales</i>	129
5.3.6 <i>Her2-neu</i>	130
5.3.7 <i>Ki-67</i>	130
5.3.8 <i>Infiltración linfovascular peritumoral</i>	130
5.4 <i>Variables quirúrgicas y técnicas</i>	131
5.4.1 <i>Tratamiento quirúrgico sobre la mama</i>	131
5.4.2 <i>Inyección del radiotrazador</i>	131
5.4.3 <i>Mapa linfogammagráfico</i>	132
5.4.4 <i>Número de ganglios centinelas detectados por medicina nuclear</i>	132
5.4.5 <i>Número de ganglios centinelas identificados en quirófano</i>	132
5.4.6 <i>Resultado anatomopatológico intraoperatorio del ganglio centinela</i>	133
5.4.7 <i>Resultado anatomopatológico diferido del ganglio centinela</i>	134
5.4.8 <i>Linfadenectomías axilares realizadas</i>	134
5.4.9 <i>Afectación de los GNC</i>	135
5.4.10 <i>Técnica combinada</i>	135
5.4.11 <i>Periodo de validación</i>	135
5.5 <i>Resultados globales de la técnica</i>	135
5.5.1 <i>Estudio anatomopatológico</i>	135
5.6 <i>Papel de la ecografía axilar en pacientes con GC positivo</i>	137

<i>5.7 Variables terapéuticas</i>	137
5.7.1 Radioterapia	137
5.7.2 Quimioterapia	138
5.7.3 Hormonoterapia	138
5.7.4 Quimioterapia neoadyuvante	139
5.7.5 Trastuzumab	140
<i>5.8 Seguimiento</i>	140
5.8.1 Tiempo de seguimiento	140
5.8.2 Recidivas	141
5.8.3 Metástasis	141
<i>5.9 Análisis de la estancia hospitalaria</i>	142
<i>5.10 Análisis de los factores que influyen en la afectación metastásica del GC</i>	143
5.10.1 Análisis univariante	143
5.10.1.1 Edad	144
5.10.1.2 Estado menopáusico	144
5.10.1.3 Grado de diferenciación	145
5.10.1.4 Subtipo molecular	145
5.10.1.5 IVL	146
5.10.1.6 Tipo histológico	147
5.10.1.7 Tamaño tumoral	147
5.10.1.8 Multifocalidad	147
5.10.1.9 Multicentricidad	148
5.10.1.10 Expresión Ki-67	148
5.10.2 Análisis multivariante	149
<i>5.11 Análisis de los factores que influyen en la afectación metastásica de los GNC</i>	151
5.11.1 Análisis univariante	151
5.11.1.1 Grado de diferenciación	152
5.11.1.2 Subtipo molecular	153
5.11.1.3 IVL	154
5.11.1.4 Estado menopáusico	155
5.11.1.5 Afectación metastásica del GC	155
5.11.1.6 Rotura capsular	156
5.11.1.7 Tamaño tumoral	157
5.11.1.8 Multifocalidad	158
5.11.1.9 Multicentricidad	158
5.11.1.10 Expresión Ki-67	159
5.11.2 Análisis multivariante	159
5.11.3 Análisis del grupo de pacientes con GC positivo para macrometástasis	162
6. DISCUSIÓN	164
6.1 Grupo de estudio	165
6.2 Valoración de la técnica isotópica	171
6.3 BSGC y CMI	176
6.4 Estudio histológico del GC	180
6.5 GC como único positivo	182
6.6 Papel de la ecografía axilar	183
6.7 BSGC y neoadyuvancia	184
6.8 Recidivas locorreionales	187

6.9 Tasas de supervivencia tras BSGC	189
6.10 Papel de las microMTS en el GC	190
6.11 Factores clínico-biológicos que condicionan la afectación metastásica del GC	193
6.12 Factores clínico-biológicos que condicionan la afectación metastásica del GNC	195
7. CONCLUSIONES	215
8. BIBLIOGRAFÍA	217
APÉNDICES	247
Apéndice I: Índice de tablas	247
Apéndice II: Índice de figuras	250

Índice de abreviaturas

ACOSOG: The American College of Surgeons Oncology Group

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ALMANAC: Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer

AMAROS: Comparison of complete axillary lymph node dissection with axillary radiation therapy in treating women with invasive breast cancer

ASCO: Sociedad Americana de Oncólogos Clínicos

BAG: Biopsia con aguja gruesa

BIG: Breast International Group

BIO: Biopsia intraoperatoria

BIRADS: Breast Imaging Report and Database System

BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela

CdTe: Teluro de Cadmio

CC: Centímetros cúbicos

CCEXT: Cuadrantes externos

CCINT: Cuadrantes Internos

CDI: Carcinoma ductal infiltrante

CDIS: Carcinoma ductal in situ

CDNI: Carcinoma ductal no infiltrante

CK 19: Citoqueratina 19

CLI: Carcinoma lobulillar in situ

CLI: carcinoma lobulillar infiltrante

CLNI: Carcinoma Lobulillar no infiltrante

CMF: Ciclofosfamida, metotrexate, fluoracilo

CMI: Cadena mamaria interna

CMM: Cáncer de mama metastásico

CPN: Cociente de probabilidad negativo

CPP: Cociente de probabilidad positivo

CTA: Células tumorales aisladas

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

EGFR: Factor de crecimiento epidérmico

FDA: Food and Drug administration

FN: Falsos negativos

FP: Falsos positivos

GC: Ganglio centinela

GNC: Ganglio no centinela

GEICAM: Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama

HE: Hematoxilina-Eosina

Hr: Hormonorrespondedor

HT: Hormonoterapia

IA: Inhibidores de la aromatasa

IC: Intervalo de confianza

IEO: Instituto Europeo Oncológico

IHQ: Inmunohistoquímica

ILE: Intervalo libre de enfermedad

INa: Yoduro sódico

IVL: Invasión vasculolinfática

LA: Linfadenectomía axilar

LNP: Lesión no palpable

MacroMTS: Macrometástasis

MBq: Megabequerelio

MicroMTS: micrometástasis

MI: Mamma Interna

MINDACT: Microarray in Node negative Disease may Avoid ChemoTherapy

MR: Mastectomía radical

MRA: Mastectomía radical ampliada

MTS: Metástasis

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

Nm: Nanómetros

NPI: Índice Pronóstico de Nottingham

NSABP B-6: National Surgical Adjuvant Breast Project B6

OMS: Organización Mundial de la Salud

OSNA: one-step nucleic acid amplification

PAAF: Punción con aguja fina

QT: Quimioterapia

RE: Receptores de estrógenos

RH: Receptores hormonales

RM: Resonancia magnética

RP: Receptores de progesterona

RT: Raioterapia

RT-PCR: Reacción de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa

RR: Riesgo relativo

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

SERMS: Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos

SG: Supervivencia global

SGD: Sonda gamma detectora

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SLN: Sentinel lymph node

SNOLL: Sentinel node biopsy and Radioguided Ocult Lesion Localization

SPF: Fracción celular en fase S

Tc 99m: Tecnecio 99m

TFN: Tasa de falsos negativos

TFP: Tasa de falsos positivos

TMX: Tamoxifeno

TNM: Tamaño del tumor, nódulos axilares, metástasis a distancia

TPA: Activador del plasminógeno

TSP: Terapia sistémica primaria

PAI: Inhibidor del plasminógeno

TT: Tamaño del tumor

UCCI: Unión de cuadrantes inferiores

UCCS: Unión de cuadrantes superiores

UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer

VN: Verdaderos negativos

VP: Verdaderos positivos

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

SUMARIO

1. SUMARIO

INTRODUCCIÓN:

La técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela supone la extirpación y estudio del ganglio o ganglios a los que se supone drena en primer lugar el tumor. Partimos de la hipótesis de que el ganglio centinela es representativo del resto del área ganglionar, estando su afectación condicionada a una serie de factores.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realiza un estudio prospectivo, observacional de tipo descriptivo en una serie con 302 pacientes a las que se realizó BSGC en el Hospital Príncipe de Asturias durante el periodo comprendido entre febrero 2009 y noviembre 2012.

Se analizan como posibles factores de afectación del GC y de los GNC: la edad de la paciente, estado hormonal, tamaño del tumor, subtipo molecular, infiltración linfovascular, expresión Ki-67, grado de diferenciación, multifocalidad, multicentricidad, tipo histológico del tumor, así como la afectación metastásica del GC y la rotura capsular.

OBJETIVOS:

Los objetivos de esta Tesis son los siguientes:

1. Objetivo principal:

- a. Determinación de los factores clínico-biológicos que pueden condicionar la presencia de metástasis en los GNC, y así poder establecer en qué casos, ante GC positivo para macrometástasis podemos obviar la realización de una linfadenectomía axilar.

2. Objetivos secundarios:

1. Conocimiento de los factores clínico-biológicos que pueden condicionar la presencia de metástasis en los GC.
2. Describir las características epidemiológicas, clínicas, histológicas, inmunohistoquímicas, quirúrgicas y terapéuticas de las mujeres en las que se realizó BSGC.

3. Determinar si el estudio histopatológico del ganglio centinela puede predecir de forma segura el estado del resto de ganglios axilares en las pacientes con cáncer de mama.

4. Valoración de los resultados de las técnicas de estudio histopatológico del GC en cuanto a la sensibilidad y tasa de falsos negativos.

5. Valoración de las recidivas axilares en las pacientes tratadas con BSGC.

6. Evaluar si existe relación entre el hallazgo de micrometástasis en la BSGC y peor supervivencia.

RESULTADOS:

Se realiza un análisis univariante de los factores que pueden influir en la afectación metastásica del GC:

El tamaño medio de los tumores con afectación del GC es de $22,5 \pm 12,5$ mm, mientras que el tamaño medio de los tumores sin afectación del GC es de $16,1 \pm 9,7$ mm, siendo la diferencia de medias de 6,35 (3,3-9,4), estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Las pacientes premenopáusicas tienen una frecuencia de GC metastásico del 37,6% (38 casos), mientras que las postmenopáusicas la afectación es de 21,3% (43 casos), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,003$).

Las pacientes con IVL tienen mayor porcentaje de afectación metastásica del GC, 64,5% (20 casos), frente un 22,5 % (61 casos) en las que no presentan IVL, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Se realiza un análisis multivariante de los factores que pueden influir en la afectación metastásica del GC, resultando significativo:

Asociación con GC afecto. Análisis multivariado

	p (Wald)	OR	IC 95%
Estado menopáusico	0,012	2,05	1,17-3,6
IVL	<0,001	4,93	2,15-11,2
Tamaño tumoral	0,001	1,04	1,01-1,07

También se analizan los factores que pudieran tener influencia en la afectación metastásica de los ganglios no centinela. En el análisis univariado se obtiene:

Las pacientes con afectación macrometastásica del GC presentan una mayor incidencia de metástasis en los GNC aunque la diferencia no resulta estadísticamente significativa ($p=0,3$). Odds ratio de 1,9 (IC 95%: 0,5-7,7).

Las pacientes con afectación macrometastásica del GC con rotura capsular presentan una mayor incidencia de metástasis en los GNC, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$). Odds ratio de 0,1 (IC 95%: 0,26-0,38).

El tamaño medio de los tumores con afectación de los GNC es de $27,8 \pm 18$ mm, mientras que el tamaño medio de los tumores sin afectación de los GNC es de $19,2 \pm 11,2$ mm, siendo la diferencia de medias de 7,9 (0,2-15,7), siendo estadísticamente significativas ($p=0,045$).

Analizando la afectación metastásica de los GNC en función del grado de diferenciación, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,04$).

Se realiza un análisis multivariante de los factores que pueden influir en la afectación metastásica de los GNC:

Asociación con GNC afecto. Análisis multivariado

	p Wald	OR	IC 95%
Rotura capsular	0,001	11,27	2,7-46,5
Multifocalidad	0,01	3,24	1,8-19,3
Tamaño tumoral	0,066	1,03	0,9-1,08

La tasa de identificación del GC fue de 90,9%, con una tasa de falsos negativos de 0%.

2 pacientes desarrollaron recidiva locorregional, una a nivel de la cicatriz de la mastectomía, y otra a nivel supraclavicular (0,7%), no hubo ningún caso de recidiva axilar.

CONCLUSIONES:

1. La probabilidad de metástasis de los GNC aumenta con la presencia de metástasis con rotura capsular en el GC, en tumores multifocales, conforme aumenta el tamaño del tumor, el número de GC afectos, y el grado de diferenciación, presentando el grupo con ≥ 2 GC una probabilidad de presentar GNC positivos en la linfadenectomía axilar 3,85 veces superior al grupo con un sólo GC positivo ($p=0,05$).

2. Cuando el GC es positivo para macrometástasis podemos obviar la realización de una linfadenectomía axilar: con <3 GC positivos para macrometástasis sin rotura capsular, tumor unifocal, tumores T1, y que vayan a recibir tratamiento adyuvante tanto local como sistémico.

3. La probabilidad de metástasis en los GC aumenta significativamente en pacientes que presenten tumores de gran tamaño, con invasión vasculolinfática, y en pacientes premenopáusicas.

4. La negatividad en el estudio del GC predice el estado del resto de los ganglios axilares con una tasa de falsos negativos del 0%, y una tasa de identificación del 90,9%.

5. El estudio histopatológico del GC mediante secciones con hematoxilina y eosina, y con técnicas de inmunohistoquímica, presenta una especificidad del 98%, sensibilidad de 77%, y unos VPP y VPN del 93%.

6. La presencia de micrometástasis en el GC no empeora el pronóstico. En nuestra serie el grupo de pacientes con micrometástasis no presentó ninguna recidiva local ni metástasis a distancia.

7. La tasa de recidiva local es muy baja (0,7%) como lo publicado hasta el momento (0-4,5%), siendo la tasa de recidiva axilar de 0%.

INTRODUCTION:

Sentinel lymph node biopsy consists of removing the lymph node which tumor drains. It is representative of the lymphatic drainage pathways of the tumor, and its affectation is conditioned for several factors.

METHODS:

Prospective, descriptive study with 302 patients treated with sentinel lymph node biopsy in Principe de Asturias Hospital over a period of March 2009 - November 2012.

Statistically significant variables predicting sentinel node and non-sentinel node involvement were identified in logistic regression analysis: the age, status hormonal, the primary tumor size, histological type, histological and nuclear grade, ki-67 status, subtype molecular, multifocality, multicentricity, the presence of lymphovascular invasion (LVI), metastases in sentinel lymph node (SLN) with extracapsular extension, the size of the largest SLN metastases.

OBJETIVES:

1. Principal objective:

Study the clinical and biology factors implicated in the presence of metastases in non-SLN, to decide in which cases we can avoid a complete axillary dissection when the SLN is metastatic.

2. Secondary objectives:

1. Study the clinical and biology factors implicated in the presence of metastases in SLN.

2. Describe the epidemiologic, clinical, histological, surgical, immunohistochemical, and therapeutical characteristics of the patients treated with sentinel node biopsy.

3. Determine if the histologic study of SLN is able to predict safely the stage of the rest of the lymph nodes of axilla in patients with breast cancer.

4. Study the sensitivity and false-negative rate of the histopatologic exam of SLN.

5. Recurrent axillary rate and survival in patients treated with sentinel lymph node biopsy.

6. Evaluate if the presence of micrometastases in SLN is associated with a worse prognosis.

RESULTS:

The results of univariable study of factors implicated in metastatic SLN were:

The mean tumor size in group with metastases in SLN was $22,5 \pm 12,5$ mm, in the group without SLN affected was $16,1 \pm 9,7$ mm, ($p < 0,001$).

The premenopausal patients had metastases in SLN in 37,6% (38 cases), while the postmenopausal patients had 21,3% (43 cases), ($p = 0,003$).

The patients with LVI had metastases in SLN in 64,5% (20 cases), and the patients without LVI had 22,5 % (61 cases), ($p < 0,001$).

The results of multivariable study of factors implicated in metastatic SLN were:

Association with metastatic SLN. Multivariable study

	p (Wald)	OR	CI 95%
Menopausal state	0,012	2,05	1,17-3,6
LVI	<0,001	4,93	2,15-11,2
Tumor size	0,001	1,04	1,01-1,07

The results of univariable study of factors implicated in metastatic non-SLN were:

The presence of extracapsular extension of sentinel node metastases was associated significantly with metastases in non-SLNL ($p < 0,001$). OR: 0,1 (CI 95%: 0,26-0,38).

The mean of tumor size in patients with metastatic non-SLN was $27,8 \pm 18$ mm, and in the patients without metastatic non-SLN was $19,2 \pm 11,2$ mm, ($p = 0,045$).

The histologic grade was significantly higher in the patients with metastatic non-SLN ($p = 0,04$).

The results of multivariable study of factors implicated in metastatic non-SLN were:

Association with metastatic non-SLN. Multivariable study

	p Wald	OR	CI 95%
Extracapsular extension	0,001	11,27	2,7-46,5
Multifocality	0,01	3,24	1,8-19,3
Tumor size (mm)	0,066	1,03	0,9-1,08

The sentinel node detection rate was 90,9%, the false-negative rate was 0%.

2 patients developed a local recurrence, one in the scar of the mastectomy, and the other in supraclavicular lymph node (0,7%), there was no axillary recurrent.

CONCLUSIONS:

1. The probability of metastases in non-SLN increments with the presence of extracapsular extension of the metastatic SLN, with multifocality tumors, as the tumor size, histologic grade and number of SLN metastases increase. The group of patients with ≥ 2 SLN affected, has a probability of positive non-SLN 3,85 higher to the group with 1 SLN positive ($p=0,05$).

2. When the SLN is metastatic, we can avoid the axillary lymph node dissection: with <3 SLN metastatic without extracapsular extension, unifocal tumors, T1 tumors, and adjuvant systemic and local therapy.

3. The probability of metastases in SLN increases significantly with large tumors, lymphovascular invasion, and in premenopausal patients.

4. The identification rate of SLN was 90,9%, and the false-negative rate 0%.

5. The histological study with haematoxylin/eosin and cytokeratin immunostaining has a sensitivity: 98%, specificity: 77%, positive and negative predictive value: 93%.

6. The presence of micrometastases does not affect survival outcomes.

7. The locoregional recurrent rate is very low (0,7%), and 0% the axillary recurrent rate.

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer, una de cada 8-10 mujeres lo desarrollará a lo largo de su vida, presentándose 22.000 casos nuevos cada año en España. Según los datos nacionales, su frecuencia aumenta un 1-2% anual (1-4).

Constituye la segunda causa de muerte en los países desarrollados después de las enfermedades cardiovasculares. En España, según los datos de los Registros de Tumores basados en la Población, se calcula una supervivencia del 94% al año, del 84% a los 3 años, y del 78% a los 5 años (5).

El descenso de la mortalidad por cáncer de mama, que había venido creciendo de forma casi constante hasta el inicio de los años 90 del siglo XX, es debido, por un lado, a las campañas de detección precoz mediante mamografía periódica en mujeres a partir de los 50 años (6), y por otro, a los nuevos modelos terapéuticos basados en un abordaje multidisciplinar.

La mamografía es la prueba de mayor validez en la detección precoz del cáncer de mama. Su aceptabilidad, mínimos efectos adversos y bajo coste de aplicación han facilitado la extensión de su utilización en el cribado poblacional (6).

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha sufrido una evolución histórica con notables cambios como consecuencia de estudios rigurosos, en los que se demuestra de forma taxativa, que la cirugía radical no aporta ventajas en términos de supervivencia. Actualmente, el tratamiento del cáncer de mama se entiende desde un punto de vista multidisciplinario, siendo la cirugía una parte importante de este tratamiento.

El estado de los ganglios axilares es el factor pronóstico aislado más importante en el cáncer de mama. Las pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares positivos tienen una supervivencia a los 5 años menor y desarrollan con más frecuencia metástasis a distancia que las pacientes sin afectación axilar.

La linfadenectomía axilar no está exenta de complicaciones, más del 60% de las pacientes presentarán efectos secundarios a corto y largo plazo (parestias, linfedema, dolor, alteraciones de la movilidad...).

Con la implantación de los programas de cribado mamográfico, la incidencia de tumores menores de 1 cm se ha incrementado de manera muy significativa, lo que permite, realizar una cirugía conservadora, apoyada en un tratamiento multidisciplinar. En estos tumores, diagnosticados precozmente, el porcentaje de afectación ganglionar es muy bajo (10-18%) (7). Ello, unido a las evidencias de que dependiendo de las características del tumor primario, ciertos pacientes se beneficiarán de la terapia adyuvante sistémica, independientemente del estado de los ganglios axilares, planteó la necesidad de encontrar un método de estadificación axilar seguro, menos invasivo y con menor morbilidad que la linfadenectomía axilar, así surgió la necesidad de aplicar la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama (8-10).

2.1 Epidemiología

De acuerdo con las estimaciones de la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de salud, en el periodo de 1997-2000, la incidencia media anual ha sido de 15.979 nuevos casos por año, lo que significa una tasa ajustada de 67,06 cánceres por cada 100.000 mujeres (5).

El cáncer de mama continúa siendo la principal causa de muerte por cáncer en la mujer, de tal forma que en el año 2004 han fallecido en España 5.912 mujeres, lo que representa una tasa ajustada a la población europea de 19,24 muertes por 100.000 mujeres, una de las más bajas de Europa. Para la Comunidad de Madrid la tasa de mortalidad por cáncer de mama en el año 2004 ha sido del 16,72 por 100.000 mujeres (5, 11).

2.2. Factores de riesgo

Los factores de riesgo conocidos asociados al cáncer de mama son múltiples. No obstante el 50% de las mujeres que desarrollan la enfermedad no tienen factores

de riesgo identificables, aparte del hecho de ser mujeres y de envejecer (factor de riesgo no es equivalente a factor causal y, por sí mismo, un factor de riesgo no es suficiente para que aparezca este tumor).

2.2.1 Sexo y factores hormonales

El 99% ocurre en mujeres. El cáncer de mama se considera una enfermedad hormonodependiente; la presencia de ciclos ovulatorios regulares tiene una fuerte asociación con el riesgo de aparición de esta patología. Así una menarquia precoz, una menopausia tardía, la nuliparidad y otras causas de aumento de niveles hormonales en sangre, como son la terapia hormonal sustitutiva o la obesidad (por la síntesis de estrógenos en tejido adiposo) están asociados a un mayor riesgo. La actividad física disminuye el número de ciclos ovulatorios y por tanto el riesgo de cáncer de mama. La lactancia materna prolongada puede reducir el riesgo en la premenopausia así como una gestación a término en edades jóvenes. No hay estudios que demuestren que los anovulatorios orales aumenten el riesgo.

2.2.2 Factores demográficos (la edad)

La probabilidad de desarrollar cáncer de mama aumenta con la edad. Es muy poco frecuente antes de los 25 años, algo más entre los 25 y los 30. El auténtico incremento se inicia a partir de los 30. Un 20% de los cánceres de mama se diagnostican entre los 40 y los 49 años, siendo a partir de los 50 cuando se diagnostican la mayoría. La distribución por edades tiene características diferentes según los países, siendo mayor el incremento después de la menopausia en los lugares donde la incidencia es alta (12).

2.2.3 Factores ambientales y dietéticos

La ingesta de alcohol, dieta rica en grasas, el tabaco y las radiaciones ionizantes aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama.

2.2.4 Historia familiar

La mujer con antecedentes familiares de primer grado tiene una probabilidad de padecer cáncer de mama entre el 27 y el 32% respectivamente. Este porcentaje aumenta hasta un 33% si el familiar desarrolló el cáncer en edad premenopáusica, y si es bilateral llega al 49% (13).

Cuando una mujer tiene un familiar de primer grado (madre, hermana, hija) que ha desarrollado cáncer de mama antes de los 40 años, su riesgo de desarrollar la enfermedad es tres veces mayor que el de la población general. Este riesgo es cinco veces mayor cuando es bilateral y de inicio temprano. Existe controversia en cuanto al riesgo para los familiares de segundo y tercer grado, ya que mientras algunos autores les asigna el mismo riesgo que para la población general, otros autores refieren un riesgo relativo de 1,8 para los familiares de segundo grado, y de 1,4 para los familiares de tercer grado.

Existen grupos familiares con diversos casos de cáncer de mama, sin que se haga evidente un patrón de herencia autosómico dominante. Estos grupos, se consideran debidos a una predisposición genética más débil, no bien definida, que posiblemente es resultado de una interacción de múltiples genes de baja penetrancia, junto con el efecto de factores ambientales. Estas familias forman el grupo denominado de agregación familiar.

2.2.5 Alteraciones genéticas

La mayoría de los cánceres de mama son esporádicos, pero de un 5-10% son hereditarios.

2.2.5.1 BRCA1

El gen BRCA1 está localizado en el cromosoma 17q21 y su mutación predispone al desarrollo del cáncer de mama y/o de ovario. Las mutaciones en el gen se transmiten en una familia con un patrón autosómico dominante. Las pacientes con mutación del gen BRCA-1 presentan del 50-85% de riesgo de padecer cáncer de mama, del 40-60% de presentar un segundo cáncer de mama, y del 20-60% de riesgo de padecer cáncer de ovario (14).

La expresión de BRCA1 y BRCA2 tienen una regulación hormonal. Se expresan en diferentes células epiteliales durante el desarrollo, y sus niveles aumentan en el embarazo. En células tumorales de mama se observan niveles elevados de ARNm de ambos genes, mediante estimulación con estrógenos.

El BRCA1 controla las células del conducto galactóforo, inhibiendo su proliferación. El gen consta de 24 exones, que codifican para una proteína, la cual está directamente relacionada con la reparación del DNA. En el núcleo de las células normales, esta proteína actúa conjuntamente con la producida por el gen RAD51 para reparar las roturas del DNA, roturas que pueden ser secundarias a la radiación natural, a otro tipo de radiación, o simplemente secundarias al proceso de replicación celular.

La frecuencia estimada de mutaciones en el gen BRCA1 en la población general es de aproximadamente 1 cada 2000.

La mutación del BRCA1 aparece muy frecuentemente en la población judía Ashkenazi con una prevalencia en la raza 10 veces superior a la encontrada en la población normal (15).

2.2.5.2 BRCA 2

Está localizado en el cromosoma 13q12, las alteraciones en este cromosoma están ligadas al cáncer de mama en mujeres jóvenes, cáncer de mama en varones y cáncer de ovario en menor medida que en las familias con BRCA1.

El gen BRCA2 se encuentra, así mismo, implicado en el proceso de reparación del DNA. Consta de 27 exones, que codifican para una proteína que cumple una función en la recombinación y reparación de roturas de la cadena de DNA.

A su vez, las proteínas BRCA1 y BRCA2 regulan la actividad de otros genes que juegan un papel crítico en el desarrollo embrionario.

Los cánceres asociados con BRCA1 suelen ser de alto grado, con frecuencia son negativos para los receptores hormonales y sin sobreexpresión de HER2-neu, mientras que los cánceres asociados a BRCA2 muestran un patrón antomopatológico más variable.

Se han identificado mutaciones específicas para poblaciones, como los judíos Askenazis, y entre familias holandesas, polacas, islandesas y japonesas. Esto sugiere la

existencia de factores de riesgo tanto genéticos como medioambientales que influirían en el fenotipo de BRCA2 (16).

Se podría decir que los genes BRCA1 y BRCA2 son responsables del 80% de los tumores de mama hereditarios.

2.2.5.3 OTROS

Son múltiples los loci mutados descritos lo que ocasiona varios síndromes hereditarios que se relacionan con un riesgo elevado de cáncer de mama, y presentan una mejor supervivencia que el cáncer de mama esporádico:

1. Sd. De Li-Fraumeni: es autosómico dominante y se produce por mutación en el gen p-53. Predispone a cáncer de mama, sarcomas de partes blandas, osteosarcoma, leucemia, tumores cerebrales, y tumores de la corteza suprarrenal.
2. Sd. Lynch II: autosómico dominante, se relaciona con la mutación del gen MSH2, localizado en 2p15-22. La mutación germinal afecta a genes implicados en la vía de reparación en el emparejamiento del ADN. Predispone a padecer cáncer colorrectal, de endometrio, tracto urinario, ovario, estómago, intestino delgado, hepatobiliar y mama.
3. Sd. De Muir-Torre: es autosómico dominante, debido a mutaciones del gen MSH2 y otros genes. Clínicamente igual al síndrome de Lynch II, pero presenta además, tumores sebáceos de la laringe.
4. Enfermedad de Cowden: autosómica dominante, causada por la mutación del gen PTEN. Se caracteriza por riesgo de cáncer de mama hacia los 50 años en el 30-50% de los casos. Además pueden presentar lesiones mucocutáneas, proliferaciones benignas en otros órganos como hamartomas, pólipos gastrointestinales, leiomiomas uterinos y lipomas, así como enfermedades benignas de la mama.
5. Sd. De Ataxia telangiectasia: autonómico recesivo, causado por la mutación del gen ATM. Predispone al cáncer de mama a los 50 años en el 11% de los afectados. Además incluye ataxia cerebelosa, telangiectasias oculo-

cutáneas, hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes aumento de enfermedades malignas de cualquier localización. La muerte suele acontecer antes de los 20 años a causa de linfomas o leucemia.

6. Sd. De Peutz-Jeghers: es autosómico dominante, debida a la mutación del gen STK11. Se caracteriza por la predisposición a padecer cáncer gastrointestinal, de mama, útero, ovario y testículo. El cáncer de mama es bilateral y aparece en la segunda y cuarta décadas de la vida.

2.2.6 Antecedentes personales de lesiones mamarias

2.2.6.1 Lesiones premalignas

Se definen como lesiones precursoras del cáncer de mama, aquellas asociadas a un incremento del riesgo de desarrollar una neoplasia en dicho órgano, que supere, al menos, 1,5 veces el riesgo poblacional para un grupo de edad determinado y con el mismo tiempo de seguimiento (17).

La descripción de las lesiones asociadas a mayor riesgo de cáncer invasivo se comunicó en los años 80 a través de la cohorte de Nashville, publicada por el grupo de Page y col (18). En este trabajo se reevaluaron más de 10000 biopsias mamarias benignas consecutivas, que se realizaron entre 1950-1968. La duración media de seguimiento fue de 17 años, durante los cuales, entre otras cosas, se anotó el número de cánceres que ocurrían en cada grupo histológico, asociando factores como edad e historia familiar de cáncer.

Utilizando este trabajo como base, se establece un Consenso del Colegio Americano de Patólogos, del que se derivó una Clasificación patológica de trastornos mamarios benignos (19), a fin de unificar la terminología y establecer niveles de riesgo para cada uno de ellos.

Tabla 1: Clasificación patológica de trastornos mamarios benignos

<p>LESIONES MAMARIAS NO PROLIFERATIVAS (sin riesgo incrementado)</p> <p>Quistes y metaplasia apocrina</p> <p>Ectasia ductal</p> <p>Hiperplasia epitelial ductal leve</p> <p>Calcificaciones</p> <p>Fibroadenomas y lesiones relacionadas</p>
<p>LESIONES MAMARIAS PROLIFERATIVAS SIN ATIPIA (riesgo incrementado 1,5-2 veces)</p> <p>Adenosis esclerosante</p> <p>Lesiones esclerosantes radiales y complejas</p> <p>Hiperplasia epitelial ductal moderada y florida</p> <p>Papilomas intraductales</p> <p>Fibroadenomas complejos</p>
<p>LESIONES MAMARIAS PROLIFERATIVAS CON ATIPIA (riesgo incrementado 4-5 veces)</p> <p>Hiperplasia lobulillar atípica</p> <p>Hiperplasia ductal atípica</p>

En estos casos, en ausencia de más factores de riesgo relativo asociados, debe indicarse un seguimiento con mamografía anual.

2.2.6.2 Carcinoma in situ

El uso de las mamografías de cribado provocó un llamativo incremento en la incidencia (o tasa de detección) de los carcinomas ductales no infiltrantes, no invasivos o “in situ” (CDNI o CDIS) y carcinomas lobulillares no infiltrantes o “in situ” (CLNI o CLIS) (20). Entre los años 1973-1992, las tasas de incidencia ajustadas por edad aumentaron desde un 2,3 hasta un 15,8 por 100000 mujeres, lo que supone un incremento del 587%. En el mismo período, la incidencia el carcinoma infiltrante aumentó un 34,3%.

El CDIS puede llegar a presentar el 20-44% de los tumores detectados por mamografía.

El CDIS se considera un tumor en estado preinvasivo, con una mayor tendencia a la recaída local que los carcinomas infiltrantes, y también más multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad.

El CLIS más que un tumor preinvasivo se considera un marcador de riesgo, pues supone un aumento en la tasa de desarrollo de carcinoma invasivo de alrededor 1-2% por año, que es acumulativo, con un riesgo a lo largo de la vida del 30-40%. Esto significa que el CLIS se asocia con un riesgo de padecer carcinoma infiltrante 8-10 veces mayor que la población general. Hormonoterapia con Tamoxifeno, revisiones clínicas y mamográficas sería lo más recomendable en la mayoría de los casos teniendo en cuenta su elevada tasa de multicentricidad (60-90%), y su tendencia a la bilateralidad (37-68%) en los estudios conocidos (21-24).

El modelo de Gail (25) es el más utilizado para calcular el riesgo relativo de padecer cáncer de mama en una mujer; publicado en 1989, sin embargo, debería completarse con el riesgo, no estimado entonces, de presentar biopsia de carcinoma no infiltrante o mutación de BRCA 1 y 2.

2.3 Prevención

2.3.1 Prevención primaria

El objetivo fundamental de la prevención primaria es disminuir la incidencia de la enfermedad mediante la intervención sobre la prevalencia de los factores de riesgo en la población.

Existen factores no modificables (genéticos, raza, sexo, edad) y otros modificables (hábitos de vida, dieta, ejercicio físico, etc.).

Estudios observacionales sugieren que el ejercicio regular, la disminución del peso corporal y la disminución o cese del alcohol pueden llegar a reducir el riesgo de cáncer de mama (26).

Una dieta baja en grasa está asociada a una disminución del 9% del riesgo de cáncer de mama, y aunque no es estadísticamente significativo, sí que se observa una tendencia clara (27).

2.3.2 Prevención secundaria

Su objetivo fundamental es detectar en población aparentemente sana a las personas que puedan estar enfermas. Se trata, por tanto, de detectar precozmente el trastorno mediante una serie de pasos consecutivos:

- Establecer un diagnóstico temprano
- Tratar pronta y adecuadamente la enfermedad
- Evitar nuevas apariciones de la enfermedad
- Conservar la calidad de vida
- Retrasar la muerte
- Disminuir los costes globales tras los objetivos previos

Ha permitido un aumento del 30% en la supervivencia por cáncer de mama en pacientes de más de 50 años. Las tres pruebas de cribado más importantes son:

1. Autoexploración mamaria: realizarla mensualmente a partir de los 20 años una semana después de la regla (o un día fijo al mes en las postmenopáusicas).

No ha demostrado influir sobre la mortalidad.

2. Exploración clínica: exploración anual de la mama a partir de los 40 años por un profesional sanitario. No ha demostrado reducir la mortalidad, pero se considera un método complementario a la mamografía, contribuyendo a aumentar su sensibilidad.

3. Mamografía: es el diagnóstico precoz más aceptado y el único que ha demostrado aumentar la supervivencia (aumentan un tercio la supervivencia en mujeres mayores de 50 años). Se debe realizar al menos entre los 50 y los 69 años, dos proyecciones mamográficas complementarias cada 2 años según las directrices Europeas y anualmente según las americanas. En Estados Unidos está establecida su realización anual a partir de los 50 y anual o bianual entre los 40 y los 49 años, el cribado en esta década es controvertido pues su rentabilidad es mucho menor. No existen datos concluyentes sobre su eficacia a partir de los 70 años.

2.3.3 Prevención terciaria

Rehabilitación, reconstrucción de las mastectomías (cirugía plástica), integración social, etc.

2.4. Clasificación histológica de los tumores de mama (OMS 1981) (17, 28)

I. -TUMORES EPITELIALES

A.- BENIGNOS

- 1.- Papiloma intraductal
- 2.- Adenoma del pezón
- 3.- Adenoma tubular

B.- MALIGNOS

1.- No invasor:

- a) Carcinoma Intraductal
- b) Carcinoma Lobulillar “in situ” (Neoplasia Lobulillar)

2.- Invasores:

- a) Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI)
- b) CDI con predominio Intraductal
- c) Carcinoma Lobulillar Invasor
- d) Carcinoma Mucinoso
- e) Carcinoma Medular
- f) Carcinoma Papilar
- g) Carcinoma Tubular
- h) Carcinoma Adenoide Quístico
- i) Carcinoma Secretor (juvenil)
- j) Carcinoma Apocrino
- k) Carcinoma con metaplasia

1.- Tipo escamoso

2.- Tipo fusiforme

3.- Tipo cartilaginoso y óseo

l) Otros

3.- Enfermedad de Paget del pezón

II.- TEJIDO CONECTIVO MIXTO Y TUMORES EPITELIALES

A.- FIBROADENOMA

B.- TUMOR PHYLLODES

C.- CARCINOSARCOMA

III.- TUMORES VARIOS

IV.- TUMORES NO CLASIFICADOS

V.- DISPLASIA MAMARIA /ENF FIBROQUÍSTICA

VI.- LESIONES DE ASPECTO TUMORAL

A.- ECTASIA DUCTAL

B.- PSEUDOTUMORES INFLAMATORIOS

C.- HAMARTOMA

D.- GINECOMASTIA

E.- OTROS

2.4.1 Tumores epiteliales malignos

2.4.1.1 No invasores o in situ

- **Carcinoma ductal in situ (CDIS)** es toda proliferación epitelial con rasgos de carcinoma ductal que crece en los ductos mamarios sin sobrepasar el límite de la membrana basal. No suele ser palpable y se descubre accidentalmente, o en una mamografía de control por la presencia de microcalcificaciones, debido a la propiedad que presentan estas lesiones para depositar calcio (29). Microscópicamente la relación núcleo-citoplasmática está aumentada. Las mitosis son más numerosas que en las hiperplasias atípicas y es muy característico el solapamiento nuclear. Se han descrito cinco subtipos básicos de CDIS:

- **Comedoniano:** grupo sólido de células que rellenan la luz del ducto con necrosis en su parte central. Es la más común y tiene más riesgo de recidiva, y por lo tanto peor pronóstico que los demás subtipos. Es el subtipo que más se asocia a la enfermedad de Paget.

- **Sólido:** similar al subtipo comedoniano pero sin necrosis central

- **Cribiforme:** con espacios intraepiteliales regulares distribuidos al azar

- **Papilar:** con proyecciones epiteliales con eje fibrovascular

- **Micropapilar:** con proyecciones epiteliales sin eje fibrovascular, frecuentes patrones intraductales complejos

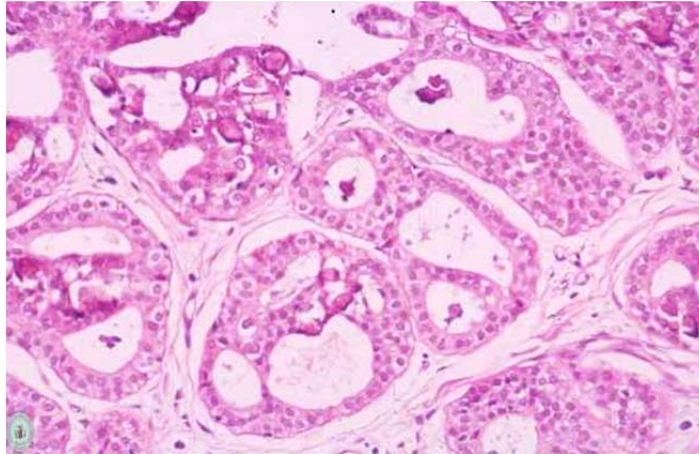


Figura 1: Carcinoma ductal in situ cribriforme

En los últimos años se ha producido un aumento del número de pacientes diagnosticadas de CDIS. Esto es debido a la amplia difusión de la mamografía en las campañas de cribado, correspondiendo a un 25-30% de las lesiones diagnosticadas con esta técnica (30). La media de edad más frecuente al diagnóstico se sitúa entre los 55-60 años (31, 32).

Un 25% de las mujeres con CDIS no intervenidas quirúrgicamente desarrollan carcinoma invasor en la misma localización (29), con un periodo de latencia de alrededor de cuatro años (33). Por este motivo, y debido a la introducción de la cirugía conservadora en estas pacientes, es necesario identificar las lesiones con mayor potencial de recaída mediante marcadores biológicos como son el de proliferación nuclear Ki-67 o MIB 1, y el gen tumor supresor y mediador de la apoptosis p53 (30).

Los factores pronósticos fundamentales en el CDIS son el tamaño del tumor, el estado del margen quirúrgico, el grado nuclear y la presencia de comedonecrosis. Atendiendo a estos parámetros se elaboró el “Índice Pronóstico de Van Nuys”(34) en el que, según la puntuación, se establecía el tratamiento más adecuado en cada caso.

Tabla 2: Índice pronóstico de Van Nuys

Puntuación	1	2	3
Tamaño (mm)	≤ 15	16-40	>40
Márgenes (mm)	≥ 10	1-9	< 1
Necrosis	NO	SI	SI
Grado	1-2	1-2	3

Grupo 1: puntuación de 4-6 → Escisión amplia

Grupo 2: puntuación de 7-9 → Escisión amplia más radioterapia

Grupo 3: puntuación > 9 → Mastectomía

- **Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)** suele ser una lesión subclínica e imperceptible en la mamografía, diagnosticada durante el estudio de otras lesiones benignas o malignas. El CLIS no es considerado como un cáncer de mama real y se valora como un marcador biológico de riesgo de transformación posterior en un carcinoma, pudiendo calcularse en 8-10 veces mayor para aquellas mujeres que lo presentan (35, 36). La posibilidad de desarrollar un carcinoma posterior durante el seguimiento en una paciente con CLIS, afecta a la mama ipsilateral en un 60% y en un 40% la mama contralateral (37).

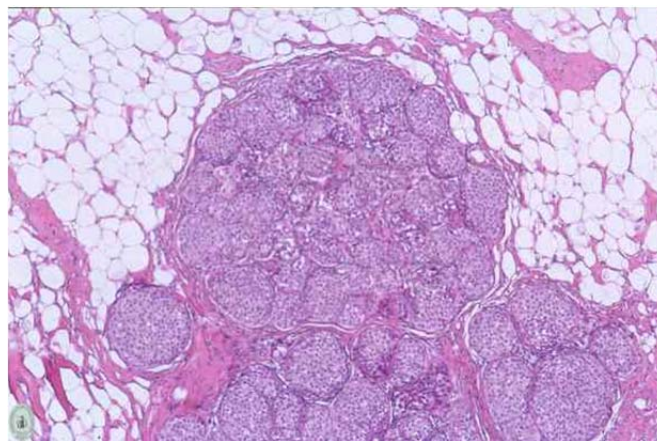


Figura 2: Carcinoma lobulillar in situ

2.4.1.2 Carcinomas invasores

- Carcinoma ductal infiltrante

Es la variante histológica más frecuente, constituyendo aproximadamente el 75% de todos los tumores invasores. Se caracteriza por la ausencia de patrón histológico específico (38).

En el examen histopatológico están formados por estructuras glandulares más o menos diferenciadas y cordones sólidos o pequeños agregados celulares incluidos en

un estroma fibroso denso, con menor frecuencia laxo o edematoso. Presentan diferentes grados de fibrosis. Los que tienen más fibrosis reciben el nombre de escirros y tienen peor pronóstico, presentando un patrón de crecimiento en estrella que a veces alcanza la piel ulcerándola (17). Afecta con frecuencia los ganglios axilares siendo su pronóstico más desfavorable que los restantes tumores.

En un 5% de los casos se presenta de manera multifocal y en un 10% de forma multicéntrica.

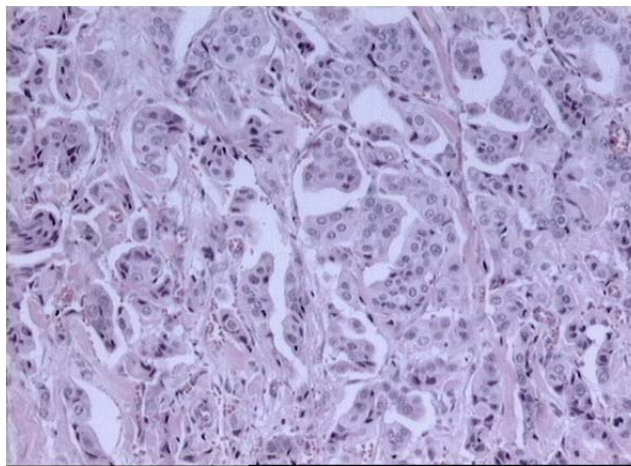


Figura 3: Carcinoma ductal infiltrante

- Carcinoma lobulillar infiltrante

Su frecuencia varía en las estadísticas entre el 5 y el 20% de los carcinomas mamarios. Es, por tanto, la segunda variedad histológica (39, 40).

Histológicamente, su patrón clásico presenta células pequeñas sueltas, dispuestas en fila india en los intersticios entre las fibras de colágeno y alrededor de los conductos indemnes, lo que les da aspecto de diana, aunque también existen patrones sólidos, alveolares, tubulares o mixtos.

Clásicamente pueden presentarse como masas algo mayores que la de los CDI, pero el tamaño no se relaciona tanto como en ellos con la afectación ganglionar. El hecho de que a veces sus límites sean difusos obliga a ampliar los tratamientos conservadores de la mama más frecuentemente que en los CDI.

Son frecuentemente multicéntricos, bilaterales y sus metástasis suelen preferir la afectación visceral más que la ósea, al contrario que los ductales. A largo plazo su pronóstico es de los más desfavorables (40, 41).

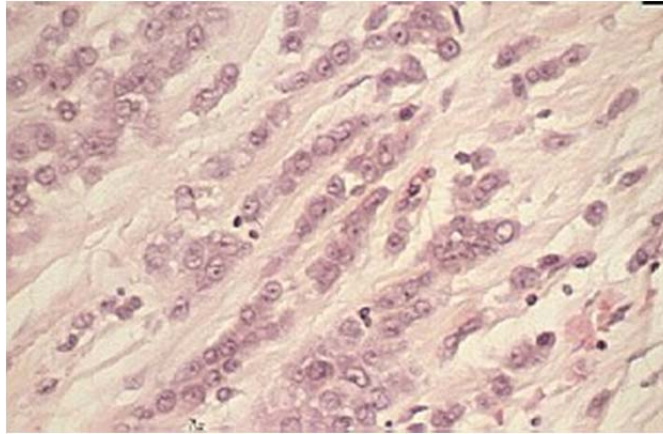


Figura 4: Carcinoma lobulillar infiltrante

- Carcinoma medular

Representa el 3% de los carcinomas infiltrantes, afectando principalmente a mujeres menores de 40 años (31).

Histológicamente su estroma es escaso, y en ocasiones, presenta infiltrado linfocitario. No existe hiperchromatismo marcado ni aumento de tamaño de los núcleos. Las mitosis suelen ser numerosas lo que contrasta con su pequeño número de metástasis y recidivas. Su pronóstico es mejor que el del carcinoma ductal infiltrante (42, 43).

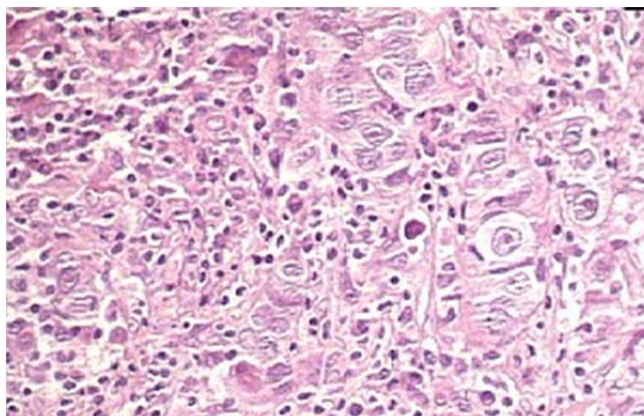


Figura 5: Carcinoma medular de mama

- Carcinoma mucinoso o coloide

Se aplica este término a los tumores que presentan una formación masiva de moco, siendo su origen con gran probabilidad ductal.

Constituye el 3% de los cánceres de mama siendo más frecuente en mujeres mayores. Sus bordes suelen ser lisos y se puede confundir mamográficamente con tumores benignos. Los carcinomas mucinosos puros tienen una incidencia del 1 al 2% de todos los cánceres mamarios afectando a mujeres postmenopáusicas, con un pico a los 60 años. Su pronóstico es de los más favorables. Las formas mixtas son frecuentes y presentan un peor pronóstico, con mayores índices de recidiva y metástasis que los puros (44).

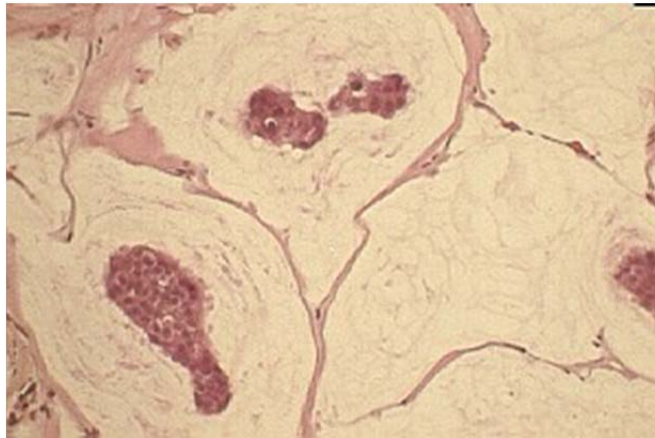


Figura 6: Carcinoma mucinoso o coloide de mama

- Carcinoma papilar

Es un subtipo poco frecuente, su incidencia es del 0,8 y el 1,5 %. La proliferación papilar es análoga a la existente en el papiloma ductal, pero las células tumorales muestran los caracteres propios de la malignidad con núcleos irregulares, numerosas mitosis e hiperchromatismo nuclear. La infiltración directa del estroma es frecuente y constituye habitualmente el punto de partida de la proliferación papilar, que puede pasar inadvertida si sólo se examinan zonas pequeñas.

Pueden alcanzar gran tamaño, y ser sólidos o quísticos, con un único quiste o muchos, con contenido necrótico o hemorrágico. Tiene un pronóstico semejante al del CDI (41).

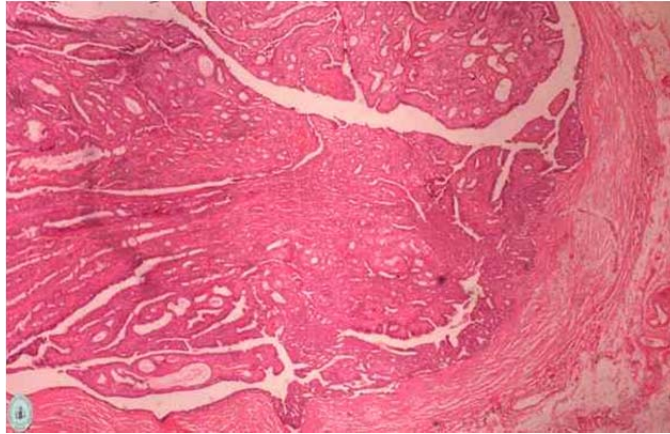


Figura 7: Carcinoma papilar de mama

- Adenocarcinoma bien diferenciado o carcinoma tubular

Es un tumor poco frecuente, 2% de los cánceres de mama. Histológicamente se caracteriza por la presencia de túbulos que crecen infiltrando el estroma denso pobremente celular. Suele ser el cáncer de mama con mayor diferenciación.

Suelen ser multicéntricos y bilaterales. Para Linell y col el origen de la mayor parte de los carcinomas tubulares se encuentra en las cicatrices radiales (45). El pronóstico es muy bueno, constituyendo la estirpe de mejor pronóstico (41).

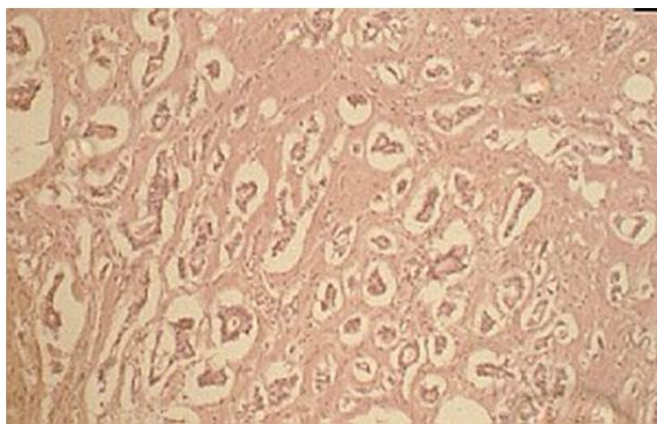


Figura 8: Carcinoma tubular de mama

- Enfermedad de Paget

Es una entidad clínica que se presenta con discreto eritema y aspecto eczematoide costroso de la piel del pezón, que en las fases avanzadas puede progresar a erosión de la piel y ulceración con secreción abundante.

Histológicamente muestra las típicas células de Paget, células grandes de tinción pálida con núcleos redondos u ovals y grandes nucléolos, que se distribuyen aisladas o en capas entre las células epidérmicas del pezón, tendiendo a concentrarse cerca de la membrana basal pero sin penetrarla. Frecuentemente se acompaña de un infiltrado inflamatorio de la dermis. El diagnóstico diferencial histológico debe hacerse con el melanoma superficial, el carcinoma escamoso in situ o enfermedad de Bowen, y con cambios de las células escamosas epidérmicas a células claras.

La edad media de aparición (62 años) es más alta que la del CDI, y la incidencia según estudios realizados en piezas de mastectomías se sitúa alrededor del 1%

Tanto el Instituto Gustave Roussy como la OMS (17) consideran enfermedad de Paget a cualquier tumor, infiltrante o no, que presente afectación carcinomatosa de la epidermis del pezón, incluso en ausencia de tumor (41) . Se suele asociar a menudo con un carcinoma intraductal evidenciándose una continuidad entre las dos lesiones en algunas ocasiones. El pronóstico está relacionado con la presencia o no de tumor infiltrante asociado así como de su tipo histológico (46, 47).

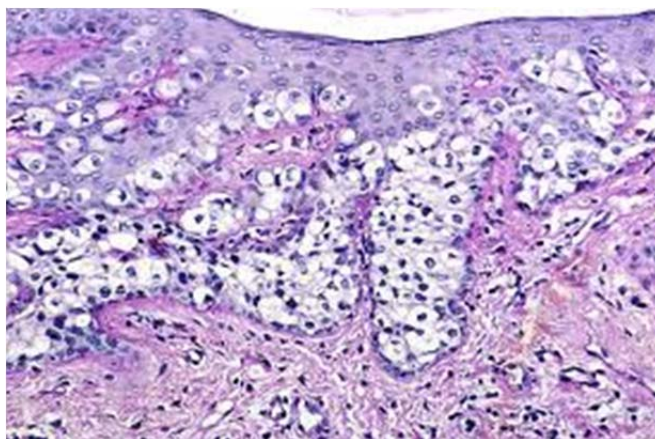


Figura 9: Enfermedad de Paget de la mama

- Carcinoma inflamatorio

Cuadro clínico que se caracteriza por la inflamación de la mama, generalmente unilateral. La mama presenta los signos típicos de la inflamación, la piel aparece roja, caliente y ligeramente indurada con bordes bien delimitados (piel de naranja) lo cual se debe a la diseminación de las células tumorales a través de los linfáticos de la dermis. El tumor primario subyacente frecuentemente es un carcinoma ductal infiltrante (48). Es poco frecuente, aunque su pronóstico a corto plazo es muy desfavorable, debido a la gran capacidad de metastatizar que posee, alcanzando una supervivencia global que no llega al 30% a los 5 años. La edad media de presentación es de 52 años, con cierta tendencia a favor de la raza negra (31).



