

TESIS DOCTORAL

**Biopsia selectiva
del ganglio centinela
en la estadificación
axilar del cáncer
de mama**

ELENA GOÑI GIRONÉS

TESIS DOCTORAL

Biopsia selectiva del ganglio centinela en la estadificación axilar del cáncer de mama

Memoria para optar al grado de doctor presentada por:

ELENA GOÑI GIRONÉS

Directores

Dr. Gregorio Tiberio López

Dra. María Eugenia Martínez Lozano

Dra. Carmen Estébanez Estébanez

upna
Universidad
Pública de Navarra
Nafarroako
Unibertsitate Publikoa

A Pablo y Julen

AGRADECIMIENTOS

Al finalizar la tesis doctoral te das cuenta de lo mucho que tienes que agradecer a tantas personas. Intentaré resumir en unas líneas la gratitud que siento hacia todos aquellos que han estado presentes durante esta etapa.

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Francisco Vicente García por abrirme la puerta y facilitarme la información necesaria para que este estudio fuera completado. Gracias por compartir generosamente el fruto de tantas horas de esfuerzo y dedicación. Su impulso científico ha sido el motor necesario para la realización de este trabajo.

Gracias a mis directores, Dr. Gregorio Tiberio López, Dra. María Eugenia Martínez Lozano y Dra. Carmen Estébanez Estébanez por su dedicación en la cuidadosa y crítica lectura de esta tesis y por animarme a terminar este proyecto, sin su ayuda y colaboración no hubiera sido posible llevar a cabo este trabajo

Gracias a la Dra. Alicia Córdoba Iturriagagoitia por su disposición a resolver todas las dudas respecto a la Anatomía Patológica que me han surgido durante la realización de esta tesis, que han sido muchas.

Gracias a la Dra. Isabel Rodrigo Rincón y al Dr. Javier Lafita Tejedor por su interés, apoyo y ayuda en el análisis estadístico.

Gracias a todos los integrantes de los Servicios de Medicina Nuclear, Radiología y de Cirugía del Complejo Hospitalario de Navarra, porque no me quiero dejar de nombrar a ningún compañero y todos ellos hacen posible a diario, no solo la realización cuidadosa de la técnica sino la especial atención a las pacientes.

Gracias a todos los miembros del Comité de Mama del Complejo Hospitalario de Navarra con los que aprendo día a día, o mejor dicho, lunes a lunes.

Gracias a mi familia, empezando por mis padres que aunque no han podido ver este trabajo terminado estarían contentos, sobre todo a mi madre que pasó callada y valientemente por un cáncer de mama y siguiendo por mis hermanos Ángel, Rosa, Luis, Juanjo, Javier y Jesús Mari, porque yo sé que están ahí siempre. Por supuesto sin olvidarme, aunque no los nombre, de todos y cada uno de los cuñados/as, sobrinos/as y con el corazón puesto en los chiquitines nuevos miembros.

Gracias a todos.

RESUMEN

Introducción: En el cáncer de mama la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) ha sustituido a la linfadenectomía axilar (LA) como técnica de estadificación axilar produciendo menor morbilidad. Esta técnica, no ha permanecido invariable sino que está en constante progreso y/o modificación. Son tres los aspectos de relevancia que han experimentado variaciones. En primer lugar las indicaciones no son tan restrictivas como inicialmente. Segundo, se han producido innovaciones técnicas como son la introducción de una gammacámara portátil y el estudio definitivo intraoperatorio mediante OSNA (amplificación del ácido nucléico de un solo paso). Por último, en la actualidad se discute la necesidad de realizar linfadenectomía cuando el resultado del GC es positivo. Ante esta encrucijada, el presente trabajo se plantea como una revisión de resultados de la aplicación de la BSGC, estableciendo una valoración evolutiva de los mismos, con el fin de extraer conclusiones que permitan afrontar los retos del futuro.

Objetivos: El objetivo general fue analizar la utilidad de la BSGC en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces. Los objetivos específicos fueron conocer la eficacia de la técnica, analizar la afectación metastásica del GC y estudiar el estado de los ganglios no centinelas.

Material y métodos: Estudio observacional transversal de 784 pacientes consecutivas con cáncer de mama confirmado histológicamente a las que se les realizó BSGC en el Complejo Hospitalario de Navarra (A) en el periodo 2003-2011. Inicialmente la técnica fue mixta y posteriormente mediante la administración intra-perilesional el día previo a la intervención quirúrgica del radiotrazador únicamente.

Resultados: El porcentaje de identificación aumentó a lo largo del tiempo, siendo la media 96,3%. En el análisis de regresión logística multivariable resultaron factores predictivos independientes de la localización del GC el índice de masa corporal y el método de localización intraoperatoria. Mientras que no resultaron significativos la localización de la lesión primaria, el tipo histológico del tumor in situ vs infiltrante, el tamaño del tumor o el tipo de marcaje empleado en la realización de la BSGC. En los dos últimos años el porcentaje de identificación fue del 99,2%.

En tumores infiltrantes la prevalencia de positividad del GC fue del 22,5%, siendo el 12,7% macrometástasis y el 9,8% micrometástasis. Según el estadio tumoral T los porcentajes de metastatización del GC fueron: T1mi: 6,5%, T1a: 4,3%, T1b 16,6%, T1c 25,4%, T2 37,7% y T3 100%. Resultaron factores predictivos independientes de la metastatización del GC el tamaño tumoral, el tipo histológico, la localización del tumor y la infiltración linfovascular (ILV). No se halló relación con la edad, IMC, receptores hormonales, Ki-67, HER2 y número de GC extraídos. A partir de la introducción del OSNA se produjo un aumento del 10,6% (IC95%:5-16,4) en el diagnóstico de micrometástasis que resultó estadísticamente significativo.

Existió afectación de ganglios no centinelas en 32,9% de las pacientes cuando el GC presentó macrometástasis y 7,7% cuando fueron micrometástasis. En 8 pacientes con carcinoma in situ no se localizó el GC y no se practicó LA, de las de 776 restantes, en 137 pacientes existió metastatización de 1 o 2 ganglios axilares (17,6%) y en 23 casos (2,9%) de 3 o más, esto es 14,3% de las que presentaron resultado positivo del GC.

Conclusiones: El porcentaje de identificación fue mejorando hasta alcanzar el rango de excelencia según estándares vigentes, minimizándose la influencia de los factores predisponentes al fallo en la localización. Fueron factores predictivos independientes de la metastatización del GC el tamaño tumoral y la infiltración linfovascular, mientras que la localización en cuadrante superointerno y los tipos histológicos papilar, tubular, medular, papilar intraquístico, adenoide quístico y coloide presentaron una afectación significativamente menor. La introducción del OSNA aumentó significativamente el diagnóstico de micrometástasis. El porcentaje de afectación de ganglios no centinelas cuando fue bajo cuando el GC presentó micrometástasis.

Palabras clave: Cáncer de mama; Biopsia del ganglio centinela; Linfogramagrafía; Metástasis ganglionares; Micrometástasis; Gammacámara portátil.

ABSTRACT

Introduction: Sentinel Lymph Node (SLN) biopsy has replaced axillary lymph node dissection (ALND) in breast cancer as technique of axillary staging with less morbidity. This technique has not stayed invariable but it is in constant progress and/or modification. There are three relevant aspects which have suffered variations. In first place, indications are not so restrictive as initially. Secondly, there have been technical innovations as the introduction of a portable gamma camera and the final intraoperative study through OSNA (One Step Nucleic Acid Amplification). Finally, at this moment there is a debate about the need of realizing lymphadenectomy when the result of the SLN is positive. At this crossroads, this work presents itself as a review of the results of the SLN biopsy application, establishing an evolutionary assessment of these, addressed to extract conclusions that permit face the challenges of the future.

Objectives: The general objective was to analyze the SLN biopsy utility in patients with early stage breast cancer. The specific objectives were to know the technique efficacy, to analyze the metastatic condition of the SLN and to study the condition of the non-sentinel nodes.

Material and Methods: Transversal observational study of 784 consecutive patients with breast cancer histologically confirmed to whom SLN biopsy was realized in the Hospitalary Complex of Navarra (A) in the period 2003-2011. Initially the technique was mixed and, later, through intra/perilesional administration of only the radiotracer the day before surgery.

Results: Identification percentage increased with time, with a mean value of 96.3%. Body mass index and method of intraoperative localization were independent predictive factors for SLN finding in the multivariate logistic regression analysis. On the contrary, primary lesion site, tumor histological type in situ vs. infiltrating, tumor size or method of labelling used in the SLN biopsy weren't significant. In the last two years the identification percentage was 99.2%.