Figura 10: Carcinoma inflamatorio de mama

2.4.2 Otros tumores

1. Tumor filoides (también phyllodes): tumor de rápido crecimiento y generalmente benigno. Son tumores originados a partir del estroma intralobulillar. Lo más frecuente es que se trate de variantes de bajo grado, con tendencia a la recidiva local pero sin capacidad de dar metástasis. El grado de atipias nos orienta hacia la posible malignización del proceso.

2. Angiosarcoma: muy raro. Asienta preferentemente en mamas irradiadas.

3. Linfangiosarcoma: difícil diagnóstico diferencial con el angiosarcoma.

4. Sarcomas estromales: tras los 2 anteriores el osteosarcoma es el más frecuente.

5. Otros más raros: adenomiolipoma, tumor de tipo glándulas salivares.

6. **Tumores no intrínsecos:** linfomas, metástasis (linfomas y leucemias, melanomas, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma de estómago y de ovario).

2.5 Clínica

Gracias a las campañas de screening, el número de carcinomas de mama que se diagnostican en estadio preclínico es cada vez mayor. A pesar de ello, hasta el 70% de las mujeres acuden porque en la autoexploración se han palpado un nódulo, que suele ser duro, mal delimitado y adherido a planos profundos con o sin alteración de la piel adyacente (sólo un 10% se descubre en la exploración mamaria de rutina por el ginecólogo). La zona donde con más frecuencia se localiza es en cuadrante superno externo (45%), y le sigue la zona retroareolar (30%).

La invasión de la piel puede dar lugar a retracción, engrosamiento, edema (piel de naranja) por bloqueo de los linfáticos dérmicos, ulceración, cambios inflamatorios (en el carcinoma inflamatorio), dilatación de la vascularización del tejido subcutáneo, nódulos satélites, carcinoma en coraza, telangiectásico o erisipeloide-

En la enfermedad de Paget existe una descamación eccematosa del pezón que suele acompañarse de prurito, hipersensibilidad, quemazón o dolor.

Un 5% de los carcinomas pueden debutar como dolor mamario como único síntoma.

También puede darse secreción por el pezón, siendo el papiloma intraductal el responsable de la mayoría de las secreciones de tipo hemorrágico.

La asimetría mamaria es algo habitual, pero las grandes tumoraciones pueden provocar una diferencia de tamaño entre ambas mamas.

Si existe extensión locorregional se podrán palpar adenopatías axilares y/o supraclaviculares sospechosas. Y en caso de enfermedad avanzada pueden presentarse síntomas secundarios a la invasión metastásica de otros órganos.

2.6 Diagnóstico

La asociación de exploración física, mamografía y citología (obtención de la muestra mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF)) mejora las posibilidades

diagnósticas hasta proporcionar una certeza del 99%. Ello no basta y siempre se debe proceder a comprobación histológica.

Con respecto a la exploración (inspección y palpación) es preferible realizarla en la primera mitad del ciclo, tanto con la mujer sentada como tumbada, sin olvidar la axila.

Se trata de objetivar desviaciones, aplanamientos, retracción del pezón, eritemas, edema cutáneo, piel de naranja (edema de los linfáticos dérmicos), asimetrías, y en el caso de palpación de nódulos: tamaño, forma, delimitación, consistencia, grado de movilidad, dolor, situación exacta, signos inflamatorios, adherencia a tejidos circundantes; presencia de adenopatías axilares y supraclaviculares.

2.6.1 Técnicas de diagnóstico por imagen

El diagnóstico por imagen del cáncer de mama se apoya en cuatro pilares fundamentales, que por orden de importancia son: mamografía, ecografía, resonancia magnética, y punción dirigida PAAF o biopsia con aguja gruesa (BAG).

2.6.1.1 Mamografía

En la actualidad, todas las Comunidades Autónomas cuentan con un Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama, completamente desarrollado y consolidado y que se encuentra entre los más avanzados de la Unión Europea.

Este programa consiste en la realización de mamografías periódicas en mujeres de 50-69 años, lo cual ha demostrado que reduce la mortalidad de forma significativa (6, 49).

Sin embargo, existe una clara controversia en relación a la realización de cribados organizados en mujeres más jóvenes, debido a la pérdida de sensibilidad de la prueba, lo que provoca un aumento notable de falsos positivos y por consiguiente un sobretratamiento. Por ello, en estas edades se aconseja el análisis personal y continuado del riesgo de cada mujer y proceder en consecuencia.

La mamografía tiene una tasa de falsos negativos (TFN) entre un 2-6%.

La presencia de cáncer de mama puede hacerse aparente por la detección de microcalcificaciones, nódulo o masa, desorganización del tejido conectivo, retracciones, asimetría focal de densidad o engrosamiento del cono ductal.

Las microcalcificaciones están presentes en más del 50% de las mamografías. En su inmensa mayoría traducen situaciones benignas, pero su importancia radica en que el 56% de los cánceres de mama las presentan.

Con el fin de unificar criterios, tanto en la interpretación de las imágenes como en el léxico descriptivo de las mismas y su significación, se creó el sistema BIRADS, (Breast Imaging Report and Database System) el cual consta de seis categorías (50):

BIRADS 0: Insuficiente para llegar a una conclusión

BIRADS 1: Normal

BIRADS 2: Benigno

BIRADS 3: Baja sospecha o probablemente benigno (VPP para cáncer inferior al 3%)

BIRADS 4: Indeterminado o sospechoso (VPP para cáncer 3-90%)

BIRADS 5: Alta sospecha de malignidad (VPP para cáncer superior al 90%)

BIRADS 6: Cáncer ya confirmado con histología

La utilización de la mamografía como método de cribado y los programas de detección precoz de cáncer de mama en la población, han aumentado significativamente el diagnóstico de lesiones mamarias no palpables, y con ello, la necesidad de desarrollar métodos eficaces para diagnosticar y catalogar dichas lesiones.

Si tomamos como referencia las categorías establecidas por el Colegio de Radiólogos Americanos, BIRADS, las lesiones susceptibles de biopsia son las categorías 4 y 5.

2.6.1.2 Ecografía

La ecografía se utiliza como técnica complementaria a la mamografía, debido a su elevada tasa de falsos negativos (FN), que en alguna serie llega al 47% con una media del 20,7% (56,57). Su capacidad para distinguir entre sólido y quístico es cercana al 98%.

El mejor rendimiento diagnóstico se obtiene cuando el estudio ecográfico lo realiza la misma persona que interpreta la mamografía, ya que esto orienta adecuadamente al área que debe ser examinada cuando la lesión no es palpable, y si lo es, la correlación con los hallazgos clínicos puede entonces asegurarse.

La ecografía es de gran ayuda en la guía para marcaje, PAAF y BAG.

2.6.1.3 Resonancia magnética (RM)

Desde los estudios de Kaiser y Zeitler (46) en 1989, la RM ha venido incrementando su papel en la detección y estadificación del cáncer de mama. Presenta una TFP para el cáncer infiltrante de 0-15% (51). La TFN es mayor para el cáncer in situ que alcanza según las series hasta el 62% (52).

Como ventajas presenta su alta sensibilidad para el cáncer infiltrante, inocuidad, capacidad de tomografía multiplano en cualquier ángulo, detección de multicentricidad, incluye información química y de vascularización tisular, es independiente de la densidad radiológica, no está limitada por la presencia de prótesis, y permite valorar sin limitaciones la pared torácica.

Como desventajas, presenta una baja capacidad para valorar focos de microcalcificaciones, la variabilidad del realce con el ciclo menstrual, su baja especificidad y su coste.

2.6.2 Punción aspiración aguja fina (PAAF)

Consiste en el diagnóstico citológico de una lesión mamaria a partir de células obtenidas con una aguja fina. Es el método más sencillo, barato e inocuo.

Tiene una escasa sensibilidad y especificidad, con alto porcentaje de FN (4-27%) y FP (0,3-4%). Los FN son más frecuentes en carcinomas lobulillares o escirros.

En un 10-40% el material obtenido es insuficiente para diagnóstico.

Es de poco valor en el análisis de microcalcificaciones y en la diferenciación de carcinomas in situ de los infiltrantes.

Está indicado en:

Quistes complicados

Lesiones de naturaleza dudosa sólida o quística

Adenopatías sospechosas

Lesiones de pared torácica tras cirugía

Nódulos en mamas con prótesis

Nódulos sólidos que por tamaño o localización no son susceptibles de BAG

2.6.3 Biopsia con aguja gruesa (BAG)

Consiste en el diagnóstico histológico a partir de cilindros de tejido obtenidos con aguja de calibre grueso. Su sensibilidad varía desde el 83% para las microcalcificaciones, al 92-100% en los nódulos.

Está indicada en:

1. Lesiones BIRADS 4 y 5 (en caso de lesiones no palpables se hará guiado por imagen).
2. PAAF previo no concluyente

2.6.4 Biopsia con arpón metálico

Consiste en la localización de la lesión con un marcador metálico tipo arpón. Tras la localización, se realiza la extirpación quirúrgica de la lesión, seguida de comprobación radiológica de la pieza para comprobar la exéresis completa, y estudio histológico de la pieza.

La localización puede realizarse mediante control mamográfico, ecográfico o resonancia.

Indicado en microcalcificaciones, distorsiones, asimetrías y nódulos no palpables.

Es el método más costoso y agresivo.

2.7 Estadificación. Sistema TNM (53)

La clasificación más usada es la TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). Tiene por finalidad clasificar cada caso en el momento del diagnóstico inicial, antes del tratamiento quirúrgico (clasificación clínica), y posteriormente tras el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica se realiza una reclasificación que se conoce como pTNM. Mediante el sistema TNM se pueden clasificar los carcinomas mamarios por estadios, según el tamaño tumoral (T), afectación ganglionar (N) y metástasis a distancia (M), utilizando para ello la exploración física, técnicas de imagen y la confirmación microscópica posterior del tumor y de las metástasis. Es el más utilizado en la práctica clínica, por su capacidad pronóstica y porque permite aplicar un plan terapéutico adecuado a cada estadio.

2.7.1 Clasificación clínica TNM (53)

T extensión del tumor primario

Tx El tumor primario no se puede evaluar

T0 No hay evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma in situ

Tis (CDIS) Carcinoma ductal in situ.

Tis (LCIS) Carcinoma lobulillar in situ.

Tis (Paget`s) Enfermedad de Paget del pezón no asociada al tumor. (Cuando esta última se asocia a tumor se clasifica según el tamaño del tumor).

T1 Tumor de diámetro máximo ≤ 2 cm.

T1mic Microinvasión de 0,1 cm de diámetro máximo.

T1a Diámetro máximo $> 0,1$ cm pero $\leq 0,5$ cm.

T1b Diámetro máximo $> 0,5$ cm pero ≤ 1 cm.

T1c Diámetro máximo > 1 cm pero ≤ 2 cm.

T2 Tumor de diámetro máximo > 2 cm pero no $>$ de 5 cm

T3 Tumor de diámetro máximo > 5 cm.

T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared del tórax o a la piel. (La pared del tórax incluye las costillas, los músculos intercostales y el músculo serrato mayor, pero no los músculos pectorales).

T4a Extensión a la pared torácica.

T4b Edema (incluyendo la piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama o nódulos satélites en la piel confinados a la misma mama

T4c 4a y 4b conjuntamente.

T4d Carcinoma inflamatorio.

N Ausencia o presencia y extensión de las metástasis linfáticas regionales

El drenaje linfático de la mama confluye hacia la axila, cuyos ganglios se disponen en 3 niveles de Berg según su posición y el orden por el que son invadidos: nivel I (borde lateral del pectoral menor), nivel II (entre el borde lateral y medial del pectoral menor, incluye región interpectoral, ganglio de Rotter), y nivel III (vértice axilar y subclaviculares). Una vez sobrepasada la axila las células neoplásicas alcanzan la cadena de la mamaria interna originando adenopatías intratorácicas paraesternales y de la fosa supraclavicular. El pronóstico de esta última localización es mejor al de la enfermedad metastásica y se considera por tanto N3; otro ganglio en cualquier otra localización no descrita, sin embargo, se considera M1 (cervicales, cadena mamaria interna contralateral, etc).

Nx Los ganglios linfáticos no se pueden valorar.

N0 No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales.

N1 Metástasis móviles en ganglios axilares homolaterales.

N2 Metástasis fijas (a otros ganglios o estructuras) en ganglios axilares homolaterales, metástasis en mamaria interna homolateral detectada por métodos de imagen (excluyendo linfoscintigrafía) o por examen clínico.

N2a Metástasis en ganglios axilares homolaterales fijas entre sí o a otras estructuras.

N2b Metástasis en mamaria interna homolateral detectada por métodos de imagen o exploración clínica, sin evidencia de metástasis axilares.

N3 Metástasis en ganglios infraclaviculares homolaterales con o sin metástasis en ganglios axilares, o en ganglios mamarios internos detectadas por técnicas de imagen (excluyendo linfoscintigrafía), con presencia de metástasis axilares; o metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales con o sin afectación axilar y de cadena mamaria interna.

N3a Metástasis en ganglios infraclaviculares homolaterales.

N3b Metástasis en cadena mamaria interna homolateral y axilares.

N3c Metástasis supraclaviculares homolaterales.

M Metástasis a distancia

Mx Las metástasis a distancia no se pueden evaluar.

M0 No hay evidencia de metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

2.7.2 Clasificación anatomopatológica pTNM

pT Tumor primario

Requiere el examen microscópico del carcinoma primario. Las categorías pT se corresponden con las categorías T. El tamaño del tumor es una medida del componente invasivo. Si el componente de carcinoma in situ es grande pero el componente invasivo es pequeño, el tumor se clasificará basado en el tamaño del tumor invasivo.

(pN)a Ganglios linfáticos regionales:

El número mínimo de ganglios que deben obtenerse en la linfadenectomía, para que la muestra sea significativa, está establecido entre 6 y 10. Mayor controversia existe sobre si se debe abarcar hasta el nivel III o si es suficiente con los niveles I y II; teniendo en cuenta que si las dos primeras estaciones son negativas, la posibilidad de que haya alguna adenopatía de nivel III es escasa (2%). La tendencia actual es minimizar la cirugía axilar para obtener menor morbilidad, sobre todo con la ayuda del estudio del ganglio centinela.

pNx No se pueden evaluar los ganglios linfáticos (porque no se realizó la linfadenectomía o porque se había realizado anteriormente).

pNO Ausencia de metástasis ganglionares, no se ha realizado estudios para detectar células tumorales aisladas (células tumorales aisladas se define como un acúmulo de células no mayor de 0,2 mm que solo se pueden detectar con inmunohistoquímica (IHQ) o técnicas de biología molecular y no pueden ser verificadas con HE).

pNO(i-) No metástasis ganglionares detectadas histológicamente ni con IHQ.

pNO(i+) No metástasis ganglionares histológicamente detectables, IHQ + para acúmulos celulares no mayores de 0,2 mm.

pN0(mol-) No metástasis ganglionares histológicamente detectables, estudios de biología molecular negativos (RT-PCR)^b.

pN0(mol +) No metástasis histológicamente detectables, estudios de biología molecular positivos (RT-PCR)^b.

a: La clasificación se basa en la linfadenectomía axilar con o sin disección del ganglio centinela. La clasificación basada solamente en la biopsia selectiva del ganglio centinela sin linfadenectomía axilar, se designa (sn), por ejemplo: pN0(i +) (sn).

b:RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

pN1 Metástasis en 1-3 ganglios axilares y/o en ganglios de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela, pero no detectada con métodos de imagen (excluida la linfogramagrafía) ni clínicamente.

pN1mi Micrometástasis (mayor de 0,2 mm y no mayor de 2 mm).

pN1a Metástasis en 1-3 ganglios axilares.

pN1b Metástasis en la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada con biopsia de ganglio centinela pero no con métodos de imagen (excepto linfoscintigrafía), ni clínicamente evidentes.

pN1c Metástasis en 1-3 ganglios axilares y cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada con biopsia del ganglio centinela (si la afectación de la cadena mamaria interna se acompaña de más de tres ganglios axilares afectados, se clasifica como pN3b para reflejar el incremento de carga tumoral).

pN2 Metástasis en 4-9 ganglios axilares o afectación de la cadena mamaria interna clínicamente evidente o detectada mediante técnicas de imagen (excluida la linfoscintigrafía) en ausencia de ganglios axilares afectados.

pN2a Metástasis en 4-9 ganglios axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2 mm).

pN2b Metástasis clínicamente aparentes o detectadas con estudios de imagen (excepto linfoscintigrafía), en cadena mamaria interna, en ausencia de metástasis axilares.

pN3 Metástasis en 10 o más ganglios axilares o infraclaviculares, o en cadena mamaria interna detectadas clínicamente o con técnicas de imagen (excluida la linfoscintigrafía) con presencia de 1 o más ganglios axilares positivos; o en más de 3 ganglios axilares con metástasis microscópica en mamaria interna; o en ganglios supraclaviculares homolaterales.

pN3a Metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos con un depósito mayor de 2 mm), o metástasis en ganglios infraclaviculares.

pN3b Metástasis en cadena mamaria interna detectada clínicamente o con métodos de imagen (excepto linfoscintigrafía) con 1 o más ganglios axilares afectados; o en más de 3 ganglios axilares y metástasis microscópica en mamaria interna detectada con ganglio centinela.

pN3c Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales.

2.7.3 Agrupación por estadios (tabla 3)

Tabla 3: Agrupación por estadios

ESTADIOS	TUMOR	NÓDULOS GANGLIONARES	METÁSTASIS
ESTADIO 0	T _{is}	N ₀	M ₀
ESTADIO I	T ₁ *	N ₀	M ₀
ESTADIO IIA	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁ *	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
ESTADIO IIB	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
ESTADIO IIIA	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁ *	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁ ,N ₂	M ₀
ESTADIO IIIB	T ₄	N ₀	M ₀
	T ₄	N ₁	M ₀
	T ₄	N ₂	M ₀
ESTADIO IIIC	Cualquier T	N ₃	M ₀
ESTADIO IV	Cualquier T	Cualquier N	M ₁

***Incluye T1mic**

2.8 Factores pronósticos y predictivos

Los factores pronósticos permiten predecir el riesgo de recidiva independientemente del tratamiento y dependen de los factores biológicos del tumor.

Los principales factores pronósticos son:

- Estado de los ganglios axilares
- Tamaño tumoral
- Grado histológico
- Presencia de invasión vasculolinfática
- Estado de los receptores hormonales
- Sobre-expresión HER-2 neu
- Otros: edad, etnia y estado menopáusico

Se entiende como factor predictivo de respuesta a aquellos factores que determinan la respuesta a un tratamiento, así podemos seleccionar un tratamiento dirigido a las peculiaridades biológicas del tumor.

Los principales factores predictivos son:

- Estado de los receptores hormonales
- Sobre-expresión HER-2 neu
- Sobre-expresión de Receptor de factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR)
- Marcadores de Proliferación celular (fase S, ploidía, Ki-67, p53)
- Activador e inhibidor del Plasminógeno (tPA, PAI)

2.8.1 Estado de los ganglios axilares

El estado de los ganglios axilares es el factor pronóstico aislado más importante en el cáncer de mama. Los ganglios axilares son el sitio más frecuente de metástasis del cáncer de mama. La invasión axilar extensa está vinculada a un peor pronóstico, presentando una supervivencia a los cinco años menor y desarrollando con más frecuencia metástasis a distancia (54). En ausencia de terapia sistémica, la probabilidad de recidiva a los 10 años, en las pacientes con ganglios afectados es del 76%, mientras que, si éstos están libres de enfermedad, es del 24% (55).

Es importante destacar, que la afectación ganglionar está relacionada con el tamaño tumoral de forma que, a mayor tamaño del tumor, la probabilidad de ganglios positivos aumenta. En el Instituto Gustave Roussy, Koscienly y col (67) realizaron un estudio sobre la relación entre el tamaño del tumor y el número de ganglios afectados en 2.408 pacientes con cáncer de mama. Demostraron un aumento progresivo tanto en la frecuencia de afectación axilar como en el número de ganglios afectados, a medida que se incrementaba el tamaño del tumor.

La presencia de más de 4 ganglios metastásicos, se asocia con un aumento del fracaso terapéutico. Según los datos de la SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) (56) obtenidos tras un estudio de 24.740 casos de cáncer de mama en 1989, las tasas de supervivencia global a los 5 años son del 92% cuando no hay afectación ganglionar, siendo del 81% cuando hay menos de 4 ganglios afectados y del 57% si son más de 4. La supervivencia global puede ser inferior al 20% a los 10 años cuando están afectados más de 10 ganglios axilares (57).

El diagnóstico de micrometástasis, definidas por Huvos y col (58) como la infiltración tumoral menor de 2 mm, no se asocia a un peor pronóstico comparado con aquellas pacientes que no presentan afectación ganglionar.

2.8.2 Tamaño tumoral

El tamaño del tumor es uno de los factores pronósticos principales del sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (53). El tamaño del tumor se considera como el diámetro máximo, expresado en milímetros e indicado en el informe histopatológico.

Fisher y col (59) estudiaron la relación entre el número de ganglios axilares afectados (ninguno, de 1 a 3 o a partir de 4) y el tamaño del tumor primario. En los grupos con ganglios axilares positivos, el tamaño del tumor continúa siendo un factor pronóstico independiente. El pronóstico de las pacientes con ganglios negativos y tumores pequeños, es considerablemente bueno, presentando un índice de recidivas a los 5 años de alrededor del 10%.

Existe una clara relación entre el tamaño del tumor y la supervivencia, la cual es del 91% para tumores menores de 2 cm a los 5 años frente al 62% en tumores

mayores de 5 cm independientemente del estado ganglionar (60). Fisher y col (61) señalan que esta relación inversa se debe a que cuanto mayor es el tumor más posibilidades existen de afectación de los ganglios axilares y recidivas, disminuyendo así la supervivencia. No obstante, ésta se encuentra influida por otros factores como son: la afectación axilar, el tipo histológico y la afectación de estructuras vecinas.

Sin embargo, los resultados obtenidos por la SEER (56) concluyen que, el tamaño del tumor es un factor pronóstico independiente, siendo la influencia mayor en las enfermas con adenopatías positivas que negativas, pero significativa en los dos grupos.

2.8.3 Grado tumoral

Aunque no se utiliza en el estadiaje, el grado histológico es un importante indicador pronóstico. Junto al tipo histológico y el tamaño tumoral, debe encabezar el informe anatomopatológico. Se aplica fundamentalmente a los tumores de tipo ductal infiltrante.

La dificultad que supone para el patólogo este tipo de información radica en la multiplicidad de sistemas de gradación existentes. La subjetividad de la valoración que dificulta la reproducibilidad, y la laboriosidad de la mayoría de ellos.

Uno de los primeros intentos unificadores fue el de Bloom en 1950 y que luego modificaría junto a Richardson, y constituye el método más ampliamente aceptado. Está basado en la evaluación de tres parámetros anatomopatológicos (histológicos y citológicos) que son la diferenciación tumoral o disposición tubular, el número de mitosis y el polimorfismo nuclear, pudiendo cada uno de ellos tener un valor de 1 a 3 (62, 63). Estos parámetros, permiten establecer tres grados de malignidad (Nottingham combined histologic grade) en la clasificación histopronóstica de Scarff-Bloom (64).

GRADO I.- Tumor bien diferenciado, con baja malignidad. Son tumores con tendencia a formar túbulos, relativa uniformidad nuclear y escaso número de mitosis.

GRADO II.- Tumor moderadamente diferenciado, con malignidad intermedia. Corresponde a tumores con menor tendencia a formar túbulos, con variación

en la forma, tamaño y tinción de los núcleos y nucleólos y con mayor número de mitosis.

GRADO III.- Tumor pobremente diferenciado, con alta malignidad. Son tumores con escasa tendencia a formar túbulos, gran polimorfismo nuclear y elevado número de mitosis.

Considerando estos tres factores y la puntuación asignada a cada uno de ellos, se constituye el índice de Scarff-Bloom, que tiene como mínimo tres puntos y como máximo nueve, según la menor o mayor malignidad. Se corresponde así con los grados de Nottingham.

Grado I: índices 3, 4, 5.

Grado II: índices 6 y 7.

Grado III: índices 8 y 9.

El grado histológico está subordinado al tamaño tumoral y al estado ganglionar como factor pronóstico, y de forma general, puede predecir la mortalidad global de las pacientes con ganglios negativos o positivos (62). No obstante, hay estudios (65) que demuestran que el grado histológico III puede considerarse como factor predictivo independiente de invasión nodal, principalmente en los tumores < 2 cm.

2.8.4 Índice pronóstico de Nottingham (NPI)

Debido a que el tamaño del tumor, el estado de los ganglios axilares y el grado, son probablemente los factores pronósticos más importantes, un grupo de investigación de Nottingham propuso una fórmula de la que se obtiene un “índice pronóstico”, que es tanto más favorable cuanto menor es.

$$\text{NPI} = 0,2 \times \text{tamaño tumoral (cm)} + \text{estadio de los ganglios linfáticos (1, 2, 3)} + \text{grado tumoral (66)}.$$

2.8.5 Invasión linfática y vascular

La presencia de invasión vascular en forma de pequeños émbolos tumorales vasculares o linfáticos en el tejido mamario normal adyacente al tumor, se correlaciona con la afectación de los ganglios axilares y con el desarrollo de recidivas

precoces en pacientes con ganglios negativos (67). Constituye un factor pronóstico en relación a la supervivencia global, de manera independiente al estado ganglionar (68).

2.8.6 Receptores hormonales

En el tejido mamario normal, el 15-25% de las células epiteliales expresan receptores hormonales, que pueden variar dependiendo del momento del ciclo menstrual, sin embargo en el tejido mamario tumoral hasta el 75% de las células pueden expresar receptores hormonales, adquiriendo estas células capacidad para reproducirse. Su crecimiento y proliferación viene determinado por la acción de las hormonas esteroideas a través de los receptores situados en el citoplasma de la célula. También se postula la teoría de la acción carcinógena de ciertos metabolitos de los estrógenos, como los catecolestrógenos, que se pueden convertir en quinonas y dañar el DNA. Los receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP), pueden ser determinados por técnicas inmunohistoquímicas o cuantitativas a partir del citosol de las células tumorales (69). Su determinación es obligada debido a que su positividad constituye un factor pronóstico favorable en la supervivencia y, además, es la base del tratamiento hormonal.

El receptor de progesterona es una proteína cuya síntesis está regulada por el receptor de estrógenos, y cuya presencia indica la integridad funcional de este último receptor. Pacientes que reciben tratamiento hormonal con tumores que expresan ambos receptores, se asocian a una disminución significativa del riesgo de recurrencia y a una mayor supervivencia, cuando se compara con pacientes en las que sólo es positivo el receptor de estrógenos. La expresión de los receptores hormonales en el cáncer de mama, refleja la biología del tumor ya que, los tumores RE y RP positivos, suelen ser más diferenciados y menos agresivos (70). Las pacientes con receptores hormonales negativos tienen una mayor fracción de la fase S, y más anomalías genéticas lo que explica su mayor agresividad y peor pronóstico, así como su mayor respuesta a la quimioterapia (71).

Los tumores RE positivos cuando se diseminan, lo hacen con mayor frecuencia en forma de metástasis óseas, con mejor evolución que las viscerales, que son más frecuentes en los tumores con RE negativos y de peor evolución (72).

La presencia de receptores para estrógenos y/o progesterona es condición indispensable para iniciar una hormonoterapia. El estado de los receptores hormonales (RE, RP), es el indicador más potente de la respuesta al tratamiento hormonal. Así, las pacientes con alta expresión de receptores hormonales, tienen mayor posibilidad de respuesta a hormonoterapia, mayor intervalo libre de enfermedad (ILE) y mejor pronóstico que las mujeres con receptores negativos (73).

2.8.7 Oncogén c-erb-b2 (HER2/neu)

Se localiza en el cromosoma 17q21. Su sobreexpresión es un indicador fiable de pronóstico desfavorable. Se asocia a ausencia de RE y RP y a un mayor índice de duplicación y aneuploidía.

El oncogén c-erb-B2 (HER2/neu) es un receptor de membrana relacionado con la proliferación celular y motilidad celular, y se sobreexpresa en un importante porcentaje de carcinomas mamarios. El análisis de esta sobreexpresión mediante inmunohistoquímica o hibridación in situ para la cuantificación del gen, se utilizan como factor predictivo de respuesta terapéutica al uso de anticuerpos anti-neu (trastuzumab).

2.8.8 Edad

En 1985, Adami (74) realizó en Suiza una serie de trabajos donde se evaluaron 12.319 pacientes con cáncer de mama, calculándose la tasa de supervivencia relativa a 20 años para los distintos grupos de edad. Los resultados fueron: 34% para el grupo de 30-40 años, 41% para 40-44 años, 51% para 50-54 años, 44% para 60-69 y 16% para el grupo de 70-79 años.

Biológicamente, el peor pronóstico que presentan las pacientes más jóvenes, se explica por la existencia de un número mayor de tumores pobremente diferenciados y con una fracción de proliferación más alta, que se evidencia por un alto índice de captación de timidina. También, la mayoría de los cánceres de las mujeres jóvenes, tienen receptores hormonales negativos, que es por sí solo un factor de mal pronóstico. Las mayores presentan generalmente tumores más diferenciados y con receptores de estrógeno positivos.

Los distintos estudios confirman que las pacientes de menos de 35 años y de más de 70 años tienen una posibilidad mayor de recaída y mortalidad que los grupos intermedios de edad, es decir, el pronóstico de las pacientes en los extremos de la vida es menos favorable (75, 76).

La edad fue introducida como factor pronóstico en la reunión de expertos celebrada en St Gallen en febrero de 2001 (77).

2.8.9 Ki-67 (MIB-1)

Es un antígeno presente en las células que están en proliferación. Existe una correlación entre el porcentaje de células positivas para este antígeno y la agresividad tumoral y la probabilidad de afectación ganglionar. Una positividad superior al 13% significa alta actividad proliferativa y se interpreta como parámetro de mal pronóstico.

Puede ser un factor predictor independiente. El Ki-67 se utiliza en tejido congelado (para tejido incluido en parafina se utiliza el anticuerpo MIB-1).

2.8.10 Análisis del contenido de DNA y de la fracción celular en fase S

Es un método muy objetivo de evaluar la actividad proliferativa de un tumor. Se realiza mediante citometría de flujo, y permite identificar las características de crecimiento de un tumor determinando la fracción en fase S y la "ploidía". La ploidía o índice de DNA, refleja la relación del contenido de DNA en las fases G0/G1 entre la población normal y la población problema en base a un contenido anormal de DNA, bien por exceso (tetraploidía, multiploidía...), que es lo más frecuente, o por defecto (hipoploidía). Las formas aneuploides son típicas de los estadios más avanzados y presentan mayor riesgo de recidiva (78).

La fracción celular en fase S (SPF) o índice de proliferación celular, presenta un elevado valor pronóstico de recidiva y supervivencia.

Clark y col (78), en sus trabajos sobre pacientes con ganglios negativos, han demostrado que la combinación del índice de DNA con la fracción en fase S nos proporciona un valor pronóstico claro. Así, los pacientes con ploidía y fracción de fase S baja, tuvieron una SLE a los 5 años del 90% frente al 70,9% de los pacientes con tumores diploides con fase S alta o aneuploidía.

2.8.11 p53

El gen p53 también llamado “guardian del genoma” se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17. Es un gen supresor que desempeña un papel importante en la apoptosis y control del ciclo celular. Es esencial para inducir la respuesta celular ante el daño de DNA, deteniendo el ciclo celular en caso de mutación. La aparición de mutaciones puede significar la pérdida de estas funciones y cuando esto ocurre en pacientes con cáncer de mama implica un peor pronóstico.

Su papel fundamental sería la identificación de los pacientes con cáncer de mama con pronóstico más desfavorable y elevado riesgo de muerte o recidiva precoz (79). En un análisis multifactorial, la p53 (+) se comporta como un factor independiente predictivo de recidiva y peor supervivencia (80).

2.8.12 Catepsina-D

Es una proteasa lisosomal ácida, secretada por las células del cáncer de mama, de síntesis estrógeno-dependiente, por lo que su positividad se relaciona con el estado de RE y RP. Presenta actividad promotora del crecimiento y proteolítica extracelular. Diversos estudios con métodos diferentes a la inmunohistoquímica han demostrado disminución del intervalo libre de enfermedad en casos con sobreexpresión de esta proteína. Es un marcador de mal pronóstico, con relación directa con la actividad mitótica, e inversa con RE y diferenciación (81).

2.8.13 Bcl-2

Bcl-2 es una familia de proteínas formada por alrededor de 25 miembros que regulan procesos de permeabilización mitocondrial y constituyen un punto clave en la vía intrínseca de apoptosis celular. Gen antiapoptótico que, en condiciones normales, tiene un papel como guardián de la integridad microtubular. Su sobreexpresión se relaciona con menor grado nuclear, mayor diferenciación, RE positivos y un pronóstico más favorable (82).

2.8.14 Factor de crecimiento epidérmico

El EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) se encuentra en la superficie celular y se activa mediante la unión de sus ligandos específicos, desencadenando una cascada de señales que activan la vía tirosin-kinasa que conduce a la síntesis de DNA y a la proliferación celular. Su positividad predice, especialmente en tumores con afectación axilar, un mal pronóstico y un menor intervalo libre de enfermedad (83) .Parece ser un factor predictivo de resistencia al tratamiento hormonal.

2.9 Tratamiento

2.9.1 Cirugía

La intencionalidad de la cirugía debe ser conseguir extirpar toda la enfermedad local, y el resultado debe ser estético. Para obtener un resultado correcto debe conocerse la enfermedad a tratar y el órgano en el que asienta. No siempre el tratamiento quirúrgico será el único, ni forzosamente el primero.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha ido modificándose conforme se ha ido avanzando en el conocimiento de la enfermedad. Se creía en un principio que su extensión era solamente local, después locorregional (mama y tejido ganglionar: Paget, Moore, Volkman, Halsted, Margottini, Madden...), pero en 1972 se acepta que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica ya desde etapas muy precoces, incluso antes de ser clínicamente aparente.

Durante muchos años se aceptó que la mastectomía radical propuesta por William Halsted era la cirugía idónea para el tratamiento del cáncer de mama. El avance en los métodos diagnósticos, lo cual ha permitido el diagnóstico en estadios muy precoces, así como los avances terapéuticos, dio lugar a la aparición de modificaciones en la técnica realizando operaciones más restrictivas, y siempre acompañadas de tratamiento adyuvante (radioterapia y/o quimioterapia y/o hormonoterapia) para erradicar la enfermedad a nivel locorregional y prevenir la recurrencia local y las metástasis. En numerosos ensayos clínicos se ha puesto de manifiesto que la mastectomía radical no logra una mayor supervivencia que otras técnicas menos agresivas y que dicha supervivencia se incrementa únicamente con la

combinación de tratamientos locales y sistémicos. El papel final de la cirugía en el tratamiento del cáncer de mama debe ser definido por consideraciones biológicas, y la base anatómica mecanicista definida por Halsted ya no es considerada apropiada.

2.9.1.1 Mastectomía radical (Halsted) o ampliada

Con extirpación de ambos músculos pectorales y linfadenectomía axilar. La intervención deja una gran deformidad torácica. En 1882 Willian Stewart Halsted influido por las ideas de Volkman, sienta las bases de la mastectomía radical apoyándose en una concepción mecanicista del cáncer: el tumor crece localmente y posteriormente se disemina en continuidad desde el foco primario a los ganglios regionales, que actúa de barrera o filtro de diseminación, desde donde posteriormente pasa por las comunicaciones linfático-venosas a la circulación general, donde por vía hematógena ocasiona metástasis a distancia.

2.9.1.2 Mastectomía radical modificada

Mastectomía más linfadenectomía respetando el músculo pectoral mayor, con o sin extirpación de su aponeurosis. El abordaje de la axila se realiza después de liberar la glándula de la pared, tomando como referencia el borde del músculo del pectoral mayor (incisión de Stewart). La linfadenectomía incluye la extirpación completa de los ganglios linfáticos de los niveles I y II, y en ocasiones los del III, respetando las ramas nerviosas de los pectorales, serrato y dorsal ancho. Variantes:

- De Patey: Extirpación del pectoral menor.
- De Madden: igual que la anterior pero conservando el pectoral menor.

2.9.1.3 Mastectomía simple o total

Extirpación de la glándula mamaria y la piel que la recubre y complejo areola-pezones mediante incisión transversa de Stewart, sin disección axilar. Se utiliza en el carcinoma ductal in situ extenso con alto riesgo de recaída local, en tumores infiltrantes multicéntricos, en aquellos casos en los que la relación tamaño tumor/mama no permita estéticamente un tratamiento conservador, y como

mastectomía profiláctica. También se puede utilizar como técnica de rescate en paciente con cirugía conservadora y linfadenectomía previas. La mastectomía subcutánea es una modificación en la que se extirpa la glándula mamaria respetando la piel (Skin sparing), e incluso a veces, la areola, para realizar una reconstrucción inmediata (Nipple sparing).

2.9.1.4 Cirugía conservadora

- Tumorectomía: extirpación del tumor con márgenes libres de 1 a 2 mm.
- Cuadrantectomía: extirpación del tumor junto con el cuadrante correspondiente que incluye la piel que lo recubre y la aponeurosis subyacente.

En 1973 en el Instituto Europeo de Milán, Veronesi emprendió un estudio prospectivo con asignación aleatoria para comparar los resultados de la mastectomía radical de Halsted y la cuadrantectomía con linfadenectomía axilar y radioterapia postoperatoria de la mama. Las cifras de supervivencia y de recidiva a los 9 años de seguimiento en más de 700 mujeres que participaron fue similar (84). Posteriormente, para el National Surgical Adjuvant Breast Project B-6 (NSABP B-6) (85), Fisher dirigió un estudio con asignación aleatoria de pacientes para ser sometidas a cirugía conservadora, cirugía conservadora con radioterapia o mastectomía total. El objetivo primario de la cirugía oncológica fue el de la reducción de la carga tumoral a cierto número de células viables susceptibles de destrucción por influjo de factores inmunológicos del huésped, por administración parenteral de agentes anticancerosos o por la combinación de ambos. Las observaciones al respecto indicaban que, la resección del tumor primario podría inducir una serie de cambios beneficiosos para el huésped. Por otra parte, su extirpación, al incrementar la fracción de crecimiento de las células tumorales residuales, podría convertirlas en más susceptibles a los agentes anticancerosos. Tales hallazgos tuvieron enorme importancia y brindaron una base racional para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, considerándolo un apartado dentro de un tratamiento multidisciplinario (cirugía, radioterapia y quimioterapia) (85).

Las contraindicaciones de tratamiento conservador son:

- Radioterapia previa
- Conectivopatías en especial la esclerodermia
- Cáncer de mama durante la gestación
- Afectación del margen quirúrgico
- Tumores multicéntricos
- Tumores grandes con respecto al tamaño relativo de la mama

Es muy importante en la cirugía conservadora obtener márgenes libres de tumor invasivo y de cáncer in situ con un aceptable resultado estético. No existe un acuerdo universal para definir el margen ideal. Un panel de expertos internacionales llegó a un consenso en el 2010 que se aceptaba como bordes libres para el cáncer infiltrante a aquel “tumor que no toque tinta” (86) Para el cáncer in situ es generalmente aceptado 2mm de margen sin tumor (87).

En nuestra Unidad de mama se considera un margen libre cuando es igual o superior de 1mm para el tumor infiltrante y de 2mm o superior para el carcinoma in situ.

2.9.2 Tratamiento sistémico

La quimioterapia y la terapia hormonal logran reducir aproximadamente un tercio del riesgo de la capacidad para metastatizar. Sin embargo, un 60% - 70% de las pacientes que reciben estos tratamientos podrían haber sobrevivido sin quimioterapia. Es necesario por lo tanto realizar un diagnóstico más preciso para seleccionar a las pacientes que deben seguir tratamiento sistémico adyuvante.

Para establecer el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, existe un modelo de base informatizada que suministra información sobre el mismo a los 10 años (www.adjuvantonline.com)(88). Es una herramienta que, utilizada por oncólogos, ayuda a clínicos y pacientes a tomar decisiones sobre el tratamiento en función del pronóstico. Este modelo está basado en la supervivencia global a 10 años de las pacientes entre 36 y 69 años diagnosticadas de cáncer de mama en Estados Unidos y registradas en el Surveillance, Epidemiology and end results (SEER). Los datos registrados incluyen: la edad, el sexo, el estado hormonal, la histología, grado y

tamaño del tumor, número de ganglios afectos, invasión linfovascular, receptores hormonales, tratamiento locorregional y sistémico.

Pero en los últimos años la investigación en genética y cáncer de mama ha tenido un gran desarrollo. La alteración de los genes implicados en los mecanismos de control celular da lugar a que ciertas células puedan proliferar de manera descontrolada. Actualmente la investigación del cáncer se está enfocando a la identificación de los mecanismos genéticos que originan el tumor, la clasificación de los tumores con mayor precisión a partir de estos mecanismos, y la elección de terapias específicas en base a esta clasificación. El inicio de esta nueva era en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad ha venido dado por el empleo de la técnica de “microarrays” para el estudio de la biología del cáncer de mama. Los estudios pioneros de dos grupos, uno estadounidense (Perou y cols)(89), y otro holandés (van't Veer y cols) (90) han permitido establecer una nueva clasificación del cáncer de mama basada no en la histología clásica, sino en el perfil particular de expresión génica de cada tumor, teniendo cada subgrupo molecular definido por dicha clasificación un pronóstico significativamente distinto.

El grupo de Perou y Sorlie han identificado 5 subtipos principales (89):

1. **Luminal A:** presenta RH+ y Her2- con una expresión del Ki-67<13%
2. **Luminal B:** es menos hormonosensible que el Luminal A, y por ello tienen peor pronóstico. Incluye los tumores Her2±/RE+, y una expresión del Ki-67 >13%.
3. **Basal:** También conocido como triple negativo (RH-/HER2-) aunque estos conceptos no son totalmente equiparables.
4. **HER2+/RE-:** Se asocian con marcadores de mal pronóstico como alteraciones en genes de angiogénesis, proteólisis y con la enzima topoisomerasa II α .
5. **Normal.-** Son tumores con características similares a las del tejido mamario normal.

En este sentido y para identificar subgrupos de enfermas de alto y bajo riesgo de recaída y así seleccionar el tratamiento adyuvante más adecuado en cada caso, varios grupos han desarrollado herramientas de perfiles genéticos.

El grupo del NSABP está trabajando con el Oncotype Dx® (91). Este método se basa en métodos de RT-PCR (reverse transcriptase polymerasa chain reaction) en tejido fijado en parafina. Sobre un panel de 21 genes – 16 relacionados con cáncer y 5 de control - determina una escala de recurrencia (Recurrence Score) que estima el riesgo de recidiva en los 10 años siguientes al diagnóstico y establece tres grupos de riesgo. Esta herramienta cuantifica la probabilidad de recurrencia en pacientes con estadios I-II, ganglios negativos y RE (+). Actualmente hay un ensayo en marcha en USA para validar este método (Trial Assigning Individual Options for Treatment o TAILORx).

Otro grupo, el holandés del Netherlands Cancer Institute, ha desarrollado una firma pronóstica de 70 genes - MammaPrint®- relacionados con la proliferación, invasión, metástasis, integridad del estroma y angiogénesis (90). Para su determinación se precisa tejido fresco. El estudio MINDACT (Microarray in Node negative Disease may Avoid ChemoTherapy) diseñado por la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) y el BIG (Breast International Group) confirmará la validez de esta herramienta.

Se valora realizar MammaPrint® en pacientes que cumplen con los requisitos del GEICAM: tumores pT1-T2, grado 2/3, pN0 ó pN1mi, receptores hormonales positivos, Ki-67 >13%, y cerbB2 negativo.

Los factores pronóstico se han de tener en cuenta para diagnosticar a las pacientes en categorías de riesgo. En la reunión de expertos celebrada en St Gallen en 2005 (92) se clasificó a las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano sin metástasis ganglionares en dos grupos de riesgo, para separar a las pacientes de bajo riesgo de las que presentaban mayor riesgo de recaída y, por tanto, pueden beneficiarse de algún tipo de terapia adyuvante. La reunión de expertos de St Gallen en el año 2007 estableció tres categorías de riesgo, e incluye el concepto de hormono-respuesta en las pacientes con RE (+) y la sobreexpresión el cerb-B2 para decidir tratamiento adyuvante más adecuado.

CATEGORÍAS DE RIESGO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA OPERABLE (92):

Bajo riesgo	Ganglios negativos y: pT ≤ 2 cm y Grado 1 y Ausencia de invasión vascular peritumoral y HER2/neu negativo y Edad ≥ 35 años
Riesgo intermedio	Ganglios negativos y al menos una de las siguientes características: pT >2 cm o Grado 2-3 o Presencia de invasión vascular peritumoral o HER2/neu sobre-expresado o amplificado o Edad < 35 años Ganglios positivos (1-3) y HER2/neu negativo
Alto riesgo	Ganglios positivos (1-3) y HER2/neu sobreexpresado o amplificado Ganglios positivos (4 o más)

(Trastuzumab no estándar en T<1cm y N0 / No administrar a pacientes no candidatas a Qt).

Tabla 4: Recomendaciones Sant Gallen 2007

	Hormonorespondedor (Hr)	Hr incierto	No Hr
HER 2 (-)	HT +/-QT según riesgo	HT +/-QT según riesgo	QT
HER2 (+)	HT + T + QT	HT + T + QT	T + QT

2.9.2.1 Quimioterapia adyuvante

La utilidad del tratamiento adyuvante en el cáncer de mama, viene definida por el concepto de enfermedad sistémica y la posible existencia de micrometástasis en las

fases iniciales del tumor. Actualmente, no hay dudas sobre la aportación de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama en términos de recidiva y supervivencia. Los trabajos que marcaron el inicio de la quimioterapia adyuvante fueron realizados en los años 70 por Umberto Veronesi en el Instituto Europeo de Oncología de Milán, y por el Nacional Surgery Adjuvant Breast Project (Melfalán).

El uso de tratamiento de poliquimioterapia ha resultado ser superior que la monoterapia, y es igual de efectiva la de corta duración (6 meses) que la de larga duración (12 meses). La combinación ciclofosfamida, metotrexate y fluoracilo (CMF) han sido los fármacos más usados. El metaanálisis conducido por el Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG) (93) observó que el tratamiento de poliquimioterapia basada en antraciclinas (FAC o FEC) durante 6 meses reduce la tasa anual de muerte por cáncer en un 38% en pacientes <50 años, y en un 20% en mujeres entre 50-69 años. Estos esquemas resultaron más efectivos que el esquema con CMF. Los beneficios obtenidos fueron independientes al estado del receptor estrogénico, la afectación ganglionar, el estado menopáusico, y el empleo de tamoxifeno.

Sin embargo, somos conscientes que el uso generalizado del tratamiento implica que tratemos a muchas pacientes que no lo necesitan, (aquellas en las que la mortalidad a los 10 años es inferior al 10%), y que por otra parte, muchas pacientes recaigan a pesar del tratamiento. Por ello, es importante que el tratamiento sea siempre individualizado, en base a factores pronósticos y predictivos de respuesta. Las pautas a seguir son las siguientes:

1. Ca invasivo con **receptores hormonales (RH) positivos/Her2 positivo:**
 - a. pT1mic o pT1a (hasta 5 mm) o pT1b y pN0 → Hormonoterapia (HT)
 - b. pT1b (6mm-1cm), grado 2/3 o invasión linfovascular → valorar QT ± Trastuzumab, además de HT
 - c. pT1c → QT adyuvante y Trastuzumab y HT
 - d. Ganglios positivos (> 2 mm) → QT adyuvante y Trastuzumab y HT
2. Ca invasivo con **RH positivos/Her2 negativo:**

- a. pT1b, grado 2/3 o invasión linfovascular ó pT1c ó pN1mi → HT y valorar QT (valorar realización de MammaPrint®)
 - b. Ganglios positivos (> 2 mm) → QT adyuvante
3. Ca invasivo con **RH negativos/Her2 positivo:**
- a. pT1mic/pT1a (hasta 5 mm) y N0 → No Qt adyuvante
 - b. pT1mic/pT1a (hasta 5 mm) y N1mi (< 0,2 mm) → valorar QT ± Trastuzumab
 - c. pT1b (6mm-1cm) → valorar QT ± Trastuzumab
 - d. pT1c → QT adyuvante y Trastuzumab
 - e. Ganglios positivos (> 2 mm) → QT adyuvante y Trastuzumab
4. Ca invasivo con RH **negativos/Her2 negativo:**
- a. pT1mic/pT1a (hasta 5 mm) y N0 → No QT adyuvante
 - b. pT1mic/pT1a (hasta 5 mm) y N1mi (< 0,2 mm) → valorar QT
 - c. pT1b (6mm-1cm) → valorar QT
 - d. pT1c → QT adyuvante
 - e. Ganglios positivos (> 2 mm) → QT adyuvante

Las combinaciones de quimioterapia más utilizadas son:

- CMF (Ciclofosfamida, Metotrexate, 5FU)
- CAF/CEF (Ciclofosfamida, Antraciclinas, 5FU)
- AC (Adriamicina, Ciclofosfamida)
- AC por 4, seguido Docetaxel por 4

2.9.2.2 Quimioterapia neoadyuvante

Es la que se administra previamente a la extirpación quirúrgica del tumor, con el propósito de reducir la extensión de la cirugía.

Indicaciones:

1. Estadios iniciales I y II en los que se desee conservar la mama y la relación volumen tumoral/mamario no lo permita.
2. Estadios clínicos avanzados (IIIA, IIIB y IIIC).

Su uso se fundamenta en:

- El cáncer de mama es una enfermedad sistémica desde el momento del diagnóstico.
- Aumentaría las posibilidades de cirugía conservadora.
- Nos permite una valoración “in vivo” de la respuesta tumoral abriendo paso a una terapia adaptada en un futuro.
- La quimioterapia posibilita el tratamiento quirúrgico en tumores localmente avanzados.
- Permite una mayor eficacia al actuar los fármacos sobre un tumor con lecho vascular intacto.
- La QT neoadyuvante es el marco ideal para la investigación, con la obtención de muestras y desarrollo de biomarcadores.

Aunque sí que parece que la quimioterapia neoadyuvante disminuye la incidencia de ganglios positivos en la axila, no aumenta la supervivencia global ni libre de enfermedad a los 5 años de seguimiento, excepto en el cáncer de mama localmente avanzado en el que sí es fundamental la neoadyuvancia para favorecer el pronóstico y la supervivencia. Aunque recientemente se ha visto en una actualización del estudio GeparTrio, que la QT adaptada o guiada sí tiene un beneficio tanto en supervivencia libre de enfermedad como en supervivencia global.

Actualmente se suele usar un tratamiento secuencial comenzando con 4 ciclos de AC, seguido de 4 ciclos de docetaxel. En pacientes HER2 (+) se asociará Trastuzumab en el programa de quimioterapia neoadyuvante asociado al docetaxel.

Se valora adelantar cirugía en aquellas pacientes que progresan durante el tratamiento y son operables. En caso de irreseccabilidad, se valora una segunda línea de tratamiento.

2.9.2.2 Quimioterapia en enfermedad diseminada

El tratamiento del cáncer de mama metastásico (CMM) prolonga la supervivencia y mejora los síntomas y la calidad de vida de las enfermas, pero no es curativo. La supervivencia media es de 2-3 años para la mayoría de ellas.

Antes de decidir cuál es el mejor tratamiento para cada paciente debemos conocer:

1. La extensión de la enfermedad
2. El estado de los receptores hormonales
3. La expresión del HER2.

En líneas generales, se pueden establecer las siguientes recomendaciones terapéuticas:

1. En pacientes oligosintomáticas con RH positivos e ILE prolongado, la hormonoterapia será la primera opción a considerar si las metástasis no son de alto riesgo (hepáticas múltiples, linfangitis pulmonar).
2. Si consideramos que la enferma es candidata a QT (RH negativos, enfermedad rápidamente progresiva, metástasis de alto riesgo, refractariedad a tratamiento hormonal) es importante saber qué tratamiento recibió en adyuvancia y cuál ha sido el intervalo libre de enfermedad (ILE).
3. En pacientes con tumores HER2 (+) candidatas a QT, se administrará en combinación con trastuzumab en primera línea. En progresión tras antraciclinas, taxanos y trastuzumab ya está aprobado lapatinib en combinación con capecitabina (94).

Son diversos los agentes activos que pueden administrarse en combinación o en monoterapia de forma secuencial. Actualmente en base a los datos de diversos estudios (E1193, GEICAM 9903) se tiende a administrar los fármacos activos en esquemas secuenciales y se reserva la poliquimioterapia para aquellas pacientes que necesiten una rápida respuesta. La duración del tratamiento en las pacientes que responden no está claro. Las guías de la NCCN recomiendan continuar hasta

progresión aunque en estudios comparativos no se ha encontrado diferencia en supervivencia global pero sí aumento en el tiempo a la progresión a costa de mayor toxicidad. Un estudio español del grupo GEICAM ha analizado este controvertido tema administrando doxorubicina liposomal pegilada (Caelix®) como tratamiento de mantenimiento. Esta opción debe ser discutida con las pacientes.

2.9.2.3 Hormonoterapia

En el tejido mamario normal, el 15-25% de las células epiteliales expresan RH, que pueden variar dependiendo del momento del ciclo menstrual. Sin embargo, en el tejido mamario tumoral hasta el 75% de las células pueden expresar RH, teniendo estas células capacidad para reproducirse y estimular el crecimiento de las células mamarias vecinas sin RH.

Cuando <1% de los núcleos presentan receptores para estrógenos y/o progesterona se dice que es un tumor negativo para receptores hormonales (-). Cuando presentan entre 1-25% de núcleos teñidos para estos receptores, se dice que presenta receptores hormonales de forma ligera (+/+++). Cuando presenta entre 25-75% de los núcleos positivos para receptores hormonales, se dice que es un tumor que expresa RH de forma moderada (+/+++). Y cuando presentan >75%, son tumores que presentan de forma intensa receptores hormonales (+++/+).

La presencia de receptores para estrógenos y/o progesterona es condición indispensable para indicar una hormonoterapia.

2.9.2.3.1 Tipos de tratamiento hormonal

- **Tamoxifeno:**

Actualmente es el principal SERMs utilizado en el tratamiento del cáncer de mama. Es un compuesto no esteroideo que se une competitivamente a los receptores estrogénicos celulares e inhibe la transcripción de los genes dependientes de estrógenos produciendo la detención del ciclo celular, y favoreciendo la apoptosis (95).

El tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante 5 años, produce una reducción absoluta del riesgo de recurrencia del 12%, una reducción de la mortalidad del 9%, y una reducción del 49% de cáncer de mama contralateral (93).

En marzo del 2003 se publicaron los resultados del ensayo randomizado ATLAS, en el que comparan administrar tamoxifeno durante 5 años versus mantenerlo hasta 10. Describen una menor tasa de recidiva y menor tasa de mortalidad cuando se administra tamoxifeno durante 10 años, beneficio que se prolonga hasta los 14 años tras el diagnóstico del cáncer. A pesar, de encontrar mayor tasa de efectos secundarios, sobre todo en mujeres postmenopáusicas, la reducción absoluta de mortalidad por cáncer de mama supera significativamente el incremento de mortalidad causada por los efectos secundarios (cáncer de endometrio, y tromboembolismo pulmonar)(96).

Actualmente existe otro ensayo en curso que compara la utilidad de cinco años de tamoxifeno frente a 10 años (ATTOM).

- **Otros moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs):**

Tanto los de primera generación (toremifeno, droloxifeno e idoxifeno) como de segunda y tercera (raloxifeno, arzoxifeno y EM-652) han mostrado mínima actividad en enfermedad resistente al tamoxifeno y no muestran eficacia superior al tamoxifeno en terapia hormonal de primera línea. Su tolerancia es similar al tamoxifeno con la única ventaja de disminuir los efectos agonistas en el endometrio.

- **Fulvestrant (SERDs: selective estrogen receptor downregulators):**

Análogo alquilado del estradiol que actúa como antagonista competitivo de los receptores estrogénicos y regula a la baja su expresión. Además de no tener efectos agonistas en el endometrio, reducen la enfermedad tromboembólica comparado con el tamoxifeno. Eficacia equivalente al tamoxifeno como tratamiento de primera línea y al anastrozol en caso de enfermedad resistente al tamoxifeno. Actualmente sólo está indicado en cáncer metastático. También puede administrarse en segunda línea de hormonoterapia, cuando existe progresión con los inhibidores de la aromatasa no esteroideos: anastrozol y letrozol.

- **Inhibidores selectivos de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano):**

La aromatasa es la enzima responsable de la conversión periférica de androstendiona y testosterona a estrona y estradiol. Está presente en el tejido

tumoral, grasa, músculo y cerebro. La acción biológica de los inhibidores de la aromatasa consiste en bloquear esta enzima y producir una disminución de los niveles circulantes de estrógenos, conduciendo a la privación del sustrato que se une al receptor. Dado que la principal fuente de estrógenos en la postmenopausia es la extraovárica, la supresión de estrógenos circulantes es del 95-98% en estas pacientes, y de ello se deduce que su indicación se limite a las pacientes postmenopáusicas. Hay diferencias entre los distintos inhibidores de la aromatasa de tercera generación: el exemestano es un esteroide que compete irreversiblemente en el sitio activo de la enzima con los andrógenos naturales, mientras que el anastrozol y el letrozol son triazoles que interactúan con la citocromo p450 de la aromatasa y su acción es reversible (97).

El estudio ATAC demostró la superioridad del anastrozol frente al tamoxifeno en términos de eficacia y seguridad, incluyendo menos tumores de endometrio y menos episodios vasculares, la incidencia de cáncer contralateral fue un 42% menor en las pacientes tratadas con anastrozol. El uso de anastrozol presentó un aumento significativo de fracturas óseas (98).

Letrozol ha demostrado mejorar la supervivencia global en las pacientes con ganglios positivos frente a placebo tras 5 años de tamoxifeno, según los datos del ensayo MA-17 (99). Además redujo la incidencia de cáncer de mama contralateral en un 46%.

El exemestano comparado con tamoxifeno tras 2-3 años de tratamiento previo con tamoxifeno, ha demostrado en el estudio IES 031 una marcada superioridad reduciendo los eventos mamarios en un 32% frente al tamoxifeno, y una disminución del cáncer contralateral del 56% (100).

- **Ablación ovárica:**

En 1996 se analizaron los resultados de 12 ensayos aleatorizados con 2102 pacientes menores de 50 años, demostrando que la abolición de la función ovárica producía una reducción del 6% en el riesgo de recurrencia y muerte. En las pacientes con RH (+) se conseguía un mayor beneficio llevando a cabo la castración después de la quimioterapia. Actualmente, la castración ovárica se lleva a cabo con análogos de LHRH.

Los estudios realizados con agonistas LHRH (castración química) ofrecen tasas de respuesta y duración de las remisiones similar a la ooforectomía (6), y, sugieren, que en pacientes menores de 40 años con RH (+), con valores de estradiol en rango premenopáusico tras la QT, son las que obtienen el mayor beneficio de la adición de LHRH al tratamiento (101).

Son necesarios los resultados de estudios actuales en marcha, para saber el beneficio de añadir supresión ovárica al tamoxifeno después de la QT.

2.9.4.2 Indicaciones

Todas las pacientes con receptores hormonales positivos reciben hormonoterapia postcirugía durante 5 años. En pacientes postmenopáusicas con IA. En aquellos casos que hayan realizado tratamiento con tamoxifeno durante 5 años, se completa tres años más con IA. En caso de llevar 2-3 años con tamoxifeno, se realiza el cambio a IA hasta completar 5 años.

En pacientes premenopáusicas el tratamiento de elección es el tamoxifeno, y se valora en comité continuar 5 años más, como consecuencia de los resultados publicados del ensayo ATLAS (96). En pacientes de alto riesgo se valora añadir análogos de la LHRH al menos durante 3 años, especialmente en aquellas por debajo de los 40 años.

En régimen de neoadyuvancia, se aplica en pacientes postmenopáusicas o ancianas con receptores hormonales positivos y no candidatas a tratamiento quimioterápico primario. Los inhibidores de la aromatasa (letrozol, especialmente)(98), ofrecen mejores tasas de respuesta que tamoxifeno (99). Debe administrarse durante 12 semanas, aunque parece que el tratamiento óptimo preoperatorio debería ser de al menos de 6 meses (100), siempre y cuando el tumor se mantenga en respuesta o estabilizado.

La hormonoterapia debe siempre administrarse de forma secuencial a la quimioterapia y concomitante a trastuzumab.

2.9.3 Radioterapia

La administración de RT disminuye la recaída locorregional y aumenta la supervivencia global. Las guías NCCN 2011 (102) recomiendan valorar radioterapia en pacientes con 1-3 ganglios afectados, si presentan factores de mal pronóstico (tumores > 5 cm, márgenes afectados, triple negativo o G3). En pacientes con 4 o más ganglios positivos debe irradiarse la axila. Son también indicaciones de RT, pacientes con cirugía conservadora, o en el caso de mastectomías en tumoraciones de más de 5 cm o pt3 y pt4.

El tratamiento se inicia a las 4 semanas de la cirugía, y no debe retrasarse más de 16 semanas, excepto si la paciente lleva tratamiento con QT, en cuyo caso se realiza tras finalizar esta terapia.

El tratamiento radioterápico se realiza mediante un simulador virtual, con la realización de una TAC, que nos permite delimitar mejor la pared torácica, la superficie cutánea y los órganos de riesgo (corazón y pulmones). Para la mejor localización del lecho de la tumorectomía es indispensable el marcaje del mismo con clips quirúrgicos. Se irradia el lecho tumoral, y áreas ganglionares locorregionales, incluyendo cicatrices y drenajes hasta dosis de 40-50 Gy, con sobreimpresión (boost) de 10-16 Gy en la zona de la cicatriz, al ser el lugar con mayor riesgo de recaída.

2.10 Seguimiento

La finalidad del seguimiento es el diagnóstico de la recidiva local y sistémica, así como de las segundas neoplasias o la detección de complicaciones y toxicidades derivadas de los diferentes tratamientos (103, 104). Sin embargo, no se ha demostrado que el diagnóstico precoz de la metástasis, beneficie la supervivencia de estas pacientes.

Se aconseja durante el seguimiento:

- Historia clínica y exploración física cada 3-6 meses los tres primeros años, después cada 6-12 meses hasta el quinto año, y después anualmente.
- Mamografía anual (para las pacientes tratadas con cirugía conservadora, la primera mamografía se hará a los 6 meses de finalizar el tratamiento con radioterapia).

- Examen ginecológico anual

Es necesario recordar la importancia del autoexamen mamario mensual, instruir a las pacientes sobre síntomas y signos de recaída (nuevos nódulos y/o modificaciones en las mamas, axilas, dolor óseo persistente de única localización, dolor abdominal o torácico). Alrededor del 70% de las recidivas son detectadas por la propia paciente en el intervalo entre controles.

El interrogatorio y examen físico deben ser dirigidos a buscar síntomas y signos indicativos de progresión locorregional o diseminación de la enfermedad. Debe ser una anamnesis exhaustiva por órganos y aparatos (mamaria, ginecológica, respiratoria, ósea) y exploración física en el área de la mastectomía, mama contralateral, áreas linfáticas y organomegalias.

Pruebas complementarias como gammagrafía ósea, marcadores tumorales séricos, sólo se realizarán cuando la paciente presente algún síntoma que sugiera reaparición de la enfermedad.

La ecografía transvaginal no debe incluirse como protocolo en las pacientes con tamoxifeno, se reservará a las pacientes con metrorragia y para aquellas pacientes con alto riesgo de cáncer heredofamiliar según el protocolo correspondiente.

Aquellas pacientes en tratamiento con IA o análogos de la GNRH se harán una densitometría basal y posteriormente bianual, mientras dure el tratamiento.

2.11 Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)

2.11.1 Introducción

El estado de los ganglios axilares constituye el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama, así como factor determinante en la selección de las pacientes que deben recibir la terapia adyuvante. Este hecho condiciona la importancia de la linfadenectomía axilar en la estadificación del tumor, sin embargo es una técnica no exenta de morbilidad, produciendo linfedema en miembro superior en un 3-12% (105-107).

En la actualidad, un gran número de pacientes reciben terapia adyuvante independientemente del estado de los ganglios axilares, teniendo en cuenta otros factores pronósticos de la lesión tumoral hoy en día bien conocidos.

Es por todo ello, por lo que surge la necesidad de desarrollar una técnica a través de la cual se pueda establecer el estado axilar de manera mínimamente invasiva, esa técnica es la biopsia selectiva del ganglio centinela.

2.11.2 Concepto de GC

Se denomina ganglio centinela (GC), a la primera estación de drenaje de una región linfática que sería invadida por las células tumorales procedentes de un tumor. La localización del GC dependerá de las vías de drenaje linfático que proceden del tumor, existiendo gran variabilidad en los patrones de drenaje.

2.11.3 Evolución histórica

En 1960, Gould y col (108) definieron por primera vez el concepto de GC en tumores de parótida, como un ganglio anatómicamente constante situado en la confluencia de las venas yugular anterior y posterior, y cuyo análisis durante la cirugía del cáncer de parótida determinaba si el paciente además de una parotidectomía sería sometido o no a una disección radical de cuello.

Ramón Cabañas en 1976 (109) basándose en los estudios del drenaje linfático testicular realizados por Busch y col (110) con contraste radiológico, localizaba guiándose por linfangiografía el GC en pacientes con cáncer de pene y afirmó que este ganglio, era la primera localización de las metástasis ganglionares, pudiendo ser el único ganglio afecto. Por tanto, si la biopsia de este ganglio era negativa, se podía evitar la resección en bloque de los ganglios inguinales.

En la década de los 80, Morton y col (111-113) fue el primero en definir y aplicar la técnica del mapeo linfático intraoperatorio para pacientes con melanoma en estadios precoces, utilizando colorantes vitales para identificar el ganglio centinela, definiéndolo como “el ganglio linfático más cercano al tumor primario en una vía de drenaje directa y, además, el sitio más probable de metástasis temprana”.

La utilización de azul patente o azul de isosulfán, inyectándolo intradérmico 0,5 a 1 cc, alrededor de la lesión, repitiéndolo cada 20 minutos, si era necesario, le permitió en 81,8% de los casos identificar el ganglio centinela, demostrando una alta concordancia (96%) entre la evaluación patológica con el corte congelado y la

preparación definitiva. Esto le condujo a decidir a qué pacientes se les debía realizar linfadenectomías y a cuáles no. No publicó complicaciones asociadas al uso del colorante.

Morton advirtió sobre la necesidad de una curva de aprendizaje de aproximadamente 30 casos, estableciendo una efectividad en localizar el ganglio centinela de 96% contra 61% comparando con cirujanos experimentados versus no experimentados.

El primero en realizar la modificación de la técnica de Morton para localizar el ganglio centinela en el cáncer de mama fue Giuliano en 1994 (114). La técnica consistía en la utilización de azul vital inyectado de 3-5cc dentro de la masa tumoral y en el parénquima circundante, comenzando la disección axilar 5 minutos posterior a la inyección. Después de la excisión del ganglio centinela, se completó la disección axilar en todos los casos. El ganglio centinela fue detectado en 65,5% de los casos, porcentaje que aumentó con la curva de aprendizaje, ya que la identificación del ganglio centinela en los últimos 87 pacientes fue del 100%. Los resultados fueron contundentes. La agudeza en predecir el estado de los ganglios axilares examinando el ganglio centinela fue del 95,6%. Presentando sólo 4,3% de falsos negativos. Esto abrió el camino a la investigación clínica en esta técnica.

Turner (115) realizó la validación histopatológica en las 103 primeras pacientes con cáncer de mama intervenidas por Giuliano. El estudio histológico de los GC se realizó mediante tinción con hematoxilina y eosina (HE) y mediante inmunohistoquímica (IHQ) con citoqueratinas. En las pacientes con GC libre de enfermedad, realizó el mismo estudio en el resto de ganglios extirpados (ganglios no centinela), hallando metástasis sólo en 1 ganglio no centinela.

Turner concluyó que si el GC está libre de metástasis, la probabilidad de afectación de los ganglios no centinela (GNC) es <0,1%, por tanto, la identificación meticulosa del GC y su estudio histopatológico mediante HE y técnicas de IHQ, es un indicador fiable del estado de los ganglios axilares en las pacientes con cáncer de mama.

En 1993, Alex y Krag (116) (117) introdujeron la inyección de radiofármacos y el uso intraoperatorio de una sonda detectora gamma para la identificación del GC en pacientes con melanoma y cáncer de mama.

En 1998, Miner (118) con la inyección de sulfuro coloidal marcado con tecnecio 99m guiada por ultrasonido en el perímetro de la lesión, identificó el 98% de los GC. Sólo 17% de los pacientes presentaron metástasis axilares, con un valor predictivo para el procedimiento de 98%.

En 1997, El grupo de Veronesi de Milán, en el trabajo publicado por Paganelli y col (119), mostraron las ventajas de la utilización del radiomarcador y del contador manual de los rayos gamma para detectar el ganglio centinela y su valor predictivo sobre la disección axilar. En sus resultados obtuvieron la identificación del GC en el 97,6% de los casos, el valor predictivo fue del 97,1%. En el 37,7% de los casos el único ganglio positivo fue el centinela. Demostraron, además, que la administración subdérmica y la administración de microcoloides de mayor tamaño era el procedimiento más adecuado.

La técnica del GC debe seguir un protocolo definido para tres aspectos técnicos del procedimiento que incluye la Medicina Nuclear, la Cirugía y la Anatomía Patológica.

2.11.3 Técnica para la búsqueda del GC

Para la búsqueda del GC se utilizan dos tipos de sustancias:

1. Colorantes
2. Sustancias coloides marcadas con un isótopo radiactivo, generalmente ^{99m}Tc .

Ambas sustancias penetran en los capilares linfáticos cuando son inyectadas en la vecindad de la lesión y fluyen pasivamente a los ganglios linfáticos, depositándose en el primero de la cadena linfática regional a la que drena dicho tumor, reproduciendo así el camino que seguirían las células tumorales en su diseminación.

2.11.3.1 Técnicas con colorantes

Los colorantes más utilizados en la detección del ganglio centinela son el azul patente y su isómero el azul de isosulfán, y el azul de metileno, los cuales fueron aprobados para su utilización en humanos por la Food and Drug Administration (FDA),

a raíz de un estudio experimental y clínico publicado por Hirsch (120) en 1982, por su eficacia para la identificación de los linfáticos tras inyección subcutánea.

La técnica consiste en la inyección del colorante alrededor del tumor, con un volumen total de entre 2-5 ml, tras la inducción anestésica. En caso de que el tumor haya sido extirpado, la inyección se realiza alrededor del lecho de la escisión. Si se trata de lesiones no palpables la inyección se puede realizar en el plexo subareolar.

Mediante la inyección de azul de isosulfán, Morton localizó el GC en el 81,8% en pacientes con melanoma (111). En 1994, Giuliano utilizó azul de isosulfán al 1% en 174 pacientes con cáncer de mama, localizando el GC en el 65,5% de los casos (114), resultados que mejoraría posteriormente.

El intervalo entre la inyección del colorante y la incisión quirúrgica sobre el área ganglionar oscila entre 5-20 minutos, según la proximidad de la zona de la punción a la axila. Es recomendable la realización de un masaje durante 2-3 minutos tras la inyección del colorante para facilitar su difusión al torrente linfático. El colorante se une a las proteínas, especialmente la albumina, y es absorbido por los linfáticos, lo que permite visualizar el drenaje de la zona. Posteriormente se realiza la incisión en el área axilar, identificando los linfáticos aferentes teñidos que confluyen hacia el GC teñido de azul.

Se define como GC con el colorante, todo ganglio que aparezca teñido de azul o al que fluye un conducto linfático azulado.

La utilización de colorantes tiene como ventajas:

- Es una técnica sencilla sin necesidad de medios técnicos adicionales.
- Permite el control visual del linfático aferente y GC teñidos de azul.
- La hipótesis de validación histopatológica del GC, la realizó Turner (115) en la serie de 103 pacientes intervenidas por Giuliano (121) y en las que se utilizó la técnica con colorante para la búsqueda del GC.

La utilización de los colorantes para la búsqueda del GC tiene, también, una serie de inconvenientes:

- Precisa de un aprendizaje para localizar el linfático y GC teñidos.
- Es necesaria una mayor incisión quirúrgica, que cuando se utiliza la técnica isotópica, sobre todo en el periodo de aprendizaje, para visualizar los linfáticos y GC teñidos.

- Desconocimiento previo de la localización, número de GC y drenajes múltiples al no tener una linfogammagrafía previa.

- Existe posibilidad de reacciones adversas graves (122), por lo que la inyección se debe realizar en quirófano tras la inducción anestésica.

La eficacia o tasa de identificación del GC con esta técnica depende del aprendizaje, y aumenta con el número de casos realizados .

2.11.3.2 Técnica con isótopos. Radiofármacos

Con el trabajo publicado por Garzom y col (123), mediante la utilización de un coloide marcado con Tecnecio 99m (Tc-99m), una nueva era comenzó para la linfoscintigrafía. Este radionúclido ha sido ampliamente aceptado como ideal por sus características para la detección de imágenes y por su bajo coste por Megabequerelio (MBq).

La adición de distintas sustancias coloides al Tc-99m, da lugar a los diferentes radiofármacos conocidos. Las sustancias coloides son moléculas de tamaño variable, sin ninguna afinidad por las células tumorales que, al ser inyectadas en el tejido intersticial se introducen en los capilares linfáticos desde donde son transportadas por la linfa hasta los ganglios linfáticos. Una vez allí, son fagocitadas por los macrófagos donde permanecen hasta ser destruidas. Su localización y permanencia en los ganglios linfáticos es dependiente de la ausencia o presencia de metástasis. Es más, cuando el ganglio linfático está extensamente invadido por metástasis, no puede atrapar el trazador al perder la función de filtro linfático.

Los coloides deben tener un tamaño lo suficientemente pequeño para facilitar la rápida migración a través de los capilares linfáticos y, lo suficientemente grande para no pasar al torrente sanguíneo. Una vez en los ganglios linfáticos, deben quedar retenidas durante varias horas. Así, las partículas menores de 100 nm (0,1 μ) satisfacen los requisitos de rápida transferencia a los capilares linfáticos, siendo atrapadas por los macrófagos de los ganglios donde son retenidas durante varias horas. Cuando exceden el tamaño de 500 nm, apenas penetran en los capilares permaneciendo en el punto de inyección.

Las características que debe cumplir el coloide ideal para la localización del GC son las siguientes:

- Producto autorizado
- Tamaño de partícula adecuado
- Marcación isotópica con Tc-99m
- Fácil difusión y transporte por los linfáticos
- Retención en los ganglios centinela
- Estable en sangre

Otro aspecto importante es el volumen a inyectar. Parece que la eficacia del marcaje de los ganglios linfáticos en inyecciones intramamarias de radiocoloides, está estrechamente relacionada con el volumen de inyección. Sin embargo, la captación del radiofármaco, también está relacionada con la vía de inyección. Esta puede ser: subdérmica, peritumoral, intratumoral o subareolar.

Existen tantas controversias como técnicas de inyección descritas.

Las teorías que siguen los autores se dividen básicamente en el empleo de técnicas de inyección superficial o profunda. Distintos grupos defienden la inyección del radiocoloide subdérmico y creen que es superior a la inyección peritumoral. Encuentran tasas de identificación superiores en la inyección periareolar que en la peritumoral (124-126).

Otros autores prefieren la inyección profunda peritumoral, pues argumentan que con la inyección profunda buscan el drenaje del tumor, no el de la mama. Y que cada tumor presenta un drenaje distinto, no siendo el plexo periareolar un stop obligatorio (127-129).

CUTÁNEAS:

- Baja incidencia drenaje no-axilar (< 5%).
- Drenaje axilar superficial.
- **Estadificación axilar**

TUMORAL:

- Alta incidencia drenaje no-axilar (20- 30%).
- Drenaje axilar y no axilar / superficial y profundo.
- **Estadificación axilar y no axilar**

La inyección subdérmica está relacionada con una más precoz visualización del ganglio centinela, no observándose claras diferencias con la peritumoral en cuanto a la habilidad de detección, sin embargo el índice de detección de mamas internas es sustancialmente menor.

En el volumen inyectado existe un compromiso entre la cantidad de partículas que sean capaces de drenar a la axila, presión intersticial que puede ocluir los vasos linfáticos y superficie del área de inyección. Existe una gran variabilidad (0,1-16ml) en cuanto a su empleo. Como factores a tener en cuenta está el volumen de la mama y la vía de administración. En Europa casi todos los grupos utilizan menos de 3ml.

En cuanto a la dosis de radiotrazador también existe mucha variabilidad entre los centros (7,4 MBq – 370 MBq). Hay que tener en cuenta la vía de administración así como el protocolo empleado en cada centro, es decir, si la inyección se realiza el mismo día o el día anterior a la intervención.

El tamaño de partículas idóneo tampoco está estandarizado. En función del tamaño que emplees tienes unos beneficios u otros. Cuando las partículas son de menos de 5nm se produce penetración capilar y transporte sanguíneo. Si son mayores, entre 5-100nm se visualizan los canales con una retención en el ganglio centinela adecuada, aunque se obtienen un mayor número de ganglios secundarios con la consiguiente sobreestimación del número total de ganglios centinelas. Sin embargo, si elevamos el tamaño a 100-400nm la migración se ve disminuida con un menor número de ganglios centinelas con lo que infraestimamos su identificación.

En la actualidad no existe consenso en cuanto a la utilización de los distintos radiofármacos, dosis, actividad isotópica y vías de inyección. En Europa se utiliza mayoritariamente el coloide de albúmina, en Australia se utiliza el antimonio trisulfuro coloidal y en Estados Unidos, el sulfuro coloidal es el agente más comúnmente utilizado.

Cuando analizamos las complicaciones de ambas técnicas objetivamos, la reacción alérgica expresada en su mayor grado con un shock anafiláctico, cuando se utiliza el colorante y la exposición a radiación, aunque mínima, cuando se utiliza el radiotrazador. Siendo ambas posibilidades anecdóticas.

Se han publicado en la literatura buenos resultados con la utilización de colorantes, isótopos y la combinación de ambos (Tabla 5).

Tabla 5: Tasa de detección de las distintas técnicas de localización del GC

Autor	Técnica	Estudio AP	Eficacia %	Precisión %
Krag (130)	Isotópica	HE	82	100
Giuliano (121)	Colorante	HE+IHQ	94	100
Albertini (131)	Combinada	HE	92	100
Pipers (132)	Isotópica	HE	92	100
Veronesi (119)	Isotópica	HE	98	98
Guenther (133)	Colorante	HE	71	97
Dale (134)	Colorante	HE	66	100
Borgstein (135)	Isotópica	HE+IHQ	94	99
O'Hea (136)	Combinada	HE	93	95
Cox (137)	Combinada	HE+IHQ	94	98
Miner (138)	Isotópica	HE	98	98
Koller (139)	Colorante	-	98	97

2.11.3.3 Sonda portátil detectora de radiaciones gamma

Para la detección intraoperatoria de la radiación gamma emitida tanto en el punto de inyección del radiofármaco como en la zona de localización del GC, se utiliza una sonda portátil detectora de partículas gamma (SGD).

Existen muchos modelos de sondas detectoras, que difieren discretamente en sus parámetros de medida, siendo los más importantes, la sensibilidad (eficiencia de detección), y la resolución espacial (capacidad de identificar dos puntos próximos). Las características específicas de cada sonda (tamaño del cristal, colimador...) definen ambos parámetros que son inversamente proporcionales. Las sondas detectoras están compuestas por una unidad de control con el sistema electrónico, un detector con protector lateral y un colimador, unidas por un cable de fibra óptica. Los detectores utilizados pueden ser de dos tipos: de centelleo (con un cristal de yoduro sódico (INa)

acoplado a un tubo fotomultiplicador) o semiconductoras de telurio de cadmio (CdTe) (140). Las sondas semiconductoras presentan menor eficiencia de contaje, pero una mayor capacidad de colimación y por tanto menor influencia de la actividad de fondo.

El transductor envía la señal al analizador que traduce su detección en una lectura digital y señales acústicas proporcionales en las zonas de mayor concentración del radiofármaco.

La unidad de control contiene el aparato electrónico de la sonda y permite ajustar la ventana del fotópico de energía para el isótopo que queremos detectar. Así mismo, mide las cuentas detectadas en un punto dado y es capaz de discriminar dos fuentes de la misma energía. Las cuentas se expresan por uno, diez y cien segundos mostrándose en el monitor digital (141).

2.11.3.4 Dosimetría

Se han llevado a cabo varios estudios en los que se concluye que la tasa de radiación es mínima tanto para el paciente como para el personal sanitario implicado. La mayor tasa de radiación la recibe el paciente, pero dicha actividad es muy pequeña para producir un daño biológico significativo. El personal implicado está sometido a la radiación, pero la actividad en el GC es aproximadamente entre 1 y el 5% de la actividad inyectada, y cuando es manipulado, ya ha transcurrido el tiempo suficiente como para que esta actividad haya disminuido (137).

Stratmann y col (142) detallan la exposición del personal que interviene durante todo el proceso. La mayor exposición la reciben las manos del médico nuclear que inyecta el isótopo y las del cirujano que manipula la mama inyectada (35 mrem/h) cuando se inyecta 1 milicurio (mCi). La segunda mayor exposición es para las manos del patólogo al manipular el tumor inyectado y los GC.

Si comparamos la exposición a radiación que recibe el personal médico o la paciente, durante la realización del GC, con la exposición en distintas situaciones de la vida habitual, podemos observar que es mínimo el riesgo durante la BSGC (143).

Tabla 6: Comparación de la exposición a la radiación

Situación	Exposición a radiación
Ambiental (por año)	350 mRem
Vuelo de 4 horas	3mRem
Fumar 20 cigarrillos	30 mRem
Radiografía de tórax	30 mRem
Exposición a 1mCi de TC-99m a 1,30cm	2-4 mRem/h
Exposición a 1mCi de TC-99m a 12,7cm	0,4 mRem/h
Exposición a 1mCi de TC-99m a 1 m	0,04 mRem/h

2.11.3.5 Linfogramagrafía prequirúrgica

Tras la inyección del radiotrazador debe realizarse una linfogramagrafía prequirúrgica por diversos motivos:

- Confirmación de migración del radiotrazador. Cuando no hay migración debemos sospechar bloqueo de los canales linfáticos por infiltración metastásica
- Establece el número de GC
- Diferencia entre ganglios centinelas primarios de secundarios
- Confirmación de vías extraaxilares
- Localización cutánea de la posición del GC

Se debe realizar lo más cerca posible al momento de la intervención. En caso de no migración y de no visualizar el drenaje, se recomienda la reinyección del trazador, y en caso de no migración, se realiza una LA.

En el ensayo ALMANAC, se consiguió una tasa de identificación del GC del 98% con una tasa de falsos negativos del 7% cuando se realizaba linfogramagrafía y ésta resultaba positiva. En el estudio concluyen que su realización es necesaria, pues delimita las regiones de drenaje, localiza con exactitud el ganglio centinela y los drenajes extraaxilares (144).

2.11.3.5.1 Imágenes

Deben obtenerse las imágenes en al menos dos proyecciones, anterior y lateral, y se realizará una tercera en oblicuo, si fuera necesario para localizar el GC.

El papel de la gammacámara portátil durante la biopsia del ganglio centinela en el quirófano se está impulsando en los últimos años. Como ventajas en su empleo tenemos la posibilidad de tener la imagen en tiempo real, su utilidad en la identificación de ganglios de la mamaria interna, la comprobación en la resección del ganglio centinela y del tumor en casos de lesiones no palpables (SNOLL), su utilidad en ganglios centinelas próximos a la zona de inyección. Se describe un beneficio clínico respecto a la sonda del 5%. El problema sería de la necesidad de un mayor tiempo quirúrgico, el transporte más pesado y un mayor volumen que la sonda.

- **Ventajas:**

- Imagen en tiempo real
- Utilidad en mamaria interna
- Comprobación resección GC y tumor
- Útil en GC próximos a zona de inyección
- Beneficio clínico con respecto a sonda (5%)

- **Inconvenientes**

- Mayor volumen que sonda
- Transporte más pesado
- Mayor tiempo quirúrgico.

Se recomienda la asistencia en quirófano del médico nuclear responsable de la inyección del radiotrazador y de la obtención de las imágenes gammagráficas.

2.11.3.6 Técnica

La secuencia de actuación con la técnica isotópica en quirófano consiste:

1. Visualización de la imagen linfogammagráfica apreciando el número y localización de los ganglios centinela.
2. Colocación de la sonda sobre el punto de inyección del radiofármaco midiendo la actividad en cuentas por 10 segundos.

3. Colocación de la sonda en los puntos marcados en piel correspondientes a los ganglios centinela, midiendo la actividad en cuentas por 10 segundos y señalando la zona de incisión.
4. Incisión en el área marcada, disección y detección mediante la sonda, del punto de máxima actividad (puntos calientes), midiendo las cuentas in vivo.
5. Extirpación del GC detectado y medida 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.
6. Rastreo del lecho de biopsia con la sonda para la detección de la actividad residual.

2.11.3.7 Análisis anatomopatológico del GC

Una de las ventajas de la BSGC es que el patólogo recibe una media de 2 ganglios linfáticos a estudio, lo cual permite una evaluación más exhaustiva con un mayor número de cortes, y la aplicación de técnicas como IHQ o PCR.

Se ha de intentar que el análisis sea lo más preciso y concluyente posible con el fin de evitar reintervenciones, así como LA innecesarias.

Existen diversas técnicas para el estudio anatomopatológico del ganglio centinela.

I. Histopatología clásica:

Para el estudio histológico suelen utilizarse dos técnicas:

-Técnica de congelación en parafina. El VPN es del 95%. Más lento, con posibilidad de pérdida del tejido por artefactos, pero específico con capacidad de distinguir entre micro y macroMTS. Se hacen cortes cada 2mm y se tiñe con HE.

-Extensión citológica mediante improntas o raspado. Más sencillo, rápido y barato. No supone pérdida del tejido pero es menos preciso.

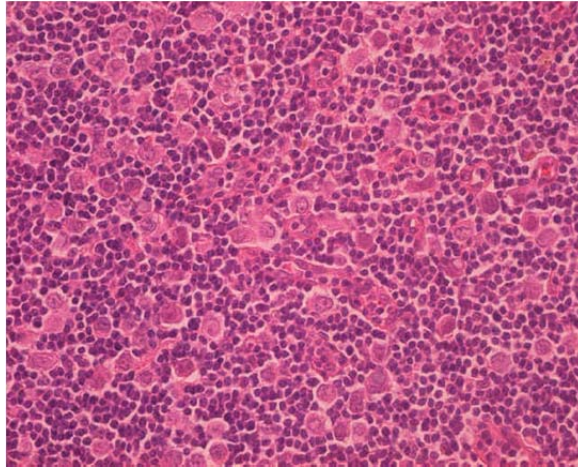


Figura 11: Tinción con H/E

II. Inmunohistoquímica (IHQ) diferida:

Detección de afectación ganglionar mediante la utilización de anticuerpos anticitoqueratina AE1/AE3, o bien anticuerpos contra el antígeno de la membrana epitelial EMA. Tiene una buena relación coste-efectividad e incrementa en una media de 15-20% la detección de micrometástasis. La IHQ puede detectar grupos de células tumorales aisladas < 0,2mm.

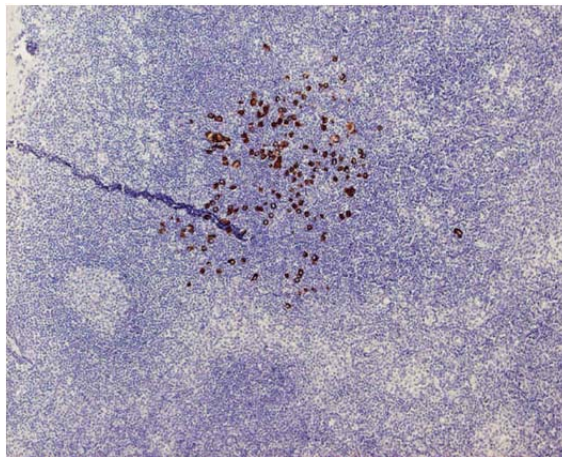


Figura 12: Aplicación de IHQ
(citoqueratinas AE1/AE3)

III. Análisis molecular

Se consigue amplificar la presencia del ARNm mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para la detección de

citoqueratinas. Es un método muy sensible y de alto VPN. Mínimas contaminaciones por citoqueratinas procedentes de la piel, son capaces de producir resultados falsos positivos. Es necesaria una gran meticulosidad en la exéresis del ganglio centinela para obviar todo contacto del mismo o del material empleado con la piel (145, 146).

Otro método desarrollado para la detección de metástasis en el ganglio linfático del cáncer de mama es OSNA (One Step Acid Nucleic Amplification) consiste en una transcripción reversa de mRNA de Citoqueratina 19 (CK 19) con amplificación de cADN evitando los pasos de extracción y purificación de ácidos nucleicos. La reacción se desarrolla a temperatura isotérmica (65º) y el tiempo de amplificación es de 16 minutos por muestra. El tiempo requerido para el procedimiento, es de unos 30 minutos.

Características del método OSNA:

- Alta sensibilidad y especificidad diagnósticas
- Alta reproductibilidad
- Rapidez (uso intraoperatorio)
- Alta grado de automatización
- Eficiencia coste/efectividad (evita reintervenciones)
- Confortable para las pacientes (evita reintervenciones)

La aplicación de estas técnicas (desarrollo de la IHQ, estudio molecular y OSNA), unido al examen más exhaustivo del ganglio centinela (mayor número de cortes seriados), permitió el diagnóstico de metástasis de pequeño tamaño que antes pasaban desapercibidas, apareciendo el concepto de micrometástasis y células tumorales aisladas, de tal forma que supuso un cambio en la estadificación del estatus ganglionar. En el año 2003, el Comité Americano del Cáncer se revisó el estadiaje del cáncer de mama (6ª edición) con especial atención a las micrometástasis y células tumorales aisladas.

Se definió como células tumorales aisladas a aquel grupo de células cuyo tamaño es $\leq 0,2\text{mm}$, mientras que micrometástasis es $> 0,2\text{ mm}$ y $\leq 2\text{mm}$. La presencia de células tumorales aisladas detectadas con métodos morfológicos (cortes seriados, IHQ) debe catalogarse como N0 (i+), y los diagnosticados con métodos no morfológicos

(PCR, y citometría de flujo) como NO (mol+). Para el caso de las micrometástasis sería N1mic (i+) N1mic (mol+).

Andrew Huvos es el primer autor al que se le atribuye establecer el “cut-off” de las micrometástasis en < 2mm y macrometástasis en > 2mm (58).

Entre los aspectos relacionados con el procesamiento y análisis de la pieza quirúrgica:

1. Es aconsejable el análisis intraoperatorio de el/los ganglios identificados como centinelas con la intención de aumentar la eficiencia de la técnica, realizando la linfadenectomía axilar en caso de ganglio axilar afecto y evitando, de esta forma, reintervenciones.

2. Las implicaciones en el manejo de estos pacientes, que se verán más adelante, excluyen de lo anterior a los ganglios biopsiados de la cadena mamaria interna y, por tanto, la biopsia intraoperatoria del ganglio de la mamaria interna no es necesaria porque no entraña ningún gesto quirúrgico adicional.

3. Las técnicas más aconsejables para analizar de forma intraoperatoria el o los GC son mediante cortes por congelación, citología por raspado o impronta citológica. La IHQ intraoperatoria es una técnica óptima pero no accesible o disponible en todos los centros.

4. El procesamiento intraoperatorio de la muestra implica realizar secciones a distintos niveles que permitan detectar metástasis de más de 2 mm. El GC debe ser seccionado por la mitad, pues en línea media es donde se encuentra el mayor número de linfáticos aferentes y por tanto, el primer depósito de células tumorales (147).

5. En el análisis definitivo de las muestras se debe completar el estudio del GC mediante secciones, al menos cada 200 micras, realizando IHQ si la técnica de HE es negativa para detectar enfermedad.

2.11.3.8 Indicaciones del GC:

- Aceptación de la paciente.

- Se recomienda en carcinomas infiltrantes T1-T2 con axila negativa (clínica y ecográficamente ± punción aspiración con aguja fina).

- En los casos de tumores **MULTIFOCALES** es posible realizar la BSGC al igual que en los tumores multicéntricos. El GC parece una buena alternativa en estos casos, empleando la inyección subareolar, en pacientes con axila negativa (148).

El grupo de Milán liderado por Gentilini publicó una serie de tumores multicéntricos, concluyendo que no existían diferencias significativas ni en la tasa de identificación ni en la de falsos negativos (149).

- En los casos de **CDIS** extenso (mayores de 4 cm de diámetro) y de alto grado y/o con comedonecrosis y/o en los que vayan a tratarse con mastectomía. Palpable y/o extenso con sospecha de microinvasión. El carcinoma ductal in situ con microinvasión (CDISM) es un subtipo del CDIS con una o más áreas de invasión $\leq 1\text{mm}$. La presencia de microinvasión puede producir metástasis axilares. Las series publicadas demuestran la baja prevalencia de metástasis en el CDIS puro, por lo que esta técnica debería ser evitada en estas pacientes, sólo estaría indicada en pacientes que requieren una mastectomía por CDIS extenso (150-155).

- En el carcinoma de mama en el **varón** se podrá aplicar siguiendo las mismas indicaciones que en la mujer (156, 157).

- La realización de una **biopsia excisional previa** no contraindica la realización de la BSGC siempre que no aparezcan criterios de exclusión y se realice preferentemente antes de un mes. No produce disrupción de linfáticos como se creía en un principio.

Tanto el antecedente de cirugía previa en la mama o en la axila, es decir, biopsia selectiva de ganglio centinela hecha anteriormente no contraindica la realización de una nueva BSGC (158-162).

- Cáncer de mama antes de empezar la quimioterapia **neoadyuvante**.

- **EDAD:** la BSGC se ve afectada por la edad de las pacientes, demostrándose una mayor dificultad a medida que avanza la edad de las mismas, de todas formas, no debe representar una contraindicación para su realización (163).

2.11.3.9 Indicaciones con evidencia limitada

- Cáncer de mama en **embarazo y lactancia**; a pesar de la alta tasa de afectación axilar durante el embarazo, la mitad de las pacientes presentan axila negativa por lo que la técnica estaría justificada. La técnica del GC se considera segura durante el embarazo y la lactancia, dado las bajas dosis empleadas para este procedimiento, no significando un incremento del riesgo de muerte prenatal fetal, malformación o alteración del desarrollo (164, 165).

- En tumores infiltrantes en estadio T3.

- En pacientes con cirugía conservadora con **BSGC previa** por carcinoma no hay evidencia con respecto a la fiabilidad de una nueva BSGC. Sin embargo, el grupo de Milán, Luini y col (166), concluyen que una BSGC tras una BSGC previa es técnicamente factible y probablemente tan eficaz como la primera en pacientes seleccionados.

2.11.3.10 Contraindicaciones absolutas

- La contraindicación absoluta por excelencia hoy en día es la **axila positiva**, es decir PAAF compatible con metástasis de carcinoma en aquellas adenopatías axilares sospechosas clínica o ecográficamente.

- **Carcinoma inflamatorio.**

- **Mastectomías profilácticas:** el cáncer oculto ha sido encontrado en un 0,1% de casos de mastectomías profilácticas, sin embargo no hay datos suficientes que apoyen la realización del ganglio centinela para el diagnóstico cuando el cáncer no ha sido establecido (167).

INDICACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
CDIS con mastectomía	Ila
Previo a terapia sistémica	Ila
Tumores T3	Ila
Varones	III
Diagnóstico por biopsia excisional	III
Cirugía axilar previa	III
Gestantes	III
Postneoadyuvancia	III
Cirugía mamaria previa	III
Evaluación mamaria interna	IV
CDIS sin mastectomía	IV

2.11.3.11 Validación de la técnica

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es una técnica diagnóstica multidisciplinar, que implica la interrelación entre diferentes especialidades médicas y quirúrgicas.

Tradicionalmente, ha sido precisa una validación técnica de la BSGC tanto a nivel del equipo como de cada uno de los especialistas implicados. Esta validación, dada la experiencia de múltiples grupos aplicando clínicamente la técnica, es aconsejable que, progresivamente, sea sustituida por un proceso de aprendizaje supervisado en el contexto de un grupo con experiencia, que haya realizado más de 300 casos de BSGC en fase de aplicación clínica (con parámetros de validación definidos en los consensos previos: al menos un 95% de tasa de identificación del o los GC, con una tasa falsos negativos del 5% o menos).

2.11.3.12 Estudio previo a la realización de la BSGC

La exploración física de la axila es poco precisa, con hasta un 40% de falsos positivos (168, 169). Por ello se debe realizar una ecografía axilar y PAAF de los ganglios sospechosos antes de realizar una BSGC (Recomendación 1C). En el caso de que la citología del ganglio sea positiva la BSGC está contraindicada y será preciso realizar linfadenectomía axilar. Si la PAAF es negativa será necesario confirmarlo mediante BSGC (Recomendación 1A).

El grupo holandés de Van Rijk estableció la necesidad de realizar una ecografía de la región axilar previa a la realización de una biopsia selectiva del ganglio centinela con punción citológica de todos los hallazgos sospechosos que hubiera. Con este procedimiento se produjo una reducción del 8% de indicaciones de ganglios centinelas al resultar dichas punciones positivas para células metastásicas realizando un vaciamiento axilar completo directamente (170).

En el grupo de Abe y col, el diagnóstico de afectación axilar con ecografía y PAAF redujo un 23% la indicación de ganglio centinela (171). La eficacia de estas técnicas varía según cada centro al ser operador dependiente.

2.11.3.13 ¿Cuántos ganglios centinelas deben extirparse?

En la literatura refieren que con la extirpación de 3 ganglios centinelas se consigue un porcentaje acumulado del 98 % de seguridad de que no hay un ganglio positivo en el resto de la axila. Con la extirpación de 4 ganglios los resultados fueron en todos los casos del 100% (172-174).

2.11.3.14 Conducta a seguir ante GC positivo

La aplicación de la biopsia del ganglio centinela ha supuesto un aumento en la detección de micrometástasis, debido al mayor número de cortes seriados con HE y al uso de la IHQ para la detección de citoqueratinas en las células epiteliales tumorales (145). La tasa de micrometástasis en el ganglio centinela es del 15-48% según la literatura (175). 10-14% son micrometástasis ocultas (detección por IHQ o PCR).

En el año 2003, el Comité Americano del Cáncer se revisó el estadiaje del cáncer de mama (6ª edición) prestando una especial atención a las micrometástasis y a las células tumorales aisladas. Definió al estadio pN0 (i+), a aquel con células tumorales con un tamaño ≤ 0.2 mm, sólo detectable mediante IHQ; y al estadio pN1mi, a aquel que presenta lesiones con un tamaño > 0.2 mm y < 2 mm (176)

Hoy en día es cuestionable su valor pronóstico y la necesidad de linfadenectomía axilar ante el hallazgo de micrometástasis en el GC, así como la necesidad de tratamiento adyuvante.

Son numerosos los estudios publicados en la literatura acerca del valor pronóstico de las micrometástasis con resultados muy dispares:

Tabla 7: Estudios que encuentran un peor pronóstico ante el hallazgo de micrometástasis

Autor	Año	N	N casos MIC	Pronóstico
Van Rijk (177)	2006	2150	148	Axila +
Houvenaeghel (178)	2006	700	700	Axila +
Di Tommaso(179)	2006	540	62	Axila +
Mullenix (180)	2005	334	4	Recidiva/Mts
Schrenk (181)	2005	379	138	Axila +
Leidenius (182)	2005	84	84	Axila +
Viale (183)	2005	1228	318	Axila +
Giard (184)	2004	542	55	Axila +
Dabbs (185)	2004	445	49	Axila +
Viale (186)	2001	634	109	Axila +
Turner (187)	2000	194	93	Axila +

Tabla 8: Estudios que no encuentran un peor pronóstico ante el hallazgo de micrometástasis

Autor	Año	N	N casos MIC	Pronóstico
Nagashima (188)	2006	375	19	Recidiva/ Mts
Langer (175)	2005	234	27	Recidiva/ Mts
Fant (189)	2003	31	27	Recidiva
Rutledge (190)	2005	358	29	Axila +
Fournier (191)	2004	194	21	Axila +
Ganaraj (192)	2003	305	41	Axila +
Liang (193)	2001	227	15	Axila +
Chu (194)	1999	157	69	Axila +

Un estudio prospectivo con 1259 pacientes realizado por la Universidad de Carolina del Este, encontró que el grupo de las micrometástasis se asociaba a un peor pronóstico, con una alta tasa de axilas positivas (27%) y recidivas a distancia (14%), por lo que recomendaban la realización de una linfadenectomía axilar y un tratamiento adyuvante más agresivo (191).

Por el contrario, Langer y col, realizaron un estudio prospectivo con 234 pacientes, en las que sólo realizaban linfadenectomía axilar ante metástasis en el ganglio centinela, y encontraron una tasa de recidiva axilar y de metástasis a distancia del 0% en el grupo de las pacientes con micrometástasis, por lo que concluyeron que no es necesaria la realización de linfadenectomía axilar ante el hallazgo de micrometástasis pues no supone una peor tasa de recidiva local ni de supervivencia libre de enfermedad (175).

El estudio Mirror publicado en 2009 (195) es un estudio retrospectivo que encontró una tasa de SLE a los 5 años en el grupo de pacientes con células tumorales aisladas y micrometástasis que habían recibido tratamiento sistémico adyuvante, significativamente mejor que el grupo que no había recibido tratamiento adyuvante (86,2% vs 76,5%, $p < 0,001$).

El grupo de Milán publicó en el 2009 un estudio prospectivo con 8200 pacientes, en el que encontraron como factores de riesgo independientes para metástasis a distancia, el tamaño tumoral $>2\text{cm}$, la sobreexpresión de Her2/neu, y la expresión de Ki-67 $>20\%$. La presencia de micrometástasis en el ganglio centinela no constituye un factor de riesgo para metástasis a distancia en su estudio (196).

Posteriormente, en Abril de 2011, publican un estudio prospectivo con 377 pacientes, tratadas entre 1999-2007, que presentaron micrometástasis en el GC y no recibieron LA. Analizaron los factores pronósticos para recidiva axilar y SG, hallando un 1,6% de recidiva axilar y un 97,3% de SG. Encontraron una asociación estadísticamente significativa entre recidiva axilar y tamaño tumoral $>2\text{cm}$ y alto grado de diferenciación. Con lo que concluyen que la LA se puede obviar ante el hallazgo de micrometástasis en el GC y tumores pequeños y de bajo grado.

The International Breast Cancer Study Group IBCSG 23.01 incluyó 934 pacientes con micrometástasis y tumores $< 5\text{cm}$, que se randomizaron en dos grupos, uno en el que se realizó LA y otro en el que no se completó la LA. Tras un periodo de seguimiento de 49 meses no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SLE y SG (197).

La LA ha constituido una parte integral del tratamiento quirúrgico desde que en 1894 William Haslsted popularizara la mastectomía radical. Como papel de la LA se ha señalado su importante valor pronóstico pues nos permite conocer el estado ganglionar, la prevención de recidiva axilar y la mejora en la supervivencia global al extirpar ganglios positivos axilares.

Sin embargo, actualmente, el papel de la LA está muy cuestionado desde la publicación de varios estudios randomizados que han demostrado que la LA no mejora

la recidiva local ni mejora la supervivencia (tabla 9). Además según se va conociendo más sobre la biología del tumor, el estado ganglionar y el número de ganglios afectos, pierde peso en la determinación de la administración de la terapia sistémica.

Tabla 9: Papel de la linfadenectomía axilar

	Mejora supervivencia	Estadíaaje	Control local
Halsted (198)	LA	LA	LA
Fisher (NSABP B-04)(85)		LA	LA
Krag (NSABP B-32)(199)		GC	LA
Giuliano (ASCOSOG Z0011)(200)		GC	GC + RT

Giuliano publica en 2011 los resultados del “The American College of Surgeons Oncology Group trial Z0011” (200). Estudio multicéntrico, prospectivo y randomizado con 891 pacientes (reclutamiento entre 1999-2004) con una media de seguimiento de 6,3 años. Evalúa el impacto de la LA en pacientes con tumores T1-T2 con BSGC positiva en términos de supervivencia global y recidiva loco-regional. La detección de metástasis en el GC fue realizada mediante H/E.

Las pacientes reclutadas presentaban tumores T1-T2, sin adenopatías axilares palpables, con ≤ 3 GC positivos, se les realizó cirugía conservadora, y recibieron radioterapia tangencial y tratamiento adyuvante sistémico. Las pacientes fueron aleatorizadas en dos grupos: 445 pacientes a las que se realizó LA, y 446 a las que sólo se les hizo GC.

Se excluyeron del estudio las pacientes con cáncer de mama bilateral, cáncer de mama multicéntrico, tratamiento sistémico primario, mastectomía, irradiación parcial mama, ≥ 3 GC positivos e invasión extranodal.

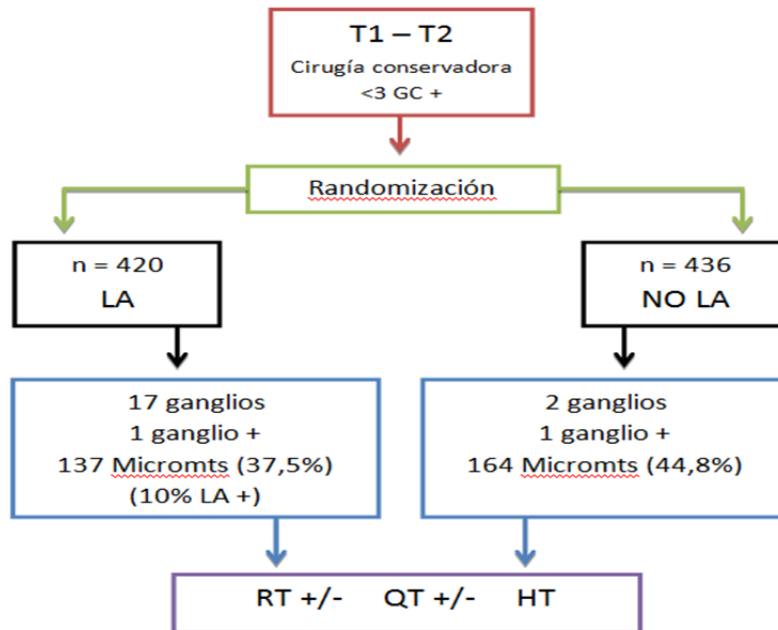


Figura 13: Ensayo ACOSOG Z0011

Los resultados que obtuvieron fueron, SG a 5 años 91,8% con LA, y de 92,5% para el grupo de GC sólo. SLE a 5 años, 82,2% para el grupo de LA, y de 83,9% para el grupo de GC sólo. Recidiva local de 3,6% en el grupo de LA, y de 1,8% en el grupo de GC sólo. Recidiva regional de 0,5% en el grupo de LA, y de 0,9% en el grupo de sólo GC.

Tabla 10: Resultados ACOSG Z0011

	LA	GC
SG	91,8%	92,5%
SLE	82,2%	83,9%
RL	3,6%	1,8%
RR	0,5%	0,9%

Ante estos resultados concluyen que la no realización de LA ante GC positivo para metástasis en tumores T1-T2, con axila clínicamente negativa, con cirugía conservadora y radioterapia tangencial y tratamiento sistémico adyuvante, no empeora la supervivencia global ni libre de enfermedad de forma estadísticamente significativa ($p < 0,008$).

Se han encontrado como limitaciones del ensayo, el haber reclutado menos de la mitad de las pacientes planeadas en el diseño del estudio, con lo que disminuye el poder estadístico de sus conclusiones (se diseñó para 1900 pacientes), que se hayan perdido pacientes durante el seguimiento, que no haya uniformidad en las características de ambos grupos de pacientes, en cuanto a número de GC positivos, a la distribución de micrometástasis y macrometástasis, a la selección en la mayoría de los casos de tumores de buen pronóstico (RH positivos), y a la no realización del estudio de *cerb2*, lo cual limita el análisis de estos datos en los tumores con expresión de esta oncoproteína o en los tumores triple negativo.

A pesar de estas limitaciones, las recomendaciones de NCCN (National Comprehensive Cancer Network), y del Consenso de Sant Gallen 2011 son:

1. Ante el hallazgo de micrometástasis y células tumorales aisladas, no realizar linfadenectomía axilar.
2. Ante el hallazgo de macrometástasis, no se realiza linfadenectomía siempre que cumplan todos los criterios de inclusión del grupo del ACOSOG Z0011 (es decir, tumores T1-T2, con axila clínicamente negativa, con 1 o 2 GC positivos, que reciben cirugía conservadora, tratamiento sistémico adyuvante y radioterapia tangencial).