In infiltrating tumors the prevalence of positive SLN was 22.5%, with a 12.7% of macrometastases and a 9.8% of micrometastases. According to tumoral stage, percentages

of metastatization were: T1mi: 6.5%, T1a: 4.3%, T1b: 16.6%, T1c: 25.4%, T2: 37.7% y T3: 100%. Independent predictive factors of SLN metastatization were tumor size, histological type, tumor site and lymph vascular infiltration (LVI) There wasn't relation with age, body mass index, hormonal receptors, Ki-67, HER2 or number of extracted SN. From the moment OSNA was introduced, the percentage of micrometastases diagnosed showed an increase of the 10.6 % (CI 95%: 5-16.4)

Non-sentinel nodes were affected in 32.9% of the patients when the SLN presented macrometastases and in 7.7% when were micrometastases. The SLN was not found in 8 patients with carcinoma in situ and ALND was not carry out. In the remaining 776, 137 patients presented metastatization in 1 or 2 axillary nodes (17.6%) and in 23 cases (2.9%) in 3 or more, that is, the 14.3% of patients with positive SLN.

Conclusions: The percentage of SLN identification was improving up to attain the range of excellence according to the prevailing standards, reducing the influence of the factors predisposing to miss the localization. Tumoral size and lymph vascular infiltration were independent predictive factors for SLN metastatization. On the contrary, localization in upper internal quadrant and the histological types papillary, tubular, medullar, papillary intracystic, adenoid cystic and colloid showed a significantly lesser affectation. The introduction of OSNA significantly increased the diagnostic of micrometastases. The percentage of affectation in non sentinel nodes was low when the SLN presented micrometastases.

Keywords: Breast Neoplasms; Sentinel lymph node biopsy; Lymphoscintigraphy; Lymph node metastases; Micrometastases; Portable gamma camera.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS	7
RESUMEN	9
ABSTRACT	11
ÍNDICE DE CONTENIDOS	13
ÍNDICE DE TABLAS	19
ÍNDICE DE FIGURAS	21
ÍNDICE DE GRÁFICOS	23
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	25
01	
INTRODUCCIÓN	29
1.1. CÁNCER DE MAMA	29
1.1.1. Epidemiología del cáncer de mama en Navarra	30
1.1.1.1. Incidencia y mortalidad del cáncer de mama en Navarra	30
1.1.2. Factores de riesgo	31
1.1.3. Clasificación histológica	32
1.1.3.1. Tumores epiteliales malignos no invasores o in situ	32
1.1.3.2. Carcinomas infiltrantes	33
1.1.4. Factores pronosticos del cáncer de mama	35
1.1.4.1. Consideraciones generales	35
1.1.4.2. Metástasis ganglionares	36
1.1.4.3. Tamaño tumoral	36
1.1.4.4. Grado histológico	36
1.1.4.5. Receptores hormonales	37
1.1.4.6. Receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2)	37
1.1.4.7. Ki-67	38
1.1.4.8. Infiltración linfovascular	38
1.1.4.9. Perfil genético	39
1.1.5. Estadificación TNM	40
1.2. EVALUACIÓN DE LA AXILA	44

1.3. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA	45
1.3.1. Concepto de ganglio centinela	45
1.3.1.1. Ganglio centinela desde el punto de vista de la gammagrafía	46
1.3.1.2. Ganglio centinela en el acto quirúrgico	47
1.3.2. Desarrollo histórico de la biopsia del ganglio centinela	47
1.3.3. Metodología desarrollada para biopsia del ganglio centinela	48
1.3.3.1. Colorantes vitales	49
1.3.3.2. Radiocoloides. Comportamiento biológico.	49
1.3.4. Aspectos técnicos de la biopsia del ganglio centinela con radiotrazadores. Variaciones metodológicas y aspectos controvertidos	52
1.3.4.1. Volumen y número de inyecciones	52
1.3.4.2. Dosis	52
1.3.4.3. Vía de administración	52
1.3.5. Linfogammagrafía prequirúrgica	55
1.3.6. Sistemas de detección gamma intraoperatorios	56
1.3.6.1. Sondas	56
1.3.6.2. Gammacámara portátil	56
1.3.7. Dosimetría	57
1.3.7.1. Dosimetría en pacientes	57
1.3.7.2. Protección radiológica	58
1.3.8. Estudio histopatológico del GC	59
1.3.8.1. Estudio intraoperatorio convencional	59
1.3.8.2. Estudio definitivo del GC postoperatorio	59
1.3.8.3. Estudio intraoperatorio definitivo	59
1.3.9. Indicaciones de la biopsia selectiva del ganglio centinela	60
1.3.10. Enmarcando la biopsia selectiva del ganglio centinela en el proceso de diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama	63
1.3.10.1. Valoración clínica	65
1.3.10.2. Estudio de imagen	65
1.3.10.3. Diagnóstico histológico	66
1.3.11. Estado actual de la biopsia selectiva del ganglio centinela	67