EORTC 10981-22023 AMAROS trial (Comparison of complete axillary lymph node dissection with axillary radiation therapy in treating women with invasive breast cancer) es un estudio prospectivo, multicéntrico e internacional, con reclutamiento de 4747 pacientes desde 2001-2010. Es un ensayo en fase III cuyo objetivo es evaluar si la radioterapia axilar tiene un control locorregional equivalente a la LA con menor morbilidad. Las pacientes con GC positivo son randomizadas a LA o RT axilar.

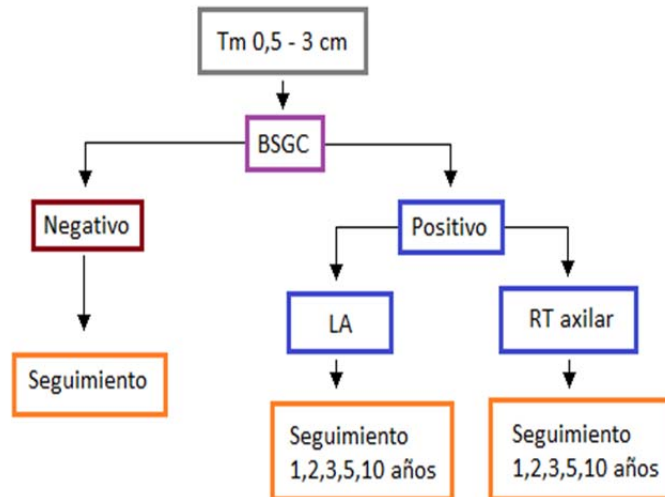


Figura 14: Ensayo EORTC 10981-22023 AMAROS

El estudio encuentra que sólo en un 5% de los casos, el conocer la afectación ganglionar en >3 ganglios afectados, condiciona la necesidad de tratamiento adyuvante, en el resto, la decisión de administrar tratamiento adyuvante vendrá determinada por el tumor y las características de la paciente.

2.11.3.15 Papel de la cadena mamaria interna en el GC

El manejo correcto de la cadena mamaria interna ha sido y continua siendo un continuo motivo de debate.

Las primeras publicaciones sobre cadena mamaria interna son del año 1894 por William Halsted, donde describe la extirpación de la CMI en tres pacientes con recidiva paraesternal (198).

En 1951, Urban describe su técnica de mastectomía radical con resección en bloque de la CMI, y publica en 1952 los resultados de su trabajo, los cuales resultaron concluyentes y dieron la vuelta al mundo arrastrando a muchas escuelas a la exploración, con distintas técnicas, de esta cadena ganglionar. Urban publicó una supervivencia a los 5 años del 54% cuando se extirpaba la CMI, frente al 33% cuando no se extirpaba (201).

En la década de los 60, se extendió la exploración de la CMI siguiendo las indicaciones de Urban, en la mayoría de los tumores internos, y en muchos externos en los que la axila estaba afectada.

Sin embargo, a partir de 1970, comienzan a aparecer dudas en cuanto a la eficacia de su extirpación. Comienzan a aparecer trabajos que hablan de cirugías más conservadoras con resultados similares.

En 1971, Jean Lacour del Instituto Gustave Roussy de París, dirige un estudio multicéntrico prospectivo y randomizado, cuyos resultados son publicados en 1976 (202), desencadenando el abandono de la exploración de la CMI. Este estudio con 1580 pacientes, comparaba la supervivencia a 5 años de dos grupos: 811 fueron sometidas a mastectomía radical (MR) y 769 se trataron con mastectomía radical ampliada (MRA). En ningún grupo se utilizó la radioterapia. La diferencia en la supervivencia de ambos grupos (3%) no fue estadísticamente significativa. Pero hubo un subgrupo de enfermas, aquéllas con tumores localizados en cuadrantes internos o centro-mamarios y con afectación axilar, en las que la supervivencia a 5 años fue significativamente menor en el grupo sometido a MR que en tratado con MRA (52% vs 71%).

Cinco años más tarde Veronesi (203), que había aportado para el estudio de Lacour la casuística del Instituto de tumores de Milán, publicó los resultados del seguimiento de su grupo de 737 pacientes a 10 años, no hallando diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global de ambos grupos. La CMI estaba afectada en el 20,5% de las pacientes sometidas a MRA. Pero la supervivencia global de ambos grupos fue similar (49,7% para la MR vs 47,3% MRA). Este trabajo fue el punto final de la exploración de la cadena mamaria interna en casi todas las escuelas.

En el año 1985 Veronesi y col (204) analizan los factores que influyen en la afectación metastásica de la MI en 1.119 pacientes sometidas a MRA, hallando significación estadística con el tamaño del tumor (16% en tumores menores de 2 cm vs 24,5% en los mayores), la edad de las pacientes (a menor edad más incidencia de metástasis) y con la afectación axilar, de manera que con axila metastásica, la MI estaba afectada en el 29,1% y cuando la axila era negativa, solo el 9,1% de las pacientes

tenían la MI afecta. La localización del tumor en la mama no tuvo significación estadística.

El dato más relevante del análisis de Veronesi fue que comparativamente, la supervivencia a 10 años de las pacientes sin afectación ganglionar, sólo con axila positiva, sólo con MI positiva y por último con ambas afectas disminuía progresivamente (80,4%, 54,6%, 53% y 30% respectivamente) y de forma estadísticamente significativa. La conclusión fue clara: “no hay motivo para realizar una escisión radical de MI a todas las pacientes pero, si la información del estado de la misma se considera de importancia, se puede realizar una biopsia en el primer espacio intercostal en pacientes que lo sugieran su edad, gran tamaño del tumor o afectación axilar”.

En 1989 Meier y col (205) publican los resultados tras 10 años de seguimiento, comparando la MR y la MRA de un estudio randomizado que incluye 123 mujeres menores de 70 años estadio I-II. La conclusión es similar a la de Lacour (343-1): no hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia para ambos grupos de tratamiento. Pero existe un subgrupo de pacientes con tumores de localización centromamaria, en las que la supervivencia es mayor para el tratamiento más radical (86% para el grupo de MRA vs 60% para MR).

Pacientes con ganglios axilares negativos pueden presentar afectación de CMI hasta en un 8-10%. Algunos autores sugieren que el diagnóstico de esta afectación sería beneficiosa en aquellas pacientes que no sean candidatas a tratamiento sistémico (206).

Una vez abandonada la cirugía de la CMI, circunstancia apoyada por el desarrollo de las técnicas de radioterapia (207-210), en el año 2001 la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) (211) recomienda la irradiación de la CMI en las pacientes con cáncer de mama y más de 4 ganglios axilares afectos, teniendo en cuenta los efectos secundarios como son: linfedema, neumonitis y cardiotoxicidad (212).

Con el desarrollo de la BSGC, la exploración de la CMI vuelve a ser motivo de debate. Por un lado están los autores que opinan que debe realizarse la biopsia de los ganglios de la CMI que sean detectados en la linfogammagrafía, pues su afectación supondría un cambio en el estadiaje, siendo un importante factor pronóstico sobre

todo en pacientes con axila negativa, además de suponer un cambio en la planificación terapéutica. Por otro lado, algunos como Lawson (213) y Chagpar (214), opinan que la biopsia de los GC de CMI no implica una mejoría en la SG, modifica raramente el tratamiento adyuvante, y complica la técnica en tiempo, coste y morbilidad.

Cuando existen >3 ganglios axilares afectados, el campo de la radioterapia incluye la CMI, sin embargo cuando la afectación es de 1-3 ganglios axilares no está claro que la irradiación de la CMI mejore de forma significativa la SG y la SLE. A pesar de ello, las guías NCCN 2011 recomiendan radiar la cadena mamaria interna cuando hay afectación axilar entre 1-3 ganglios (102).

Existen numerosos artículos publicados al respecto con resultados dispares (215). En ASCO 2012 el Dr.Olson presentó sus resultados donde no encontraba una diferencia significativa en cuanto a SG y SLE al irradiar CMI en pacientes con afectación de 1-3 ganglios axilares (216). Existen dos ensayos pendientes de publicar sus resultados EORTC (protocolo 22922) y el protocolo MA 20 del Instituto Nacional del cáncer de Canadá.

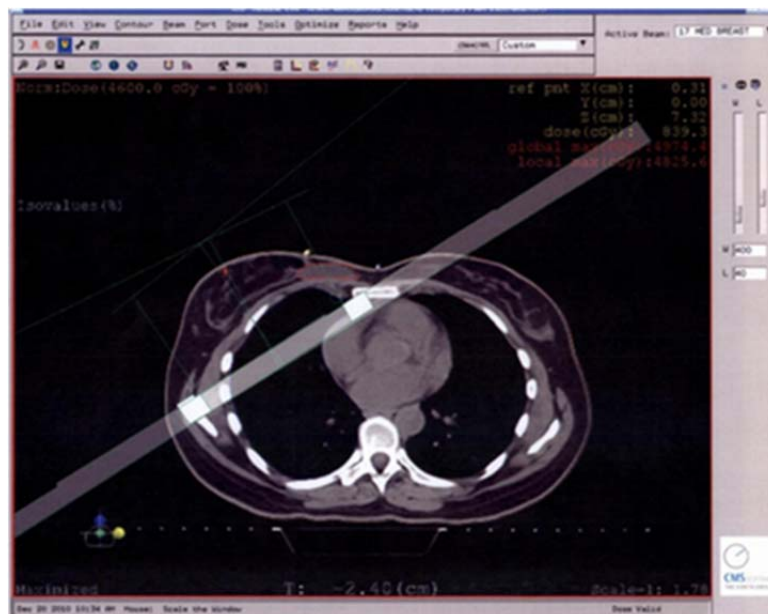


Figura 15: Irradiación incluyendo CMI

La polémica sigue en pie, y aunque en la mayoría de los centros no se lleve a cabo biopsia de la cadena mamaria interna al no tener establecido un beneficio en la supervivencia, las guías prácticas de la NCCN publicadas en el 2011 en lo referente al manejo clínico y terapéutico de la cadena mamaria interna recomiendan: “cuando existe afectación de la cadena mamaria interna, bien clínica o patológicamente, se debería realizar radiación de dicha zona, para completar el tratamiento oncológico”(102).

Hacen falta más estudios que ratifiquen o anulen la utilidad de conocer la afectación de la cadena mamaria interna y su tratamiento.

2.11.3.16 Ganglios intramamarios en el GC

Los ganglios intramamarios están presentes en 1-28% de las mujeres con cáncer de mama. Cuando presentan afectación metastásica la mayoría también presentan afectación axilar (206, 217). Cuando el ganglio intramamario está afecto, aunque la axila sea clínicamente negativa, debe realizarse LA por el riesgo tan elevado de tener más ganglios afectados en la axila (218). La afectación de un ganglio intramamario tiene la misma significación pronóstica que la afectación axilar en cuanto al estadiaje.

2.11.3.17 PET en el GC

El grupo de Milán en el IEO (Instituto Europeo Oncológico) realizó un estudio comparativo entre el PET y el GC. Concluyeron: sensibilidad 43,7% vs 96,6%, especificidad 97,1% vs 100%, VPN 67,1% vs 97,1% y VPP 92,7% vs 100%. Con lo cual para el estadiaje axilar la técnica de elección sería la biopsia selectiva del ganglio centinela (219).

Cooper llevó a cabo un meta-análisis con 26 estudios (2591 pacientes) donde encontró una sensibilidad del 63 % y especificidad del 94% para el PET-TC en el estadiaje axilar, con lo que concluyó que según los datos no había evidencia para recomendar el uso de PET-TC en el estadiaje axilar del cáncer de mama (220).

Simplificando mucho se podría decir que es una prueba con baja sensibilidad, es decir, con un bajo valor predictivo cuando resulta negativo, pero con un alto valor predictivo positivo.

Existen publicaciones sobre los beneficios documentados de PET- CT sobre las imágenes planares. Mejorando la localización del ganglio centinela en aquellas pacientes con un índice de masa corporal elevado, así como en aquellos tumores localizados en el cuadrante supero-externo de la mama. Reduce el porcentaje de no visualizaciones del ganglio centinela, detectando con mayor facilidad en zonas extra-axilares así como interpectoriales (221-224)

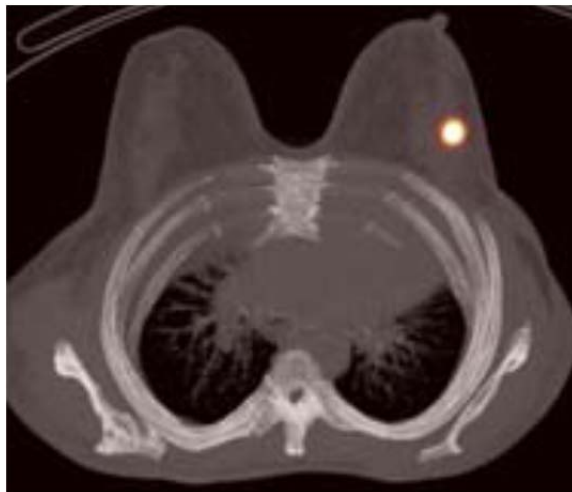


Figura 16: Localización GC con PET-CT

2.11.3.18 Recidivas axilares en la BSGC

La tasa de recidivas axilares es muy inferior a la esperada, es decir, si se asume una tasa de falsos negativos < 5%, se creía que el número de recidivas iba a rondar esa cifra, y sin embargo, las cifras publicadas hasta el momento son de 0 - 4,5%.

El metaanálisis que más pacientes incluye, es el publicado por Kanter, donde hay 29 series con un total de 10388 pacientes reclutadas. Sólo se objetivaron 41 recidivas axilares que representan un 0,39%. La media de seguimiento fue 50 meses. Y la tasa de falsos negativos se situaba en un 2,7% (225).

El grupo de Milán liderado por Umberto Veronesi con un total de 3548 pacientes y una media de seguimiento de 46 meses, encontró 31 casos de recidivas axilares (0,8%) (226).

El publicado por Naik con 2550 pacientes, con un periodo de seguimiento de 31 meses encontró tan sólo 6 recidivas axilares (0,02%) (227).

2.11.3.19 BSGC en pacientes con recidiva local

Un 5-10% de las pacientes con cáncer de mama desarrollará una recidiva en la mama o en la pared torácica. Las guías actuales indican que ante recidiva local, aquellas pacientes a las que no se les realizó cirugía axilar se les realizará BSGC, aquellas con GC previo se les realizará LA, y aquellas con LA ya realizada no llevarán más tratamiento quirúrgico axilar (102).

Las publicaciones que hay sobre realizar una segunda BSGC en pacientes con recidiva local plantean que conocer el estado axilar podría suponer una mejoría en el control locorregional de la enfermedad, así como jugar un papel decisivo a la hora de decidir si recibe o no tratamiento sistémico.

Intra y col (228) del Instituto Europeo Oncológico de Milán defiende que la realización de una segunda BSGC es técnicamente factible y probablemente tan eficaz como la primera en pacientes seleccionadas.

Maaskant-Braat y col (229) llevan a cabo un metaanálisis sobre 25 estudios publicados, con un total de 692 pacientes, de los cuales 301 tenían hecha una BSGC previa, y 361 tenían LA previa, sólo 30 pacientes no presentaban cirugía axilar previa.

Los resultados que encuentran quedan reflejados en la siguiente tabla:

Tabla 11: Metaanálisis de Maaskant-Braat

	Tras BSGC	Tras LA	p
Tasa de detección	81%	52,2%	<0,0001
Drenajes aberrantes	17,4%	69,2%	<0,0001

El 19,2% de los GC fueron positivos, de los cuales el 27,5% fueron en vías de drenaje aberrante. El conocer la afectación axilar supuso un cambio en la actitud terapéutica del 17,9%.

A las conclusiones a las que llegan son,

1. La realización de realizar un segundo GC en pacientes con recidiva presenta una aceptable tasa de identificación, sobre todo en aquellas pacientes con BSGC previo, evitando la realización de LA en estas pacientes, y así su morbilidad asociada, en casi el 70%.

2. En 1 de cada 5 pacientes, el tratamiento adyuvante se planeó conforme el resultado del GC.

3. Hasta un 43,2% de las pacientes presentaron vías de drenaje aberrantes derivadas de la cirugía (más frecuentes en el grupo de LA previa) o radioterapia previas.

2.11.3.20 Neoadyuvancia y BSGC

El momento idóneo para realizar la BSGC en pacientes que van a recibir tratamiento sistémico ha sido cuestión de debate, pues hay autores que han encontrado una alta tasa de falsos negativos al realizar la BSGC tras administrar el tratamiento quimioterápico. Balch y col encontraron una tasa de falsos negativos del 13% en una serie de 111 mujeres a las que se realizó GC tras neoadyuvancia (230).

Las guías NCCN publicadas en 2011 recomiendan realizar la BSGC previo a administrar tratamiento sistémico pues aporta información pronóstica para planear el tratamiento locorregional (102). La LA se realizará, en caso de estar indicado, cuando vaya a realizarse el tratamiento quirúrgico sobre la mama.

El estudio SENTINA (Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy), es un estudio multicéntrico, prospectivo llevado a cabo por 103 hospitales en Alemania y Austria. Pretende evaluar el uso de la BSGC en diferentes escenarios clínicos antes y después de la quimioterapia neoadyuvante, con el objetivo de determinar cuándo es el mejor momento para realizar la BSGC en aquellas pacientes a las que se les va a administrar TSP.

Para ello, establecen 4 grupos de estudio:

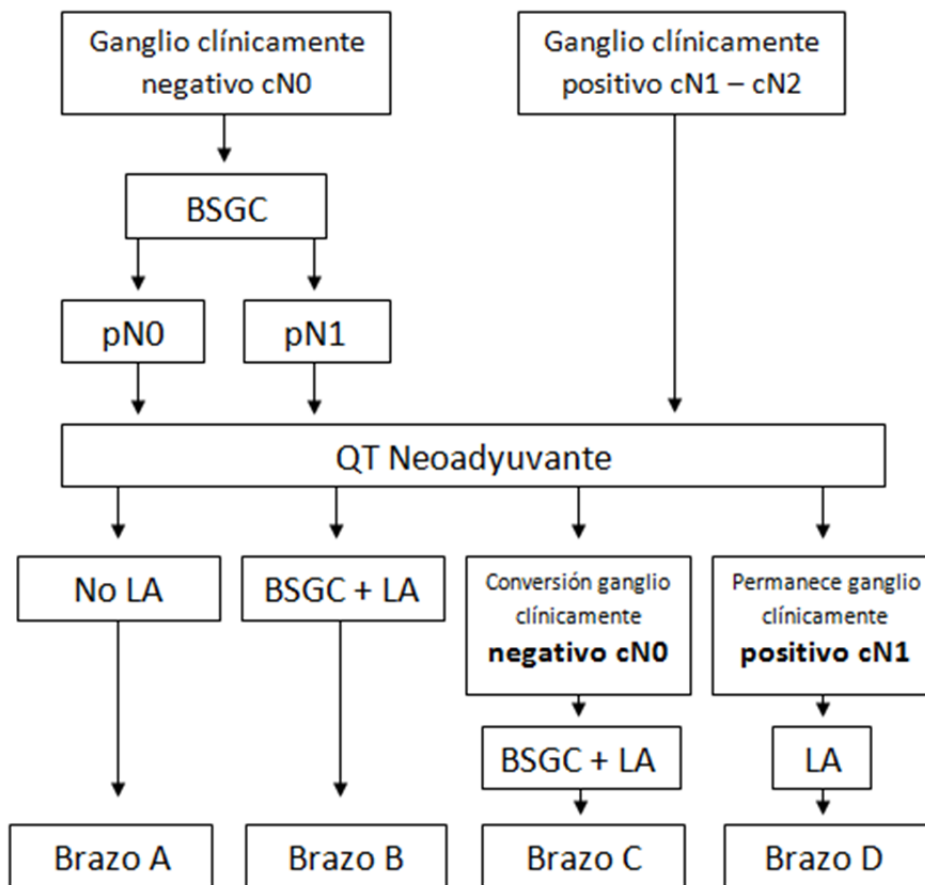


Figura 17: Estudio SENTINA

Los resultados obtenidos son:

Tabla 12: Resultados Estudio SENTINA

		Brazo A y B previo TSP N=1022	Brazo B tras TSP N=360	Brazo C tras TSP N=592	p
Capatación	en	99%	66%	80%	<0,0001
linfogammagrafía					
Tasa	de	99,1%	60,8%	80,1%	<0,0001
detección					
TFN			51,6%	14,2%	

Al analizar los resultados observan que la captación en la linfogammagrafía es de un 99% en los grupos A y B previo al TSP, mientras que en el grupo de pacientes que ya se les ha hecho una BSGC y se les ha administrado tratamiento neoadyuvante, sólo se obtiene captación de puntos calientes en el 66%, a diferencia de lo descrito en el estudio de Khan y col (231), los cuales describen una tasa de detección del 97%.

La tasa de detección que obtienen en las pacientes del grupo C (pacientes con ganglios axilares clínicamente positivos que se convierten en negativos tras el tratamiento adyuvante) es del 80%, significativamente inferior a la tasa de detección cuando la BSGC se realiza previo al TSP. Estos datos coinciden con los publicados por Classe y col (232) que encuentran una tasa de detección del 81,5%.

La tasa de falsos negativos que obtienen al realizar la segunda BSGC en las pacientes del grupo B es de 51,6%, indicando que esta opción no es una opción correcta. A diferencia de la TFN encontrada por Khan y col, un 4,5% (231).

Por el contrario, la tasa de falsos negativos en el grupo C es de 14,2% similar a lo publicado por Classe y col (15%) (232).

La TFN disminuye conforme aumenta el número de GC extirpados, esta asociación ya fue descrita en el estudio NSABP-32 en el que hallaban una TFN con un GC extirpado del 17,7% y del 10% cuando se extirpaban al menos dos GC. En el estudio Sentina en el brazo del grupo C encuentran una TFN del 24,3% con un GC extirpado y del 18,5% cuando se extirpan dos.

A su vez, encuentran una disminución de la TFN cuando usan la técnica combinada de radiofármaco y colorantes vitales, en el grupo C, mejora la tasa de detección del 77,4% al 87,8%. Estos resultados son similares a los descritos por Mamounas y col (233) cuya tasa mejoró del 78,1% al 87,6%.

Tabla 13: Resultados Estudio SENTINA (2)

	TFN Grupo B (n=64)	TFN Grupo C (N=226)
TFN global	51,6%	14,2%
TFN con 1 GC	66,7%	24,3%
TFN con 2 GC	53,8%	18,5%
TFN con 3 GC	50%	7,3%
TFN con Tc	46,2%	16%
TFN con Tc y azul	60,9%	8,6%

Como conclusiones del estudio:

1. Es importante destacar que la tasa de detección del GC es inferior en el grupo de pacientes que presentaban afectación axilar y pasan a tener axila negativa tras TSP, frente al grupo en el que se realiza la BSGC previo al TSP. Se desconoce si esta TFN tiene una repercusión clínica, si supone o no un aumento de las recurrencias. En el estudio NSABP-32, ensayo randomizado que comparaba BSGC con LA en pacientes con axila clínicamente negativa utilizando, en el grupo en el que se extirpaba un único GC, presentaba una TFN del 17,7%, no encontraron una mayor tasa de recurrencias. Son necesarios más estudios al respecto para aclarar esta cuestión.

2. La extirpación de 2 o más GC y el uso de la técnica combinada de radiofármacos y colorantes vitales mejora la tasa de detección.

3. La realización de una segunda BSGC tras TSP no es una buena opción quirúrgica por su baja tasa de detección.

El ensayo ACOSOG Z1071, es un estudio multicéntrico, diseñado para valorar si es igual de eficaz la BSGC tras la aplicación de tratamiento sistémico (234). Participaron 136 hospitales, reclutando 656 pacientes en estadio T0-T4, N1-N2, M0. Las pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante y después se las sometió a BSGC y LA. La BSGC se realizó con la técnica combinada, inyección de azul de isosulfán y radiotrazador. El principal objetivo del estudio era evaluar la tasa de falsos negativos de la BSGC en pacientes que han recibido quimioterapia y presentan ganglios clínicamente positivos.

No se consiguió encontrar el GC en 46 pacientes (7,1%). Cuando se extirpan ≥ 2 GC, que fue en 215 pacientes (88%), la tasa de falsos negativos encontrada fue de 12,6%, 39 pacientes presentaron ganglios metastásicos con una BSGC negativa.

Las conclusiones a las que llegan los autores con este estudio, son que debe mejorarse la selección de las pacientes para incrementar la sensibilidad necesaria para presentar una TFN $< 10\%$, siendo la tasa encontrada del 12,6% inaceptable, para considerar la BSGC como una alternativa quirúrgica tras la administración de quimioterapia neoadyuvante presentando ganglios clínicamente positivos.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Hipótesis de trabajo

La técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela supone la extirpación y estudio del ganglio o ganglios a los que se supone drena en primer lugar el tumor. Partimos de la hipótesis de que el ganglio centinela es representativo del resto del área ganglionar, por lo que su estudio exhaustivo mediante cortes seriados separados por niveles y tinción con hematoxilina-eosina y técnicas de inmunohistoquímica, aportaría la información pronóstica necesaria evitando la morbilidad de una linfadenectomía completa.

La afectación metastásica axilar en cáncer de mama está condicionada a una serie de factores ya conocidos como son el tamaño del tumor, la invasión linfovascular, el grado histológico y nuclear del tumor, estado premenopáusico... De esta forma, la afectación metastásica del ganglio centinela dependerá, probablemente, de los mismos factores, por lo que se han analizado: la edad de la paciente, estado hormonal, tamaño del tumor, subtipo molecular, infiltración linfovascular, expresión Ki-67, grado de diferenciación, multifocalidad, multicentricidad y tipo histológico del tumor.

Para autores como Giuliano, el GC es el único ganglio afecto hasta en un 70% de los casos (121), por eso es importante analizar qué parámetros pueden influir en que exista afectación metastásica de los ganglios no centinela cuando el ganglio centinela es metastásico. Para ello, se han analizado los siguientes factores: edad de la paciente, tamaño del tumor, estado hormonal, subtipo molecular, infiltración linfovascular, expresión Ki-67, tipo histológico del tumor, grado de diferenciación, multifocalidad, multicentricidad y el resultado histopatológico del GC (negativo, micrometástasis, macrometástasis sin ruptura capsular y con ruptura capsular).

El valor pronóstico de las micrometástasis en el ganglio centinela ha sido durante mucho tiempo un tema controvertido. Con los últimos estudios publicados se

demuestra que su hallazgo no ensombrece el pronóstico de estas pacientes, y por consiguiente no implica ningún gesto quirúrgico añadido.

Qué hacer ante el hallazgo de metástasis en el ganglio centinela es en la actualidad tema de discusión, pues actualmente, el papel de la linfadenectomía axilar está muy cuestionado desde la publicación de varios estudios randomizados que han demostrado que la linfadenectomía axilar no mejora la recidiva local ni mejora la supervivencia. Además según se va conociendo más sobre la biología del tumor, el estado ganglionar y el número de ganglios afectos, pierde peso en la determinación de la administración de la terapia sistémica.

3.2 Objetivos

Por todo ello, los objetivos de esta Tesis son los siguientes:

Objetivo principal:

- Determinación de los factores clínico-biológicos que pueden condicionar la presencia de metástasis en los GNC, y así poder establecer en qué casos, ante GC positivo para macrometástasis podemos obviar la realización de una linfadenectomía axilar.

Objetivos secundarios:

- Conocimiento de los factores clínico-biológicos que pueden condicionar la presencia de metástasis en los GC.
- Describir las características epidemiológicas, clínicas, histológicas, inmunohistoquímicas, quirúrgicas y terapéuticas de las mujeres en las que se realizó BSGC.
- Determinar si el estudio histopatológico del ganglio centinela puede predecir de forma segura el estado del resto de ganglios axilares en las pacientes con cáncer de mama.
- Valoración de los resultados de las técnicas de estudio histopatológico del GC en cuanto a la sensibilidad y tasa de falsos negativos.

Objetivos

- Valoración de las recidivas axilares en las pacientes tratadas con BSGC.
- Evaluar si existe relación entre el hallazgo de micrometástasis en la BSGC y peor supervivencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Población de estudio y diseño del estudio

Para la evaluación de este estudio se han incluido 302 pacientes con cáncer de mama, a las que se realizó BSGC en el Hospital Príncipe de Asturias durante el periodo comprendido entre febrero 2009 y noviembre 2012. Se llevó a cabo un estudio prospectivo observacional de tipo descriptivo. Previamente se completó la fase de validación con el estudio de 20 casos.

Todas las pacientes incluidas en nuestro estudio fueron diagnosticadas, tratadas y seguidas de forma multidisciplinar en la Unidad de Patología Mamaria del Servicio de Obstetricia y Ginecología, Servicio de Oncología, Servicio de Radiología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Príncipe de Asturias, el Servicio de Medicina Nuclear de la Clínica Retiro II y Clínica Anderson, y el servicio de Radioterapia del Hospital La Princesa.

Las pacientes procedían de los Centros de Especialidades del área sanitaria 3, centros privados o de las urgencias de nuestro Hospital. El motivo de la derivación a nuestra Unidad fue por un diagnóstico de sospecha o sugestivo de malignidad en pruebas de imagen, o por la presencia de clínica y/o exploración patológicas.

Tras realizar una correcta anamnesis y exploración clínica, se solicitan mamografía y ecografía, en caso de que la paciente no las aporte, y resonancia magnética si fuera necesario, así como estudio de extensión en aquellos casos indicados según el protocolo de la unidad de mama. En caso de ganglios axilares sospechosos clínica o ecográficamente se indica PAAF.

Posteriormente se realiza la confirmación histológica mediante mamotomo, con aguja gruesa, biopsia guiada con arpón o biopsia quirúrgica diferida.

Como estudio preoperatorio se solicitan radiografía de tórax, analítica de sangre y electrocardiograma.

En la consulta, se explica a la paciente el resultado de las pruebas complementarias así como el procedimiento quirúrgico que se le va a realizar, se le entrega el consentimiento informado, y se le informa que si el estudio intraoperatorio

del ganglio fuera positivo se realizaría en el mismo acto quirúrgico una linfadenectomía axilar completa.

Se excluyeron del estudio las pacientes con PAAF axilar positivo y carcinoma inflamatorio.

4.2 Técnica diagnóstica

4.2.1 Ganglio centinela

Las pacientes el día antes de ser intervenidas acudían al servicio de Medicina Nuclear de la Clínica Retiro (hasta octubre del 2011) y a la Clínica Anderson (a partir de octubre del 2011). Una vez allí se procedía a la inyección periareolar- subdérmica en los cuatro cuadrantes, a las 12-3-6-9 horarias, un total de cuatro inyecciones, con aguja de insulina, administrando una dosis total de 3 mCi. La inyección del radiotrazador fue intratumoral en aquellas pacientes tratadas en la Clínica Anderson, guiándose por ecografía en los tumores no palpables. Se utilizó coloide de albúmina marcado con Nanocoloide-Tc-99m (nanocoll[®]) con tamaño de partícula intermedio (80 nm). La inyección del radiocoloide se realizó a todas las pacientes entre 16-18 horas antes de la intervención. A continuación se realizaba un suave masaje mamario para facilitar la difusión del trazador, y luego se esperaba un tiempo que oscilaba entre 30-45 minutos. Se obtenían imágenes estáticas después de la inyección del radiofármaco, en proyecciones anterior y lateral mediante gammagrafía planar con colimador de alta resolución en matriz de (256x256) y un tiempo mínimo por imagen de 180 segundos, incluyendo el área axilar y la cadena mamaria interna.

En algunos casos fue necesaria la realización de proyecciones oblicuas, o la utilización de un dispositivo plomado de fácil conformación anatómica que frena la radiación para minimizar la visualización de los puntos de inyección.

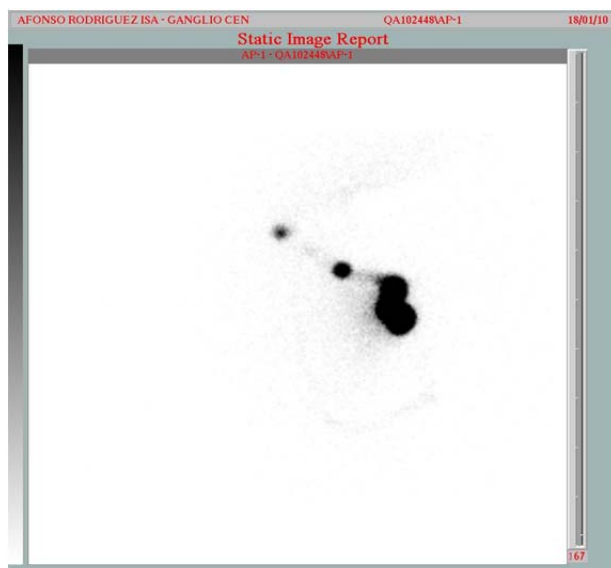


Figura 18: Gammagrafía prequirúrgica

De esta manera se detectó el número de GC y su localización (intersección de 2 planos). Se comprobó con la sonda de detección la captación de los mismos. Para facilitar su hallazgo intraoperatorio se realizó un marcaje de las referencias anatómicas con una fuente plana o marcador anatómico que permitiera mediante su proyección en piel con una marca cutánea la identificación del mismo. Se marcó con tinta indeleble sobre la piel el punto correspondiente al depósito de trazador isotópico que acumuló mayor actividad, que corresponde al GC.



Figura 19: Marca cutánea de la localización GC

Una vez finalizada la técnica isotópica, la paciente es ingresada en el Hospital Príncipe de Asturias. A las 8:00h del día siguiente, la paciente es trasladada a quirófano.

Una vez en el quirófano, con la paciente anestesiada y el campo quirúrgico preparado, se introduce la sonda detectora de radiación gamma en una funda estéril para su utilización. Empleamos la sonda Europrobe [®]colocando el monitor en lugar visible, con volumen adecuado para escuchar las señales acústicas en forma de pulsos y con el tiempo de registro de cuentas cada 10 segundos.

En primer lugar medimos la actividad en el punto de inyección del isótopo, posteriormente se localiza con la sonda el punto de mayor actividad en el área ganglionar, correspondiente al GC. Tras realizar la incisión en el área axilar, se introdujo la sonda para detectar áreas de actividad mayores de 3/1 con respecto al fondo, localizando y extirpando el GC. El GC debe presentar un índice de actividad “in vivo” superior a 3:1 y “ex vivo” superior a 10:1 con respecto al fondo.



Figura 20: Detección del GC con sonda

Una vez extirpado el GC, se comprobaba con la sonda la no existencia de actividad residual en el lecho operatorio y la confirmación de actividad en la pieza quirúrgica.

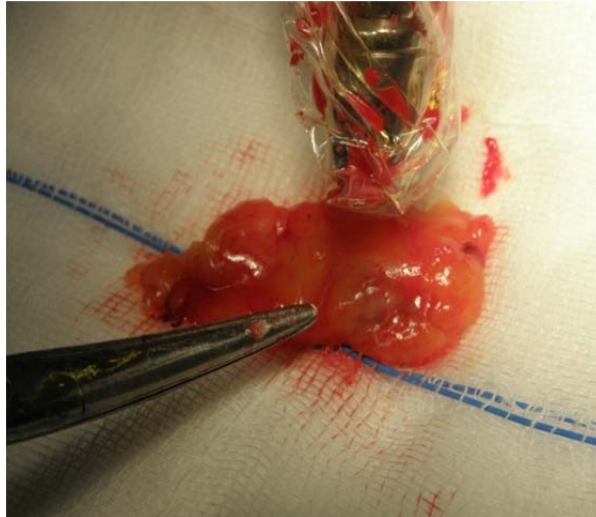


Figura 21: Comprobación de actividad en la pieza quirúrgica

La pieza quirúrgica extirpada se enviaba en fresco para el estudio intraoperatorio al servicio de anatomía-patológica.

En el caso de migración del radiotrazador a la cadena mamaria interna no se realizó biopsia de ganglio centinela a este nivel.

4.2.2 Técnica con colorante

Para la realización de la técnica con colorante, utilizamos el azul de Isosulfán (Lymphazurín®), que es un colorante vital isómero del azul Patente V.

En 1982, Hirsch (120) publicó un estudio en el que demostraba la eficacia de los colorantes vitales para la identificación de los linfáticos tras inyección subcutánea. A raíz de este estudio fueron aprobados para su utilización en humanos por la Food and Drug Administration (FDA).

La técnica con colorante se realizó en 49 (16,2%) pacientes y siempre en combinación con la técnica isotópica. Con la paciente en quirófano y tras la inducción anestésica, se inyectó un volumen de 3 ml de azul de isosulfán a nivel periareolar repartidos en los 4 puntos cardinales. En los casos en que el tumor había sido extirpado, se inyectó el colorante alrededor del lecho de escisión. Posteriormente se realizó un masaje durante 2-3 minutos para facilitar su difusión al torrente linfático.



Figura 22: Inyección periareolar de azul de isosulfán

El intervalo entre la inyección del colorante y la incisión quirúrgica osciló entre 5- 20 minutos. Por último, se realiza la incisión en el área axilar, identificando los linfáticos aferentes teñidos que confluyen hacia el GC teñido también de azul. En este grupo de pacientes, se utilizó así mismo la sonda detectora de radiación gamma de forma combinada con el colorante.

4.3 Técnica quirúrgica de la LA

La afectación axilar es considerada el parámetro de peor pronóstico del cáncer de mama. Los ganglios de la axila se dividen en los tres niveles de Berg (I, II, III). La referencia anatómica es el pectoral menor; lateral al pectoral menor se considera nivel I, posterior al pectoral menor nivel II y medial al pectoral menor, nivel III.

Cuando la linfadenectomía acompaña a las técnicas conservadoras, debe realizarse una incisión cutánea separada, excepto en los casos de tumores localizados en la cola de la mama en los que puede plantearse una única incisión. Esta es curvilínea a unos 2-3 cm de la fosa axilar o paralela al músculo pectoral mayor. La enferma es colocada en decúbito supino, con la extremidad superior homolateral en abducción y el hombro ligeramente elevado. No debe hacerse una excesiva tracción o hiperextensión para evitar lesiones del plexo braquial. A continuación buscamos la porción superior y externa del pectoral mayor para localizar la vena axilar. Se disecciona el tejido linfograso hasta el 5º espacio intercostal y lateralmente hasta el borde del dorsal ancho. Son identificados el nervio torácico largo (nervio serrato) y el tóraco dorsal

(nervio del dorsal ancho). Se eleva el músculo pectoral menor para practicar la disección del nivel ganglionar II y III (si es preciso).

Para aceptar que se ha realizado una linfadenectomía axilar correcta es preciso, al menos, 10 ganglios linfáticos. Algunos autores defienden que la linfadenectomía del nivel III se debe efectuar en los casos de afectación macroscópica de los ganglios. La disección de la axila debe respetar las ramas nerviosas de los músculos pectorales, serrato y dorsal ancho. La linfadenectomía axilar tiene cierta morbilidad asociada como linfedema, parestesias nerviosas, y alteraciones de la motilidad.

4.4 Método de estudio histopatológico del GC

En Anatomía Patológica se procedió al estudio del (s) ganglio(s) extirpados. Si el tamaño de la pieza remitida era inferior a 5 mm se realizaba un corte por su eje mayor, mientras que si el tamaño es superior a 5mm se realizaban cortes seriados por su eje mayor cada 2mm. Se realizó estudio intraoperatorio con HE. El tiempo de espera estimado osciló entre 30-45 minutos, durante el cual se aprovechaba para completar con la cirugía correspondiente a nivel de la mama. Si el resultado histológico, informado telefónicamente, era positivo, se procedía a realizar la linfadenectomía axilar en el mismo acto quirúrgico y si era informado como negativo la intervención se daba por terminada. Se continuaba el estudio anatomopatológico realizando cortes seriados cada 2mm y se incluían en parafina para estudio diferido en HE. En el caso de que en el estudio diferido se apreciara afectación (estaríamos ante un falso negativo), se completaba la linfadenectomía axilar en un segundo tiempo quirúrgico.

En cambio si el estudio resultaba negativo se completaba con IHQ (aplicación de citoqueratinas AE1-AE3), analizando cilindros de forma alterna (1/3/5/7, etc) para la detección de células tumorales.

4.5 Método estadístico

Los datos de las diferentes variables analizadas se incluyeron en una base de datos para su análisis posterior mediante el programa estadístico SPSS 15.0.

Se trata de estudio longitudinal, prospectivo, en el que se planea recoger una variable desenlace en el futuro tras ser incluidas las pacientes al inicio del estudio. El inicio es en marzo de 2009. El carácter prospectivo de una investigación facilita la estandarización de la recogida de la información, según la forma exigida en el protocolo. La población se selecciona por la exposición. Por tanto, es un estudio con “sentido hacia delante” o forward design.

- **Variables predictoras:** edad, estado hormonal, tamaño, IVL, grado de diferenciación, tipo histológico, afectación metastásica del GC, MTS con rotura capsular, subtipo molecular, multifocalidad y multicentricidad.

- **Variables de resultado:** ganglio centinela, ganglio no centinela (ambas dicotómicas).

Los tests aplicados para analizar los datos se utilizaron en función del tipo de variable estudiada. Para el análisis de la edad y tamaño tumoral, ambas cuantitativas, se empleó el test de la t de Student y para el estudio de las demás variables (motivo de consulta, grado histológico, tipo de cirugía, etc) todas ellas cualitativas, se empleó el test de Chi cuadrado (χ^2). Se consideró significación estadística cuando el valor de p fue menor de 0.05 en contrastes bilaterales.

Las técnicas estadísticas utilizadas en el desarrollo de esta tesis son:

- **Estudio de pruebas diagnósticas** (sensibilidad, especificidad, TFN, TFP...).

- **Técnicas de análisis univariante** para la identificación de factores que influyen en el éxito de las técnicas utilizadas para localizar el GC, factores que influyen en la afectación metastásica del GC y factores que influyen en la afectación metastásica de los GNC. Se estudió si había diferencias significativas mediante la prueba χ^2 y se calculó la odds ratio con sus intervalos de confianza al 95%.

- **Modelos de regresión logística** para interpretar con más objetividad el efecto de cada uno de los factores considerados en las variables respuesta y para poder estimar, a priori, en una paciente con unas características concretas la probabilidad de éxito o fracaso de las distintas pruebas estudiadas para la localización del GC y la probabilidad de afectación metastásica de los GC y de los ganglios no centinela para una determinada paciente.

Los modelos de regresión multivariante se utilizan para intentar describir, e incluso cuantificar, la relación entre aquellos factores que han resultado significativos

en el análisis univariante y la variable respuesta, atribuyendo cualquier variación no recogida por el modelo a fluctuaciones o "ruido" no relevante para el problema que se analiza. Estos modelos generalmente se describen mediante una función matemática, cuya forma es controlada por parámetros con un valor que debe ser ajustado a partir de los datos. El papel de los modelos de regresión es describir las relaciones entre las variables observadas.

Para lograr el mejor modelo o modelo final multivariante, se procede mediante el criterio de parsimonia que consiste en un proceso de eliminación progresiva, en el cual se parte de un modelo "completo" con todas las variables disponibles y se va eliminando en cada paso la que menos contribuye. Además se analiza la posible existencia de interacción y confusión entre las variables que configuran el modelo.

Se buscó de manera objetiva la presencia de interacción entre las distintas variables predictoras, así como el fenómeno de confusión. Se consideró que existía confusión cuando la salida del modelo de una variable hacía que se modificara el efecto (OR) de la variable principal más de un 10%.

Por último, se realizaron pruebas de calidad del modelo. En concreto se estudió la bondad de ajuste del modelo mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow, se calcularon la sensibilidad, especificidad y exactitud global del modelo y el poder discriminante del modelo mediante el estadístico "c" o área bajo la curva.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Variables epidemiológicas

Edad:

La edad media de las pacientes operadas fue de 56,70 años, con un rango comprendido entre 27-87 años.

Estado menopáusico:

El estado menopáusico de las pacientes sometidas a biopsia del ganglio centinela queda recogido en la Tabla 14:

Tabla 14: Distribución de las pacientes según menopausia

Estado menopáusico	Frecuencia	Porcentaje
Premenopáusica	101	33,4
Postmenopáusica	201	66,4
Total	302	100,0

Antecedentes familiares (AF):

La mayoría de las pacientes intervenidas, no presentaban ningún antecedente familiar de cáncer de mama y/o de ovario en familiares de primer o segundo grado en el momento del diagnóstico. Los datos obtenidos quedan reflejados en la tabla 15:

Tabla 15: Distribución de las pacientes según AF

AF	Frecuencia	Porcentaje
No	232	76,8
Si	70	23,2
Total	302	100,0

Antecedentes personales:

El 2% (6 pacientes) tenía como antecedente haber padecido un cáncer de mama previo.

Paridad:

El 16,6% (50 pacientes) eran nulíparas, mientras que el 83,4% (252 pacientes) eran multíparas, con un rango entre 1-7 hijos.

5.2 Variables clínicas y diagnósticas**5.2.1 Localización del tumor**

La localización del tumor fue en 159 casos (52,6%) en CCExt, en 75 casos (24,8%) en CCInt, en 30 casos (9,9%) en UCCS, siendo las localizaciones menos frecuentes la UCCI con 20 casos (6,6%), y a nivel retroareolar con 18 casos (6%).

Los datos en cuanto a la ubicación del tumor quedan reflejados en la figura 23:

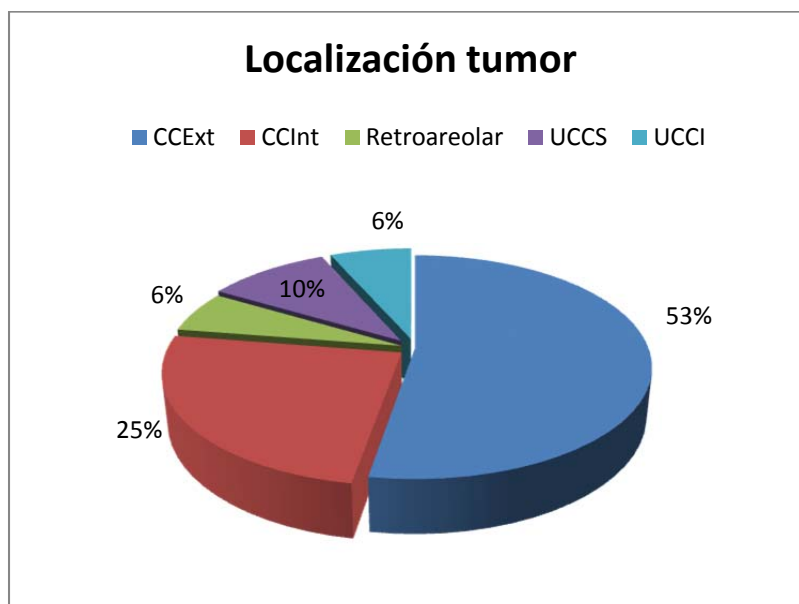


Figura 23: Distribución según localización del tumor

5.2.2 Motivo de consulta

A pesar de las campañas de cribado, del avance de los métodos diagnósticos y de la concienciación de la población, sólo un 41,7% (126 casos) fueron pacientes

remitidas a la consulta por sospecha radiológica de cáncer de mama. Los datos sobre el motivo de consulta quedan reflejados en la tabla 16:

Tabla 16: Distribución según motivo de consulta

Motivo de consulta	Frecuencia	Porcentaje
Sospecha radiológica	126	41,7
Lesión palpable <20mm	74	24,5
Lesión palpable >20mm	98	32,5
Otros (eccema, retracción piel)	4	1,3
Total	302	100

5.2.3 Hallazgo radiológico

El hallazgo radiológico más frecuente encontrado es el nódulo (262 casos, 86,8%), seguido de las microcalcificaciones 26 casos (8,6%). Los datos sobre el hallazgo radiológico quedan reflejados en la tabla 17:

Tabla 17: Distribución según hallazgo radiológico

Hallazgo radiológico	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	4	1,3
Microcalcificaciones	26	8,6
Nódulo	262	86,8
Distorsión arquitectura	10	3,1
Total	302	100,0

5.2.4 Método diagnóstico

Todas las pacientes con sospecha radiológica de malignidad son sometidas a biopsia por aguja gruesa (BAG) en el servicio de radiología, o en consulta de ginecología en caso de lesión palpable.

En caso de lesión no palpable se realiza una biopsia dirigida por arpón, y hasta hace unos años no se hacían BAG en caso de microcalcificaciones sospechosas y era necesario la biopsia con arpón como método diagnóstico y terapéutico.

En casos de sospecha de malignidad radiológica pero con histología negativa o no concluyente, se realiza tumorectomía con biopsia intraoperatoria (BIO). Son pocos los casos de carcinoma de mama que son diagnosticados en el estudio en diferido tras una tumorectomía.

Los datos obtenidos al analizar el método diagnóstico quedan reflejados en la tabla 18:

Tabla 18: Distribución según el método diagnóstico

Método diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
BAG	221	73,1
BIO	37	12,3
Biopsia diferida	12	4
Arpón	55	18,2
Total	302	100,0

5.2.5 Estadio prequirúrgico

El estadio prequirúrgico más frecuente fue el estadio T1c con 109 casos (36,1%), seguido del estadio T2 con 107 casos (35,4%), en 80 casos (26,4%) el tumor no fue palpable, y hubo 6 casos (2%) en estadio T3.

La distribución del estadio prequirúrgico queda expuesta en la figura 24:

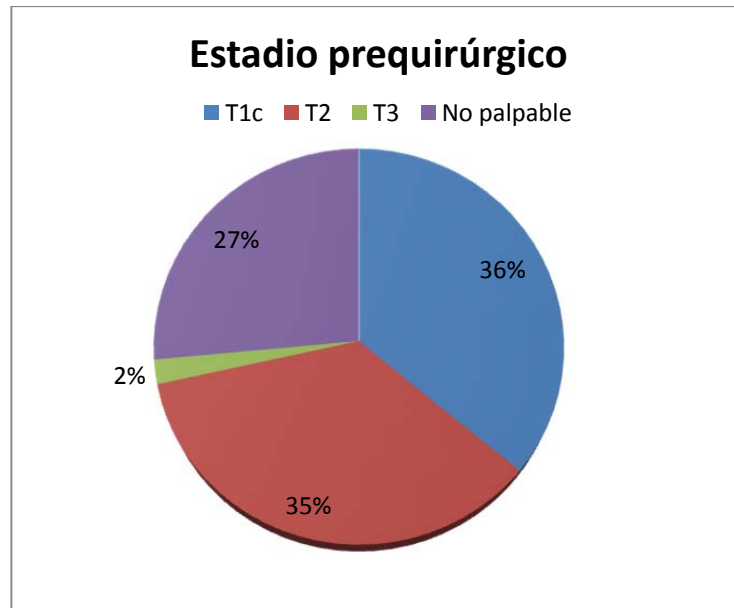


Figura 24: Distribución según estadio prequirúrgico

5.2.6 Multifocalidad / multicentricidad/bilateralidad

La distribución del tumor en un único foco fue en 266 casos (88%), en varios focos en un mismo cuadrante (multifocal) en 26 casos (8,6%), varios focos en distintos cuadrantes (multicéntrico) en 8 casos (2,6%), y en 2 casos (0,7%) de forma bilateral, como queda reflejada en la figura 25:

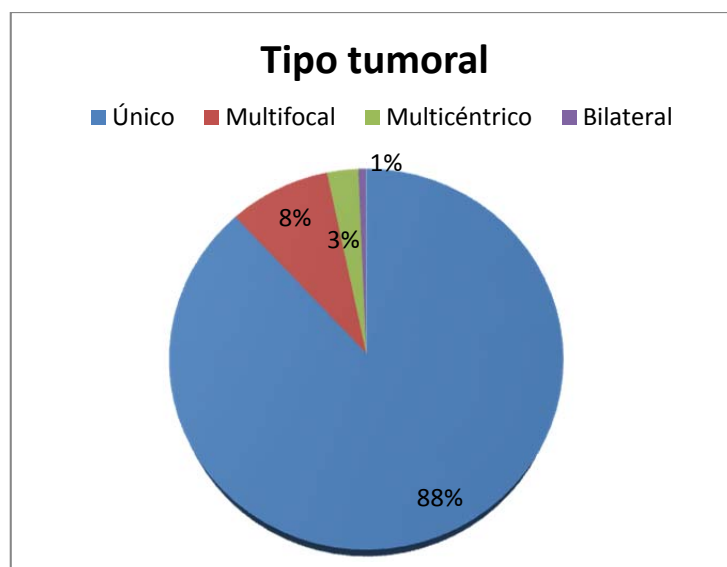


Figura 25: Distribución según tipo tumoral

5.3 Variables histológicas e inmunohistoquímicas del tumor

5.3.1 Tipo histológico

Los resultados en cuanto al tipo histopatológico del tumor son los siguientes:

Tabla 19: Distribución según tipo histológico

Tipo histológico	Frecuencia	Porcentaje
Ductal infiltrante	235	77,8
Ductal in situ	16	5,3
Lobulillar infiltrante	25	8,3
Tubular	7	2,3
Coloide	6	2
Otros	9	2,9
Total	302	100,0

5.3.2 Tamaño tumoral

La media del tamaño tumoral tras el estudio histopatológico fue de $17,89 \pm 10,90$ mm (1-80 mm).

5.3.3 Estadificación pTN

La estadificación del tumor tras el estudio histopatológico se expone en la tabla 20:

Tabla 20: Distribución según clasificación pT

pT	Frecuencia	Porcentaje
Tis	16	5,3
T1a	8	2,6
T1b	80	26,4
T1c	93	30,7
T2	102	33,7
T3	3	0,9
Total	302	100,0

La estadificación axilar tras el estudio histopatológico se expone en la tabla 21:

Tabla 21: Distribución según clasificación pN

PN	Frecuencia	Porcentaje
N0	218	72,2
N1	50	16,6
N2	14	4,6
N3	3	1
NM1c	17	5,6
Total	302	100,0

5.3.4 Grado histológico

El grado histológico más frecuente fue el grado intermedio de diferenciación con 145 casos (48%), seguido del bajo grado de diferenciación, 98 casos (32,5%), y 51 casos (16,9%) de alto grado. La distribución del grado histológico se recoge en la siguiente figura 26:

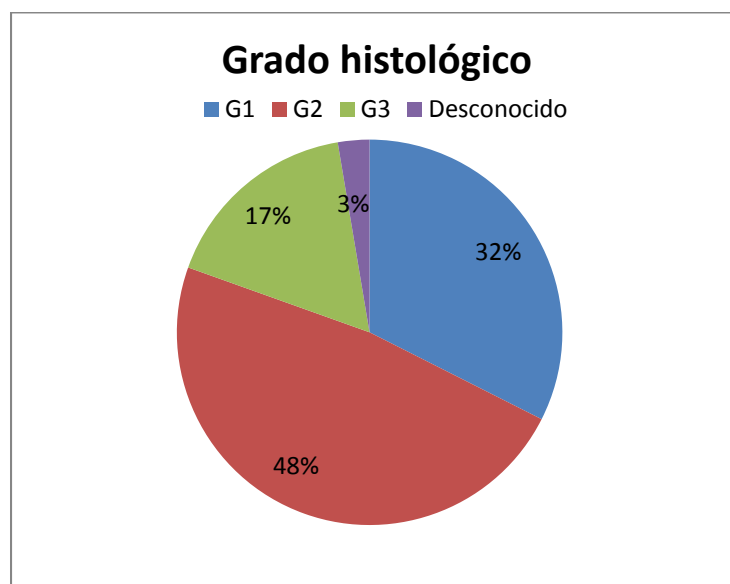


Figura 26: Distribución según el grado tumoral

5.3.5 Receptores hormonales

La positividad para los receptores estrogénicos fue del 85,1%, porcentaje que desciende al 73,5% para los receptores de progesterona. En nuestro estudio se encontró que en 37 pacientes (12,3%) los receptores estrogénicos y de progesterona fueron negativos. Todas las pacientes con receptores positivos, ya fueran de estrógenos o progesterona recibieron hormonoterapia, de un tipo u otro en función de su estado menopáusico.