02

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	71
2.1. UTILIDAD, RELEVANCIA Y JUSTIFICACIÓN	71
2.2. FORMULACIÓN DE LAS HIPÓTESIS	72
2.3. OBJETIVOS	73
2.3.1. OBJETIVO GENERAL	73
2.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	73

03

MATERIAL Y MÉTODOS	77
3.1. POBLACIÓN	77
3.1.1. Criterios de inclusión	77
3.1.2. Criterios de exclusión	77
3.1.3. Consideraciones éticas	77

3.2. METODOLOGÍA	78
3.2.1. Método de detección del ganglio centinela	78
3.2.1.1. Técnica con colorante	78
3.2.1.2. Técnica con radiocoloides	78
3.2.2. Estudio anatomopatológico	83
3.2.2.1. Estudio histopatológico del tumor	83
3.2.2.2. Estudio anatomopatológico ganglionar	84
3.3. ALGORITMO DE MANEJO SEGUIDO	87
3.4. ANÁLISIS DE LOS DATOS	87
3.4.1. Tipo de estudio	87
3.4.2. Variables del estudio	87
3.4.2.1. Variables dependientes	87
3.4.2.2. Variables independientes	88
3.4.3. Análisis estadístico	88

04

RESULTADOS	93
4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INMUNOHISTOQUÍMICAS, RADIOLÓGICAS, LINFOGAMMAGRÁFICAS Y QUIRÚRGICAS DE LA POBLACIÓN A LA QUE SE REALIZÓ BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA	93
4.1.1. Número de BSGC por año	93
4.1.2. Edad de las pacientes	94
4.1.3. Índice de masa corporal	95
4.1.4. Tipo histológico del tumor	96
4.1.5. Tamaño tumoral	97
4.1.6. Localización del tumor	101
4.1.7. Grado tumoral	102
4.1.8. Receptores hormonales	102
4.1.9. HER-2, Ki-67, infiltración linfovascular y fenotipo molecular	103
4.1.10. Características radiológicas de la lesión primaria	104
4.1.11. Resultados linfogammagrafía	104
4.1.12. Tipo de cirugía realizada	105
4.1.13. Resumen resultados	107
4.1.14. Puntos de interés destacables	109
4.2. EFICACIA DE LA TÉCNICA DE DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA	110
4.2.1. Porcentaje de identificación global	110
4.2.2. Evolución cronológica del porcentaje de identificación	111
4.2.3. Análisis de los factores que influyen en el éxito de la localización	113
4.2.3.1. Análisis bivariable	113
4.2.3.2. Análisis estratificado	118
4.2.3.3. Regresión logística	119
4.2.4. Número de ganglios extraídos según año de biopsia	121
4.2.5. Resumen de resultados y puntos de interés destacables	122

4.3. ANÁLISIS DE LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GC	123
4.3.1. Porcentaje global de metástasis	123
4.3.2. Evolución cronológica del porcentaje de afectación	126
4.3.3. Análisis de los factores que influyen en la positividad del GC en carcinomas infiltrantes	127
4.3.3.1. Análisis bivariable	127
4.3.3.2. Regresión logística	135
4.3.4. Descripción de los factores que influyen en la positividad del GC en carcinomas in situ	137
4.3.5. Evolución cronológica del porcentaje de macro y micrometástasis	137
4.3.6. Análisis de los factores que influyen en el tipo de metastatización: macrometástasis o micrometástasis	139
4.3.7. Resumen de resultados	141
4.3.8. Puntos de interés destacables	142
4.4. ESTADO DE LOS GANGLIOS NO CENTINELAS	143
4.4.1. Porcentaje global de afectación de ganglios no centinelas	143
4.4.2. Proporción de afectación de ganglios no centinelas según el GC presente macro o micrometástasis	143
4.4.3. Proporción de afectación de ganglios no centinelas según el número de GC positivos	144
4.4.4. Resumen de resultados	146
4.4.5. Puntos de interés destacables	147
05	
DISCUSIÓN	151
5.1. EN RELACIÓN A LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES	151
5.2. EN RELACIÓN A LA EFICACIA DE LA TÉCNICA	153
5.2.1. Respecto al porcentaje de identificación global	153
5.2.2. Respecto a la evolución cronológica del porcentaje de identificación	155
5.2.3. Respecto a los factores que influyen en el éxito de la detección	156
5.3. EN RELACIÓN A LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GANGLIO CENTINELA	162
5.3.1. Sobre el porcentaje global de metástasis	162
5.3.2. Sobre factores que influyen en la positividad del gc en carcinoma de mama infiltrante	162
5.3.3. Sobre la evolución cronológica del porcentaje de macro y micrometástasis	166
5.4. EN RELACIÓN AL ESTADO DE LOS GANGLIOS NO CENTINELAS	167