Tabla 22: Distribución según expresión de receptores estrogénicos

RE	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	45	14,9
Positividad leve	12	4
Positividad moderada	40	13,2
Positividad intensa	203	67,2
Desconocido	3	0,7
Total	302	100,0

Tabla 23: Distribución según expresión de receptores de progesterona

RP	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	80	26,5
Positividad leve	31	10,3
Positividad moderada	52	17,2
Positividad intensa	137	45,4
Desconocido	2	0,7
Total	302	100,0

5.3.6 Her2-neu

En 55 pacientes el tumor sobreexpresó Her2-neu (18,2%), siendo tratadas estas pacientes con trastuzumab.

Tabla 24: Distribución según expresión Her2-neu

Her2-neu	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	247	81,8
Positivo	55	18,2
Total	302	100,0

5.3.7 Ki-67

En 108 casos (35,8%) el tumor expresó el marcador de proliferación celular Ki-67. Entendiendo como Ki-67 positivo cuando presenta una expresión >13%.

Tabla 25: Distribución según expresión del Ki-67

Ki-67	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	192	63,6
Positivo	108	35,8
Desconocido	2	0,7
Total	302	100,0

5.3.8 Infiltración linfovascular peritumoral

En 31 casos (10,3%) el tumor presentó infiltración vasculolinfática.

Tabla 26: Presencia de IVL en el tumor

IVL	Frecuencia	Porcentaje
No	271	89,7
Si	31	10,3
Total	302	100,0

5.4 Variables quirúrgicas y técnicas

5.4.1 Tratamiento quirúrgico sobre la mama

En el 80,5% de las pacientes de nuestro estudio se llevó a cabo cirugía conservadora sobre la mama. Los resultados sobre el tipo de tratamiento quirúrgico quedan recogidos en la siguiente tabla:

Tabla 27: Tratamiento quirúrgico sobre la mama

Cirugía mama	Frecuencia	Porcentaje
Conservadora	243	80,5
No conservadora	51	19,5
Total	302	100,0

5.4.2 Inyección del radiotrazador

La inyección del radiotrazador se llevó a cabo periareolar en 227 pacientes (75,2%), intratumoral en 74 casos (24,5%), y sólo en un caso (0,3%) de forma pericicatricial. Los datos sobre la inyección del radiotrazador quedan reflejados en la siguiente figura:

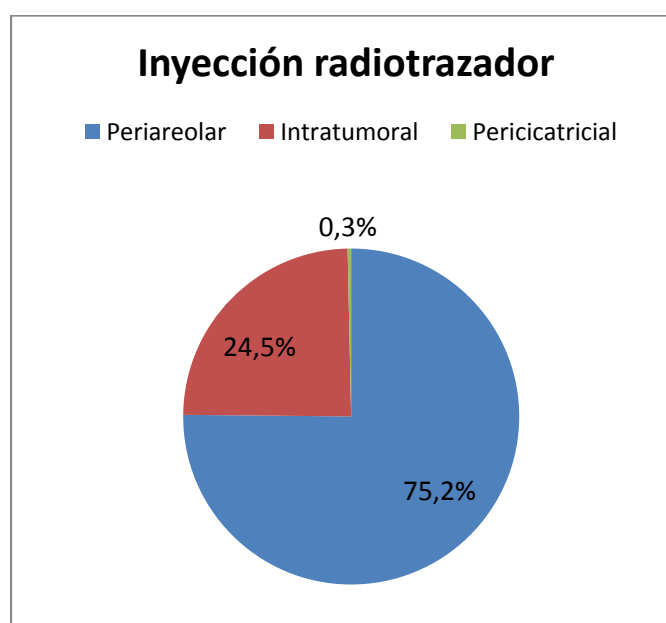


Figura 27: Inyección radiotrazador

5.4.3 Mapa linfogammagráfico

Durante la realización de la técnica isotópica, la linfogammagrafía detectó captación en la axila en 294 (97,3%) pacientes, sincrónicamente en axila y cadena mamaria interna en 5 (1,7%), y no mostró captación en 3 (0,9%) pacientes. En una de estas pacientes se consiguió identificar dos ganglios centinelas tras la inyección de azul de isosulfán y comprobar su radioactividad con la sonda. En los dos casos restantes no fue posible localizar el ganglio centinela y se llevó a cabo una linfadenectomía axilar, con 5 y 11 ganglios metastásicos respectivamente.

Tabla 28: Migración del radiotrazador

Migración Tc	Frecuencia	Porcentaje
Axilar	294	97,3
Axilar y CMI	5	1,6
No	3	0,9
Total	302	100,0

5.4.4 Número de ganglios centinelas detectados por medicina nuclear

La media de ganglios centinelas detectados por medicina nuclear es de 1,43 con una desviación típica de 0,83, con un mínimo de 0 ganglios y un máximo de 6.

5.4.5 Número de ganglios centinelas identificados en quirófano

En 6 (1,9%) casos no se identificó el/los ganglios centinelas. Dos de ellos se correspondían con 2 casos en los que no se identificó ganglio centinela por parte del servicio de Medicina Nuclear. En estas dos pacientes se confirmó la afectación axilar tras realizar la linfadenectomía, con 5 y 11 ganglios positivos respectivamente. Pensamos que la afectación metastásica impidió la migración del radiotrazador al estar los vasos linfáticos bloqueados por las células tumorales.

De los 4 casos restantes, en dos de ellos no se pudo identificar el ganglio centinela por interferencia con el radiotrazador. En otro caso, presentó 4 ganglios positivos, y en el caso restante, desconocemos el motivo por el que no se pudo hallar

el ganglio centinela durante la intervención quirúrgica, pues si hubo migración del radiotrazador y tras realizarse la linfadenectomía no se halló afectación axilar.

La media de ganglios centinelas extirpados durante la cirugía fue de 2,43 (0-9), mientras que la media de ganglios identificados por Medicina Nuclear fue de 1,43 (0-6).

Tabla 29: GC en gammagrafía y GC extirpados

Número GC	Mínimo	Máximo	Mediana	Desv. Típ.
Gamagrafía	0	6	1	0,83
Extirpados	0	9	2	1,49

5.4.6 Resultado anatomopatológico intraoperatorio del ganglio centinela

En un alto porcentaje de las pacientes (76,8%) el estudio intraoperatorio del ganglio centinela resultó negativo, por lo que se beneficiaron de la técnica y se pudo obviar la realización de la linfadenectomía axilar con su morbilidad asociada.

El estudio intraoperatorio resultó positivo en 62 (20,5%) casos (micro o macrometástasis), en los cuales se completó la cirugía realizando una linfadenectomía axilar. En 6 (2%) casos la biopsia intraoperatoria (BIO) no identificó ganglio, en 1 (0,3%) caso el resultado fue de células tumorales aisladas, y en otro (0,3%) caso el resultado fue no concluyente y hubo que esperar al estudio en diferido, el cual resultó de tejido graso sin presencia de ganglio centinela. A esta paciente se la operó durante el periodo de validación, por lo que también se le realizó linfadenectomía axilar.

Tabla 30: Biopsia intraoperatoria del GC

BIO	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	232	76,8
Positivo	62	20,5
No ganglio	6	2
CTA	1	0,3
NO concluyente	1	0,3
Total	302	100,0

5.4.7 Resultado anatomopatológico diferido del ganglio centinela

En cuanto al estudio en diferido anatomopatológico del ganglio centinela, los resultados fueron los siguientes:

Tabla 31: Biopsia diferida del GC

Biopsia diferida	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	203	67,2
Metástasis	61	20,2
Micrometástasis	18	6
CTA	13	4,3
No ganglio	5	1,7
CTA + Micrometástasis	2	0,7
Total	302	100,0

5.4.8 Linfadenectomías axilares realizadas

Se realizaron un total de 98 linfadenectomías, 20 durante la fase de validación, (en el grupo de validación hubo dos casos de BIO de no ganglio y 5 casos de GC afecto), 72 tras el hallazgo de ganglio centinela positivo para metástasis o micrometástasis, y las 4 restantes por no conseguir identificar el ganglio centinela.

Tabla 32: Linfadenectomías axilares realizadas

LA	Frecuencia	Porcentaje
No	206	68,2
Si	76	25,1
Validación	20	6,6
Total	302	100,0

5.4.9 Afectación de los GNC

De los 61 pacientes con GC positivo para macroMTS, 19 presentaron afectación en los GNC (31,6%), en un caso no se realizó LA. Mientras que en el grupo de GC con afectación micrometastásica resultó positiva la LA en 3 casos (17,7%), en tres casos no se realizó LA.

Tabla 33: Afectación de los GNC según la afectación macro o microMTS del GC

	GNC +	GNC-
MacroMTS	19 (31,6%)	41 (68,4%)
MicromTS	3 (17,7%)	14 (82,3%)
Total	22	55

5.4.10 Técnica combinada

Se llevó a cabo la técnica combinada mediante el empleo de radiotrazador y de colorante vital en 49 pacientes. En 1 caso se consiguió identificar el GC tras la administración del colorante ya que no se produjo la migración del radiotrazador. En 3 casos no hubo migración del colorante.

5.4.11 Periodo de validación

El periodo de validación se llevó a cabo con 20 pacientes en las que no se encontró ningún caso de falso negativo. Sólo hubo 2 casos en los que no se identificó el ganglio centinela, siendo uno de ellos una paciente con 5 ganglios afectados, por lo cual el fracaso de la detección del GC fue debido al bloqueo de los canales linfáticos por el tumor, lo que impidió la migración del radiotrazador.

5.5 Resultados globales de la técnica

5.5.1 Estudio anatomopatológico

Tras el análisis anatomopatológico definitivo de los GC, los resultados de la técnica han sido:

- 58 verdaderos positivos (GC afecto en BIO y en biopsia diferida),

- 216 verdaderos negativos (GC libre de enfermedad en biopsia intraoperatoria y en estudio en diferido),
- 17 falsos negativos (GC negativo en BIO y afectación metastásica en diferido), por lo que la tasa de falsos negativos de la serie (cociente entre el número de FN y el total de GC afectos) es de 21,5%.
- Y 4 casos de falsos positivos (GC afecto en BIO y negativo para malignidad en estudio en diferido).

Se descartan los 7 casos en los que no se detectó ningún ganglio centinela en la BIO, o ésta no fue concluyente.

Tabla 34: Correlación del estudio en diferido con la BIO

	DIFERIDO NEGATIVO	DIFERIDO POSITIVO	TOTAL
BIO NEGATIVO	216	17	233
BIO POSITIVO	4	58	62
TOTAL	216	79	295

Los 7 casos que se han descartado son pacientes en los que la BIO fue de no ganglio (6 casos) y uno de no concluyente. De los 6 casos con BIO de no ganglio, 2 resultaron tener afectación metastásica en axila.

Tabla 35: Valor diagnóstico de la BIO en la detección del GC

	Valor	IC
Prevalencia	25%	21-31
Global	93%	89-95
Sensibilidad	77%	66-86
Especificidad	98%	95-99
VPP	93%	83-98
VPN	93%	88-95
CPP	42%	16-78
CPN	0,23%	0,15-0,35

-Tasa de detección con Inmunohistoquímica:

De los 17 casos falsos negativos de la BIO, 8 casos fueron diagnosticados mediante inmunohistoquímica en diferido, 5 casos de micrometástasis y 3 de metástasis, pasando desapercibidas en el estudio con hematoxilina y eosina.

5.6 Papel de la ecografía axilar en pacientes con GC positivo

De las 81 pacientes con GC positivo, la ecografía sólo diagnóstica adenopatías sugestivas de malignidad en 7 casos (8,6%), en los cuales la PAAF resultó negativa.

Los hallazgos de la ecografía axilar en las pacientes con afectación del ganglio centinela quedan reflejados en la siguiente tabla:

Tabla 36: Resultados de la ecografía axilar

Ecografía axilar	Frecuencia	Porcentaje
No adenopatías	38	46,9
Adenopatías no sospechosas	25	30,9
Adenopatías sospechosas	7	8,6
No ecografía	11	13,6
Total	81	100,0

5.7 Variables terapéuticas

5.7.1 Radioterapia

275 (91,1%) pacientes recibieron radioterapia externa sobre el lecho quirúrgico. Radioterapia sobre la mama en 243 casos (80,5%), y sobre la axila en 32 casos (31,8%).

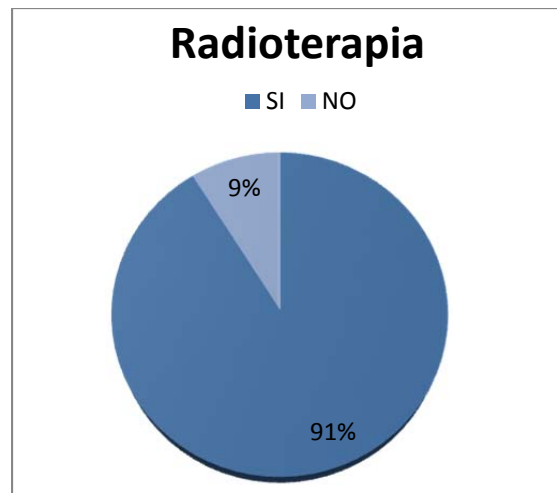


Figura 28: Tratamiento adyuvante con RT

5.7.2 Quimioterapia

Las pacientes consideradas de alto riesgo fueron tratadas con quimioterapia adyuvante. Las pacientes de riesgo indeterminado fueron sometidas a un test genético (mamaprint) para establecer la necesidad de tratamiento adyuvante sistémico.

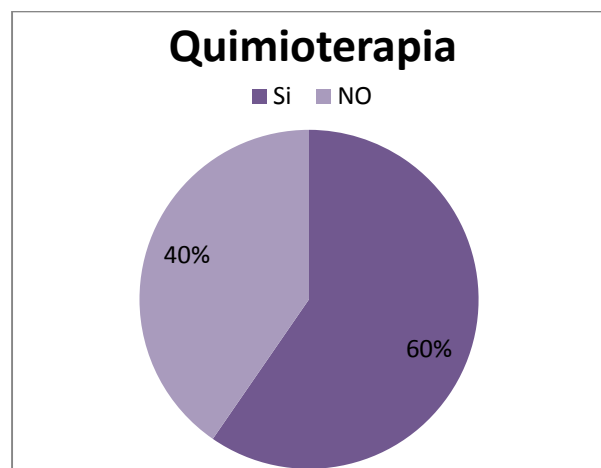


Figura 29: Tratamiento adyuvante con QT

5.7.3 Hormonoterapia

Como complemento a los tratamientos anteriores, 265 (87,7%) pacientes recibieron hormonoterapia. Todas ellas, tenían receptores estrogénicos / progesterona positivos, o alguno de los dos.

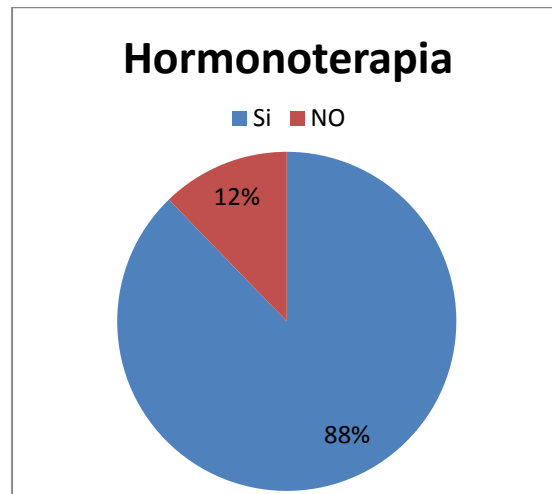


Figura 30: Tratamiento adyuvante con HT

Del total de pacientes que recibieron hormonoterapia, un 65,3% recibió inhibidores de la aromatasa, todas ellas post-menopáusicas, mientras que el 34,7% se trató con tamoxifeno.

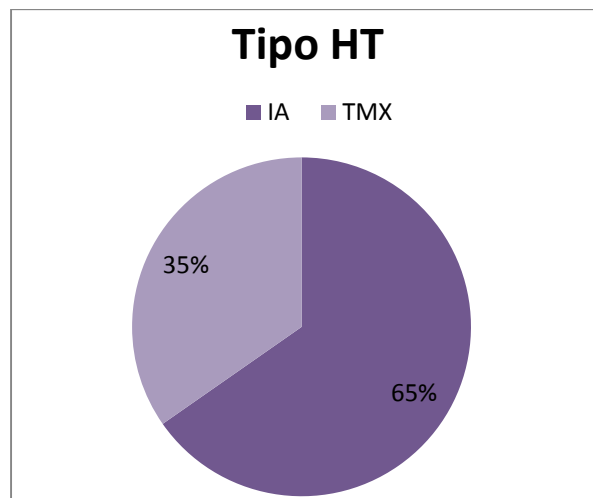


Figura 31: Tipo de tratamiento hormonal

5.7.4 Quimioterapia neoadyuvante

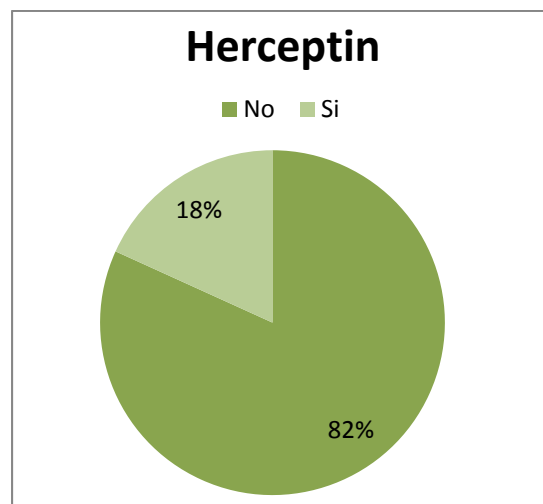
En los 6 casos (1,9%) en los que se administró quimioterapia neoadyuvante, la BSGC se realizó previo tratamiento sistémico primario.

Tabla 37: Tratamiento neoadyuvante con QT

QT Neoadyuvante	Frecuencia	Porcentaje
No	296	98,1
Si	6	1,9
Total	302	100,0

5.7.5 Trastuzumab

Recibieron tratamiento adyuvante con trastuzumab 55 pacientes (18,2%).

**Figura 32: Tratamiento con trastuzumab**

5.8 Seguimiento

5.8.1 Tiempo de seguimiento

Los datos con respecto al tiempo de seguimiento quedan reflejados en la siguiente tabla:

Tabla 38: Seguimiento

Seguimiento	Mínimo	Máximo	Mediana	Desv. Típ.
Meses	8	48	29	9,09

5.8.2 Recidivas

Sólo presentaron recidiva 2 pacientes (0,7%), una a nivel de la cicatriz de mastectomía y otra a nivel de adenopatía supraclavicular.

La paciente con recidiva en la cicatriz de mastectomía tuvo inicialmente un carcinoma epidermoide de mama G3 de 12 mm, triple negativo con un ganglio centinela positivo para metástasis, sin presentar ningún ganglio afecto en la linfadenectomía axilar. La recidiva en la cicatriz de la mastectomía la hizo a los 12 meses de la intervención quirúrgica. En la actualidad presenta metástasis pulmonares, con inicio de ellas a los 24 meses de seguimiento.

La paciente con recidiva supraclavicular tenía el antecedente de un carcinoma ductal infiltrante de 30 mm, G2, con 3 ganglios centinelas metastásicos, y 5 ganglios afectados de 8 en la linfadenectomía axilar, fenotipo Luminal A. La recidiva supraclavicular y la presencia de metástasis pulmonares se presentaron a los 45 meses de seguimiento.

5.8.3 Metástasis

Durante el seguimiento, 7 pacientes (2,3%) han desarrollado metástasis a distancia. 2 pacientes (0,7%) con metástasis óseas, 3 casos (1%) de metástasis pulmonares, 1 caso (0,3%) de metástasis hepáticas, y un caso (0,3%) de metástasis óseas y pulmonares. Habiendo fallecido la paciente con metástasis hepáticas, tratándose de un carcinoma ductal infiltrante G3, de 25 mm, triple negativo con 2 ganglios centinelas positivos para metástasis, con ningún ganglio positivo en la linfadenectomía axilar. Las metástasis hepáticas se presentaron a los 14 meses de seguimiento.

De los 3 casos de metástasis pulmonares, 2 son los ya comentados en el apartado de recidivas, y el restante se trata de una paciente con carcinoma ductal infiltrante G1, de 20mm, con un ganglio centinela metastásico, y con 7 ganglios negativos en la linfadenectomía axilar, subtipo molecular Luminal A. Las metástasis pulmonares se presentaron a los 15 meses de seguimiento.

De las pacientes que presentaron metástasis óseas, una de ellas tenía un carcinoma ductal infiltrante G1, de 20 mm, Luminal A, con dos ganglios centinelas

negativos y presentó la enfermedad a distancia a los 11 meses de seguimiento. La otra paciente presentó un carcinoma ductal infiltrante, G3, de 16 mm, Luminal A con 5 ganglios centinelas negativos, y desarrolló enfermedad a distancia a los 16 meses de seguimiento.

Y el único caso de metástasis óseas y pulmonares se trató de una paciente con carcinoma ductal infiltrante, G3, de 35 mm, con 3 ganglios centinelas metastásicos, más 1 ganglio afecto en la linfadenectomía axilar, fenotipo RH y HER2-neu positivos. La paciente desarrolló enfermedad a distancia a los 11 meses de seguimiento.

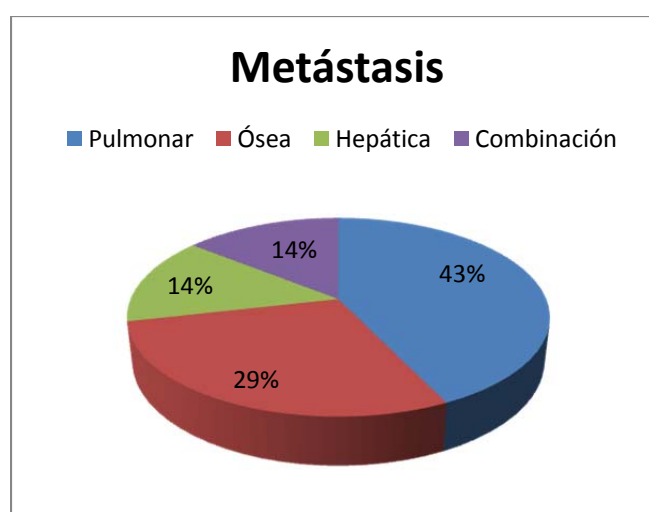


Figura 33: Metástasis

5.9 Análisis de la estancia hospitalaria

La estancia media en el grupo de pacientes a las que se realizó BSGC fue de 2,12 días, mientras que en el grupo que se realizó linfadenectomía axilar fue de 2,95 días, no habiendo diferencia significativas ($p=0,2$).

Tabla 39: Estancia media grupo BSGC vs grupo LA

LA	Mínimo	Máximo	Mediana	Desv. Típ.
No(206)	1	7	2	0,95
Si (96)	1	9	2	1,14

5.10 Análisis de los factores que influyen en la afectación metastásica del GC

5.10.1 Análisis univariante

Se realiza un análisis univariante de los factores que pueden influir en la afectación metastásica del GC:

- Edad (>50 años)
- estado menopáusico
- tamaño
- IVL
- grado diferenciación
- tipo histológico
- subtipo molecular
- multifocalidad
- multicentricidad
- Ki-67

Tabla 40: Asociación con GC afecto. Análisis univariado

	p(Wald)	OR	IC 95%
Estado menopáusico	0,003	2,21	1,31-3,74
Ki-67	0,075	0,65	0,39-1,10
Edad	0,08	1,58	0,93-2,67
IVL	< 0,001	6,25	2,84-13,77
Tipo histológico	0,3	0,66	0,34-1,27
Multifocalidad	0,1	2,15	0,94-4,92
Multicentricidad	0,4	1,76	0,41-7,58

Tabla 41: Asociación con GC afecto. Análisis univariado

	p(Chi²)
Grado diferenciación	0,2
Subtipo molecular	0,3

5.10.1.1 Edad

Analizando la edad de las pacientes, estableciendo como punto de corte 50 años, se encontró una afectación del GC en pacientes < 50 años del 33% (33 casos) frente a un 23,7% en > 50 años (48 casos), resultando el nivel de significación de ($p=0,08$).

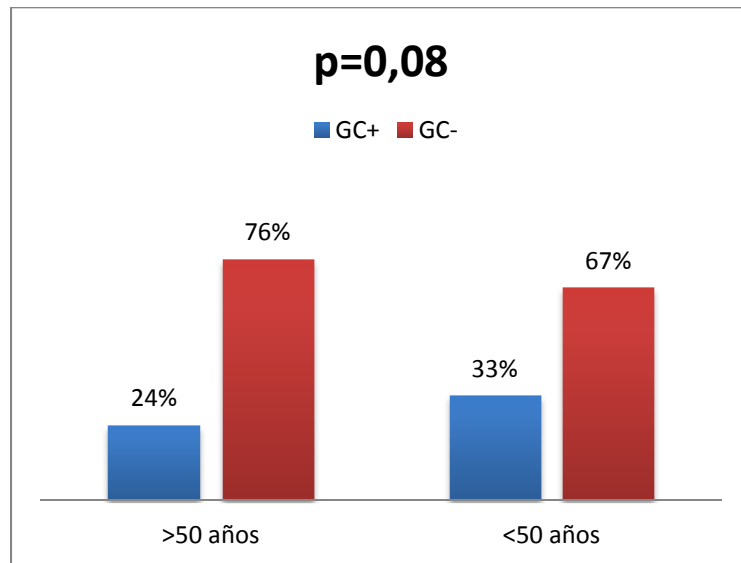


Figura 34: Afectación del GC en función de la edad de la paciente

5.10.1.2 Estado menopáusico

Las pacientes premenopáusicas tienen una frecuencia de GC metastásico del 37,6% (38 casos), mientras que las postmenopáusicas la afectación es de 21,3% (43 casos), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$).

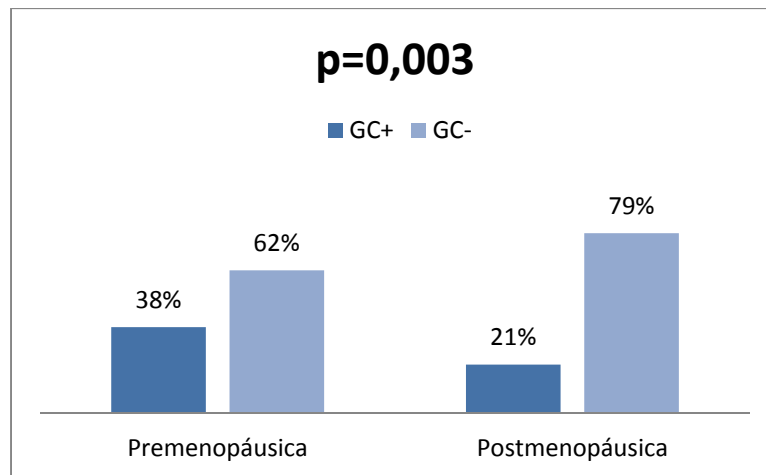


Figura 35: Afectación del GC en función del estado menopáusico

5.10.1.3 Grado de diferenciación

Analizando la afectación metastásica del GC en función del grado de diferenciación, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,2$).

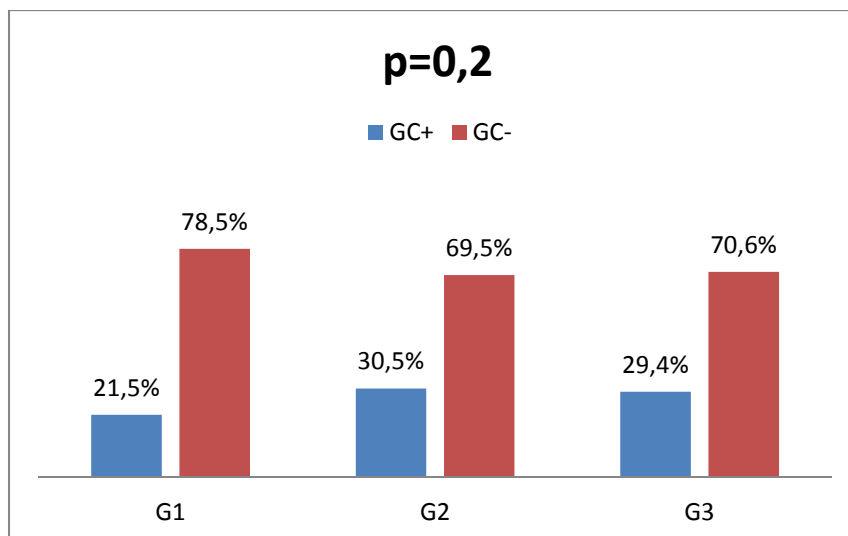


Figura 36: Afectación del GC en función del grado de diferenciación

5.10.1.4 Subtipo molecular

Analizando la afectación metastásica del GC en función del subtipo molecular, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,3$).

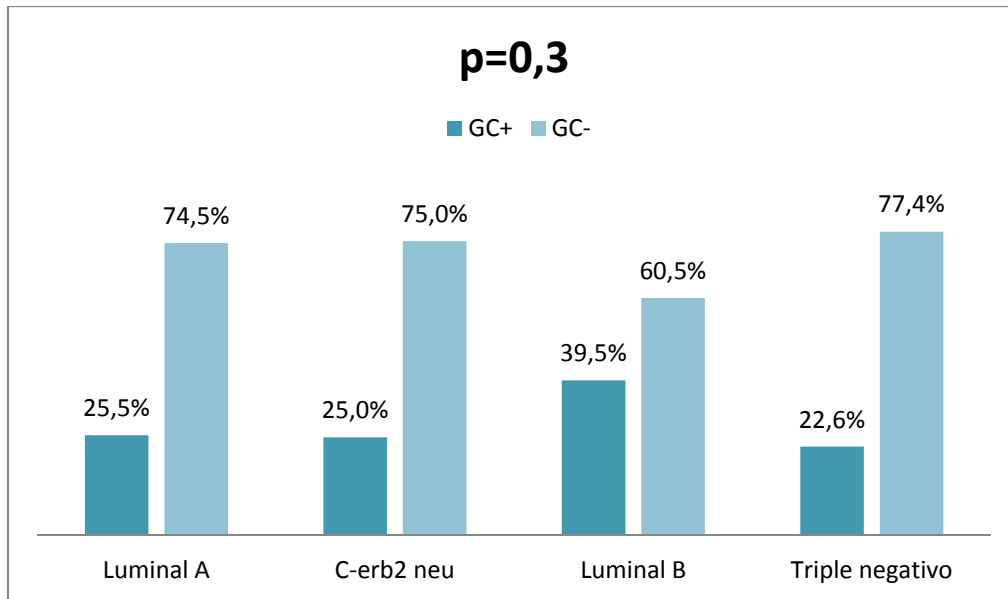


Figura 37: Afectación del GC en función del subtipo molecular

5.10.1.5 IVL

Las pacientes con IVL tienen mayor porcentaje de afectación metastásica del GC, 64,5% (20 casos), frente un 22,5 % (61 casos) en las que no presentan IVL, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$), con un odds ratio de 6,25 (IC 95% 2,84-13,77).

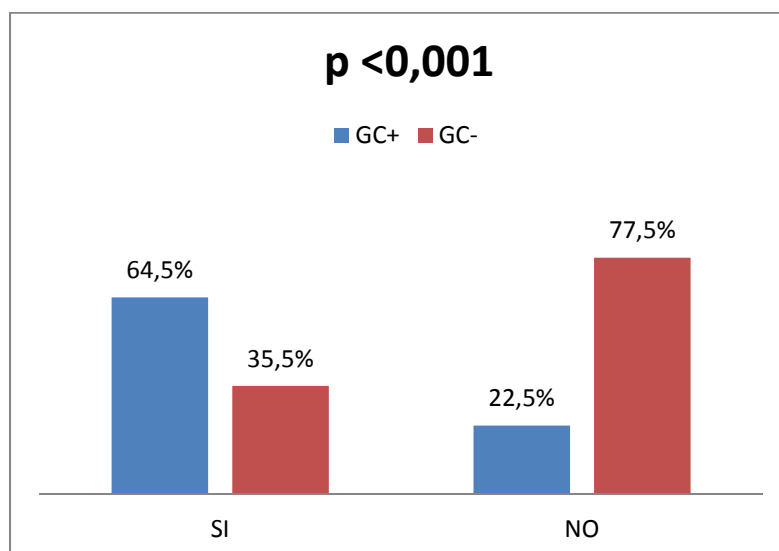


Figura 38: Afectación del GC en función de la IVL

5.10.1.6 Tipo histológico

Analizando la afectación metastásica del GC en función del subtipo histológico, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,3$).

5.10.1.7 Tamaño tumoral

El tamaño medio de los tumores con afectación del GC es de $22,5 \pm 12,5$ mm, mientras que el tamaño medio de los tumores sin afectación del GC es de $16,1 \pm 9,7$ mm, siendo la diferencia de medias de 6,35 (3,3-9,4), estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Tabla 42: Comparación de tamaños GC positivo vs GC negativo

	GC POSITIVO	GC NEGATIVO	p (T)
Tamaño(media mm)	22,5±12,5	16,1±9,7	<0,001

5.10.1.8 Multifocalidad

Las pacientes con tumores multifocales tienen un mayor porcentaje de afectación metastásica del GC que las que presentan tumores unifocales, sin embargo, la diferencia no es estadísticamente significativa ($p =0,1$), con un odds ratio de 2,15 (IC 95% 0,94-4,92).

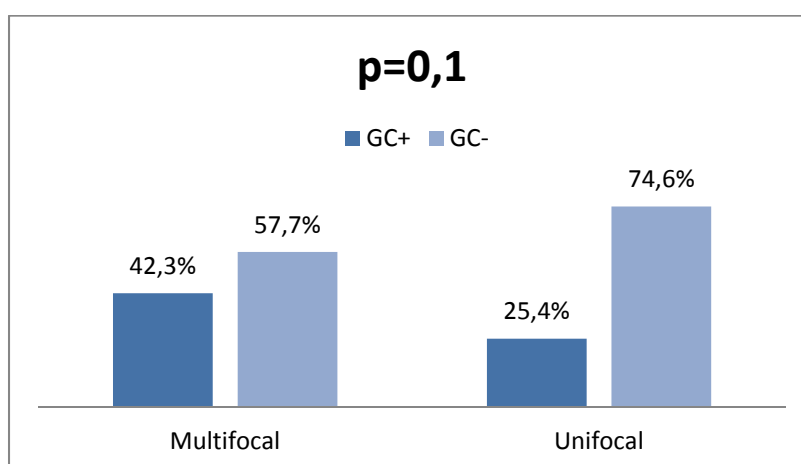


Figura 39: Afectación GC multifocalidad vs unifocal

5.10.1.9 Multicentricidad

Las pacientes con tumores multicéntricos tienen un mayor porcentaje de afectación metastásica del GC que las que presentan tumores unifocales, sin embargo, la diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,42$), con un odds ratio de 1,76 (IC 95% 0,41-7,58).

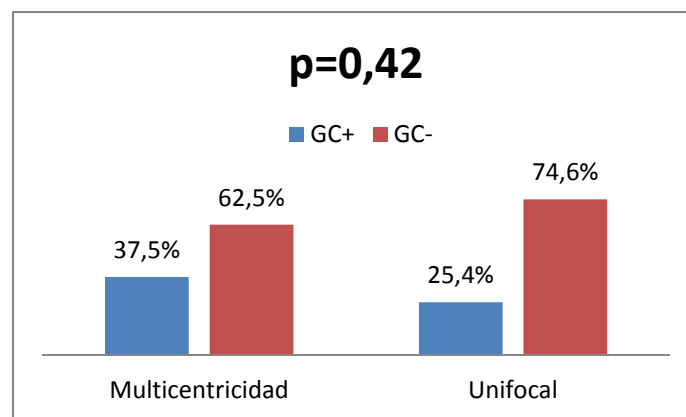


Figura 40: Afectación GC multicéntrico vs unifocal

5.10.1.10 Expresión Ki-67

Analizando la afectación metastásica del GC en función de la expresión del marcador de proliferación celular Ki-67, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,07$).

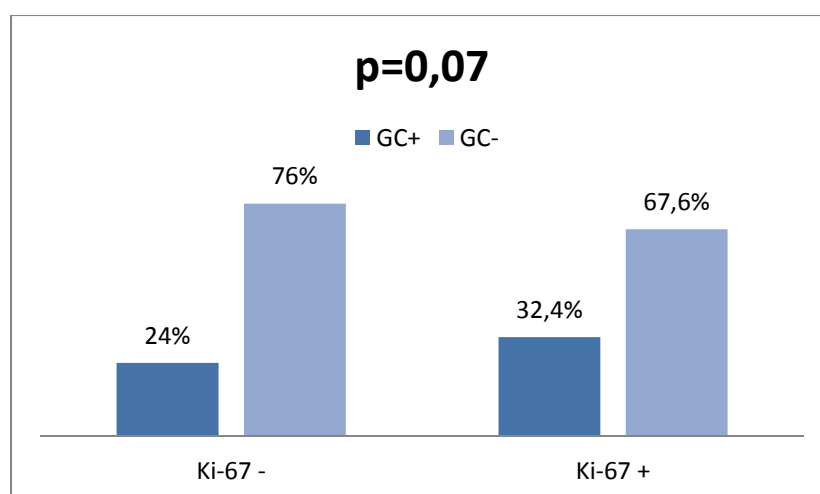


Figura 41: Afectación GC según expresión Ki-67

5.10.2 Análisis multivariante

Se realiza un análisis multivariante de los factores que pueden influir en la afectación metastásica del GC, se recogen los niveles de significación de Wald, el odds ratio estimado para los predictores seleccionados y el intervalo de confianza al 95% de dichas estimaciones obtenidas en el análisis de regresión logística.

Tabla 43: Asociación con GC afecto. Análisis multivariado

	p (Wald)	OR	IC 95%
Estado menopáusico	0,03	3,01	1,06-8,52
IVL	<0,001	4,64	2,01-10,7
Tamaño tumoral	0,001	1,04	1,01-1,07
Tamaño x IVL	0,4	0,97	0,91-1,04
Estado menopáusicoxtamaño(i)	0,9	1	0,95-1,05
Estado menopáusico x IVL (i)	0,5	1,64	0,28-9,54

(i)= Interacción entre variables

Tabla 44: Asociación con GC afecto. Análisis multivariado

	p(Chi ²)
Grado diferenciación	0,4

Tras eliminar primero las interacciones ($p \geq 0,2$) y eliminar aquellas variables que no resultaban significativas en la predicción de GC metastásico (grado de diferenciación y edad por tener una $p > 0,2$), obtenemos un modelo final de regresión multivariante:

Tabla 45: Asociación con GC afecto. Análisis multivariado

	p (Wald)	OR	IC 95%
Estado menopáusico	0,012	2,05	1,17-3,6
IVL	<0,001	4,93	2,15-11,2
Tamaño tumoral	0,001	1,04	1,01-1,07

La prueba de Hosmer-Lemeshow resultó no significativa ($p=0,4$), por lo que se concluye que no se incumple la premisa de bondad de ajuste.

Tabla 46: Capacidad predictiva del modelo de regresión logística

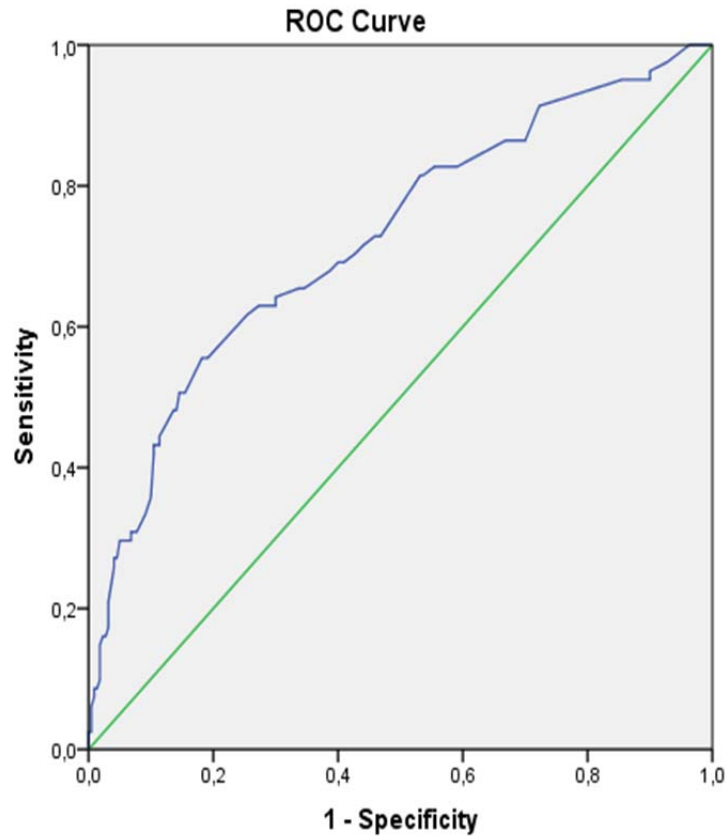
	Observados 1	Observados 0
Predictivos 1	22	10
Predictivos 0	59	210
	81	220

Sensibilidad: 27% (18-38)

Especificidad: 95% (91-97)

Exactitud global: 77% (71-81)

Poder discriminante del modelo: AUC= 0,725 (0,657-0,792)



Diagonal segments are produced by ties.

Figura 42: Curva ROC del modelo de regresión logística

5.11 Análisis de los factores que influyen en la afectación metastásica de los GNC

5.11.1 Análisis univariante

Se lleva a cabo un análisis de los factores que pudieran tener influencia en la afectación metastásica de los ganglios no centinela. Las variables estudiadas fueron:

- estado menopáusico
- tamaño
- IVL
- grado de diferenciación
- tipo histológico
- afectación metastásica del GC
- MTS con rotura capsular

- subtipo molecular
- multifocalidad
- multicentricidad
- ki-67

Tabla 47: Asociación con GNC afecto. Análisis univariado

	p (Wald)	OR	IC 95%
IVL	0,06	2,6	0,93-7,28
Estado menopáusico	0,2	1,78	0,72-4,4
Afectación metastásica GC	0,3	1,95	0,4-7,7
MTS con rotura capsular	<0,001	10	2,58-38,75
Multifocalidad	0,001	8,21	2,36-28,57
Multicentricidad	0,082	10,26	0,87-120,57
Ki-67	0,4	0,88	0,35-2,23

Tabla 48: Asociación con GNC afecto. Análisis univariado

	p(Chi²)
Grado diferenciación	0,04
Subtipo molecular	0,3
Tipo histológico	0,8

5.11.1.1 Grado de diferenciación

Analizando la afectación metastásica de los GNC en función del grado de diferenciación, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,04$).

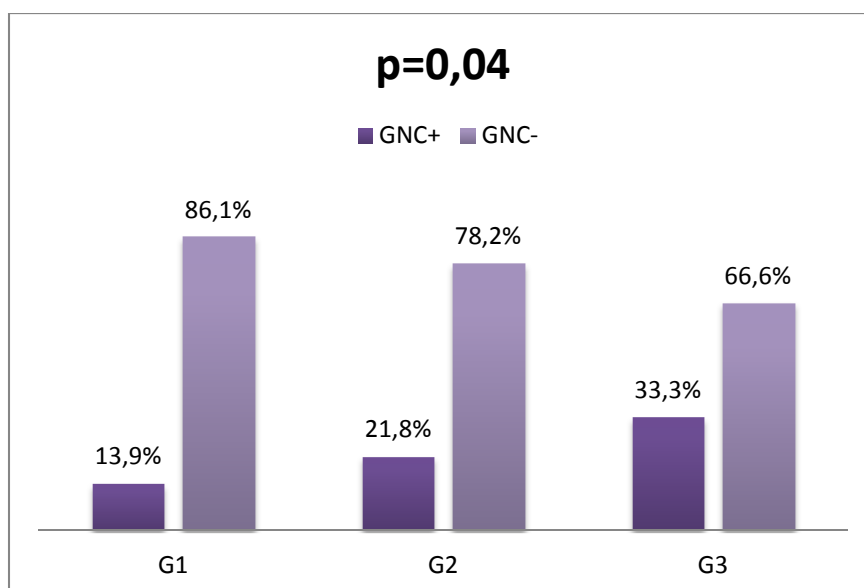


Figura 43: Afectación GNC según grado de diferenciación

5.11.1.2 Subtipo molecular

Analizando la afectación metastásica del GNC en función del subtipo molecular, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,3$).

Tabla 49: Afectación GNC según subtipo molecular

Subtipo molecular	GNC+	GNC-
Luminal A	12 (6,9%)	58 (83,1%)
C-erb2 neu	2 (50%)	2 (50%)
Luminal B	7 (30,4%)	16 (69,6%)
Triple negativo	1 (11,1%)	8 (88,9%)
Total	22	85

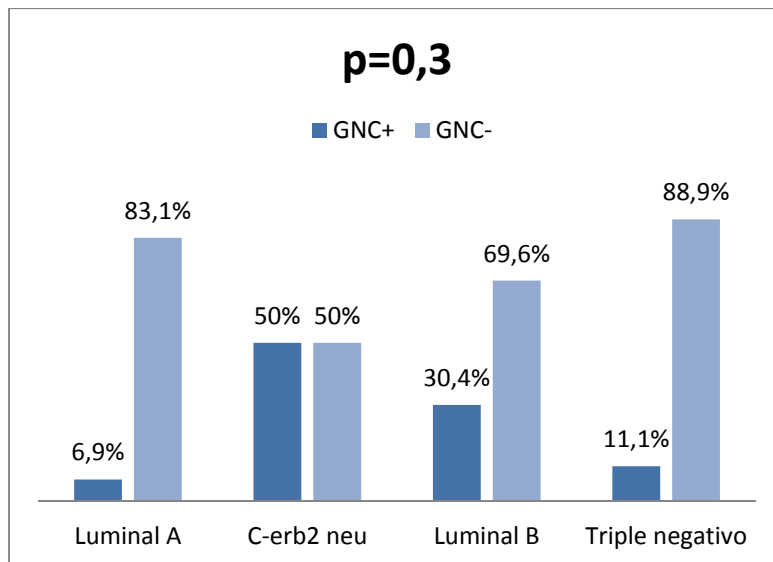


Figura 44: Afectación GNC según subtipo molecular

5.11.1.3 IVL

Las pacientes con IVL tienen mayor porcentaje de afectación metastásica de los GNC que las que no presentan IVL, sin embargo, la diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,06$), con un odds ratio de 2,6 (IC 95%: 0,93-7,28).

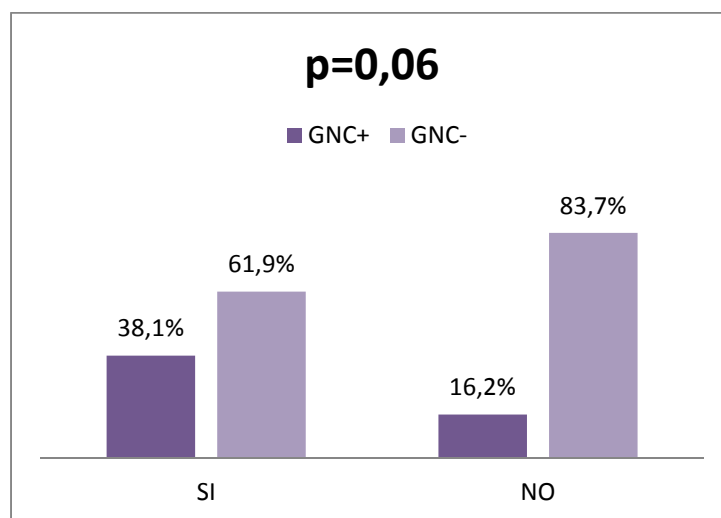


Figura 45: Afectación GNC según IVL

5.11.1.4 Estado menopáusico

En el grupo de pacientes premenopáusicas la afectación de los GNC fue del 27,5% (11 casos), mientras que en el grupo de postmenopáusicas fue de 16,4% (11 casos), resultando la diferencia no significativa ($p=0,2$). Odds ratio de 1,7 (IC 95%: 0,7-4,4).

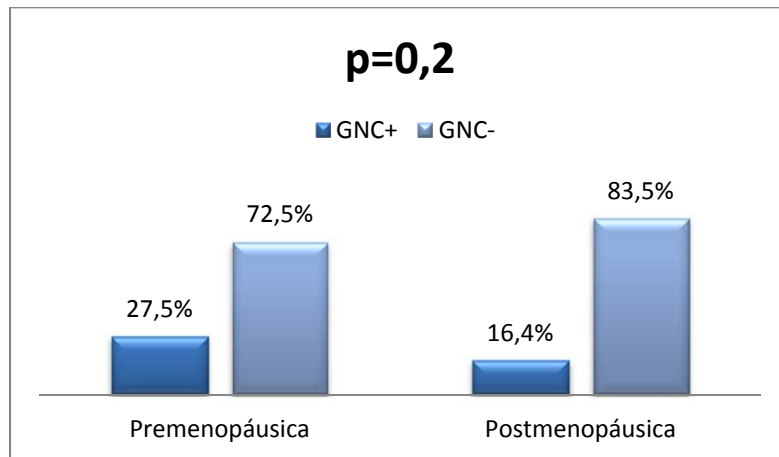


Figura 46: Afectación GNC según estado menopáusico

5.11.1.5 Afectación metastásica del GC

Las pacientes con afectación macrometastásica del GC presentan una mayor incidencia de metástasis en los GNC aunque la diferencia no resulta estadísticamente significativa ($p=0,3$). Odds ratio de 1,9 (IC 95%: 0,5-7,7).

Es posible que la causa por la que no se alcance la significación estadística sea por el reducido tamaño muestral en el grupo de las pacientes con micrometástasis (17 casos a los que se realiza linfadenectomía, del total de 20 pacientes que presentan micrometástasis en el GC), frente a los 61 casos en el grupo de macrometástasis (no se realizó LA en un caso).

Tabla 50: Afectación GNC según afectación GC

	GNC+	GNC-
MacroMTS	19 (31,6%)	41 (68,3%)
MicroMTS	3 (17,7%)	14 (82,3%)
Total	22	55

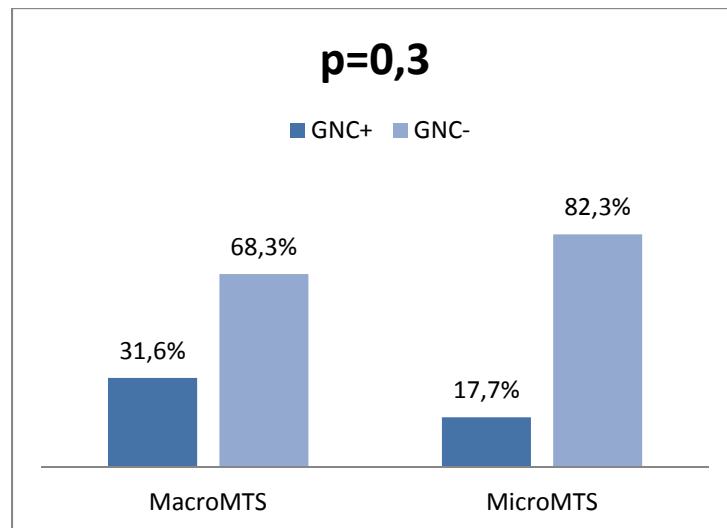


Figura 47: Afectación GNC según afectación GC

5.11.1.6 Rotura capsular

Las pacientes con afectación macrometastásica del GC con rotura capsular presentan una mayor incidencia de metástasis en los GNC, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Odds ratio de 0,1 (IC 95%: 0,26-0,38).

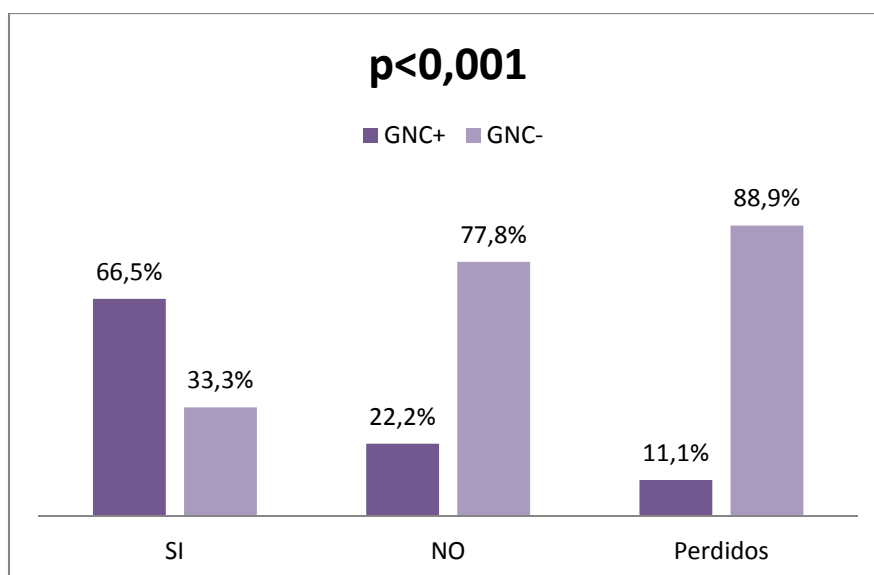


Figura 48: Afectación GNC según rotura capsular en MTS del GC

Tabla 51: Afectación GNC según afectación GC (microMTS, macroMTS sin rotura capsular, macroMTS con rotura capsular)

	GNC POSITIVO	GNC NEGATIVO
Micromts	3 (17,7%)	14 (82,3%)
Macromts sin rotura	8 (22,2%)	28 (77,8%)
Macromts con rotura	10 (66,6%)	5 (33,3%)

El número de pacientes con afectación de otros ganglios axilares además del GC fue creciente en relación con el tamaño de la metástasis del GC, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,3$).

Si alcanzó significación estadística cuando la paciente presenta afectación macrometastásica del GC con rotura capsular ($p>0,001$).

5.11.1.7 Tamaño tumoral

El tamaño medio de los tumores con afectación de los GNC es de $27,8 \pm 18$ mm, mientras que el tamaño medio de los tumores sin afectación de los GNC es de $19,2 \pm 11,2$ mm, siendo la diferencia de medias de 7,9 (0,2-15,7), siendo estadísticamente significativas ($p=0,045$).

Tabla 52: Afectación GNC según tamaño tumoral

	GNC POSITIVO	GNC NEGATIVO	p (T)
Tamaño(media mm)	27,8±18	19,2±11,2	0,045

5.11.1.8 Multifocalidad

Las pacientes con tumores multifocales tienen mayor porcentaje de afectación metastásica de los GNC que las que presentan tumores unifocales, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$), con un odds ratio de 8,21 (IC 95%: 2,36-28,57).

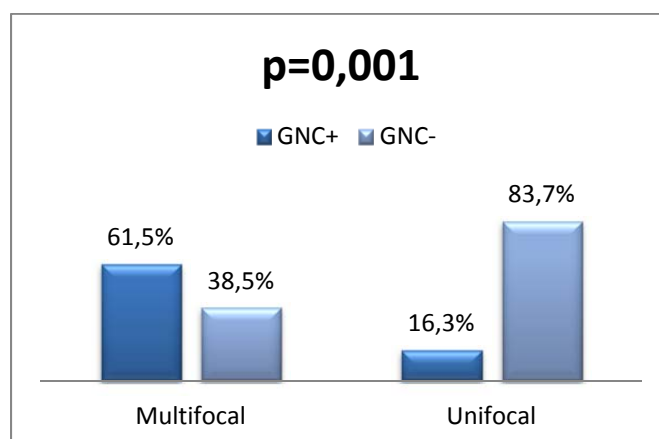


Figura 49: Afectación GNC multifocal vs unifocal

5.11.1.9 Multicentricidad

Las pacientes con tumores multicéntricos tienen mayor porcentaje de afectación metastásica de los GNC que las que presentan tumores unifocales, sin embargo, la diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,08$), con un odds ratio de 10,26 (IC 95%: 0,87-120,57). Creemos que el reducido tamaño muestral es la causa de no alcanzar la significación estadística (N=8).

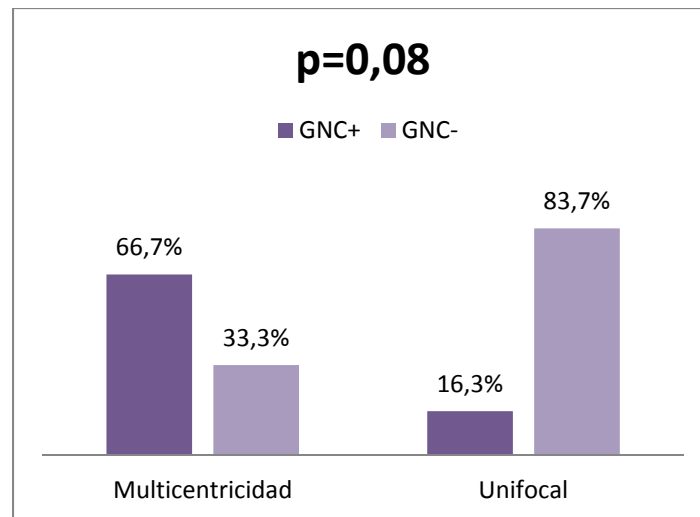


Figura 50: Afectación GNC multicéntrico vs unifocal

5.11.1.10 Expresión Ki-67

Analizando la afectación de los GNC según la expresión de Ki-67, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,4$).

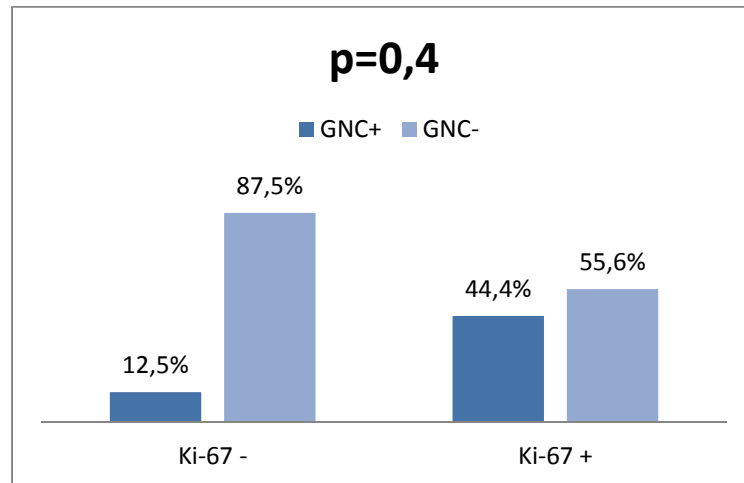


Figura 51: Afectación GNC según expresión Ki-67

5.11.2 Análisis multivariante

Se realiza un análisis multivariante de los factores que pueden influir en la afectación metastásica de los GNC, se recogen los niveles de significación de Wald, el odds ratio estimado para los predictores seleccionados y el intervalo de confianza al 95% de dichas estimaciones obtenidas en el análisis de regresión logística.

Tabla 53: Asociación con GNC afecto. Análisis multivariado

	p (Wald)	OR	IC 95%
Ruptura capsular	<0,0001	10	2,58-38,75
Multifocalidad	0,001	8,21	2,36-28,57
IVL	0,2	4,64	2,01-10,7
Tamaño tumoral	0,04	1,04	1,01-1,07
Tamaño x IVL (i)	0,2	0,97	0,78-1,10
Grado x ruptura (i)	0,002	4,5	0,05-403,70
Ruptura x IVL (i)	0,006	1,56	0,03-82,16

(i): Interacción entre variables

Tabla 54. Asociación con GNC afecto. Análisis multivariado

	p(Chi ²)
Grado diferenciación	0,1

Tras eliminar primero las interacciones ($p \geq 0,2$) y eliminar aquellas variables que no resultaban significativas en la predicción de GNC metastásico (tipo histológico, subtipo molecular, afectación metastásica del GNC y estado menopáusico por tener $p > 0,5$), obtenemos un modelo final de regresión multivariante:

Tabla 55: Asociación con GNC afecto. Análisis multivariado

	p Wald	OR	IC 95%
Rotura capsular	0,001	11,27	2,7-46,5
Multifocalidad	0,01	3,24	1,8-19,3
Tamaño tumoral	0,066	1,03	0,9-1,08

La prueba de Hosmer-Lemeshow resultó no significativa ($p=0,9$), por lo que se concluye que no se incumple la premisa de bondad de ajuste.

Tabla 56: Capacidad predictiva del modelo de regresión logística

	Observados 1	Observados 0
Predictivos 1	14	5
Predictivos 0	7	29
	21	34

Sensibilidad: 66% (43-84)

Especificidad: 85% (68-94)

Exactitud global: 78% (64-87)

Poder discriminante del modelo: AUC= 0,671 (0,637-0,805)

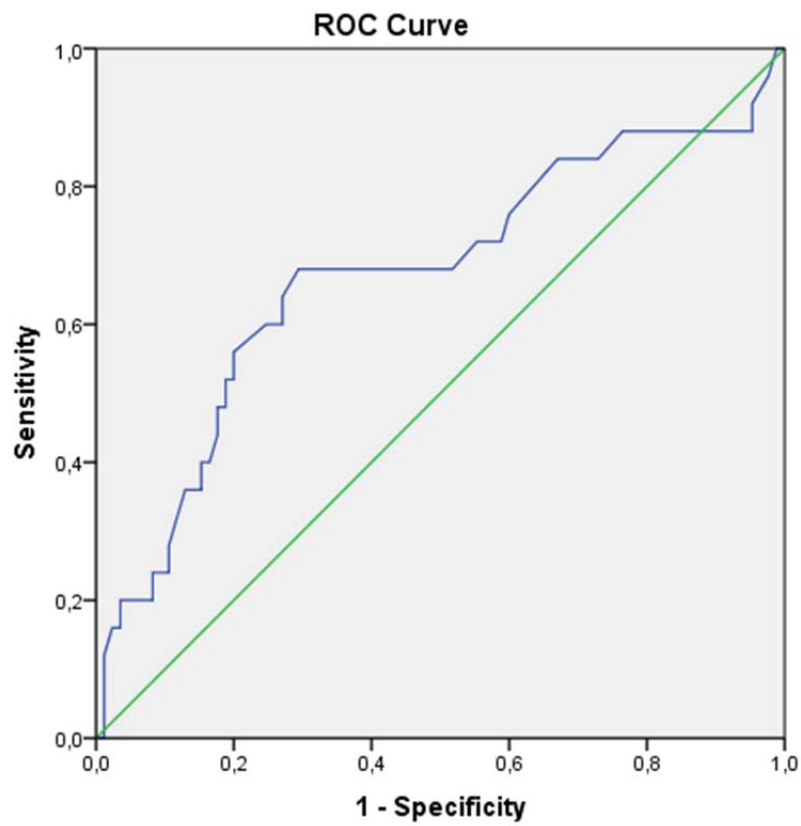


Figura 52: Curva ROC del modelo de regresión logística

5.11.3 Análisis del grupo de pacientes con GC positivo para macrometástasis

En la siguiente tabla se recoge el número de casos según el número de GC positivos para macrometástasis, así como el porcentaje de éstos, que presentó afectación en la linfadenectomía axilar:

Tabla 57: Grupo GC positivo macroMTS

N casos	GC macrometastásicos	Porcentaje de LA positivas
41 (67,2%)	1	9 (21,9%)
12 (19,6%)	2	4 (33,3%)
5 (8,1%)	3	5 (100%)
1 (1,6%)	4	0 (0%)
1 (1,6%)	5	1 (100%)
1 (1,6%)	7	0 (0%)

Tras el análisis estadístico se obtiene, que a mayor número de GC macrometastásicos, mayor probabilidad de encontrar GNC positivos en la linfadenectomía axilar, $p=0,006$ con un OR de 1,82 y un IC 95% (1,19-2,80).

Al comparar el grupo de pacientes con 1 GC positivo para macrometástasis (41 casos), con los que presentan ≥ 2 GC positivos para macrometástasis (20 casos), se obtiene que el grupo con ≥ 2 GC presenta una probabilidad de presentar GNC positivos en la linfadenectomía axilar 3,85 veces superior al grupo con un sólo GC positivo ($p=0,05$).

Tabla 58: Asociación con GNC afecto

	p (Wald)	OR	IC (95%)
1GC vs ≥ 2 GC	0,05	3,85	1,002-9,59

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El factor pronóstico más importante en pacientes con cáncer de mama es la afectación axilar (235), por ello, se consideró la linfadenectomía axilar como parte del tratamiento quirúrgico en el carcinoma invasor de mama. Sin embargo, en la actualidad un gran número de pacientes recibe terapia adyuvante independiente del estado de los ganglios axilares, a través de la valoración de otros factores pronósticos, hoy bien definidos.

Es por ello, por lo que surgió la necesidad de desarrollar un método mínimamente invasivo que permitiera conocer el estado de la axila y así poder planificar el tratamiento a seguir. Mediante la realización de la BSGC es posible conocer el estado de los ganglios axilares evitando la morbilidad asociada a la linfadenectomía axilar, cuando éste resulta negativo, aportando la información necesaria para predecir el pronóstico y establecer el tratamiento adecuado (119, 236-242).

El estudio ALMANAC (243) en 2004 concluyó que la biopsia selectiva del ganglio centinela se asociaba a una menor morbilidad y a una mejor calidad de vida cumpliendo con los requisitos coste-eficacia superando a la tradicional linfadenectomía.

El grupo de Wilke dentro del ensayo Z0010 sobre 4.122 BSGC, objetivó dentro del grupo de complicaciones inmediatas: anafilaxis por colorante (1%), infección (1%), seroma axilar (7,1%), hematoma (1,4%), significación estadística con la edad y número de GC extraídos, a mayor edad y mayor número de GC extirpados, mayor número de complicaciones. A los 6 meses detectó: parestesias axilares (8,6%), limitación de movilidad del hombro (3,8%), linfedema superior a 2 cm (6,9%), significación estadística: a menor edad más parestesias y a mayor índice de masa corporal mayor linfedema (244).

En la Conferencia de Consenso de Philadelphia de 2001 se definieron los requisitos para validar la técnica del ganglio centinela. La identificación del ganglio centinela debe ser superior al 90%, con una tasa de falsos negativos menor del 5%

(245). Para lo cual, previamente es preciso completar una curva de aprendizaje hasta conseguir los resultados mencionados anteriormente.

En nuestro Servicio, la curva de aprendizaje se completó al realizar 20 casos, en los que en primer lugar se realizó la biopsia selectiva del ganglio centinela y a continuación la linfadenectomía axilar. Al alcanzar una cifra de falsos negativos inferior al 5% se consideró que la técnica estaba validada, y a partir de ese momento, sólo se realizó linfadenectomía axilar, cuando el ganglio centinela estaba afecto.

El periodo de validación se llevó a cabo con 20 pacientes en las que no se encontró ningún caso de falso negativo. Sólo hubo 2 casos en los que no se identificó el ganglio centinela (tasas de identificación del 90,9%), siendo uno de ellos una paciente con 5 ganglios afectados, por lo cual el fracaso de la detección del GC fue debido al bloqueo de los canales linfáticos por el tumor, lo que impidió la migración del radiotrazador.

6.1 Grupo de estudio

El grupo de estudio está formado por 302 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, sin evidencia clínica ni ecográfica de afectación ganglionar ni metástasis a distancia.

Las características del tumor son similares a las que presentan otros grupos de estudio: el tipo histológico predominante fue el CDI ,235 casos (77,8%), la media del tamaño tumoral fue de 17,8 mm, fue más frecuente el grado histológico II, 145 casos (48%), así como los tumores T2, 102 casos (33,7%), invasión vasculolinfática en 31 casos (10,2%), los receptores estrogénicos fueron positivos en 255 pacientes (84,4%), y los receptores de progesterona en 220 (72,8%).

Tabla 59: Características de los tumores con BSGC según algunas series

	N	Tamaño	CDI	G II	IVL	RE+	RP+
Turner (115)	103	10,8	88,3%	-	-	81,2%	64%
Veronesi(119)	163	-	-	46,8%	42,5%	73	-
Krag (246)	157	-	84,1%	-	-	-	-
Viale (247)	155	-	-	48,4%	31,6%	80%	-
Olson (248)	224	12	89,3%	-	33%	-	-

En nuestra serie se realizó la BSGC a 16 pacientes (5,3%) con CDIS. La mayoría de las pacientes que presentan un CDIS no requieren la realización de BSGC, pues por definición este tumor no tiene potencial de invasión de vasos linfáticos, sin embargo el 1-2% de las pacientes presentan afectación axilar, hecho que está relacionado con la presencia de focos de microinvasión, que no siempre pueden ser demostrados. Pendas y col (249) hallaron un 6% de GC positivos tras el análisis con cortes seriados e IHQ, en un grupo de pacientes no seleccionadas con CDIS. Sin embargo, Klauber (250) encontró un 12% de GC positivos en una muestra seleccionada de pacientes de alto riesgo para componente invasivo. En la mayoría de las series descritas la afectación ganglionar es micrometastásica, hecho que ya se conoce que no supone un peor pronóstico para la paciente, ni un cambio en la actitud terapéutica.

De los 16 casos de CDIS que fueron reclutados en nuestro estudio, uno presentó células tumorales aisladas, y en 3 casos (18,7%), el GC presentó afectación metastásica en un ganglio, siendo el resto de la LA negativa. Uno de los casos se trató de un tumor de 60mm, otro presentó un alto grado de diferenciación, y en el tercer caso se evidenció tumor microinfiltrante.

Las indicaciones que consideramos para realizar la BSGC en caso de CDIS fueron: CDIS extenso (mayores de 4 cm de diámetro), de alto grado y/o con comedonecrosis, en los que se vaya a realizar mastectomía, o los que presenten sospecha de microinvasión.

The National Comprehensive Cancer Network Practise 2001 Guidelines (167) **“contraindicaba”** la biopsia selectiva del ganglio centinela si:

- la axila era clínicamente positiva,
- el tumor mamario era mayor de 5 cm o era multicéntrico,
- cirugía mamaria previa (procedimientos axilares, mamoplastia de aumento a través de una incisión axilar, mamoplastia de reducción o cirugías recientes como la biopsia previa excisional, o cavidades residuales mayores de 6 cm),
- radioterapia previa,
- cáncer de mama en embarazo y lactancia,
- cáncer localmente avanzado (sólo ensayos clínicos),

- carcinoma inflamatorio.

Las contraindicaciones que había en un principio, se fueron reduciendo a medida que la experiencia en la realización de esta técnica fue aumentando (167).

Tanto en la Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama celebrada en noviembre 2006, como en el Congreso sobre biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama que se realizó en marzo 2007 (Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria), se consideraron como contraindicación absoluta, el diagnóstico de axila clínicamente positiva y el carcinoma inflamatorio. Para la selección adecuada de pacientes para la BSGC se propuso la valoración axilar mediante ecografía y punción aspiración con aguja fina en caso de duda clínica.

En nuestro estudio se han incluido pacientes en estadio T1, T2 y T3. 188 pacientes en estadio T1 (62,2%), 109 (36,1%) en estadio T2, y tan sólo 5 casos en estadio T3 (1,7%). Consideramos que las pacientes con tumores >5 cm podrían beneficiarse, de inicio, de una terapia neoadyuvante con el fin de tener opción a cirugía conservadora de la mama. En este sentido, la realización de la BSGC previa a la neoadyuvancia contribuye a su estadificación más correcta (251, 252).

Giuliano y col (253) analizaron el papel de la BSGC en tumores > 5 cm, llevaron a cabo un estudio prospectivo con 41 pacientes, la media del tamaño tumoral fue de 7,12 cm, encontrando una sensibilidad del 98% y tasa de falsos negativos del 3%. Bedrosian y col (251) llevaron a cabo un estudio con 104 pacientes con tumores en estadio T2 y T3, utilizando la técnica combinada de azul y tecnecio, y obtuvieron una sensibilidad del 95% y una tasa de falsos negativos del 2%. Wong (254) publicó los resultados de un estudio multicéntrico y prospectivo con 2148 pacientes, en los que se analizó la tasa de identificación así como la tasa de falsos negativos de la BSGC en tumores T1, T2 y T3. No hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos estadios, concluyendo que la BSGC es tan eficaz y segura en tumores T1 como en tumores T2 y T3.

No se excluyeron las pacientes sometidas a técnicas quirúrgicas diagnósticas previas, intentando que no pasaran más de 6 semanas entre la primera cirugía y la BSGC. El mayor estudio sobre esta indicación fue el realizado en el año 2005 por el grupo del Instituto Oncológico de Milán (166), con una serie de 543 pacientes

sometidas a biopsia quirúrgica previa a BSGC, el cual concluyó que la cirugía diagnóstica previa a la BSGC no es un factor que incida de forma significativa en la precisión de la misma, pues obtuvieron una tasa de identificación del GC del 99%.

La mayoría de nuestras pacientes recibieron un tratamiento quirúrgico conservador sobre la mama (80,5%) seguido de tratamiento radioterápico, al igual que la mayoría de las series publicadas (255). El tratamiento adyuvante fue administrado siguiendo las recomendaciones de los protocolos de la Unidad de mama de nuestro centro.

En nuestro estudio, la media de ganglios extirpados fue de $2,43 \pm 1,49$ (0-9).

Según Mc Carter y col (172) el número de GC que hay que extirpar para llegar al porcentaje acumulativo del 98% que no hay más ganglios afectados es de 3. En el ensayo NSABP B-32 se demuestra como la TFN disminuye conforme aumenta el número de GC extirpados (199). Cuando comparan la TFN del grupo con 1GC extirpado frente a cuando se extirpan 2, observan que la TFN disminuye casi a la mitad (17% vs 10%, $p < 0,0001$), siendo 5,5% cuando se extirpan 4 GC, y del 1% cuando se extirpan ≥ 5 GC.

En nuestro estudio se incluyeron 26 (8,6%) pacientes con tumor multifocal y 8 (2,6%) pacientes con tumor multicéntrico.

Las guías NCCN 2001 contraindicaban la biopsia del ganglio centinela en los casos de tumores multicéntricos. Kontriras (256) en 2003, afirma que con la inyección del radiofármaco periareolar en vez de peritumoral, se rellenan la mayoría de las áreas de drenaje del sistema linfático mamario. Schrenk y col (148) identifican el GC en 19 pacientes con tumores multicéntricos, sin ningún falso negativo. Kumar y col (257) incluye en su estudio 48 pacientes con tumores multicéntricos y multifocales, hallando una tasa de detección del GC del 93% con una sensibilidad del 100%. Fernández y col (258) aportan una experiencia similar con una tasa de detección del 98% y sin falsos negativos. Aunque admiten que son precisos estudios con más población, los autores señalan con estos resultados preliminares que se puede considerar la biopsia selectiva del ganglio centinela como una alternativa aceptable en pacientes con tumores multicéntricos y axila clínicamente negativa.

En la Reunión de Consenso sobre el ganglio centinela en Noviembre 2006 y Marzo 2007 se llegó a la conclusión de que en los casos de tumores multifocales es

posible realizar la BSGC, y en los multicéntricos sería aceptable aunque con evidencia limitada, ya que clásicamente se considera que aumenta la tasa de falsos negativos.

Estudios posteriores, como el de Goyal y col (144) , encuentra una tasa de detección del GC entre el 95%-95,7%, con un porcentaje de falsos negativos del 8-9%.

El grupo de Milán, liderado por Gentilini, publicó los resultados obtenidos en una serie de tumores multicéntricos, concluyendo que no existían diferencias significativas ni en la tasa de identificación ni en la de falsos negativos (149).

En nuestra serie, en el grupo de tumores multifocales sólo hubo un caso en el que no se detectó el GC y resultó ser una paciente con 11 ganglios positivos de 14 extirpados en la LA. El número de GC extirpados fue de $2,58 \pm 1,67$ (0-6). En el grupo de tumores multicéntricos, el GC se detectó en todos los casos, siendo el número de GC extirpados de $3 \pm 1,92$ (1-7).

En nuestro estudio no se incluyó ninguna paciente embarazada ni lactante.

Las guías ASCO del 2005 y en la Reunión de Consenso sobre el ganglio centinela celebrada en el 2006, se señaló que no existía evidencia para recomendar la BSGC en mujeres gestantes. Sin embargo, las guías NCCN del 2011, basadas en estudios publicados, concluyen que la administración del radiofármaco es segura, recomendando la realización de la BSGC durante el embarazo.

Intra y col, del Instituto Europeo Oncológico de Milán, describe que la radioactividad se concentra en la zona de la inyección y en el ganglio centinela, y que pasadas las 16 horas de la administración del radiofármaco no hay concentración de radioactividad en la pelvis o en otros tejidos u órganos como el hígado, riñones y vejiga (164, 165). En 23 de un total de 26 pacientes, todas las mediciones de las dosis absorbidas en la superficie abdominal fueron inferiores al nivel de sensibilidad de los TLD ($<10 \mu\text{Gy}$) y en las otras 3 pacientes, las dosis absorbidas en epigastrio, zona periumbilical fueron 1000 veces inferior al nivel de riesgo para la aparición de efectos en el feto. Spanheimer (259) llevó a cabo un estudio de exposición a la radiación en pacientes gestantes tras la administración de $39 \pm 20 \text{ MBq}$ ($1,04 \pm 0,53 \text{ mCi}$) a nivel uterino y vesical. Encontró que la dosis de radiación a nivel de útero era de $1,14 \pm 0,76 \mu\text{Gy}$, y a nivel vesical de $0,44 \pm 0,44 \mu\text{Gy}$, dosis significativamente inferiores a las dosis de exposición a radiación ambiental diaria, la cual es de $8,2 \mu\text{Gy}$ al día.

Posteriormente, Gentilini (260) del grupo de Milán publicó una serie con 12 gestantes a las que se les realizó la BSGC durante el embarazo, utilizando 10MBq de tecnecio, encontrando un caso de micrometástasis y otro de metástasis en el GC. Tras 32 meses de seguimiento no hubo ningún caso de recidiva axilar, y en todos los casos nacieron niños sanos y de un peso acorde a la edad gestacional.

La biopsia selectiva del ganglio centinela se realizó en todas las pacientes con anestesia general. Guauthier y col (261) publicaron en 2008 un estudio en el que afirman que la extirpación bajo anestesia local no aumenta la tasa de falsos negativos ni el riesgo de recidivas axilares. El grupo de Groethelaers (262) con un seguimiento a 5 años, llega a la misma conclusión. El Instituto Oncológico Europeo de Milán publicó un trabajo con más de 1000 casos de GC con anestesia local (263, 264). Estableciendo como criterios de exclusión: alergias medicamentosas, obesidad, ansiedad y comorbilidad asociada del tipo de patología cardio-pulmonar. La media de ganglios encontrados fue de 1 siendo el 58,4% de ellos negativos. El tiempo medio de la intervención fue de 20 minutos. Encontraron como ventajas: un menor tiempo quirúrgico, evita el estudio intraoperatorio del ganglio, facilita la planificación de la cirugía definitiva, y aumenta la calidad de vida de la paciente. Resulta útil en centros con poca accesibilidad para el diagnóstico intraoperatorio y en la planificación de la quimioterapia neo-adyuvante.

Dicho grupo concluye señalando que las pacientes ideales para la práctica de una biopsia de ganglio centinela con anestesia local son aquellas diagnosticadas de un tumor en estadios iniciales, unifocal y con poca grasa axilar.

Tras la extirpación del GC, se realizó un estudio intraoperatorio, y en los casos en los que éste resultó positivo se realizó una LA axilar en el mismo acto quirúrgico. En 203 pacientes (67,2%), la BSGC resultó negativa, de esta manera, se evitó la morbilidad asociada a corto y a largo plazo de la linfadenectomía. En el 32,7% restante de pacientes, la biopsia del ganglio centinela fue seguida de una LA.

6.2 Valoración de la técnica isotópica

La técnica isotópica se realizó a todas las pacientes de la serie como único método de detección en 253 casos (83,7%), o en combinación con colorantes vitales en 49 pacientes (16,3%). Se utilizó en todos los casos albúmina marcada con ^{99m}Tc con un volumen de 3 cc y una actividad de 3 mCi según la técnica recomendada por Alazraki y col (265).

La obtención de patrón de drenaje linfático fue posible en el 99,3% (300 pacientes), porcentajes similares a los obtenidos por Veronesi (119) (98%), Pipers (132) (93%) y Meijer (95%)(266). La linfogammagrafía detectó captación en la axila en 294 (97,3%) pacientes, sincrónicamente en axila y cadena mamaria interna en 5 (1,7%), y no mostró captación en 3 (0,9%) pacientes. En una de estas pacientes se consiguió identificar dos ganglios centinelas tras la inyección de azul de isosulfán y comprobar su radioactividad con la sonda. En los dos casos restantes no fue posible localizar el ganglio centinela y se llevó a cabo una linfadenectomía axilar, con 5 y 11 ganglios metastásicos respectivamente.

El uso combinado de tecnecio y azul de isosulfán disminuye la tasa de falsos negativos. Lyman y col en la reunión de ASCO 2005 encontraron una disminución significativa de la tasa de falsos negativos cuando usaban ambas técnicas (7 vs 9,9%, $p=0,07$) (267). En nuestra serie, se llevó a cabo la técnica combinada mediante el empleo de radiotrazador y de colorante vital en 49 pacientes. En 1 caso se consiguió identificar el GC tras la administración del colorante ya que no se produjo la migración del radiotrazador, como se ha comentado anteriormente. En 3 casos no hubo migración del colorante.

El estudio NSABP B-32, ensayo randomizado con 5611 pacientes, comparó dos grupos, uno con BSGC y LA, y un segundo grupo sólo con BSGC, en pacientes con axila clínicamente negativa utilizando 1,2 mci de Tc peritumoral, y 5 ml de azul de isosulfán. No realizaron linfogammagrafía preoperatoria. Describen como GC calientes aquellos que mostraron ≥ 25 cuentas en 10 segundos. Los hallazgos encontrados en los GC extirpados fueron (199):

Tabla 60: Características GC extirpados

GC calientes y azules	8571 (65,1%)
GC sólo calientes	3204 (24,3%)
GC sólo azules	678 (5,1%)
GC con palpación anormal	515 (3,9)

Veronesi y col (255) dejaron de utilizar la técnica combinada de azul y tecnecio, pues obtenían unas tasas de identificación de GC con tecnecio y linfogammagrafía preoperatoria del 99%.

En nuestra serie, se realizó en todos los casos linfogammagrafía preoperatoria la tarde antes de la intervención. Consideramos que es necesaria la imagen del mapa linfogammagráfico para la correcta estadificación, contrariamente a la opinión de otros autores que argumentan que es un procedimiento prescindible que aumenta el gasto (268), que no incrementa la tasa de éxito en la localización del GC (269) y que la necesidad de la misma está en función de la experiencia del cirujano (270).

La imagen gammagráfica aporta información anatómica de la localización del GC, el nivel en el que está localizado, y en algunos casos, informará sobre otras posibles áreas de drenaje como la cadena mamaria interna. Son numerosos los estudios que muestran un incremento de la sensibilidad en la localización del GC con la utilización conjunta de la linfogammagrafía y la detección con sonda intraquirúrgica (119, 271), sobre todo en aquellos ganglios que por su profundidad o escasa captación, pudiera ser difícil orientarse durante el acto quirúrgico sin la ayuda de la linfogammagrafía previa.

Se considera el primer ganglio linfático en aparecer y la visualización de vías linfáticas aferentes desde el tumor hasta este nódulo hipercaptante como los dos mayores criterios de identificación del GC, siendo la linfogammagrafía concluyente cuando uno de los dos aspectos fue visualizado. Para ello, la gammagrafía se realizó de forma secuencial, con imágenes obtenidas a distintos intervalos. La mayoría de los grupos han optado por la obtención de imágenes estáticas secuenciales comenzando

entre los 15 y 60 minutos postinyección. En nuestra serie, tras la inyección del radiotrazador, se aplicó un suave masaje mamario para facilitar su difusión, y luego se esperó entre 30-45 minutos. Se obtuvieron imágenes estáticas en proyecciones anterior y lateral mediante gammagrafía planar con colimador de alta resolución en matriz de (256x256) y un tiempo mínimo por imagen de 180 segundos, incluyendo el área axilar y la cadena mamaria interna. En algunos casos fue necesaria la realización de proyecciones oblicuas.

Al inicio del desarrollo de la técnica del GC, se propugnó la imagen en decúbito prono con mama péndula, similar a la realizada con la mamografía, pero los resultados obtenidos con las imágenes en proyección anterior y lateral u oblicua, no justificaron la realización de dicha proyección. Fraile (272) llevó a cabo un estudio con 132 pacientes realizando proyecciones anterior y lateral, y encontró que en el 73% de los casos el GC se localizó en el nivel I, 21% de drenaje en cadena mamaria interna, generalmente asociado a drenaje axilar concurrente, ganglios centinela intramamarios en el 3%, drenajes múltiples en el 2%, y drenaje a nivel III directo en el 1% de los casos.

El tiempo transcurrido entre la inyección del radiofármaco y la realización de la intervención quirúrgica fue entre 16-18 horas, procediéndose a la inyección el día anterior a la intervención por necesidades asistenciales. McCarter (273), Solorzano (274), Gray (275), y Baviera (276), comprobaron que la eficacia de la técnica en cuanto a la detección era similar realizando la cirugía el día después de la inyección del radiofármaco.

La inyección del radiotrazador se llevó a cabo periareolar en 227 casos (75,2%), intratumoral en 74 (24,5%), y en un caso (0,3%) pericatricial.

La inyección subdérmica o periareolar está relacionada con una más precoz visualización del ganglio centinela, no observándose claras diferencias con la intratumoral en cuanto a la habilidad de detección. La vía de inyección intratumoral presenta el inconveniente de no poder realizarse en tumores muticéntricos o tumores no palpables, así como la dificultad de exploración en aquellos casos en los que el tumor está localizado en el cuadrante superoexterno, ya que la actividad en los puntos de inyección puede enmascarar la actividad del GC.

En nuestro estudio hubo dos casos de no migración del radiotrazador, uno con inyección periareolar (1 de 227 casos: 0,36%) y otro con inyección intratumoral (1 de

74 casos: 1,3%). Povoski y col (277) llevaron a cabo un estudio prospectivo y randomizado en el que comparaban la vías de inyección intradérmica, peritumoral, y la subareolar. Los resultados que obtuvieron fue que con la vía de inyección intradérmica, se conseguía una mayor rapidez en la localización del GC en la linfogammagrafía, un menor tiempo operatorio para encontrar el primer GC, y una mayor tasa de localización de GC axilares ($p < 0,001$).

McMasters y col (124) llevaron a cabo un estudio con 2206 pacientes en las que compararon las vías de inyección peritumoral, intradérmica y subareolar. Encontraron una TFN del 9,5% para el grupo con inyección peritumoral, de 7,8% cuando la inyección fue subareolar, y 6,5% en el grupo de inyección intradérmica. Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa, y concluyen, que la vía intradérmica constituye una vía más precoz para conseguir la visualización del GC, pues alcanza una mayor radiactividad en el punto caliente.

Existen múltiples estudios en los que se describe la técnica del GC según la vía de inyección del radiotrazador, siendo la identificación del GC y la tasa de falsos negativos similar con las distintas vías (peritumoral, intradérmica o subareolar, periareolar o subdérmica e intratumoral), y ello es debido a que la piel y el parénquima mamario comparten una vía de drenaje linfático superficial a la axila. De esta manera independientemente del punto de inyección, el radiofármaco migra a los mismos GC axilares. Sin embargo, el índice de detección de GC extra-axilares descritos con la vía de inyección peritumoral o intratumoral es sustancialmente mayor que con la inyección superficial (subdérmica o intradérmica).

En nuestra serie hubo 5 casos de captación a axila y CMI, siendo 4 de ellos con inyección intratumoral (5,4%) y uno con inyección periareolar (0,4%). De esta manera, con la vía subdérmica obtuvimos que la tasa de migración extra-axilar era inferior que con la vía intratumoral, dato ya constatado en otros estudios (119), (125).

Martin y col (125) describen una tasa de identificación de GC en cadena mamaria interna sólo del 1% cuando utilizan la vía de inyección intradérmica. Este dato ya lo publicó el grupo de Milán, en 1997, donde detectaban con la vía subdérmica, tan sólo el 1% de GC en CMI (119).

En el ensayo NSABP B-32 (inyección peritumoral de Tc) encuentran una tasa de drenaje extraaxilar de tan sólo un 1,4% (199).

Roumen y col (278) llevaron a cabo un estudio en el que comparaban la vía peritumoral con la intradérmica, en los mismos pacientes. De forma que observaron que la obtención de puntos calientes en CMI con la vía peritumoral (9%), no fue visualizada posteriormente cuando la administración se hizo de forma intradérmica (0%). Este hallazgo planteó la existencia de una conexión directa desde el parénquima mamario profundo a CMI a través de un sistema linfático profundo o retromamario.

Shimazu y col (279) llevaron a cabo un estudio prospectivo con 196 pacientes, los cuales fueron randomizados en 4 grupos: inyección peritumoral, inyección periareolar, inyección intradérmica, e inyección subtumoral. Hallaron una tasa de captación en cadena mamaria interna del 2% en la inyección peritumoral, 4% con la inyección periareolar, 0% con la intradérmica, y del 38% con la inyección subtumoral. El autor argumenta a favor de esta vía en razón de la existencia de un drenaje directo hacia la CMI a través del plano profundo de la mama, independiente a la vía linfática superficial; establece que existen dos vías linfáticas, una superficial que drena hacia la axila, y otra profunda o retromamaria que drena hacia axila y CMI. Concluye que debe realizarse la inyección del isótopo en la zona del tumor más profunda en combinación con la vía de inyección peritumoral o periareolar, para disminuir la tasa de falsos negativos y obtener una mejor estadificación.

Mientras tanto, otros autores defienden que la detección de GC a nivel axilar es superior con la vía de inyección subareolar y que ésta debería utilizarse si se acepta que la detección en cadena mamaria interna no tiene consecuencias terapéuticas (280).

Autor	Vía de inyección	Captación axilar	Captación CMI
Veronesi (119)	Sudérmica	160 (98%)	2 (1%)
Martin (125)	Intradérmica	118 (72%)	2 (1%)
Roumen (278)	Peritumoral	85 (86%)	9 (9%)
	Intradérmica	64 (65%)	0 (0%)
Shimazu (279)	Intradérmica	39 (87%)	0 (0%)
	Subtumoral	28 (70%)	15 (38%)
Van der Ent (281)	Peritumoral	243 (95%)	74 (26%)
Jansen (206)	Intratumoral	97 (86%)	17 (15%)
Byrd (282)	Peritumoral	182 (83%)	37 (17%)
	Periareolar	59 (84%)	3 (4%)
Borgstein (135)	Peritumoral	116 (89%)	21 (16%)
Uren (283)	Peritumoral	29 (85%)	12 (35%)
Birdwell (284)	Peritumoral	91 (67%)	24 (18%)

6.3 BSGC y CMI

El manejo correcto de la cadena mamaria interna ha sido y continua siendo un continuo motivo de debate. Su disección fue abandonada desde que tres estudios randomizados que comparaban la mastectomía radical vs mastectomía ampliada, demostraron que no suponía un beneficio en supervivencia (285-287). La aplicación de la BSGC vuelve a poner interés en la utilidad de su disección.

La visualización del GC en CMI está descrita entre un 14-22% de los casos según los estudios. Los factores que influyen en la visualización de puntos calientes en CMI son: la vía de inyección del radiotrazador, siendo la vía de inyección peritumoral la que más puntos calientes obtiene en CMI, la edad joven, y la localización medial del tumor.

Tabla 61: Visualización y exploración de CMI

Autor	N	Visualización CMI (%)	Biospia CMI (%)
Heuts (288)	1008	20	70
Madsen (289)	509	22	78
Leidenius (290)	984	14	88
Paredes (291)	323	17	73
Farrus (292)	225	14	69

La afectación metastásica de la CMI con axila positiva es 18-33% según las series, y con ganglios axilares negativos ha sido descrita hasta en un 8-10%, por ello, algunos autores sugieren que el diagnóstico de esta afectación sería beneficiosa en aquellas pacientes que no sean candidatas a tratamiento sistémico (206).

Las guías prácticas de la NCCN publicadas en el 2011 en lo referente al manejo clínico y terapéutico de la cadena mamaria interna recomiendan: “cuando existe afectación de la cadena mamaria interna, bien clínica o patológicamente, se debería realizar radiación de dicha zona, para completar el tratamiento oncológico”. Así mismo recomiendan radioterapia cuando existen entre 1-3 ganglios axilares afectos.

El conocer si el ganglio centinela de la cadena mamaria interna está afecto o no, para algunos autores, tiene poca relevancia clínica a la hora de decidir el tratamiento adyuvante a seguir. Postma y col (293) con 107 pacientes, modificaron el tratamiento adyuvante con RT en un 11%, y en ningún caso supuso un cambio en el tratamiento sistémico.

Por el contrario, Coombs y col (294) en un estudio con 490 pacientes, encontraron migración a cadena mamaria interna en 90 (18,4%), y de estas, el 22,2% presentó afectación metastásica. La inyección del radiotrazador fue peritumoral. Estos hallazgos implicaron la extensión del campo de RT en 17 pacientes (20%), y la administración de quimioterapia en 6 (7,1%). Resultaron como factores predictores de afectación de CMI la edad <35 años, grado histológico 3, y la presencia de IVL. En las pacientes con grado histológico 3, cuando la axila resultó positiva, la probabilidad de afectación de CMI fue 54,5%, y 38,9% cuando la axila no estuvo afecta. Cuando el grado histológico fue 1 o 2, la probabilidad de afectación de CMI cuando la axila fue

positiva fue 16,7%, y tan sólo un 5,6% con axila negativa. La presencia de IVL con axila positiva se asoció con afectación de CMI en un 50%, y un 12% con axila negativa. Las pacientes con <35 años presentaron una afectación de CMI del 50%, independientemente del estado axilar. Concluyen en su estudio, que la disección de la CMI es una técnica sencilla con poca morbilidad y que sirve para estadiar y decidir tratamientos adyuvantes. Mantiene la idea que la disección de la CMI permite mejorar el control locorregional de la enfermedad, y por consiguiente la SG. A pesar de que las recidivas en CMI son muy raras, estas se asocian a una gran morbilidad y un difícil manejo terapéutico. En caso de no realizar disección de CMI, recomiendan radiarla de forma profiláctica en pacientes jóvenes, con tumores grado 3, y con presencia de IVL, sobre todo si presentan ganglios axilares afectos.

A su vez, Heuts y col (288) en una serie con 1008 pacientes, encontraron un 20% de GC en CMI, siendo el 22% metastásico, permitiendo un mejor estadiaje y control de la enfermedad, a pesar de describir tan sólo un cambio en el tratamiento sistémico adyuvante en un 2,8% de las pacientes.

Posteriormente, Heuts y col (295) publicó un estudio con 764 pacientes, en el que analizan el valor pronóstico de la afectación de la CMI. Los datos que obtienen concuerdan con los publicados anteriormente por otros autores como Veronesi (286), Urban (296), o Cody (297), los cuales demostraron que existía un peor pronóstico cuando la CMI estaba afecta.

Tabla 62: Supervivencia según estado ganglionar a 10 años de seguimiento excepto Heuts (5 años)

Autor	N	SG Ax-/CMI-	SG Ax+/CMI-	SG Ax-/CMI+	SG AX+/CMI+
Veronesi (286)	995	80,4%	54,6%	53%	30%
Urban (296)	315	75%	53%	52%	21%
Cody (297)	195	81,3%	73,4%	58,5%	53%
Heuts (295)	764	95%	84%	82%	80%

Además, Heuts (295), no encontró como factor de riesgo de afectación de CMI la localización medial de los tumores, dato que describe como crítica al planteamiento del ensayo EORTC 22922, el cual define como grupo de riesgo los tumores centrales o mediales, sin tener en cuenta otras localizaciones.

En el ensayo ALMANAC (243) se describe una afectación de CMI sin afectación axilar del 6%, y un cambio en la decisión de tratamiento adyuvante de tan sólo el 2,8%. Concluyen que la disección de CMI influye poco en el estadiaje así como en la decisión del tratamiento sistémico, por lo que no recomiendan su realización de forma rutinaria.

El ensayo randomizado EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) (298) encontró un mejor control local así como de supervivencia libre de enfermedad, en aquellas pacientes con GC en CMI que recibieron radioterapia adyuvante. La limitación de este estudio es que se trata de pacientes que recibieron tratamiento sistémico adyuvante, lo cual limita los resultados obtenidos.

El ensayo randomizado EORTC 22922 pendiente de publicar sus resultados, pretende evaluar el impacto en SG y SLE de radiar la CMI y ganglios supraclaviculares en pacientes de alto riesgo (definido alto riesgo: tumores mediales o centrales, o con afectación axilar) (299).

Actualmente, en la mayoría de los casos no se realiza disección de la CMI, pues se desconoce qué importancia clínica tiene su afectación metastásica. Hacen falta más estudios que ratifiquen o anulen la utilidad de conocer la afectación de la cadena mamaria interna y su tratamiento. Son necesarios los resultados de los ensayos que hay en marcha, para establecer unas guías terapéuticas que aclaren su correcto manejo.

En nuestro estudio se han encontrado 5 pacientes con migración del radiotrazador a axila y CMI, ningún caso de CMI sola, cifras inferiores a las publicadas en la literatura. Estos resultados pueden explicarse a la vía de inyección del radiotrazador (periareolar en 227 casos (75,2%), frente los 74 de inyección peritumoral (24,5%)). En nuestra serie no se realizó disección de la CMI. De los 5 casos, sólo hubo un caso de CTA en el GC axilar, ningún caso de GC metastásico. No recibieron RT sobre la CMI al resultar el TAC negativo, y las cinco pacientes se

encuentran libres de enfermedad en la actualidad, con una media de seguimiento de 30 meses (24-35).

6.4 Estudio histológico del GC

Con la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela, el patólogo recibe para estudio una media de 2 ganglios por cada paciente, lo que le permite un estudio más exhaustivo mediante el análisis de un mayor número de cortes separados por niveles y el empleo de técnicas de IHQ.

El estudio histopatológico de los ganglios de las pacientes de esta serie se realizó de acuerdo al siguiente esquema: si el tamaño de la pieza remitida era inferior a 5 mm se realizaba un corte por su eje mayor, mientras que si el tamaño era superior a 5 mm se realizaban cortes seriados por su eje mayor cada 2 mm y se realizó estudio intraoperatorio con HE. Posteriormente se incluían en parafina para estudio diferido en HE. En el caso de que en el estudio diferido no se apreciara afectación, se completaba el estudio con IHQ (aplicación de citoqueratinas AE1-AE3), analizando cilindros de forma alterna (1/3/5/7, etc) para la detección de células tumorales.

En nuestra serie, el estudio histopatológico del GC presenta una sensibilidad del 77%, especificidad 98%, con VPN y VPP del 93%.

De los 17 casos de falsos negativos de la BIO, se observaron implantes metastásicos en diferido durante el análisis de cortes seriados y HE en 9 casos (11,1%). 8 casos (9,8%) fueron diagnosticados mediante inmunohistoquímica en diferido, 5 casos de micrometástasis y 3 de metástasis, pasando desapercibidas en el estudio con hematoxilina y eosina. Similares resultados obtuvo Wong y col (300), que encuentra IHQ positiva en el 6,7% en su serie. Otros autores como Liu y col (301) encuentran en un 19% de las pacientes, depósitos tumorales solo detectados con IHQ, mientras que para Zurrída y col (302), y Viale y col (303), el estudio IHQ del GC no aporta resultados adicionales.

En 1999 Viale (303, 304) describió una técnica para el estudio intraoperatorio de los ganglios centinela con el fin de poder resolver en una sola intervención el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. El autor recomienda la bisección del GC a lo largo de su eje mayor y el estudio de al menos 15 pares de secciones de 4 micras de

grosor separadas entre sí por 50 micras de tejido no analizado con lo que se estudian 30 cortes por cada ganglio. Las primeras secciones de cada par se tiñen con HE y se utilizan las técnicas de IHQ, si existen dudas diagnósticas, en la segunda sección de cada par. Esta técnica tiene un valor predictivo negativo del 95,4%.

En 2009, Veronesi y col (255) publicaron los resultados de una serie con 3548 pacientes, en las que describe como método de estudio histopatológico el examen mediante cortes por congelación y tinción con HE del ganglio por completo, de forma intraoperatoria, sin dejar tejido ganglionar para estudio en diferido con parafina, según la técnica de Viale. Con esta técnica describen un valor predictivo negativo del 98%.

Krag y col (199), en el ensayo NSABP B-32, presentan una tasa de falsos negativos de 9,8%, y describen la localización del tumor en la mama, el tipo de biopsia previa y el número de GC extirpados, como variables con influencia significativa en la TFN. Encuentran que los tumores de localización lateral presentaron una mayor TFN, probablemente relacionado con la proximidad del punto de inyección del radiotrazador a la localización del GC en la axila. También fue superior en el grupo de pacientes con biopsia excisional previa frente a las pacientes con BAG, debido a la alteración del drenaje linfático. Y describen que, a mayor número de GC extirpados menor TFN.

Tabla 63: TFN según determinadas variables. NSABP B-32.

	TFN	p
Localización tumor		0,04
Medial	11 (9,1%)	
Central	11 (5,5%)	
Lateral	52 (11,8%)	
Tipo de biopsia		0,0082
BAG	48 (8,1%)	
Excisional	27 (15,3%)	
N GC extirpados		<0,0001
1	37 (17,7%)	
2	21 (10%)	
3	12 (6,9%)	
4	4 (5,5%)	
≥ 5	1 (1%)	

6.5 GC como único positivo

En cuanto al ganglio centinela como único positivo los datos publicados en la literatura son muy dispares. Parili y col (305), concluye que en el 29,4% de las pacientes con ganglios positivos, el único positivo fue el centinela, mientras que para Giuliano (121), en el 70% de los casos de GC positivo, este es el único ganglio afecto. Resultados publicados por otros autores se detallan en la siguiente tabla:

Tabla 64: GC como único ganglio afecto según las series

Autor	N	GC único +
Guenther (133)	39	85%
Krag (306)	326	50%
Cox (137)	40	45%
Maza (280)	26	76,9%
Fleming (307)	54	51,8%
Van Zee (308)	702	50%

En nuestra serie, de las 61 pacientes con macrometástasis en el GC, el 68,9% no presentaron más ganglios afectados. De las 20 pacientes que presentaron micrometástasis, el 82,3% no presentó más afectación en la LA.

6.6 Papel de la ecografía axilar

Una de las causas de la tasa de falsos negativos de la BSGC es la afectación metastásica de los ganglios axilares, ya que el bloqueo de los vasos linfáticos por células tumorales impide el paso del radiotrazador. Es por ello, por lo que surge la necesidad de un estudio preoperatorio de la axila incluyendo exploración, ecografía y en caso de ganglios sospechosos se realizará una PAAF. La presencia de una PAAF positiva contraindicaría la realización de una BSGC. De esta forma, se reduce la TFN de la técnica, se evita la BSGC en pacientes con ganglios positivos en la PAAF ahorrando recursos económicos y tiempo, y permite seleccionar aquellas pacientes candidatas a tratamiento sistémico primario. Sato y col (309) publicó una tasa de identificación del GC del 88,2% y una TFN del 10,8% en el grupo de pacientes sin diagnóstico ecográfico axilar, mientras que en el grupo con ecografía más PAAF ante ganglios sospechosos, la tasa de identificación fue de 98,6% y la TFN del 1,7%. Por lo que concluyó, que la ecografía era una técnica imprescindible en el estudio preoperatorio, que permitía seleccionar a aquellas pacientes candidatas a GC disminuyendo su TFN.

Los criterios ecográficos para valorar la posible afectación axilar son, la forma globular del ganglio con disminución o pérdida del hilio, y una cortical engrosada. Al menos deben valorarse 4 ganglios para considerar la exploración satisfactoria.

Hay muchos estudios publicados al respecto, y hablan de tasa de identificación de afectación axilar entre un 7-23% con la ecografía y PAAF, resultados muy variables pues es una técnica operador dependiente (310).

Mills (310) describió en una serie con 653 pacientes una tasa de identificación de metástasis axilares del 23%. Van Rijk (311) detectó afectación axilar en un 21% de 732 pacientes. Bonema y col (312) publican una tasa de afectación axilar del 26%, mientras que Kanter y col (313) sólo describen un 17% de afectación axilar.

Comparando la sensibilidad y especificidad de la ecografía con otras técnicas que se utilizan en la práctica clínica, se obtienen los siguientes datos (314):

Tabla 65: Papel de las técnicas de imagen en el diagnóstico de afectación axilar

	Sensibilidad	Especificidad
ECO + PAAF	79,6% (74,1-84,2)	98,3 % (97,2-99)
PET-TC	56 % (44-67)	96% (90-99)
RM	88 %(78-94)	73% (63-81)

Holwitt y col (315) en su serie con 256 pacientes, publicó una sensibilidad y especificidad de la ecografía axilar más PAAF, de un 71% y 99% respectivamente.

En nuestra serie, de las 81 pacientes con GC positivo, la ecografía sólo diagnóstico adenopatías sugestivas de malignidad en 7 casos (8,6%), en los cuales la PAAF resultó negativa. En 38 casos (46,9%) la ecografía axilar no detectó ninguna adenopatía, en 25 pacientes (30,9%) la ecografía resultó de adenopatías sugestivas de benignidad, y en 11 pacientes (13,6%) no se realizó ecografía.

6.7 BSGC y neoadyuvancia

El momento idóneo para realizar la BSGC en pacientes que van a recibir tratamiento sistémico ha sido cuestión de debate, pues hay autores que han encontrado una alta tasa de falsos negativos al realizar la BSGC tras administrar el tratamiento quimioterápico (230).

A partir del año 2000, comenzaron a publicarse series de pacientes con tumores grandes sometidas a neoadyuvancia y posterior BSGC con resultados algo dispares en cuanto a tasa de detección, sensibilidad y tasa de falsos negativos .Esto puede ser debido a la heterogenicidad de las series, con diversos criterios de inclusión y diferente metodología.

Tabla 66: Resultados de la BSGC en pacientes con TSP

Autor	N	Eficacia (%)	Sensibilidad (%)	TFN (%)
Bedrosian (251)	104	99	98	2
Breslin(316)	43	94,1	88	12
Tafra(317)	29	93	100	0
Julian (318)	31	93,5	100	0
Reitsamer (319)	30	86,7	93,3	6,7
Shimazu (320)	47	94	87,8	12,1
Patel (321)	42	95	100	0
Lang (322)	53	94	96	4

Kinoshita en la reunión de San Antonio en 2004, comentó los resultados de un metaanálisis que incluía 11 estudios sobre dicho tema. El porcentaje de éxitos oscilaba entre el 85% y el 93%, y la tasa de falsos negativos entre 0-20% (323).

Mamounas publicó en el 2005, los resultados del Protocolo B-27 tras el empleo de quimioterapia neoadyuvante, desbancando la tradicional idea de que la tasa de detección era inferior y superior la de falsos negativos (233). El estudio contó con 428 pacientes, y se obtuvo una tasa de detección del 84,8%, y una tasa de falsos negativos de 10,7%.

Existen muchos trabajos publicados en la literatura que observan un aumento en la detección de falsos negativos en estas pacientes, mientras que otros autores afirman que la tasa de falsos negativos es similar a aquellas que no han recibido TSP.

Las ventajas que se obtienen de realizar la BSGC previo TSP sería el conocer el estado ganglionar inicial, y una posible mejor tasa de detección al no haber ninguna alteración anatómica tras la respuesta al tratamiento quimioterápico. Como inconveniente sería la realización de LA en aquellas pacientes con respuesta axilar completa. En cuanto a la realización de la BSGC tras TSP, presenta como inconvenientes una posible mayor tasa de FN, el no conocer el estatus ganglionar inicial para planificar el tratamiento locorregional, pero presenta como ventajas el poder evitar la LA en aquellas pacientes con respuesta patológica completa. La posible mayor tasa de falsos negativos se ha relacionado con un alto porcentaje de estadios

avanzados (T y N) incluso después del tratamiento, fibrosis tisular inducida por la quimioterapia, bloqueo de vasos linfáticos con émbolos neoplásicos o material celular muerto, y el posible efecto "parcheado" del tratamiento sobre el tumor llevando a una diferente respuesta dentro de cada ganglio metastásico.

Tabla 67: BSGC antes TSP vs después de TSP

	Antes de TSP	Después de TSP
Ventajas	1. Informa del estado ganglionar inicial 2. No alteraciones por respuesta (fibrosis)	1. Evita la LA si respuesta patológica completa 2. Único acto quirúrgico 3. Valoración de respuesta ganglionar
Inconvenientes	1. Requiere un procedimiento quirúrgico suplementario (retrasos y costes) 2. No evita LA en caso de GC positivo y respuesta patológica completa	1. Mayor número de FN

Las guías NCCN publicadas en 2011 recomiendan realizar la BSGC previo a administrar tratamiento sistémico pues aporta información pronóstica para planear el tratamiento locorregional (102).

Khan y col(231) proponen que tras el estudio exhaustivo del estado axilar con exploración clínica, ecografía y punción-aspiración, las pacientes con ganglios negativos serían seleccionadas para BSGC previo a la neoadyuvancia. Las pacientes con GC negativo podrían ahorrarse la LA tras neoadyuvancia, en tanto que aquellas con GC positivo se someterían a LA. En las pacientes con ganglios clínicamente positivos ya al diagnóstico, podría plantearse la realización de BSGC en caso de respuesta axilar completa. Encuentran una tasa de detección del 97% y una TFN del 4,5%.

No hay datos que confirmen la seguridad de la BSGC después del TSP en los casos en los que la PAAF axilar es positiva. Resultados preliminares indican que los

tumores que sobreexpresan HER2/neu pueden tener un alto porcentaje de respuestas axilares (324) por lo que quizás deberíamos tener en cuenta la IHQ al escoger el método de estadificación axilar (LA o BSGC) después del TSP. El estudio multicéntrico, prospectivo y randomizado ACOSOG Z1071 se realizó con pacientes que presentaban ganglios axilares positivos y recibieron quimioterapia neoadyuvante (234). En estos pacientes, después de la QT se realizó BSGC y LA independientemente del resultado del GC, de forma similar a los primeros estudios de validación de la técnica. El objetivo del estudio era demostrar la validez de la técnica en pacientes que han presentado respuesta axilar. En la conferencia de San Antonio en 2012 se presentaron los resultados preliminares de este ensayo:

- Tasa de detección del GC en 93%.
- El 40% de pacientes N1 se convierten en N0 tras el TSP
- La tasa de falsos negativos fue del 31% cuando se examinaba un sólo GC, y del 12,6% cuando se examinaban 2 o más GC.

Las conclusiones a las que llegaron los autores con este estudio, fueron que debe mejorarse la selección de las pacientes para incrementar la sensibilidad necesaria para presentar una TFN < 10%, siendo la tasa encontrada del 12,6% inaceptable, para considerar la BSGC como una alternativa quirúrgica segura, tras la administración de quimioterapia neoadyuvante presentando ganglios clínicamente positivos.

En nuestro estudio, los 6 casos (1,9%) en los que se administró quimioterapia neoadyuvante, la BSGC se realizó previo tratamiento sistémico primario. La BSGC resultó positiva en 2 casos, no presentando afectación la LA axilar posterior al TSP.

6.8 Recidivas locorreionales

En cuanto a las recidivas axilares, en nuestra serie sólo presentaron recidiva 2 pacientes (0,7%), una a nivel de la cicatriz de mastectomía y otra a nivel de adenopatía supraclavicular, no hubo ningún caso de recidiva axilar. La paciente con recidiva en la cicatriz de mastectomía tuvo inicialmente un carcinoma epidermoide de mama G3 de 12 mm, triple negativo con un ganglio centinela positivo para metástasis, sin presentar ningún ganglio afecto en la linfadenectomía. La recidiva en la cicatriz de la

mastectomía la hizo a los 12 meses de la intervención quirúrgica. En la actualidad presenta metástasis pulmonares, con inicio de ellas a los 24 meses de seguimiento.

La paciente con recidiva supraclavicular tenía el antecedente de un carcinoma ductal infiltrante de 30 mm, G2, con 3 ganglios centinelas metastásicos, y 5 ganglios afectados de 8 en la linfadenectomía axilar, fenotipo Luminal A. La recidiva supraclavicular y la presencia de metástasis pulmonares se presentaron a los 45 meses de seguimiento.

Estas cifras son muy similares a las publicadas hasta el momento (0 - 4,5%).

El metaanálisis que más pacientes incluye, es el publicado por Kanter, donde hay 29 series con un total de 10388 pacientes reclutadas. Sólo se objetivaron 41 recidivas axilares que representan un 0,39%. La media de seguimiento fue 50 meses. Y la tasa de falsos negativos se situaba en un 2,7% (225).

En el estudio NSABP B-32 (199), en el que se comparó un grupo al que se realizó BSGC y LA, frente a un segundo grupo al que se realizó BSGC y LA sólo en caso de GC positivo, encontraron unas tasas de falsos negativos muy similares en ambos grupos de pacientes (0,4% vs 0,7%).

El grupo de Milán liderado por Umberto Veronesi con un total de 3548 pacientes y una media de seguimiento de 48 meses, encontró 31 casos de recidivas axilares (0,9%), con una supervivencia global a los 5 años del 98% (226). Este grupo resalta la importancia de encontrar una tasa de recidiva significativamente más baja a lo esperado, asumiendo que la proporción de GNC positivos es de un 6%, y que estos podrían convertirse en enfermedad clínica, la tasa de recidivas axilares esperadas sería de 72 casos (2%) frente a los 31 casos encontrados (0,9%), ($p < 0,01$). Analizaron qué variables tumorales se asociaban a mayor probabilidad de desarrollar recidiva axilar y encontraron tras un estudio multivariante, que la presencia de tumor multicéntrico o multifocal, expresión de Ki-67, y la presencia de invasión vasculolinfática, se asociaban a mayor riesgo de desarrollar recidiva axilar.

Tabla 68: Características tumorales que se asocian a recidiva axilar

	OR	IC 95%
IVL	2,71	1,10-6,65
Multifocalidad/multicentricidad	4,25	1,60-11,3
Ki-67	6,24	2,12-18,4

Hunt y col (325) publicaron los resultados del ensayo Z0010, en el que describen una tasa de recidivas locorregionales de 2,8% (147 casos en 5119 pacientes), con un tiempo de seguimiento de 8,4 años. Las pacientes jóvenes y con receptores hormonales negativos presentaron mayor tasa de recidiva locorregional ($p < 0,0004$).

6.9 Tasas de supervivencia tras BSGC

En nuestra serie, 7 pacientes (2,3%) desarrollaron metástasis a distancia en un periodo de seguimiento de 29 meses (8-48). 2 pacientes (0,7%) presentaron metástasis óseas, 3 casos (1%) metástasis pulmonares, 1 caso (0,3%) metástasis hepáticas, y un caso (0,3%) metástasis óseas y pulmonares. Habiendo fallecido la paciente con metástasis hepáticas, tratándose de un carcinoma ductal infiltrante G3, de 25 mm, triple negativo con 2 ganglios centinelas positivos para metástasis, con ningún ganglio positivo en la linfadenectomía axilar. Las metástasis hepáticas se presentaron a los 14 meses de seguimiento. Por lo tanto, la supervivencia global a los 29 meses de seguimiento es del 99,7%.

Analizando la vía de inyección del radiotrazador en estos 7 casos de pacientes que desarrollaron metástasis, obtenemos que en todos los casos la inyección fue periareolar. Podría plantearse la duda de, si la inyección hubiese sido intratumoral, ¿nos habría permitido detectar en algún caso el GC en CMI, y con ello se habría conseguido un mayor control local, y por consiguiente mejorar la supervivencia?. Con respecto a esta pregunta, hay diversidad de opiniones, y aún no hay una clara respuesta, (como ya se ha comentado en el apartado de la CMI). Al analizar el tratamiento adyuvante de estas pacientes, observamos que todas recibieron QT adyuvante excepto una, y los 7 casos recibieron RT axilar, con extensión a CMI en dos de ellos.

En la serie de Milán, publicada con 3548 casos, describen tras 48 meses de seguimiento, 43 muertes relacionadas con el cáncer de mama, lo que supone una tasa de SG a los 5 años del 98%. Encuentran como variables que se asocian de forma significativa a una menor supervivencia: edad \geq 70 años, tamaño tumoral $>2\text{cm}$, grado histológico 3, presencia de IVL, y terapia adyuvante sólo con tratamiento hormonal (255).

Tabla 69: Características tumorales asociadas a peor supervivencia

	OR	IC 95%
Edad \geq 70 años	4,19	2,10-8,36
Tamaño $>$ 2cm	2,09	1,06-4,13
G3	2,80	1,05-7,48
IVL	3,26	1,89-5,61
Sólo terapia hormonal	0,37	0,17-0,83

El estudio NSABP B-32 (199) describió una SG a los 5 años en el grupo de BSGC y LA de 96,4%, y en el grupo de sólo BSGC de 95%, siendo a los 10 años de seguimiento de 91,8% y 90,3% respectivamente.

6.10 Papel de las microMTS en el GC

El término micrometástasis hace referencia a los depósitos tumorales en los ganglios de entre 0,2-2 mm de tamaño, denominándose metástasis submicroscópicas o depósitos de células tumorales aisladas a aquellas cuyo tamaño es inferior a 0,2 mm. El American Joint Committee on Cancer (AJCC), adoptó esta definición como queda reflejado en el TNM 6ª edición (176).

La tasa de micrometástasis en el ganglio centinela es del 15-48% según la literatura (175). 10-14% son micrometástasis ocultas (detección por IHQ o PCR).

En nuestra serie, tenemos una tasa de micrometástasis de 6,6% (20/302), con una detección mediante IHQ del 33,3% (microMTS ocultas), y de CTA del 4,3% (13/302).

Hoy en día es cuestionable su valor pronóstico y la necesidad de linfadenectomía axilar ante el hallazgo de micrometástasis en el GC, así como la necesidad de tratamiento adyuvante. Son numerosos los estudios publicados en la literatura acerca del valor pronóstico de las micrometástasis y con resultados dispares.

El estudio Mirror evaluó de forma retrospectiva tres grupos de pacientes, dos grupos con 856 pacientes que presentaban microMTS y CTA, un grupo no recibió tratamiento sistémico adyuvante, y el segundo grupo sí. Y un tercer grupo con 995 pacientes de las cuales recibió HT el 63%, QT el 6%, y HT Y QT en un 31%. Al comparar la SLE a los 5 años de los grupos 1 y 2, encontraron unas tasas estadísticamente significativas: 76,5% vs 85,7%, $p < 0,001$) (195).

El grupo de Milán, en una serie con 8200 pacientes, encontró como factores de riesgo independientes para MTS a distancia, el tamaño tumoral $> 2\text{cm}$, y la expresión del Ki-67 $> 20\%$, y no así la presencia de microMTS en el GC (196) Posteriormente, publicaron un estudio prospectivo con 377 pacientes con microMTS en el GC y que no recibieron LA. Hallaron una tasa de recidiva axilar del 1,6%, y un 97,3% de SG, y como factores pronósticos de recidiva axilar, el tamaño tumoral $> 2\text{cm}$, y el alto grado de diferenciación, no la presencia de microMTS.

Pepels y col (326) analizaron la tasa de recidiva locorregional en 1028 pacientes con microMTS en el GC y a las que no se les realizó LA. Encontraron que aquellas pacientes con tumores $> 2\text{cm}$, grado 3 y RH negativos presentaban una mayor tasa de recidiva, con lo que recomiendan la realización de LA ante el hallazgo de microMTS en el GC y características tumorales desfavorables.

La publicación en los últimos años de tres estudios randomizados han ayudado a entender el significado clínico de las microMTS y la actitud terapéutica a tomar ante su hallazgo.

En el estudio ACOSOG Z0011, se hallaron un 8,9% de pacientes con micrometástasis ocultas al aplicar el estudio IHQ, las cuales no presentaron diferencias estadísticamente significativas con las pacientes con GC negativos en cuanto a SLE a los 5 años de seguimiento (95,1 vs 95,8%, $p = 0,53$) (200).

El estudio NSABP B-32 encontró una mínima diferencia significativa en SLE a los 8 años de seguimiento en pacientes con micrometástasis ocultas frente a las pacientes con GC negativo, (94,6% vs 95,8%, $p=0,03$), pero concluyen que esta diferencia es muy pequeña (1,2%), y que no es indicación de modificar la actitud terapéutica (199).

The International Breast Cancer Study Group IBCSG 23.01 incluyó 934 pacientes con micrometástasis y tumores < 5cm, que se randomizaron en dos grupos, uno en el que se realizó LA y otro en el que no se completó la LA. Encontró unas tasas de SG a los 5 años sin diferencias estadísticamente significativas (97,6% y 98% respectivamente, $p=0,35$) (197).

Tabla 70: Papel de las microMTS según los estudios

	N	Seguimiento(años)	Diferencias en SLE, SG
ACOSOG Z0011(200)	349	5	95,1 vs 95,8%, $p=0,53$
NSABP-B-32(199)	186	7,9	94,6% vs 95,8%, $p=0,03$
IBCSG 23-01(197)	934	4,75	97,6%vs 98%, $p=0,35$

Podemos concluir, que a la vista de los resultados de estos estudios randomizados de mayor tiempo de seguimiento, el hallazgo de microMTS no empeora el pronóstico, teniendo en cuenta que la mayoría de las pacientes reclutadas en estos estudios reciben tratamiento adyuvante.

En nuestra serie, de las 20 pacientes con microMTS, 3 presentaron afectación metastásica en un ganglio no centinela, en 3 casos no se realizó LA, y en los 14 restantes no se encontró afectación de los GNC.

Ningún caso ha desarrollado recidiva axilar o MTS a distancia, habiendo recibido RT el 95% de las pacientes, siendo RT sobre la mama en todos los casos excepto en 4 (20%), que recibieron RT sobre la mama y niveles axilares I y II, QT en el 85%, y HT en un 95% de los casos.

6.11 Factores clínico-biológicos que condicionan la afectación metastásica del GC

Son múltiples las publicaciones que analizan la relación que existe entre diversos factores clínico-biológicos y la posible afectación del ganglio centinela. Los factores más estudiados son el tamaño tumoral, la edad, la invasión linfovascular, tipo histológico, grado tumoral, expresión de receptores y de Her2-neu.

La mayoría de las series encuentran que el tamaño tumoral y la IVL son los factores que más influyen en la afectación metastásica del GC (247, 327-329).

En nuestra serie, los factores que presentan significación estadística en el análisis univariante son:

1. El estado menopáusico, las pacientes premenopáusicas tienen una frecuencia de GC metastásico del 37,6%, mientras que las postmenopáusicas la afectación es de 21,3%, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$).

2. El tamaño medio de los tumores con afectación del GC es de $22,5 \pm 12,5$ mm, mientras que el tamaño medio de los tumores sin afectación del GC es de $16,1 \pm 9,7$ mm, siendo la diferencia de medias de 6,35 (3,3-9,4), estadísticamente significativa ($p<0,001$).

3. Las pacientes con tumores que presentan IVL tienen mayor porcentaje de afectación metastásica del GC que las que no presentan IVL, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$), con un odds ratio de 6,25 (IC 95% 2,84-13,77).

No se encontró significación estadística para las variables tipo histológico ($p=0,3$), subtipo molecular ($p=0,3$), grado de diferenciación ($p=0,2$), expresión Ki-67 ($p=0,07$), multifocalidad ($p=0,08$), multicentricidad ($p=0,42$) y edad ($p=0,08$).

El estudio ALMANAC (243) refiere que en los tumores multifocales se encuentran ganglios centinelas positivos en axila con más frecuencia que en los unifocales (47% vs 33%) ($p=0,0017$).

En nuestra serie, en el grupo de pacientes con tumores multifocales, el GC resultó positivo para micrometástasis en 1 caso (3,8%), y en 10 casos metastásico (38,5%). En conclusión, en 11 casos el GC resultó positivo (42,3%).

Tabla 71: GC en tumores multifocales

GC Tm Multifocales	Frecuencia	Porcentaje
Micromts	1	3,8%
MTS	10	38,5%
CTA	1	3,8%
No ganglio	1	3,8%
Negativo	13	50%

En el grupo de tumores multicéntricos, el GC resultó negativo en 4 pacientes (50%), y en 3 casos metastásico (37,5%).

Tabla 72: GC en tumores multicéntricos

GC Multicéntricos	Frecuencia	Porcentaje
MTS	3	37,5%
CTA	1	12,5%
Negativo	4	50%

En nuestro estudio, se encontró en el grupo de pacientes con tumores multifocales una tasa de GC MTS del 42,3%, mientras que en el grupo de tumores unifocales la afectación MTS del GC fue de 25,4%, a pesar de presentar una mayor tasa de afectación en el grupo de los tumores multifocales, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,1$) cuando se analiza la afectación de los GC.

En el grupo de pacientes con tumores multicéntricos mostraron un mayor porcentaje de afectación metastásica del GC (37,5%), que las que presentaban tumores unifocales (25,4%), sin embargo, la diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=0,42$).

Autores como Shoup (330), Barth (331), Silverstein (332) y Brenin (333) encontraron en sus series asociación significativa entre el grado nuclear y la afectación

metastásica del GC. En nuestra serie no se encontró una asociación significativa entre tamaño tumoral y afectación del GC ($p=0,2$).

Viale (247) encontró en su serie asociación significativa con las variables edad, tamaño tumoral, tipo histológico, grado e IVL. Además encontró relación entre la ausencia de receptores de progesterona y la afectación metastásica del GC de forma significativa. Choi (328) encontró relación entre la ausencia de receptores de estrógenos y progesterona con la afectación del GC de forma significativa. En nuestra serie no se encontró relación entre los distintos subtipos moleculares y la afectación del GC.

Para Viale (247) y Tan (329) el tipo histológico que con mayor probabilidad tiene afectación del GC es el carcinoma ductal infiltrante seguido del carcinoma lobulillar infiltrante, siendo el carcinoma tubular el que menos afectación presenta.

En el análisis multivariante el factor que más importancia tiene es la IVL ($p < 0,001$), seguido del tamaño tumoral ($p=0,001$) y el estado menopáusico ($p=0,012$).

Como conclusión podemos decir que la afectación metastásica del GC es mayor en tumores que presentan IVL, aumenta cuanto mayor es el tamaño del tumor, y es más frecuente en pacientes premenopáusicas.

6.12 Factores clínico-biológicos que condicionan la afectación metastásica del GNC

El manejo del cáncer de mama en estadios iniciales ha sufrido un importante cambio en los últimos años, desde un tratamiento más radical a un abordaje más conservador. Actualmente, a las pacientes con axila clínicamente positiva se les realiza una LA, y aquellas con axila clínicamente negativa se les ofrece una BSGC y en caso de que ésta resulte positiva se les realiza LA. Este manejo permite un adecuado estadiaje quirúrgico con unas tasas de control locorregional y de supervivencia comparables a la LA. La BSGC constituye el estándar en el tratamiento quirúrgico de las pacientes con ganglios clínicamente negativos. El estudio anatomopatológico de un número reducido de ganglios ha permitido estudiar con detalle e incrementar el número de detección de

pequeños volúmenes de metástasis. Según se ha ido incrementando el número de pacientes con pequeña afectación axilar, ha ido creciendo el debate sobre cuál es el tratamiento más adecuado para estas pacientes.

En 2006, Kim y col (334) publican los datos obtenidos de un metaanálisis con 69 estudios, en el que se incluyeron un total de 8059 pacientes, y en el que encontraron que el 53% de las pacientes con GC positivo para metástasis presentó enfermedad adicional en los GNC. Mantienen que la linfadenectomía axilar permite conocer el número total de ganglios afectos, lo cual tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. El Comité Americano del Cáncer (The American Joint Committee on Cancer) estableció en el estadiaje axilar que ≥ 10 ganglios afectos es un estadio pN3, de 4-9 ganglios pN2, y de 1-3 ganglios es pN1, micrometástasis pN1mi: $>0,2-2$ mm, y células tumorales aisladas pN0: $\leq 0,2$ mm, y planteaban que la extensión de la afectación ganglionar podría tener implicaciones en el control locorregional así como en la toma de decisiones terapéuticas.

La necesidad de realizar una LA ante la presencia de GC positivo está muy cuestionada en los últimos años debido a los beneficios que ha aportado el tratamiento adyuvante (QT, RT y HT) en el control regional y sistémico de la enfermedad. Actualmente, son las características biológicas del tumor las que van adquiriendo más protagonismo para decidir este tipo de tratamiento.

Los argumentos a favor de continuar realizando una LA son:

1. Realizar un correcto estadiaje axilar
2. Permite un mejor control locorregional de la enfermedad
3. Posibilidad de planificar un tratamiento sistémico adyuvante
4. Mejorar la tasa de supervivencia

En cuanto al punto número 1, el estadiaje axilar en las pacientes con axila clínicamente negativa se obtiene realizando una BSGC sin necesidad de realizar un completo vaciamiento axilar cuando el GC resulta negativo, evitando las complicaciones severas que ello conlleva.

En cuanto al punto número 2, valorar si la LA supone un mejor control locorregional, hay numerosos estudios publicados al respecto.

Claire y col (335) llevan a cabo una revisión de la literatura y analizan los artículos publicados sobre la tasa de recidiva axilar en pacientes con GC positivo sin LA. Analizan un total de 30 artículos, 7151 pacientes con una media de seguimiento de 45 meses (1-142). 27 estudios describen 3468 pacientes con micrometástasis, de las cuales 10 desarrollaron recidiva axilar, una tasa de recidiva axilar del 0,3% (0 -3,7%). 17 estudios describen 3268 pacientes con macrometástasis, de las cuales 24 desarrollaron recidiva axilar, una tasa de recidiva axilar de 0,7% (0 -7,1%). Con estos datos concluyen que las tasas obtenidas son equiparables a las obtenidas en pacientes con GC positivo y LA (tasa de recidiva axilar de 0,2-1%), e incluso comparables a la del grupo de pacientes con GC negativo (tasa de recidiva axilar de 0,3-1,4%). El tipo de cirugía y el tratamiento adyuvante no están detallados en la mayoría de los estudios.

Tabla 73: Revisión de estudios sobre recidiva axilar en pacientes con GC afecto sin LA

	Estudios	N	Tiempo seguimiento	Tasa de recidiva axilar
MicroMTS	27	3468	42	0,3% (10 casos)
MacroMTS	17	3268	43	0,7% (24 casos)

Yi y col (336) analizaron 4425 pacientes con una tasa de seguimiento de 50 meses, de las cuales 1767 presentaron afectación micrometastásica del GC con una tasa de recidiva axilar de 0,1%. En el grupo de pacientes con macrometastásis (1473), la tasa de recidiva fue de 0,2%.

Bilimoira y col (337) encontraron una tasa de recidiva axilar en el grupo de pacientes con micrometastásis (530 pacientes) de 0,6%, mientras que en el grupo de pacientes con macrometastásis (1458 pacientes) fue de 1,2%. Media de seguimiento de 76,8 meses.

En la siguiente tabla se recogen los datos publicados por diferentes autores sobre la tasa de recidiva axilar en pacientes con micrometástasis a las que no se les realiza LA:

Tabla 74: Tasa de recidiva axilar ante microMTS en GC sin realizar LA

Autor	Año	N	Media de seguimiento	Cirugía conservadora%	QT %	RT %	HT %	Tasa de recidiva
Yi (336)	2010	1767	50	79	NC	NC	NC	0,1
Giuliano (200)	2010	160	76	100	60	NC	48	0,9
Takei (338)	2010	100	58	92	19	52	77	0
Cyr (339)	2010	61	60	84	67	NC	NC	1,6
Yegiyants (340)	2010	33	79	100	92	0	76	3
Meretoja (341)	2010	48	37	44	16	13	75	0
Degnim (342)	2010	50	38	100	64	14	NC	0
Pugliese (343)	2010	76	76,8	72	63	4,6	90	0
Bilimoria (337)	2009	530	64	81	71	NC	74	0,6
Pernas (344)	2009	45	60	100	100	NC	NC	0
Langer (345)	2009	27	77	52	20	NC	76	0

En la siguiente tabla se recogen los datos publicados por diferentes autores sobre la tasa de recidiva axilar en pacientes con macrometástasis a las que no se les realiza LA:

Tabla 75: Tasa de recidiva axilar ante macroMTS en GC sin realizar LA

Autor	Año	N	Media de seguimiento	Cirugía conservadora%	QT %	RT %	HT %	Tasa de recidiva
Yi (336)	2010	1473	50	79	NC	NC	NC	0,2
Giuliano (200)	2010	199	76	100	60	NC	48	0,9
Takei (338)	2010	32	58	92	19	52	77	0
Yegiyants (340)	2010	14	79	100	92	0	76	7,1
Bilimoria (337)	2009	1458	64	81	71	NC	74	1,2
Zakaria (346)	2008	17	30	60	53	19	87	0
Hwang (347)	2007	39	30	69	56	58	27	0

Al observar los datos de la tabla, todos los autores describen unas tasas de recidiva axilar inferiores al 1%, excepto Yegiyants que obtiene una tasa del 7,1%. Hay que puntualizar que en la serie de Yegiyants ningún paciente recibió RT axilar.

En nuestra serie, tenemos 20 pacientes con micrometástasis en la BSGC, sólo se realizó LA a 17. De estas 17 pacientes, sólo en 3 casos se encontró afectación de los GNC (17,7%), con un sólo ganglio afecto. De las 3 pacientes a las que no se les realizó LA, ninguna de ellas ha presentado recidiva locorregional, con una media de seguimiento de 16,4 meses (12-20), habiendo recibido en los 3 casos tratamiento adyuvante con radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia.

En el grupo de pacientes con GC positivo para metástasis (61 casos), no se realizó LA a una de ellas, tratándose de una paciente con un carcinoma ductal infiltrante de 30 mm, grado 2, con un GC positivo, que recibió tratamiento adyuvante

con radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia. Esta paciente tras 13 meses de seguimiento no ha presentado recidiva locorregional.

No se ha observado ningún caso de recidiva axilar en las pacientes que presentaron GC positivo, ni en el grupo que presentaron más GNC afectos en la LA (19 casos), ni en el grupo con GNC negativos (41 casos), tras una media de seguimiento de 29,3 meses (8-48).

Con respecto al argumento número 3, influencia de la LA a la hora de planificar un tratamiento sistémico adyuvante, es un tema muy debatido.

Dees y col (348) en una serie de 282 pacientes con axila clínicamente negativa, encontraron sólo en un 8% de las pacientes que la LA suponía un cambio en el tratamiento sistémico adyuvante.

Geertsema y col (349) encontraron en su serie un 16% de ganglios positivos en la LA, y en ningún caso, estos hallazgos resultaron en un cambio en la actitud terapéutica.

El ensayo AMAROS compara la LA con RT axilar cuando el GC es positivo. Esto demuestra que la información obtenida por la LA raramente modifica la planificación terapéutica previa al tratamiento quirúrgico (350, 351). Sólo el 12% de las pacientes recibieron RT axilar y en fosa supraclavicular por presentar ≥ 4 ganglios afectos. El estudio encuentra que sólo en un 5% de los casos, el conocer la afectación ganglionar en >3 ganglios afectos, condiciona la necesidad de tratamiento adyuvante, en el resto, la decisión de administrar tratamiento adyuvante vino determinada por el tumor y las características de las pacientes.

En nuestra serie, los resultados de la LA cambió la actitud terapéutica en un 8% (en 8 de 99 pacientes con linfadenectomía realizada).

En cuanto al número 4, si la LA mejora las tasas de supervivencia, son numerosos los estudios publicados al respecto:

El primer ensayo randomizado que comparó la linfadenectomía axilar con la RT analizando tasas de recidiva y supervivencia global fue el estudio NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B04, publicado por Fisher en 1985. En este estudio se comparó mastectomía radical con linfadenectomía axilar frente a

mastectomía más RT. En un periodo de seguimiento de 20 años no encontraron diferencias significativas en cuanto a tasas de recidiva ni de SLE (85). Demostrando así la importancia de la RT en el control locorregional de la enfermedad.

En 1992, el Instituto Curie publicó los resultados de un ensayo prospectivo y randomizado en el que comparaban cuadrantectomía más RT sobre la mama y axila, con cuadrantectomía más RT sobre la mama y linfadenectomía axilar. A los 5 años de seguimiento, encontraron una SG y SLE superior en el grupo de pacientes con disección axilar. Es el único estudio que encuentra estos datos (352).

El equipo de radioterapia del Instituto Curie publicó posteriormente un estudio randomizado a 15 años de seguimiento en el que no hallaron diferencias en cuanto a SG, pero si en cuanto a recidivas axilares a favor del grupo de pacientes tratadas con linfadenectomía axilar (352). 658 pacientes fueron randomizadas en dos grupos: cirugía conservadora más RT sobre la mama y axila, o cirugía conservadora y linfadenectomía axilar más radioterapia. Las tasas de SG fueron similares en ambos grupos (73,8% vs 75,5%), encontrando mayor tasa de recidiva axilar en el grupo sin linfadenectomía axilar (1% vs 3%, $p=0,04$). Para interpretar esta tasa de recidiva axilar en el grupo de pacientes con RT axilar, los autores puntualizan que el estudio empezó a reclutarse en la década de los 80, cuando la RT no contaba con los avances tecnológicos que se desarrollaron posteriormente.

En 2011, Giuliano (353) publicó los resultados del estudio prospectivo Z0010, con 5119 pacientes en estadio T1-T2, en el que analizan la tasa de metástasis ocultas (inmunohistoquímica positiva con estudio H/E negativo) en la BSGC y en biopsia de médula ósea, así como su repercusión en la tasa de SG a los 5 años de seguimiento. Encontraron una tasa de MTS ocultas en GC del 10,5%, y del 3% en médula ósea. La SG en el grupo con MTS ocultas fue 95,1%, mientras que en el grupo sin MTS ocultas fue 95,7%, no siendo la diferencia significativa ($p=0,64$). Si hallaron una menor tasa de SG a los 5 años en el grupo de pacientes con MTS ocultas en médula ósea, únicamente en pacientes >50 años y con tumores >1cm.

Weaver y col (354) publicaron un estudio con 3884 pacientes, en el que describen una tasa de MTS ocultas del 15,9%. La tasa de recidiva local y a distancia fue

del 3,6%, siendo únicamente del 0,8% en el grupo de pacientes con MTS ocultas. Con lo que concluyen, que la identificación de estas MTS ocultas no es clínicamente útil en aquellas pacientes en las que el tratamiento sistémico está indicado por las características del tumor primario.

Yi y col (336), y Bilimoria y col (337) no encuentran un beneficio en las tasas de SG y de recidiva axilar en el grupo de pacientes que se les practica una LA ante el hallazgo de micrometástasis en la BSGC.

Estos resultados también se obtienen en el ensayo ACOSOG Z0011 (200) tanto para pacientes con micrometástasis como con macrometástasis. Los resultados que obtuvieron fueron, SG a 5 años 91,8% con LA, y de 92,5% para el grupo de GC sólo. SLE a 5 años, 82,2% para el grupo de LA, y de 83,9% para el grupo de GC sólo. Recidiva local (RL) de 3,6% en el grupo de LA, y de 1,8% en el grupo de GC sólo. Recidiva regional (RR) de 0,5% en el grupo de LA, y de 0,9% en el grupo de sólo GC.

Tabla 76: Resultados ACOSOG Z0011

	LA	GC
SG	91,8%	92,5%
SLE	82,2%	83,9%
RL	3,6%	1,8%
RR	0,5%	0,9%

Ante estos resultados concluyen que la no realización de LA en pacientes con < 3 GC positivos para metástasis en tumores T1-T2, con axila clínicamente negativa, con cirugía conservadora y radioterapia tangencial y tratamiento sistémico adyuvante, no empeora la supervivencia global ni libre de enfermedad de forma estadísticamente significativa ($p < 0,008$).

Giuliano en el ensayo Z0011 pone de manifiesto el beneficio que supone tanto en recidiva local como en SLE y SG la administración de tratamientos adyuvantes ya

sean locales como la RT como sistémicos como la QT y HT. El tratamiento adyuvante multidisciplinario podría ser suficiente para reducir el riesgo de recidiva locorregional.

En nuestra serie, de las 61 pacientes con GC positivo para macrometástasis, siguiendo los criterios del ensayo Z0011, se habrían beneficiado de no realizar LA, (es decir, aquellas con tumores T1-T2, con 1-2 GC positivos, cirugía conservadora, RT y tratamiento sistémico), un total de 34 casos. De éstos, sólo 6 casos, presentaron más ganglios afectados en la linfadenectomía axilar, información que no supuso un cambio en la decisión terapéutica de estas pacientes.

En este grupo de 34 pacientes que cumplen los criterios del ensayo Z0011 y que se les realizó LA, no hubo ningún caso de recidiva locorregional, pero si dos casos de metástasis a distancia con una media de seguimiento de 27,5 meses (8-44), siendo los dos casos en el grupo de pacientes con ningún ganglio afecto en la LA, con lo cual, podemos concluir, que en nuestra serie, el haber realizado LA en pacientes con 1-2 GC positivos, no ha supuesto una mejora en la SG, teniendo en cuenta, que los hallazgos en la linfadenectomía no implicaron ningún cambio en el tratamiento sistémico.

Tabla 77: Pacientes que cumplían criterios Z0011

N	N ganglios afectados en LA	%
28	0	82,4%
1	1	2,9
2	3	5,9
2	4	5,9
1	5	2,9

El tratamiento sistémico adyuvante juega un papel crucial en la prevención de recidivas y mejora de la supervivencia. El ensayo Mirror (195) demostró que la terapia sistémica mejoraba la SLE en pacientes con micrometástasis. Los protocolos de neoadyuvancia han demostrado que no sólo reducen el tamaño tumoral sino, que

también reducen el grado de afectación axilar. La respuesta patológica completa sobre la mama constituye un fuerte valor predictivo para una completa respuesta axilar. Charfare y col (355), Vlastos y col (356), y Kuerer y col (357) describen unas tasas de respuesta completa entre un 3-34% de las pacientes. Por ello, pacientes con axila positiva al inicio del tratamiento pueden considerarse NO tras el tratamiento neoadyuvante. Estos resultados podrían extrapolarse al tratamiento adyuvante, aquellas pacientes con ganglio centinela positivo que no se les realiza LA, en caso de presentar más ganglios afectos, estos podrían eliminarse con el tratamiento sistémico, con lo cual reduciríamos así el riesgo de recidiva locorregional.

Además del tratamiento sistémico, es fundamental el papel que juega la radioterapia en el control locorregional de la enfermedad. La radioterapia sobre la mama incluye la porción más baja de la axila, Veronesi explico este hecho, como una posible causa de la baja tasa de recidivas axilares encontradas en el brazo de pacientes sin radioterapia axilar (358). Van Wely (359) publicó un estudio en el que las pacientes con GC negativo que recibían radioterapia sobre la mama, presentaban una tasa de recidiva axilar significativamente menor a las pacientes que no habían recibido radioterapia sobre la mama. Sanuki y col (360) publicaron un estudio con 2107 pacientes con tumores T1-T2, y comparó dos grupos de pacientes, uno con BSGC negativa, y un segundo grupo con BSGC positiva y RT. Las diferencias en SG a los 5 años no resultaron significativas (98,9% vs 97,6%, $p=0,3$).

La probabilidad de encontrar un GC positivo en pacientes con axila clínicamente negativa es del 20-30% (337, 351), según Guilano (121), en el 70% de los casos de GC positivo, este es el único ganglio afecto. Se han descrito tasas de afectación de los GNC en pacientes con micrometástasis entre 10-20%, y del 40% cuando la afectación del GC es macrometástasis.

Se han analizado qué variables pueden predecir la afectación del GC, encontrándose como variables predictivas independientes de afectación del GC la IVL, el tamaño del tumor, el grado de diferenciación nuclear y la edad (332, 361). A su vez, se han identificado como variables predictivas de afectación de los GNC el tamaño del tumor >2cm, la IVL, la rotura extracapsular, metástasis en GC >2mm, la presencia de ≥ 1 GC positivo, la afectación de todos los GC extirpados (ningún GC negativo), y un ratio

de GC positivo > 50% (362). A raíz de estos estudios se han diseñado varios modelos que incluyen la mayoría de estas variables para predecir la posible afectación de los GNC y así tomar la decisión de realizar o no una LA (Memorial Sloan-Kettering Center nomograma, y Tenon score (363). El nomograma del Memorial Sloan-Kettering Center fue publicado en el 2003 por van Zee y col (364), e incluye como factores: el tamaño del tumor, el grado, el número de GC positivos, el número de GC negativos, el método de detección de los GC, expresión de receptores estrogénicos, IVL, y la multifocalidad del tumor. El nomograma de la clínica Tenon, desarrollado por Barranguer y col (365) incluye tres parámetros a los que se les da una puntuación de 0-7 puntos: histología del tumor, micro o macrometástasis en el GC, y la proporción de GC afectados entre el total de GC extirpados. Cuando la puntuación obtenida es $\leq 3,5$ puntos, la probabilidad de no tener más ganglios afectados es un 97,3%. Posteriormente, se desarrollaron el nomograma de Cambridge (366) y el nomograma de Standford (367).

Otro factor importante que se ha tenido en cuenta a la hora de realizar nomogramas para decidir actitud terapéutica ante GC positivo, ha sido la relación entre GC positivos entre el total de GC extirpados (ratio de GC positivo). Esta relación constituye un importante factor predictivo de enfermedad adicional en la axila, de forma que aquellas pacientes con un GC afecto de 4 GC extirpados, tiene un menor riesgo de enfermedad adicional en la axila que la que presenta 2 GC positivos de 2 GC extirpados. El estudio Z0011 no encontró que esta relación fuera predictiva de riesgo de recurrencia, por ello concluye que de 1-3 GC afectados puede omitirse la LA independientemente del número de GC extirpados.

Katz y col (368) desarrollaron un nomograma para predecir que pacientes con GC positivo tenían riesgo de presentar 4 o más de 4 ganglios positivos, y encontraron como factores de riesgo: el número de GC afectados, el número de GC no afectados, el tamaño de la metástasis ganglionar, el tamaño del tumor, la extensión extracapsular, y el carcinoma lobulillar. Katz concluye que, para pacientes con GC positivos a las que no se va a realizar LA, el nomograma puede ser utilizado para determinar los campos de la RT. Aquellas pacientes con un riesgo bajo, es decir con <5%, de presentar 4 o más de 4 ganglios afectados, puede ahorrarse la administración de RT en fosa supraclavicular y nivel III axilar, disminuyendo así la morbilidad de la RT.

En nuestra serie, encontramos que a mayor número de GC macrometastásicos, mayor probabilidad de encontrar GNC positivos en la linfadenectomía axilar, $p=0,006$ con un OR de 1,82 y un IC 95% (1,19-2,80).

Al comparar el grupo de pacientes con 1 GC positivo para macrometástasis (41 casos), con los que presentan ≥ 2 GC positivos para macrometástasis (20 casos), se obtiene que el grupo con ≥ 2 GC presenta una probabilidad de presentar GNC positivos en la linfadenectomía axilar 3,85 veces superior al grupo con un sólo GC positivo ($p=0,05$). Observando que cuando hay 3 GC afectados la LA resultó positiva en el 100% de los casos.

Tabla 78: Análisis de las pacientes con GC positivo para macroMTS

N casos	GC macrometastásicos	Porcentaje de LA positivas
41 (67,2%)	1	9 (21,9%)
12 (19,6%)	2	4 (33,3%)
5 (8,1%)	3	5 (100%)
1 (1,6%)	4	0 (0%)
1 (1,6%)	5	1 (100%)
1 (1,6%)	7	0 (0%)

Meretoja y col (369) llevaron a cabo un estudio multicéntrico para desarrollar un modelo predictivo que les permitiera conocer qué grupos de pacientes tenían alto riesgo de presentar afectación de los GNC, y por consiguiente se beneficiarían de una LA, mientras que aquellas con bajo riesgo no se les realizaría LA. En el estudio multivariante de regresión logística encontraron como variables que se asocian significativamente a la afectación de los GNC: el tamaño medio del tumor, el número de GC positivos, el tamaño de las metástasis, y la extensión extracapsular.

Tabla 79: Factores que influyen en la afectación de los GNC según Meteroja y col (369)

Variable	P (Wald)	OR (IC 95%)
N GC positivos	0,01	0,80 (0,68-0,95)
Tamaño Tumor	0,002	1,02 (1,0-1,03)
Tamaño MTS	<0,001	3,55 (2,49-5,12)
Extensión extracapsular	<0,001	1,92 (1,39-2,65)

En la siguiente tabla se describen diferentes series que analizan qué factores influyen en la afectación metastásica de los GNC con significación estadística:

Tabla 80: Factores que influyen en la afectación metastásica de los GNC

Autor	GC+	GNC+ (%)	Tamaño tumor	IVL	Tamaño MTS GC	Ruptura capsular
Mitterdorf (370)	60	43,3	SI	-	SI	SI
Vidyulata (371)	101	25	SI	SI	SI	-
Turner (187)	194	64,4	SI	SI	-	SI
Weiser (372)	231	23	SI	SI	SI	-
Abdessalam (373)	100	40	-	SI	SI	SI
Wong (374)	398	38,4	SI	-	-	-
Rahusen (375)	93	49	-	-	SI	-
Sachdev (376)	212	NC	SI	SI	SI	-
Changsri (377)	131	54	SI	-	SI	SI
Hwang (378)	131	40	SI	SI	SI	-
Fleming (307)	54	48	-	-	SI	SI
Goyal (379)	201	47,8	-	-	SI	SI
Joseph (380)	70	24	-	-	-	SI
Saidi (381)	34	32,3	SI	SI	-	SI
Viale (183)	1228	32,5	-	SI	SI	-
Van Deurzen (382)	317	36,6	-	-	SI	-

Como podemos ver en la anterior tabla, las variables más estudiadas y más relacionadas como factores pronósticos de afectación de los GNC son el tamaño

tumoral, el tamaño de la metástasis ganglionar, la presencia de IVL, y la rotura capsular.

En nuestra serie, se llevó a cabo un análisis de los factores que pudieran tener influencia en la afectación metastásica de los ganglios no centinela. Las variables estudiadas fueron:

- estado menopáusico
- tamaño
- IVL
- grado de diferenciación
- tipo histológico
- afectación metastásica del GC
- MTS con rotura capsular
- subtipo molecular
- expresión Ki-67
- multifocalidad
- multicentricidad

Los factores que presentaron significación estadística en el análisis univariante fueron:

1. El tamaño del tumor:

El tamaño medio de los tumores con afectación de los GNC es de $27,8 \pm 18$ mm, mientras que el tamaño medio de los tumores sin afectación de los GNC es de $19,2 \pm 11,2$ mm, siendo la diferencia de medias de 7,9 (0,2-15,7), estadísticamente significativas ($p=0,045$).

Changri y col (377) hallaron un tamaño medio del tumor en pacientes con GNC negativos de 0,4cm, mientras que en el grupo con GNC positivos fue 1,1cm ($p=0,001$).

Vidyulata y Giuliano en el ensayo Z0010 (371) describen cómo aumenta el porcentaje de GNC afectos según aumenta el tamaño tumoral, T1a: 25% GNC positivos, T1b: 30%, T1c:40%, T2:46,4%, T3:80% respectivamente, $p>0,005$.

2. Las pacientes con afectación macrometastásica del GC con rotura capsular presentan una mayor incidencia de metástasis en los GNC, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Odds ratio de 0,1 (IC 95%: 0,26-0,38).

Tabla 81: Afectación de los GNC en función de la afectación metastásica del GC y de la presencia o no de rotura capsular

	GNC POSITIVO	GNC NEGATIVO
Micromts	3 (17,7%)	14 (82,3%)
Macromts sin rotura	8 (22,2%)	28 (77,8%)
Macromts con rotura	10 (66,6%)	5 (33,3%)

Changri y col (377) hallaron que la presencia de metástasis con extensión extracapsular era un factor predictor independiente de GNC positivos, asociándose a ellos en un 76% de los casos.

Joseph y col (380) hallaron como factor de riesgo independiente la presencia de metástasis con extensión extranodal para presentar GNC positivos, con un OR de 9 (IC: 2,6-31,3 $p=0,002$).

3. Los tumores multifocales presentaron una mayor incidencia de afectación metastásica de los GNC que los tumores unifocales ($p=0,001$), con un odds ratio de 8,21 (IC 95%: 2,36-28,57). El GC resultó positivo para micrometástasis en 1 caso (3,8%), presentando afectación los GNC, y en 10 casos metastásico (38,5%), de los cuales, 6 pacientes presentaron afectación en la LA. En conclusión, en 11 casos el GC resultó positivo (42,3%), de los cuales el 61,5% presentaron afectación de los GNC.

En el grupo de tumores multicéntricos, el GC resultó negativo en 4 pacientes (50%), y en 3 casos metastásico (37,5%), de los cuales, 2 pacientes presentaron afectación en la LA (66,7%). No se encontró una diferencia significativa cuando se comparó el grupo de tumores multicéntricos y el grupo de tumores unifocales ($p=0,08$), probablemente debido al reducido tamaño muestral del grupo de multicéntricos (N=8).

Tabla 82: GNC según tipo tumoral

Grupo	GNC +	p
Unifocal	15 (16,3%)	
Multifocal	8 (61,5%)	0,001
Multicéntrico	2 (66,7%)	0,08

En 2011 Spillane (383) publica una revisión sobre 11 estudios no randomizados que evalúan el papel del GC en tumores multifocales y multicéntricos. La conclusión a la que llega es que a pesar de que la evidencia es limitada, las tasas de identificación y las tasas de FN son similares a las de los tumores unifocales, sin embargo encuentran tasas de GC positivos y afectación de GNC superior a la encontrada en tumores unifocales.

Tabla 83: Revisión afectación GC y GNC según tipo tumoral

Grupo	N	Tasa identificación GC	GC +	GNC +	TFN
Multifocal	314 (6 estudios)	86-94 %	42-59 %	16-50 %	0-33 %
Multicéntrico	294 (5 estudios)	92-100 %	25-61 %	37-82 %	4-8 %

4. Analizando la afectación metastásica de los GNC en función del grado de diferenciación, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,04$).

No presentaron significación estadística las variables estado menopáusico ($p=0,2$), afectación metastásica del GC ($p=0,3$), el tipo histológico ($p=0,8$), expresión Ki-67 ($p=0,4$), IVL ($p=0,06$), y el subtipo molecular ($p=0,3$).

La presencia de IVL ha sido descrita como un importante factor pronóstico de afectación de los GNC, series como la de Abdessalam (373), Sachdez (376), Weiser (372), Goyal (379), o el grupo de Milán (149) así lo describen.

En el análisis multivariante el factor que más importancia tiene es la rotura capsular ($p < 0,001$), seguido de los tumores multifocales ($p = 0,001$).

De los resultados se concluye que es más probable la afectación metastásica de los GNC en pacientes que presenten tumores con afectación metastásica del GC con rotura capsular, y en tumores multifocales.

Vidyulata y Giuliano en el ensayo Z0010 (371) encontraron, que las pacientes con micrometástasis presentaba un 15,2% de afectación en GNC, mientras que en pacientes con macrometástasis fue un 58,3%, y con rotura capsular un 64,5%, siendo la diferencia significativa ($p < 0,001$).

En nuestra serie encontramos que la afectación metastásica del GC ya sea micrometastásica o macrometastásica no presenta diferencia significativa con respecto a la probabilidad de encontrar afectación adicional en la linfadenectomía axilar, lo cual quiere decir que, mientras la macrometástasis no presente rotura capsular, la probabilidad de tener más GNC positivos es similar a la del grupo de pacientes con micrometastásis. Estos resultados debemos interpretarlos con cautela, pues creemos que la diferencia entre ambos grupos no fue significativa por el número tan reducido de pacientes con GC positivo en el grupo de micrometástasis (3 casos).

Tabla 84: Afectación de los GNC según la afectación metastásica del GC

	GNC POSITIVO	GNC NEGATIVO
Micromts	3 (17,7%)	14 (82,3%)
Macromts	18 (35,2%)	33 (64,7%)

Aplicando los criterios de selección de pacientes según el estudio de Giuliano, y aplicando los factores que salen en nuestro estudio significativos en el análisis multivariante para GNC positivo cuando el GC está afecto: rotura capsular en la macrometástasis y tumor multifocal, encontramos que de las 19 pacientes con GNC positivos en la LA, se nos escaparían 3 pacientes, las cuales aún cumpliendo los requisitos de selección para obviar una LA ante GC positivo, presentarían más GNC afectos. En estas 3 pacientes, la información aportada por la LA no supuso un cambio

en la actitud terapéutica, y no han presentado recidiva locorregional o enfermedad a distancia.

El tratamiento axilar en el cáncer de mama es un paradigma que se encuentra en continuo cambio. La RT axilar puede llegar a ser la futura opción de tratamiento para las pacientes que presentan GC positivos, esperemos que los resultados del ensayo AMAROS (351) nos den la respuesta, mientras tanto tendremos que adaptar nuestras decisiones terapéuticas a los resultados obtenidos en el ensayo ACOSOG Z0011 (200).

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. La negatividad en el estudio del GC predice el estado del resto de los ganglios axilares con una tasa de falsos negativos del 0%, y una tasa de identificación del 90,9%.

2. El estudio histopatológico del GC mediante secciones con hematoxilina y eosina, y con técnicas de inmunohistoquímica, presenta una especificidad del 98%, sensibilidad de 77%, y unos VPP y VPN del 93%.

3. La presencia de micrometástasis en el GC no empeora el pronóstico. En nuestra serie el grupo de pacientes con micrometástasis no presentó ninguna recidiva locorregional ni metástasis a distancia.

4. La tasa de recidiva locorregional es muy baja (0,7%) como lo publicado hasta el momento (0-4,5%), siendo la tasa de recidiva axilar de 0%.

5. La probabilidad de metástasis en los GC aumenta significativamente en pacientes que presenten tumores de gran tamaño, con invasión vasculolinfática, y en pacientes premenopáusicas.

6. La probabilidad de metástasis de los GNC aumenta con la presencia de metástasis con rotura capsular en el GC, en tumores multifocales, conforme aumenta el tamaño del tumor, el número de GC afectados, y el grado de diferenciación, presentando el grupo con ≥ 2 GC una probabilidad de presentar GNC positivos en la linfadenectomía axilar 3,85 veces superior al grupo con un sólo GC positivo ($p=0,05$).

7. Cuando el GC es positivo para macrometástasis podemos obviar la realización de una linfadenectomía axilar: con <3 GC positivos para macrometástasis sin rotura capsular, tumor unifocal, tumores T1, y que vayan a recibir tratamiento adyuvante tanto local como sistémico.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Viladiu P, Beltrán M, Verdaguer M, Roca R, Martín M, Alabern C, et al. Estudio epidemiológico del cáncer de mama femenino. *Oncología*. 1982;8: 49-69.
2. Yglesias JM, Madroñal C, Modolell A. Epidemiología, etiología y cinética celular en el cáncer de mama. Fernández Cid, A Y cols, editores *Patología Mamaria* Barcelona Salvat. 1982:313-9.
3. López Abente G. Mortalidad por cáncer en España. *Oncología*. 1984;9:39-51.
4. Suárez Cueva JM. Epidemiología del cáncer de mama. Su relación con la menopausia. 1992;991:1693-95.
5. Díaz-Rubio E. Situación del cáncer de mama en España. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2006:24-62.
6. Ministerio de Sanidad y C. Cribado Poblacional de Cáncer de Mama mediante Mamografía. Instituto de Salud Carlos III Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. 1995.
7. Cady B, Stone M, Schuler JG. The new era in breast cancer: invasion, size and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammography screening *Arch Surg*. 1996;131:301-8.
8. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: is it indicated? *Cancer*. 1994;73:664-7.
9. Chontos AJ, Maher DP, Ratzer ER, et al. Axillary lymph node dissection: is it required in T1a breast cancer? . *Ann Coll Surg*. 1997;184:493-8.
10. Fein DA, Fowble J, Hanlon AL. Identification of women with T1 T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes *J Surg Oncol* 1997;65:34-9.
11. Centro Nacional de E. La situación del cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. . Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo Instituto de Salud Carlos III. 2005:23-59
12. Lombardía J, Fernández M. Patología tumoral del aparato genital femenino y mama. *Ginecología y Obstetricia, Manual de consulta rápida* Madrid FEDEC MEIJI FARMA SA. 2003.
13. Lynch HT, Harris RE, Organ CH, et al. Management of familial breast cancer. II. Case reports, pedigrees, genetic counseling, and team concept. *Arch Surg*. 1978;113(9):1061-7.

14. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet.* 1995;57:1457-62.
15. Struwing JP, Abeliovich D, Peretz T, et al. The carrier frequency of the BRCA1 185 del AG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals *Nat Genet.* 1995;11:198-200.
16. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nat Genet* 1996;13:117-9.
17. World Health Organization. Histologic Typing of Breast Tumors-Second Edition. *Am J Clin Pathol.* 1982;78:806-16.
18. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Eng J Med.* 1985;312:146-52.
19. Page DL, Dupont WD. Premalignant conditions and markers of elevated risk in the breast and their management. *Surg Clin North Am.* 1990;70:831-51.
20. Morrow M, Schnitt SJ, Harris JR. In Situ carcinomas. *Diseases of the breast* Lippincott-Raven Publishers 1996;7:355-73.
21. Vázquez C, Díaz-Faes J, San Román JM, et al. Tratamiento del carcinoma lobulillar in situ de la mama. Experiencia de la Fundación de Estudios Mastológicos (FEMA). *Cir Esp.* 1994;55:167-72.
22. Ringbert A, Palmer B, Linell F, et al. Bilateral and multifocal breast carcinoma. A clinical and autopsy study with special emphasis on carcinoma in situ *Eur J Surg Oncol.* 1991;17(1):20-9.
23. Donovan AJ. Bilateral breast cancer. *Surg Clin North Am.* 1990;70:1141-49.
24. Rosen PP, Tench W. Lobules in the nipple. Frequency and significance for breast cancer treatment. *Pathol Annu.* 1985;20(2):317-22.
25. Gail MH, Brinton MA, Biar DP. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:1979-886.
26. McTiernam A, Kooperberg C, Wuite E, et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA.* 2003;290 (10):1331-36.
27. Prentice RL, Coom B. The women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA.* 2006;296:629-42.
28. Rosen PP, Oberman HA. Tumors of the mammary gland. *Atlas of tumor pathology 3ª serie.* 1993;7.

29. Page DL, Jazape H. Carcinoma no infiltrate (in situ). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 1993;3:231-58.
30. Schwartz G, Solin LJ, Olivotto IA, et al. The consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast. *Hum pathol.* 2000;31(2):131-8.
31. Berg JW, Hutter RV. Breast cancer. *Cancer.* 1995;75(1)supl:257-69.
32. Wahedna Y, Evans AJ, Pinder SE, et al. Mammophic size of ductal carcinoma in situ does not predict the presence of an invasive focus. *Eur J Cancer.* 2001;37:459-62.
33. Mosto AH. Los precursores histológicos del cáncer de mama. *Cáncer de mama, avances en diagnóstico y tratamiento* Ed: J Díaz-Faes. 1990:69-86.
34. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet.* 1995;345:1154-57.
35. Ackerman BL, Otis C, Stueber K. Lobular carcinoma "in situ" in a 15-years-old-girl: a case report and review of the literature. *Plast Reconst Surg.* 1994;94:714-8.
36. Osborne MP, Hoda SA. Current management of lobular carcinoma "in situ". *Oncology.* 1994;8:45-9.
37. Page D, Dupont WD, Rogers LW, et al. Anatomic makers of human premalignancy and risk of breast cancer. *Cancer.* 1990;66:1326-35.
38. Harris J, Lippman ME, Veronesi U, et al. Breast cancer. *N Engl J Med.* 1992;327:390-8.
39. García-Conde J. Tratamiento del cáncer de mama. *Monografías Clínicas en Oncología* Barcelona: Doyma. 1991;3:115-21.
40. Ashikari R, Huvos AG, Urban JA, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Cancer.* 1973;31:110-6.
41. Varo J, Ferrándiz J, Llombart A. Valor pronóstico según el tipo histológico del carcinoma mamario: un estudio estadístico sobre 500 casos. *Rev Senología y Patol Mam.* 1989;2:93-9.
42. Martí M, Cortés M, Bombi JA, et al. Carcinoma medular de mama. Análisis de 27 casos. *Rev Senología y Patol Mam.* 1988;1:164-8.
43. Pajaró A, Sogo C, Valvuela L, et al. Cáncer medular de mama. *Rev Senología y Patol Mam.* 1992;5:165-8.
44. Strombek J, Rosato F. *Cirugía de la mama. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de la mama* Barcelona: Salvat. 1988.
45. Pérez Manga G. *Cáncer de mama.* Madrid:MCR. 1988;23:135-9.

46. Kaiser WA, Zeitler E. MR Imaging of the breast:Fast imaging secuencias with and without Gd-DTPA:Preliminary observations. *Radiology* 1989;170:681-6.
47. Smallwood JA, Guyer P, Dewbury K. The accuracy of US in the diagnosis of the breast disease. *ANN R Coll Surg Engl.* 1986;86:19.
48. Díaz- Faes J. Carcinoma inflamatorio de mama Cáncer de mama, avances en diagnóstico y tratamiento León Ed: J Díaz-Faes. 1990:345-71.
49. Roselli del Turco M, Hendriks J, Perry N. Guías radiológicas. Guía Europea de garantía de calidad en cribado mamográfico Tercera edición Bruselas Comisión Europea. 2001:234-40.
50. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS tm). American College of Radiology Third Edition Reston, (VA). 1998.
51. Knopp MV, Hess T, Hoffman U. Dynamic MR-mammography with pharmacokinetic mapping. *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance.* 1994:1462-69.
52. Sittek H, Kessler M, Bredl T. Breast malignancies: Dynamic FLASH 3D MR mammography versus mammography. *Scientific Program of the RSNA 80 Scientific Assembly and Annual Meeting Chicago.* 1994:121-4.
53. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. American Joint Committee on Cancer. TNM Clasification of malignant tumors. *Cancer staging handbook* Sixt edition. 2002:257-81.
54. Cocono G. The natural history of operable breast cancer after primary treatment. *Amm Oncol.* 1995;6(2):1-21.
55. Fisher B. Some thoughts concerning the primary therapy of breast cancer. *Recent Results Cancer Res.* 1976;57:150-63.
56. Carter C, Allen C, Henson D. Relation of tumor siza, lymph node status and survival in 24.740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63:181-7.
57. Turrión F, Medina C, Huerga D, et al. Supervivencia del cáncer de mama a los 10 y 15 años en 1147 enfermas tratadas con cirugía y tratamiento complementario. *Cir Esp.* 2000;67:438-44.
58. Huvos AG, Hutter RV, Berg JW, et al. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg.* 1971;137:44-6.
59. Fisher ER, Fisher B, Sass R, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast project. *Cancer.* 1984;54:3002-11.
60. Masood S. Prognostic factors in breast cancer. *Breast J.* 1997;3:267-83.

61. Fisher B, Slack NH, Ausman RK, et al. Location of breast carcinoma and prognosis. *Surg Gynecol Obstet.* 1969;129:705-16.
62. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, et al. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer.* 1989;64:1914-21.
63. García-Vilanova A, Fuster E, Checa F, et al. Histopronóstico en el carcinoma de mama. *Rev Senología y Patol Mam.* 1990;3:3-12.
64. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer.* 1957;11:359-70.
65. Schneider J, Pollán M, Ruibal A, Jiménez E, Lucas A, Nuñez M, et al. Histologic grade and CD44 are independent predictors of axillary lymph node invasion in early (T1) breast cancer. *Tumor Bio.* 1999;20(6):319-30.
66. Rampaul RS, Pinder SE, Elston CW, et al. Prognostic and predictive factors in primary breast cancer and their role in patient management: the Nottingham Breast Team. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(3):229-38.
67. Lee A, LeLellis S, Silverman M, Heatley G, et al. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol.* 1990;8:1457-65.
68. Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD. The factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group *J Clin Oncol* 1992;10:696-705.
69. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer.* 1994;74:381-400.
70. Ojeda B, Maroto P, Alonso MC, et al. Factores pronósticos en el cáncer de mama con ganglios negativos. Revisión de la literatura. *Neoplasia.* 1997;14 (5):175-80.
71. Donegan WL. Prognostic factors, stage and receptor status in breast cancer. *Cancer.* 1992;70 (6):1755-64.
72. Clark GM, Sledge GW, Osborne CK. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1015 breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 1987;5:55-61.
73. Sirvent JJ, Salvado MT, Vidal A, et al. Cáncer de mama, estudio inmunohistoquímico de receptores de progesterona en tejido congelado e incluido en parafina *Rev Senología y Patol Mam.* 1992;5:58-60.
74. Adami HO, Walker B, Meirik O, et al. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer.* 1985;56:898-902.

75. De Waard F. The bimodal age distribution of patients with mammary carcinoma. *Cancer*. 1964;17:141-51.
76. Chistopherson WM. Prognosis of breast cancer based on pathologic type. *Cancer*. 1969;24:1179-81.
77. <http://www.geocites.com/rafaeltruj/oncologia.html>. VII Conferencia de Consenso Internacional sobre el tratamiento primario del Cáncer de mama. St. Gallen 2001 (21-24 febrero).
78. Clark GM, Dressler LG, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, Mc Guire W, et al. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *N Eng J Med* 1989;320:627-33.
79. Kovach JS, Hartmann A, Blaszyk H, et al. Mutation detection by highly sensitive methods indicates that p53 gene mutations in breast cancer have an important prognostic value. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:1093-96.
80. Friedrichs K, Gluba S, Eidmann H, et al. Overexpression of p53 and prognosis in breast cancer. *Cancer*. 1993;72:3641-47.
81. Raymond WA, Leong AS. Vimentin, a new prognostic parameter in breast carcinoma. *J Pathol Annu*. 1989;158:107-14.
82. Sunland A, Ahn C, Battifora H. Estudio inmunohistoquímico de bcl-2 y MIB-1/Ki-67 en el carcinoma de mama. Análisis retrospectivo de 238 casos. *Medicina (Buenos Aires)*. 1996;56:252-8.
83. Toi M, Tominaga T, Osaki A, et al. Role of epidermal growth factor receptor expression in primary breast cancer: results of a biochemical study and an immunocytochemical study. *Breast Cancer Res Treat*. 1994;29:51-8.
84. Fisher B, Bauer M, Margalose R. Five years results of randomized comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Eng J Med*. 1985;312:665-73.
85. 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 Eng J Med*. 2002;16:1233-41.
86. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, et al. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer*. 2010;116:1184-91.
87. Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J Clin Oncol*. 2009;27 (28):4701-08.

88. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers C, Coldman A, Norris B, et al. Population-Based Validation of the Prognostic Model Adjuvant for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.*23:2716-25.
89. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000;406:747-52.
90. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Eng J Med.* 2002;347 (25):1999-09.
91. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node negative breast cancer. *N Eng J Med.* 2004;351 (27):2817-26.
92. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer *An Oncol.* 2005;16:1569-83.
93. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy of early breast cancer on recurrence and 15-year survival. *Lancet.* 2005;365:1687-71.
94. Geyer CE, Foster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Eng J Med.* 2006;355 (26):2733-43.
95. Ellis PA, Sacconi-Jotti G, Clarke R, et al. Induction of apoptosis by tamoxifen and ICI 182780 in primary breast cancer *Int J Cancer.* 1997;72:608-13.
96. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;281:805-16.
97. Cuzick J. Aromatase inhibitors for breast Cancer Prevention. *J Clin Oncol.* 2005;23:1636-43.
98. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment of breast cancer. *Lancet.* 2005;365:60-2.
99. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Eng J Med.* 2003;349:1793-802.
100. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane administered after two years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary cancer. *N Eng J Med.* 2004;350:1081-92.
101. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (ES188). *Clin Oncol.* 2005;23:5973-82.

102. Guidelines NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Available at: www.nccn.org.
103. Peppercorn J. Standards for follow-up care of patients with breast cancer. *J Breast.* 2005;23:678-81.
104. S.E.G.O. Seguimiento de pacientes con cáncer ginecológico y mamario. *Protocolos de Guías de Actuación Clínica en Ginecología y Obstetricia.* 2005.
105. Vittuci C, Tirelli C, Graciano F, et al. Results of conservative surgery for limited-sized infiltrating breast cancer: analysis of 962 tested patients: 24 years of experience. *Surg Oncol* 2000;74:108-15.
106. Brennan MJ, De Pompolo RW, H GF. Lymphedema postmastectomy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77:74-80.
107. Mausell M, Brisson J, Deshenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Can J Surg.* 1993;36:315-20.
108. Gould EA, Winship T, Philbin PM. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960;13:77-80.
109. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39:456-66.
110. Busch FM, Sayegh ES. Roetgenographic visualization of human testicular lymphatics: a preliminary reports. *J Urology* 1963;89 (1):106-10.
111. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm KK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
112. Morton DL, Wen DR, Cochran AJ. Management of early stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. *Surg Oncol Clin North Am.* 1992;1:247-59.
113. Morton DL, Wen DR, Wong J, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
114. Giuliano A, Kirgan D, Guenther M, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Annual of Surgery.* 1994;220 (3):391-401.
115. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, et al. Histopathologic validation of the sentinel node hypothesis for breast cancer. *Ann Surg.* 1997;226 (3):271-8.
116. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe-guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol.* 1993;2:137-44.
117. Krag DN, Meijer SN, Weaver DL. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg.* 1995;130:654-8.

118. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, et al. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel node in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1998;5 (4):315-21.
119. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *The Lancet*. 1997;349:1864-67.
120. Hirsch JL, Tiznado J, Cho SR, et al. Use of isosulfan blue for identification of lymphatic vessels: Experimental and clinical evaluation. *AJR*. 1982;139:1061-4.
121. Giuliano A, Jones RC, Brennan M, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:2345-50.
122. Giménez J, Botella R, Hernández D, et al. Anaphylaxis after peritumoral injection of Suplan blue 1% for identification of the sentinel node in lymphatic mapping of the breast cancer: a case report. *Eur J Surg Oncol*. 2001;167:921-3.
123. Garzom OL, Palcos MC, Radicella R. Technetium-99-m labelled colloid. *Int J Appl Radiat Isotopes*. 1965;16:613-7.
124. Mc Masters KM, Wong SL, Martin RC, et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy. Results of multiinstitutional study. *Ann Surg*. 2001;233:676-87.
125. Martin RC, Derossis AM, Fey J, et al. Intradermal isotope injection is superior to intramammary in sentinel node biopsy for breast cancer. *Surgery*. 2001;130:432-8.
126. Mateos JJ, Vidal-Sicart S, Zanón G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: subdermal versus peritumoral radiocolloid injection. *Nucl Med Commun*. 2001;22:17-24.
127. Boolbol SK, Fey JV, Borgen PI, et al. Intradermal isotope injection: A highly accurate method of lymphatic mapping in breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:20-4.
128. Motomur K, Komoike Y, Hasegawa Y, et al. Intradermal radioisotope injection is superior to subdermal injection for the identification of the sentinel node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2003;82:91-7.
129. Pelosi E, Bajocco C, Ala A, et al. Lymphatic mapping in early stage breast cancer: comparison between periareolar and subdermal injection. *Nucl Med Commun*. 2003;24:519-23.
130. Krag DN, Meijer SJ, L WD, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg*. 1995;130:654-8.
131. Albertini AE, Kirgan DM, Guenter JM, al e. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996;276:1818-22.

132. Pipers R, Meijer S, Hoekstra OS. Impact of lymphocintigraphy on sentinel node identification with Tc99m colloid albumin in breast cancer. *J Nucl Med.* 1997;38:366-8.
133. Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer J Sci Am.* 1997;3:336-40.
134. Dale PS, Williams JT. Axillary staging utilizing selective sentinel lymphadenectomy for patients with invasive breast carcinoma *Ann Surg.* 1998;64:28-32.
135. Borgstein PJ, Pipers R, Comans EF, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphocintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg.* 1998;186:275-83.
136. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbing AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg.* 1998;186:423-7.
137. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg.* 1998;227:645-53.
138. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, et al. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1998;5:315-21.
139. Koller M, Barsuk D, Zippel D, et al. Sentinel lymph node involvement a predictor of axillary node status with breast cancer, has the time come? *Eur J Sur Oncol.* 1998;24:166-8.
140. Zanzonico P, Séller S. The intraoperative gamma probe: basic principles and choices available. *Semin Nucl Med.* 2000;30 (1):33-48.
141. Schneebaum S, Even-Sapir E, Cohen M, et al. Clinical applications of gamma-detection proves radioguided surgery. *Eur J Nucl Med.* 1999;26 (Suppl) (26-53).
142. Stratmann SL, Todd MM, Jun JA. Radiation safety with breast sentinel node biopsy. *Am J Surg.* 1999;178:454-45.
143. Edwards MJ, Whitworth P, Tafra L, et al. The details of successful sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg.* 2000;180:257-61.
144. Goyal BJ. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Cancer.* 2005;41:238-43.
145. Tresserra F. Detection of micrometastases in the sentinel node of patients with infiltrating breast cancer. *Prog Obstet Ginecol.* 2002;45 (2):37-44.

146. Veronesi U, Zurrída S, Mazzarol G, et al. Extensive frozen section examination of axillary sentinel nodes to determine selective axillary dissection. *World J Surg* 2001;25 (6):806-8.
147. Turner RR, Ollila DW, Stern SL, et al. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:263-7.
148. Schrenk P, Wayand W. Sentinel – node biopsy in axillary lymph – node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet*. 2001;121:145-9.
149. Gentilini OD, Trifiró G, Soteldo J, Luini A, Veronesi U, Viale G, et al. Sentinel node biopsy in multicentric breast cancer. The experience of the European Institute of Oncology. *Eur J Surg Oncol* 2006;32 (5):507-10.
150. Zavagno G, Belardinelli V, Marconato R, et al. Sentinel Lymph node metastasis from mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *The Breast*. 2007;16:146-51.
151. Yen TW. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Ann Coll Surg*. 2005;21:516-26.
152. Mabry H. What is the value of axillary dissection or sentinel node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ? . *Am Surg*. 2006;192 (4):455-68.
153. Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Calderela P, et al. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg*. 2003;138 (3):309-13.
154. Intra M, Rotmensz N, Viale G, Veronesi U. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst*. 2004;21:1110-13.
155. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, et al. 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*. 2008;247 (2):315-9.
156. Gentilini OD, Chagas E, Zurrída S, Intra M, De Cicco C, Soteldo J, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *Oncologist*. 2007;12 (5):512-5.
157. Gennari R, Gurigliano G, Jereczek-Fossa BA, et al. Male breast cancer; a special therapeutic problem. Anything new? *Int J Oncol* 2004;24 (3):663-70.
158. Wong A. The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:272-27.

159. Intra M, Veronesi P, Gentilini OD, Trifiró G, Viale G, Rotmensz N, et al. Sentinel lymph node biopsy is feasible even after total mastectomy. *J Surg Oncol.* 2007;95 (2):175-9.
160. Intra M. Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence. *Br J Surg.* 2007;21:123-7.
161. Intra M, Trifiró G, Viale G, Rotmensz N, Gentilini OD, Soteldo J, et al. Second biopsy of axillary sentinel lymph node for reappearing breast cancer after previous sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2005;12 (11):895-9.
162. Port ER. Preoperative sentinel lymph node biopsy: a new option for patients with primary or locally recurrent breast carcinoma. *J Ann Coll Surg* 2002;195 (2):167-72.
163. Gennari R, Rotmensz N, Perego E, et al. Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients. *Surg Oncol* 2004;13 (4):193-6.
164. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24 (2):164-80.
165. Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *European Journal of Surgical Oncology.* 2005;31:232-6.
166. Luini A, Galimberti V, Gatti G, et al. The sentinel node biosry after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast cancer Res Treat.* 2005;89:159-63.
167. Kontriras H, Bland K. When is sentinel node biopsy for breast cancer contraindicated? *Surgical Oncology.* 2003;12:207-10.
168. Specht MC, Fey JV, Borgen PI, et al. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? *J Ann Coll Surg.* 2005;200 (1):10-4.
169. Lanng C, Hoffmann J, Galatius H, et al. Assessment of clinical palpation of the axilla as a criterion for performing the sentinel node procedure in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33 (3):281-4.
170. Sugg S. Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era? . *Ann Surg Oncol.* 2000;7 (3):188-92.
171. Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, et al. Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: samping wit US-guided 14-gauge core-needle biopsy-clinical experience in 100 patients. *Radiology.* 2009;250:41-7.
172. McCarter C. The breast cancer patient with multiple sentinel nodes: when to stop? *J Am Coll Surg* 2001;192:692-7.

173. Zakaria SJ. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. How many nodes are enough? *Surg Oncol*. 2005;8:131-6.
174. Yi M, Giordano SH, Meric-Bernstam F, et al. How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel lymph node dissection for breast cancer? *Cancer*. 2008;5:131-44.
175. Langer I, Marti WR, Guller UG, et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases. *Ann Surg*. 2005;241:152-8.
176. Reed J, Rosman M, Kathryn M, et al. Prognostic implications of ITC and MIC in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer:10 year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical center sentinel node multicenter study. *J of the Am Col of Surg*. 2009;3:333-40.
177. 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;107(3):467-71.
178. Hauvenaeghel 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 *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1814-22.
179. Di Tommaso L, Arizzi C, Rahal D, Destro A, et al. Anatomic location of breast cancer micrometastases in sentinel lymph node predicts axillary status. *Ann Surg*. 2006;243(5):706-9.
180. Mullenix PS, Brown TA, Meyers MO, Giles LR, et al. The association of cytokeratin-only-positive sentinel lymph nodes and subsequent metastases in breast cancer. *Am J Surg*. 2005;189(5):606-9.
181. Schrenk P, Konstantiniuk P, Wolff S, Bogner S, Haid A, Nemes C. Prediction of non-sentinel lymph node status in breast cancer with a micrometastatic sentinel node. *Br J Surg*. 2005;92(6):707-13.
182. Leidenius MH, Vironen JH, Riihela MS, Krogerus LA, Toivonen TS, Von Smitten KA, et al. The prevalence of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with sentinel node micrometastases. *Eur J Sur Oncol*. 2005;31(1):13-8.
183. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg*. 2005;241(2):319-25.
184. Giard S, Baranzelli MC, Robert D, Chauvet MP, et al. Surgical implications of sentinel lymph node with micrometastatic disease in invasive breast cancer. *Eur J Sur Oncol*. 2004;30(9):924-9.

185. Dabbs DJ, Fung M, Landsittel D, McManus K, Johnson R. Sentinel lymph node micrometastases as a predictor of axillary tumor burden. *Breast J.* 2004;10(2):101-5.
186. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, Zurrida S, Galimberti V, Luini A, et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2001;92:574-81.
187. Turner R, Chu K, Qi K, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer.* 2000;89 (3):574-81.
188. Nagashima T, Sakakibara M, Nakano S, Tanabe N, Nakamura R, Nakatani Y, et al. Sentinel node micrometastases and distant failure in breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2006;13(2):186-91.
189. Fant JS, Grant MD, Knox SM, Livingston SA, Ridl K, Jones RC, et al. Preliminary outcome analysis in patient with breast cancer and a positive sentinel lymph node who declined axillary dissection. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:126-30.
190. Rutledge H, Davis J, Chiu R, Cibull M, Brill Y, McGrath P, et al. Sentinel node metastases in breast carcinoma may not be an indication for complete axillary dissection. *Mod Pathol.* 2005;18(6):762-8.
191. Fournier K, Schiller A, Peri R, et al. Micrometastases in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. *Ann Surg.* 2006;239:859-65.
192. Ganaraj A, Kuhn JA, Jones RC, Grant MD, Andrews VR, Knox SM, et al. Predictors for nonsentinel node involvement in breast cancer patients with micrometastases in the sentinel lymph node. *Proc Natl.* 2003;16(1):3-6.
193. Liang WC, Sickle-Santanello BJ, Nims TA. Is a completion dissection indicated for micrometastases in the sentinel lymph node? *Am J Surg.* 2001;182:365-8.
194. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, et al. Do all patients with sentinel node metastases from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg.* 1999;229 (4):536-41.
195. De Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:653-63.
196. Montagna E, Vial G, Veronesi P, et al. Minimal axillary lymph node involvement in breast cancer has different prognostic implications according to the staging procedure. *Breast cancer Res Treat.* 2009;118:385-94.
197. Galimberti V, Botteri E, Camelia C, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;12:134-9.

198. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at he Jons Hopkins Hospital from June 1889, to January 1894. *Ann Surg.* 1894;20:497-535.
199. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, et al. NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resecion with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:208-16.
200. Giuliano AE, Mc Call L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel node metastases: the Ameriacan College of Suegeons oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010;252:426-36.
201. Urban JU. Radical excision of the chest wall of mammary cancer. *Cancer.* 1951;4:1263-72.
202. Lacour J, Bucalosi E, Cacers G, et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. *Cancer.* 1976;37:206-14.
203. Veronesi U, Valagusa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer.* 1981;47:170-5.
204. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg.* 1985;202(6):702-7.
205. Meier P, Ferguson DJ, Karrison T. A controlled trial of extended radical versus radical mastectomy. Ten-year results. *Cancer.* 1989;63 (1):188-95.
206. Jansen L, Doting MH, Rutgers EJ, et al. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2000;87:920-6.
207. Arriagada R, Le MG, Mouriessse H, Fontaine F, et al. Long-term effect of internal mammary chain treatment. Results of a multivariate analysis of 1195 patients with operable breast cancer and positive axillary nodes. *Radiother Oncol.* 1988;11 (3):213-22.
208. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* 1997;337 (14):949-55.
209. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet.* 1999;353:1641-48.
210. Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18 (6):1220-29.

211. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001;19 (5):1539-69.
212. Severin D, Connors S, Thompson H, et al. Breast radiotherapy with inclusion of internal mammary nodes: a comparison of techniques with three-dimensional planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55 (3):633-44.
213. Lawson LL, Sandler M, Martin W, et al. Preoperative lymphoscintigraphy and internal mammary sentinel lymph node biopsy do not enhance the accuracy of lymphatic mapping for breast cancer. *Am Surg* 2004;70 (12):1050-55.
214. Chagpar AB, Kehdy F, Scoggins CR, et al. Effect of lymphoscintigraphy drainage patterns on sentinel lymph node biopsy with breast cancer. *Am J Surg.* 2005;190 (4):557-62.
215. Whelan T, Olivito I, Ackerman J, et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:148-53.
216. Olson P. Important Briefs from the 2011 Breast Cancer Symposium. 2011;2(16).
217. Tytler I, Hayes A, Kissin M. Intramammary sentinel nodes in early breast cancer: can we find them and do they matter? *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:6-11.
218. Upponi S, Kalra S, Poultisidis A, et al. The significance of intramammary nodes in primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27:707-12.
219. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti V, et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify axillary metastases. *Ann Oncol.* 2007;18 (3):473-8.
220. Hiram S. Axillary management in breast cancer: What's new for 2012? *The Breast.* 2012;21:411-5.
221. Gallowitsch HJ. Sentinel node SPECT-CT in breast cancer. Can we expect any additional and clinically relevant information? *Nuclear Medicine.* 2007;46:252-6.
222. Husari D. Single-photon emission computed tomography/computed tomography for sentinel node mapping in breast cancer. *Semin Nucl Med.* 2007;37:2933-37.
223. Lerman H. Improved sentinel node identification by SPECT/CT in overweight patients with breast cancer. *J Nucl Med.* 2007;48:201-6.
224. Perrier L, Nessah K, Mignotte H, et al. Cost comparison of two strategies in the treatment of breast cancer: sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection. *Int J Technol Assess Health Care.* 2004;20 (4):449-54.
225. Kanter C. 5-Years follow-up of sentinel node negative breast cancer patients. *Eur J Sur Oncol.* 2006;32:282-92.

226. Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G, Maisonneuve P, Viale G, Orechia R, et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up 3548 cases. *Eur J Cancer*. 2009;45:1381-88.
227. Naik A. The Risk of Axillary Relapse after Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer is comparable with that of Axillary Lymph Node Dissection. *Ann of Surg*. 2004;240:462-7.
228. Intra M, Trifiro G, Galimberti V, Gentilini O, Rotmensz N, Veronesi P. Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence. *Br J Surg*. 2007;94:1216-19.
229. Maaskant-Braat A, Voogd A, Roumen R, et al. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;23:57-65.
230. Balch GC, Mithani SK, Richards KR, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after preoperative therapy for stage II and III breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:616-22.
231. Khan A SM, Nees A, et al. Comprehensive axillary evaluation in neoadjuvant chemotherapy patients with ultrasonography and sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:697-704.
232. Classe JM, Bordes V, Campion L, et al. Sentinel Lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol*. 2009;27:726-32.
233. Mamounas EP. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2694-701.
234. Santin BJ, Cutter SC, Bren W, et al. Is the surgical generalist falling out of favor. *Bull Am Coll Surg*. 2009;94 (6):38-42.
235. Veronesi U, Zurrida S, Galimberti V. Consequences of sentinel node in clinical decision making in breast cancer and prospects for future studies. *Eur J Sur Oncol*. 1998;24 (2):93-5.
236. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results a large series. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:368-93.
237. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Intra M, Galimberti V, et al. Sentinel-lymph node biopsy as a staging procedure in breast cancer : update of a randomized controlled study. *Lancet Oncol*. 2006;7 (12):983-90.

238. Veronesi U, Galimberti V, Zurrída S, Mazzarol G, Botteri E, Camelia C, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37:454-8.
239. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349 (6):546-53.
240. Veronesi U, Zurrída S. Present and future of sentinel node lymphadenectomy in breast cancer. *Cancer Res*. 2000;157:221-7.
241. Veronesi U. The sentinel node and breast cancer. *Br J Surg*. 1999;86 (1):18-25.
242. Luini A, Gatti G, Ballardini B, et al. Developments of axillary surgery in breast cancer. *Ann Oncol*. 2005;16 (2):259-162.
243. Clarke K, Khonji N, Mansel RI. Sentinel node biopsy in breast cancer: ALMANAC trial. *World J Surg*. 2001;25:819-22.
244. Wilke LG. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13 (4):491-500.
245. Gordon F, Giuliano E, Veronesi U. Proceeding of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast. Philadelphia. 2001.
246. Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP. Development of sentinel node targeting technique in breast cancer patients. *The Breast Journal*. 1998;4 (2):67-74.
247. Viale G, Zurrída S, Maiorano E, et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer*. 2005;103:492-500.
248. Olson JA, Fey J, Winawer J, Borgen PI, et al. Sentinel lymphadenectomy accurately predicts nodal status in T2 breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2000;191:593-9.
249. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Ku N, Cox CE, Reintgen DS. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients 2000.
250. Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, Kaptain S, Fey J, Borgen P, et al. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol*. 2000;7:636-42.
251. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer*. 2000;88 (11):2540-45.
252. Sabel MS, Schott AF, Kleer CG, et al. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Ann J Surg Oncol*. 2003;186 (2):102-5.

253. Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (≥ 5 cm) invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;8 (9):688-92.
254. Wong SL, Chao C, Edwards MJ, Tuttle TM, Noyes RD, Carslon DJ, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for patients with T2 and T3 breast cancer. *Am Surg*. 2001;67 (6):527-9.
255. Veronesi U, Galimberti V, Giovanni P, Maisonneuve P, Giuseppe V, Orecchia R, et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: A follow-up of 3548 cases. *Eur J Cancer*. 2009;45:1381-88.
256. Kontrinas H, Bland K. When is sentinel node biopsy for breast cancer contraindicated? *Surgical Oncology*. 2003;12:207-10.
257. Kumar R, Jana S, Heiba SI, et al. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med*. 2003;44 (1):7-10.
258. Fernández K, Swanson M, Berbanac K, et al. Is sentinel lymphadenectomy accurate in multifocal and multicentric breast cancer? *Ann Surg Oncol*. 2002;2002:16-27.
259. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol*. 2009;16 (5):1143-47.
260. Gentilini 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 (1):78-83.
261. Gauthier M. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy under local anesthesia in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008;12:23-8.
262. Groetelaers RP. Axillary recurrences after negative sentinel lymph node biopsy under local anesthesia for breast cancer: a follow-up study after 5 years. *Eur J Surg Oncol*. 2008;13:13-7.
263. Luini A, Calderela P, Gatti G, et al. The sentinel node biopsy under local anesthesia in breast cancer: advantages and problems, how the technique influenced the activity of breast surgery department; update from the European Institute of Oncology with more than 1000 cases. *The Breast*. 2007;16:527-32.
264. Luini A, Gatti G, Frasson A, et al. Sentinel lymph node biopsy performed after local anesthesia in patients with early-stage breast carcinoma. *Arch Surg*. 2007;10:1157-60.

265. Alazraki NP, Eshima D, Eshima LA, et al. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers. *Semin Nucl Med.* 1997;27:55-67.
266. Meijer S, Collet GJ, Pipers HG, et al. The role of sentinel node biopsy in the treatment of patients with breast carcinoma. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1996;140:2239-43.
267. Lyman GH, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7703-06.
268. Mc Masters KM, Wong SL, Tuttle TM, et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg.* 2000;231(5):724-31.
269. Shoher A, Diwan A, Teh DS, et al. Lymphoscintigraphy does not enhance sentinel node identification or alter management of patients with early breast cancer. *Curr Surg.* 2006;66 (3):207-12.
270. Goyal A, Newcombe RG, E MR, et al. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Cancer.* 2005;41:238-43.
271. Cody H, Borgen PL. State of the art approaches to sentinel node biopsy for breast cancer: study design, patient selection, technique, and quality control at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Surg Oncol.* 1999;8:85-91.
272. Fraile M. Estudio isotópico del ganglio centinela. En: Documentos del XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Senología y Patología mamaria. Madrid, 116-9. 2000.
273. McCarter MD, Yeung H, Yeh S, et al. Localization of the sentinel node in breast cancer: identical results with same-day and day-before isotope injection. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:682-6.
274. Solorzano C, Ross MI, Delpassand E, et al. Utility of breast sentinel lymph node biopsy using day-before-surgery injection of high-dose ^{99m}Tc-labeled sulfur colloid. *Ann Surg Oncol.* 2001;8 (10):821-7.
275. Gray RJ, Pockaj BA, Roarke MC. Injection of (^{99m}) Tc-labeled sulfur colloid the day before operation for breast cancer sentinel lymph node mapping is as successful as injection the day of operation. *Am J Oncol.* 2004;188 (6):685-9.
276. Baviera GV, Delpassand ES, Breslin TM, et al. Lymphatic drainage patterns on early versus delayed breast lymphoscintigraphy performed after injection of filtered ^{99m}Tc-sulfur colloid in breast cancer patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *Clin Nucl Med.* 2005;30 (1):11-5.

277. Povoski SP, Olsen JO, Young DC, Clarke J, Burak WE, Walter MJ. Prospective randomized clinical trial comparing intradermal, intraparenchymal, and subareolar injection routes for sentinel lymph node mapping and biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006;13 (11):1412-21.
278. Roumen RM, Geuskens LM, Valkenburg JG. In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. *Eur J Sur Oncol*. 1999;25:347-51.
279. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, et al. Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary nodes with subtumoral injection of radiocolloid in patients with breast cancer. *Ann Surg*. 2003;237 (3):390-8.
280. Maza S, Valencia R, Geworki L, et al. Peritumoral versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid for sentinel lymph node detection in breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study. *Eur Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30 (5):651-6.
281. Van der Ent F, Kengen R, Van der Pol A, et al. Haldsted revisited: internal mammary sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg*. 2001;234:79-84.
282. Byrd DR, Dunnwald LK, Mankoff DA, et al. Internal mammary lymph node drainage patterns in patients with breast cancer documented by breast lymphoscintigraphy. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:234-40.
283. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, et al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med*. 1995;36:1775-80.
284. Birdwell RL, Smith KL, Betts BJ, et al. Breast cancer: variables affecting sentinel lymph node visualization at preoperative lymphoscintigraphy. *Radiology*. 2001;220:47-53.
285. Lacour J BE, Cacers G, Jacobelli G, et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. *Cancer*. 1976;37:206-14.
286. Veronesi U CN, Greco M, Bufalino R et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg*. 1985;202(6):702-7.
287. Veronesi U VP. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer*. 1981;47:170-5.
288. Heuts EM, van der Ent FWM, von Meyenfeldt MF, Voogd AC. Internal mammary lymph drainage and sentinel node biopsy in breast cancer. A study on 1008 patients. *Euro Jour Surge Oncol*. 2009;35:252-7.
289. Madsen E, Gobardhan PD, Bongers V, et al. The impact on post-surgical treatment of sentinel lymph node biopsy of internal mammary lymph nodes in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(4):1486-92.

290. Leidenius MH, Krogerus LA, Toivonen TS, Leppanen EA, von Smitten KA. The clinical value of parasternal sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(3):321-6.
291. Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanon G, et al. Clinical relevance of sentinel lymph nodes in the internal mammary chain in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(11):1283-87.
292. Farrus B, Vidal-Sicart S, Velasco M, et al. Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(3):715-21.
293. Postma EL, van Wieringen S, Hobbelenk M, et al. Sentinel lymph node biopsy of the internal mammary chain in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134:735-41.
294. Coombs NJ, Boyages J, French J, Ung O. Internal mammary sentinel nodes: Ignore, irradiate or operate? *Eur J Cancer*. 2009;45:789-94.
295. Heuts EM, Van der Ent FW, Hulsewé KW, et al. Results of tailored treatment for breast cancer patients with internal mammary lymph node metastases. *Breast*. 2009;18:254-8.
296. Urban JA, Marjani MA. Significance of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *Am J Roent Radium Ther Nucl Med*. 1971;111:130-6.
297. Cody HS, Urban JA. Internal mammary node status: a major prognosticator in axillary node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1995;2:32-7.
298. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;2005:366-87.
299. Poortmans P, Kouloulis VE, Enselaar JL, et al. Quality assurance of EORTC trial 22922/10925 investigating the role of internal mammary-medial supraclavicular irradiation in stage I-III breast cancer: the individual case review. *Eur J Cancer*. 2003;39:2035-42.
300. Wong SL, Chao C, Edwards M, et al. The use of cytokeratin staining in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann J Surg* 2001;182:330-4.
301. Liu LH, Siziopikou KP, Gabram S, et al. Evaluation of axillary sentinel lymph node biopsy by immunohistochemistry and multilevel sectioning in patients with breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124 (11):1670-73.
302. Zurrida S, Mazzarol G, Galimberti V, et al. The problem of the accuracy of intraoperative examination of axillary sentinel nodes in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;8 (10):817-20.

303. Viale G BS, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Veronesi P et al. . Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer*. 1999;85:2433-8.
304. Veronesi U, Zurrada S, Mazzarol G, et al. Extensive frozen section examination of axillary nodes to determinate selective axillary dissection. *World J Surg*. 2001;25:806-8.
305. Parili P, Godayol D, Nakal H. Evaluación de la técnica de utilización del azul de metileno en la localización del ganglio centinela en la disección axilar. *Revista Venezolana de Oncología*. 2000;32(156-164).
306. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Eng J Med*. 1998;339:941-6.
307. Fleming FJ, Kavanagh D, Crotty TB, et al. Factors affecting metastases to nonsentinel lymph nodes in breast cancer. *J Clin Pathol*. 2004;57:73-6.
308. Van Zee KJ. Controversia sobre la posibilidad de evitar el vaciamiento axilar con el GC positivo. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:1140-51.
309. Sato K, Tamaki K, Tsuda H, Kosuda S, Kusano S, Hiride H, et al. Utility of axillary examination to select breast cancer patients suited for optimal sentinel node biopsy. *The Am Jour Sur*. 2004;187:679-83.
310. Mills P, Sever A, Weeks J, et al. Axillary ultrasound assessment in primary breast cancer: an audit of 653 cases. *Breast*. 2010;16:460-5.
311. van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, Gilhuijs KG, Peterse JL, Rutgers EJ, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(1):31-8.
312. Bonema J, van Geel AN, van Ooijen B, et al. Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. *World J Surg*. 1997;21:270-4.
313. de Kanter AY, van Eijck CH, van Geel AN, et al. Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. *Br J Cancer*. 1999;86:1459-62.
314. Oliveira M, Cortés J, Bellet M, et al. Management of the axilla in early breast cancer patients in the genomic era. *Annals of Oncology*. 2012;24:1163-70.
315. Holwitt D, Swatske ME, Gillanders WE, Monsees BR, Eberlein T. Scientific presentation award: The combination of axillary ultrasound and ultrasound-guided biopsy is an accurate predictor of axillary stage in clinically node-negative breast cancer patients. *Am J Surg*. 2008;196:477-82.
316. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18((20)):3480-86.

317. Tafra L, Verbanac KM, Lannin DR. Preoperative chemotherapy and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann J Surg*. 2001;182:312-5.
318. Julian TB, Patel N, Dusi D, et al. Sentinel Lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg*. 2001;182((4)):407-10.
319. Reitsamer R, Peintinger F, Rettenbacher L, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2003;84((2)):63-7.
320. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, et al. Sentinel lymph node biopsy using periareolar injection of radiocolloid for patients with neoadjuvant-treated breast carcinoma. *Cancer*. 2004;100:2555-61.
321. Patel NA, Piper G, Malay MB, et al. Accurate axillary nodal staging can be achieved after neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg*. 2004;70:691-9.
322. Lang JE, Esserman LJ, Ewing CA, et al. Accuracy of selective sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy: effect of clinical node status at presentation. *J Am Coll Surg*. 2004;199:856-62.
323. Kinoshita A. Studies of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment. San Antonio 2004.
324. Vidal M, Perez-Garcia JM, Muñoz E, et al. Abstract P2-09-27: Predictive factors of complete axillary downstaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer Research*. 2011;70 (24):2-9.
325. Hunt KK, Ballman KV, Mc Call L, Bouhey JC, Mittendorf EA, Cox CE, et al. Factors associated with local-regional recurrence after a negative sentinel node dissection: results of the ACOSOG Z0010 trial. *Ann Surg*. 2012;256(3):428-36.
326. Pepels MJ, de Boer M, Bult P, van Dijck JA, van Deurzen C, Menke-Pluymers MB, et al. Regional recurrence in breast cancer patients with sentinel node micrometastases and isolated tumor cells. *Ann Surg*. 2012;255(1):116-21.
327. Bevilacqua J, Cody H, McDonald KA, et al. A prospective validated model for predicting axillary node metastases based on 2000 sentinel node procedures: the role of tumor location. *Eur J Sur Oncol*. 202;28 (5):490-500.
328. Choi SH, Barsky SH, Chng HR. Clinicopathologic analysis of sentinel lymph node mapping in early breast cancer. *Breast*. 2003;9 (3):153-62.
329. Tan LG, Heng D, Chan MY. Predictors of axillary lymph node metastases in women early breast cancer in Singapore. *Med J*. 2005;46 (12):693-7.
330. Sohoup M, Malinzak L, Weinsenberger L, et al. Predictors of axillary lymph node metastases in T1 breast carcinoma. *Am Surg*. 1999;65 (8):748-52.

331. Barth A, Craig PH, Silverstein J, et al. Predictors of axillary lymph node metastases in breast carcinoma. *Cancer*. 1997;79 (10):1918-22.
332. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positive in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg*. 2001;25 (6):767-72.
333. Brenin DR, Manase DM, El-Tamer M, et al. Factors correlating with lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;8 (5):432-7.
334. Kim T, Giuliano A, Lyman G. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006;106:4-16.
335. Claire M, Francissen MD, Pim LM, et al. Axillary recurrence after a tumor-positive sentinel lymph node biopsy without axillary treatment: a review of the literature. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19:4140-49.
336. Yi M, Giordano SH, Meric-Bernstam F, et al. Trends in and outcomes from sentinel lymph node-positive breast cancer patients: experience from the SSER database. *Ann Surgical Oncol*. 2010;17:343-51.
337. Bilimaira KY, Bentrem DJ, Hansen NM, 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.
338. Takei H, Kurosumi M, Yoshida T, et al. Axillary lymph node dissection can be avoided in women with breast cancer with intraoperative, false-negative sentinel lymph node biopsies. *Breast Cancer* 2010;17:9-16.
339. Cyr A, Gillanders WE, Aft RL, et al. Micrometastatic disease and isolated tumor cells as a predictor for additional breast cancer axillary metastatic burden. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:303-11.
340. Yegiyants S, Romero LM, Haigh PI, et al. 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.
341. Meretoja TJ, Vironen JH, Heikkilä PS, et al. Outcome of selected breast cancer patients with micrometastases or isolated tumor cells in sentinel node biopsy and no completion axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol*. 2010;102:215-9.
342. Degnim AC, Zakaria S, Bouhey JC, et al. Axillary recurrence in breast cancer patients with isolated tumor cells in the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2685-89.
343. Pugliese MS, Karam AK, Hsu M, et al. Predictors of completion axillary lymph node dissection in patients with immunohistochemical metastases to the sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1063-68.

344. Pernas S, Gil M, Benítez A, 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.
345. Langer I, Guller U, Viehl CT, 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.
346. Zakaria S, Pantvaidya G, Reynolds CA, et al. Sentinel node positive breast cancer patients who do not undergo axillary dissection: are they different? *Surgery*. 2008;143:641-7.
347. Hwang RF G-AA, Yi M, et al. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer*. 2007;110:723-30.
348. Dess EC, Shulman LN, Souba WW, et al. Does information from axillary dissection change treatment in clinically node-negative patients with breast cancer? An algorithm for assessment of impact of axillary dissection. *Ann Surg*. 1997;226:279-86.
349. Geertsema D, Gobardhan PD, Madsen EV, et al. Discordance of intraoperative frozen section analysis with definitive histology of sentinel lymph nodes in breast cancer surgery: complementary axillary lymph node dissection is irrelevant for subsequent systemic therapy. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2690-95.
350. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel lymph node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:731-7.
351. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1854-61.
352. Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, et al. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *Lancet*. 1992;6:1245-48.
353. Giuliano A, Hawes D, Ballaman K, Whitworth P, Blumencranz P, Reintgen DS, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer *JAMA*. 2011;306(4):385-93.
354. Weaver D, Ashikaga T, Krag D, Anderson S, Harlow SP, Mamounas EP, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Eng J Med*. 2011;364:412-21.
355. Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;92:14-23.

356. Vlastos G, Mirza NQ, Lenert JT, et al. The feasibility of minimally invasive surgery for stage IIA, IIB, and IIIA breast carcinoma patients after tumor downstaging with induction chemotherapy. *Cancer*. 2000;88:1417-24.
357. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1999;230:72-8.
358. Veronesi U, Orecchia R, Zurrada S, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol*. 2005;3:383-8.
359. Van Wely BJ, Teerenstra S, Schinagl DA, et al. Systematic review of the effect of external beam radiation therapy to the breast on axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg*. 2011;98:326-33.
360. Sanuki N, Takeda A, Amemiya A, Ofuchi T, Ono M, Ogata H, et al. Outcomes of clinically node-negative breast cancer without axillary dissection: can preserved axilla be safely treated with radiation after a positive sentinel node biopsy? *Clin Breast Cancer*. 2012;13(1):69-76.
361. McGee JM, Youmans R, Clingan F, et al. The value of axillary dissection in T1a breast cancer. *Am J Surg*. 1996;172:501-4.
362. Van la Parra R, Peer PG, Ernst MF, et al. Meta-analysis of predictive factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN. *Eur J Sur Oncol*. 2011;37:290-9.
363. Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, 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;27:2800-08.
364. van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua J, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:1140-51.
365. Barranguer E, Coutant C, Flahault A, et al. An axillary 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.
366. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, et al. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg*. 2008;95:302-9.
367. Khort HE, Olshen RA, Bermas HR, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients
2008;8:66-9.

368. Katz A, Smith BL, Golsham M, et al. Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:2093-98.
369. Meretoja TJ, Marjut HK, Leidenius P, et al. International multicenter tool to predict the risk of nonsentinel node metastases in breast cancer. *JNCI.* 2012;11:1-9.
370. Mitterdorf EA, Hunt KK, Boughey JC, Basset R, Degnim AC, Harrel R, et al. Incorporation of sentinel lymph node metastases size into a nomogram predicting non sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive lymph node. *Ann Surg.* 2012;255(1):109-15.
371. Vidyulata J, Giuliano R, Dauway E, Cabntor 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 axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection free. *Arch Surg* 2001;136(6):688-92.
372. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, et al. Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel. *Ann Surg Oncol.* 2001;8 (2):145-9.
373. Abdessalam SF, Zervos EE, Prasad M, et al. Predictors of positive axillary lymph nodes alter sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001;182 (4):316-20.
374. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. *Arch Surg.* 2001;136 (5):563-8.
375. Rahunen FD, Torrenga H, Van Diese PJ, et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg.* 2001;136 (9):1059-63.
376. Sachdev U, Murphy K, Derzie A, et al. Predictors of nonsentinel node metastases in breast cancer patients. *Ann J Surg.* 2002;183 (3):213-7.
377. Changsri C, Prakash S, Sandweiss L, Bose S. Prediction of additional axillary metastases of breast cancer following sentinel lymph node surgery. *Breast J.* 2004;10(5):392-7.
378. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003;10 (3):248-54.
379. Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, et al. Predictors of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004;40(11):1731-37.
380. Joseph KA, El-A Tamer M, Komenaka I, et al. Predictors of nonsentinel metastases in patients with breast cancer with sentinel node metastases. *Arch Surg.* 2004;139 (6):648-51.

381. Saidi RF, Dudrick PS, Remine SG, et al. Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Ann Surg.* 2004;70(2):101-5.
382. Van Deurzen CH, Van Hillegersberg R, Hobbelink MG, et al. Predictive value of tumor load in breast cancer with sentinel node metastases. *Cell Oncol.* 2007;29(6):497-505.
383. Spillane AJ, Brennan ME, Brown J. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma. A systematic review. *EJSO* 2011;37:371-85.

APÉNDICES

APÉNDICES

Apéndice I: Índice de tablas

Tabla 1: Clasificación patológica de trastornos mamarios benignos	22
Tabla 2: Índice pronóstico de Van Nuys	27
Tabla 3: Agrupación por estadios	44
Tabla 4: Recomendaciones Sant Gallen 2007	59
Tabla 5: Tasa de detección de las distintas técnicas de localización del GC	77
Tabla 6: Comparación de la exposición a la radiación	79
Tabla 7: Estudios que encuentran un peor pronóstico ante el hallazgo de micrometástasis.....	89
Tabla 8: Estudios que no encuentran un peor pronóstico ante el hallazgo de micrometástasis.....	90
Tabla 9: Papel de la linfadenectomía axilar	92
Tabla 10: Resultados ACOSG Z0011	93
Tabla 11: Metaanálisis de Maaskant-Braat	101
Tabla 12: Resultados Estudio SENTINA.....	103
Tabla 13: Resultados Estudio SENTINA (2)	105
Tabla 14: Distribución de las pacientes según menopausia.....	122
Tabla 15: Distribución de las pacientes según AF	122
Tabla 16: Distribución según motivo de consulta	124
Tabla 17: Distribución según hallazgo radiológico	124
Tabla 18: Distribución según el método diagnóstico	125
Tabla 19: Distribución según tipo histológico	127
Tabla 20: Distribución según clasificación pT.....	127
Tabla 21: Distribución según clasificación pN	128
Tabla 22: Distribución según expresión de receptores estrogénicos	129
Tabla 23: Distribución según expresión de receptores de progesterona	129
Tabla 24: Distribución según expresión Her2-neu	130
Tabla 25: Distribución según expresión del Ki-67	130
Tabla 26: Presencia de IVL en el tumor	130
Tabla 27: Tratamiento quirúrgico sobre la mama.....	131
Tabla 28: Migración del radiotrazador	132
Tabla 29: GC en gammagrafía y GC extirpados	133
Tabla 30: Biopsia intraoperatoria del GC	133
Tabla 31: Biopsia diferida del GC.....	134
Tabla 32: Linfadenectomías axilares realizadas	134
Tabla 33: Afectación de los GNC según la afectación macro o microMTS del GC	135

Tabla 34: Correlación del estudio en diferido con la BIO	136
Tabla 35: Valor diagnóstico de la BIO en la detección del GC.....	136
Tabla 36: Resultados de la ecografía axilar	137
Tabla 37: Tratamiento neoadyuvante con QT.....	140
Tabla 38: Seguimiento	140
Tabla 39: Estancia media grupo BSGC vs grupo LA	142
Tabla 40: Asociación con GC afecto. Análisis univariado	143
Tabla 41: Asociación con GC afecto. Análisis univariado	143
Tabla 42: Comparación de tamaños GC positivo vs GC negativo.....	147
Tabla 43: Asociación con GC afecto. Análisis multivariado.....	149
Tabla 44: Asociación con GC afecto. Análisis multivariado.....	149
Tabla 45: Asociación con GC afecto. Análisis multivariado.....	150
Tabla 46: Capacidad predictiva del modelo de regresión logística	150
Tabla 47: Asociación con GNC afecto. Análisis univariado.....	152
Tabla 48: Asociación con GNC afecto. Análisis univariado.....	152
Tabla 49: Afectación GNC según subtipo molecular	153
Tabla 50: Afectación GNC según afectación GC	156
Tabla 51: Afectación GNC según afectación GC (microMTS, macroMTS sin rotura capsular, macroMTS con rotura capsular)	157
Tabla 52: Afectación GNC según tamaño tumoral	158
Tabla 53: Asociación con GNC afecto. Análisis multivariado	160
Tabla 54: Asociación con GNC afecto. Análisis multivariado	160
Tabla 55: Asociación con GNC afecto. Análisis multivariado	160
Tabla 56: Capacidad predictiva del modelo de regresión logística.....	161
Tabla 57: Grupo GC positivo macroMTS	162
Tabla 58: Asociación con GNC afecto	162
Tabla 59: Características de los tumores con BSGC según algunas series	165
Tabla 60: Características GC extirpados	172
Tabla 61: Visualización y exploración de CMI	177
Tabla 62: Supervivencia según estado ganglionar a 10 años de seguimiento excepto Heuts (5 años).....	178
Tabla 63: TFN según determinadas variables. NSABP B-32.	182
Tabla 64: GC como único ganglio afecto según las series	182
Tabla 65: Papel de las técnicas de imagen en el diagnóstico de afectación axilar	184
Tabla 66: Resultados de la BSGC en pacientes con TSP	185
Tabla 67: BSGC antes TSP vs después de TSP	186
Tabla 68: Características tumorales que se asocian a recidiva axilar	189
Tabla 69: Características tumorales asociadas a peor supervivencia	190
Tabla 70: Papel de las microMTS según los estudios	192
Tabla 71: GC en tumores multifocales	194
Tabla 72: GC en tumores multicéntricos	194

Tabla 73: Revisión de estudios sobre recidiva axilar en pacientes con GC afecto sin LA	197
Tabla 74: Tasa de recidiva axilar ante microMTS en GC sin realizar LA	198
Tabla 75: Tasa de recidiva axilar ante macroMTS en GC sin realizar LA	199
Tabla 76: Resultados ACOSOG Z0011.....	202
Tabla 77: Pacientes que cumplían criterios Z0011.....	203
Tabla 78: Análisis de las pacientes con GC positivo para macroMTS.....	206
Tabla 79: Factores que influyen en la afectación de los GNC según Meteroja y col (369)	207
Tabla 80: Factores que influyen en la afectación metastásica de los GNC.....	208
Tabla 81: Afectación de los GNC en función de la afectación metastásica del GC y de la presencia o no de rotura capsular	210
Tabla 82: GNC según tipo tumoral	211
Tabla 83: Revisión afectación GC y GNC según tipo tumoral.....	211
Tabla 84: Afectación de los GNC según la afectación metastásica del GC.....	212

Apéndice II: Índice de figuras

Figura 1: Carcinoma ductal in situ cribiforme	27
Figura 2: Carcinoma lobulillar in situ	28
Figura 3: Carcinoma ductal infiltrante.....	29
Figura 4: Carcinoma lobulillar infiltrante.....	30
Figura 5: Carcinoma medular de mama	30
Figura 6: Carcinoma mucinoso o coloide de mama	31
Figura 7: Carcinoma papilar de mama.....	32
Figura 8: Carcinoma tubular de mama	32
Figura 9: Enfermedad de Paget de la mama	33
Figura 10: Carcinoma inflamatorio de mama.....	34
Figura 11: Tinción con H/E.....	82
Figura 12: Aplicación de IHQ	82
Figura 13: Ensayo ACOSOG Z0011.....	93
Figura 14: Ensayo EORTC 10981-22023 AMAROS.....	95
Figura 15: Irradiación incluyendo CMI.....	98
Figura 16: Localización GC con PET-CT	100
Figura 17: Estudio SENTINA	103
Figura 18: Gammagrafía prequirúrgica	114
Figura 19: Marca cutánea de la localización GC.....	114
Figura 20: Detección del GC con sonda	115
Figura 21: Comprobación de actividad en la pieza quirúrgica	116
Figura 22: Inyección periareolar de azul de isosulfán	117
Figura 23: Distribución según localización del tumor	123
Figura 24: Distribución según estadio prequirúrgico	126
Figura 25: Distribución según tipo tumoral.....	126
Figura 26: Distribución según el grado tumoral	128
Figura 27: Inyección radiotrazador.....	131
Figura 28: Tratamiento adyuvante con RT	138
Figura 29: Tratamiento adyuvante con OT.....	138
Figura 30: Tratamiento adyuvante con HT	139
Figura 31: Tipo de tratamiento hormonal.....	139
Figura 32: Tratamiento con trastuzumab.....	140
Figura 33: Metástasis.....	142
Figura 34: Afectación del GC en función de la edad de la paciente.....	144
Figura 35: Afectación del GC en función del estado menopáusico.....	145
Figura 36: Afectación del GC en función del grado de diferenciación	145
Figura 37: Afectación del GC en función del subtipo molecular	146
Figura 38: Afectación del GC en función de la IVL.....	146

Figura 39: Afectación GC multifocalidad vs unifocal	147
Figura 40: Afectación GC multicéntrico vs unifocal.....	148
Figura 41: Afectación GC según expresión Ki-67	148
Figura 42: Curva ROC del modelo de regresión logística	151
Figura 43: Afectación GNC según grado de diferenciación	153
Figura 44: Afectación GNC según subtipo molecular	154
Figura 45: Afectación GNC según IVL	154
Figura 46: Afectación GNC según estado menopáusico.....	155
Figura 47: Afectación GNC según afectación GC.....	156
Figura 48: Afectación GNC según rotura capsular en MTS del GC.....	157
Figura 49: Afectación GNC multifocal vs unifocal	158
Figura 50: Afectación GNC multicéntrico vs unifocal	159
Figura 51: Afectación GNC según expresión Ki-67	159
Figura 52: Curva ROC del modelo de regresión logística	161