CONCLUSIONES	173
BIBLIOGRAFÍA	175
ANEXOS	193
Anexo 1. WHO HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF TUMOURS OF THE BREAST	195
Anexo 2.	196
Anexo 3.	198
Anexo 4. INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	200
Anexo 5. INFORMACION GENERAL DE LAS EXPLORACIONES MORFOFUNCIONAL Y/O TRATAMIENTOS EN MEDICINA NUCLEAR	201
TRABAJOS ORIGINALES PUBLICADOS EN RELACIÓN CON LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA	203
PREMIO OTORGADO POR LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE SENOLOGÍA Y PATOLOGÍA MAMARIA	205

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Incidencia y Mortalidad por cáncer de mama en mujeres navarras durante el quinquenio 2003-2007. Número de casos incidentes y número de fallecidas en el quinquenio, porcentaje (%) sobre el total de cáncer, tasas brutas (TB), tasa ajustadas (W) a la población mundial por 100.000 habitantes y tasas acumuladas 0-74 años por 100	30
Tabla 4.	Estadificación TNM. Tumor primario (T)^a	40
Tabla 5.	Estadificación TNM. Ganglios linfáticos regionales (N)	41
Tabla 6.	Estadificación TNM. Metástasis a distancia (M)	41
Tabla 7.	Estadificación TNM. Ganglios linfáticos regionales. Patológico (pN)	42
Tabla 8.	Clasificación por estadios	43
Tabla 9.	Características de los radiotrazadores marcados con ^{99m}Tc	51
Tabla 10.	Dosimetría de los tejidos y órganos diana al administrar una dosis de nanocoloide de albúmina	57
Tabla 11.	Comparación de la exposición a la radiación	58
Tabla 12.	Indicaciones de la BSGC en cáncer de mama en estadios iniciales de la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO)	61
Tabla 13.	Categorías del sistema BI-RADS	64
Tabla 14.	Resumen del estudio inmunohistoquímico realizado	84
Tabla 15.	Distribución de la población estudiada según IMC	96
Tabla 16.	Distribución de las pacientes según el subtipo histológico de carcinoma infiltrante	97
Tabla 17.	Distribución del tamaño tumoral T antes y desde el año 2007	100
Tabla 18.	Distribución del fenotipo molecular en carcinomas infiltrantes según las recomendaciones del Consenso Internacional de Expertos de St Gallen de 2011	103
Tabla 19.	Apariencia radiológica de la lesión sospechosa según se tratase de un carcinoma infiltrante o in situ	104
Tabla 20.	Distribución de frecuencias de los territorios de drenaje linfogammagráficos	105
Tabla 21.	Distribución de la población según realización o no de linfadenectomía axilar	106
Tabla 22.	Resumen características de la población	107
Tabla 23.	Porcentaje de identificación de la BSGC	110
Tabla 24.	Número de ganglios centinelas extraídos por paciente	110
Tabla 25.	Porcentaje de identificación según el año en que fue realiza la BSGC	112

Tabla 26.	Localización del GC según el grupo de edad	113
Tabla 27.	Localización GC según el IMC agrupado OMS	114
Tabla 28.	Localización GC respecto al IMC en dos grupos	114
Tabla 29.	Localización del GC según técnica de marcaje	115
Tabla 30.	Localización GC antes y después de la introducción de gammacámara portátil	116
Tabla 31.	Localización del GC según su visualización linfogammagráfica antes y después de la introducción de la gammacámara portátil	117
Tabla 32.	Análisis de variables dicotomizadas respecto a la localización del GC	117
Tabla 33.	Análisis estratificado según el grupo de edad de la variable IMC respecto a la localización del GC	118
Tabla 34.	Relación del grupo IMC con el grupo de edad	119
Tabla 35.	Resumen del modelo de regresión logística de la localización del GC	120
Tabla 36.	GC extraídos por pacientes según el año de BSGC	121
Tabla 37.	Número de GC extraídos por paciente según la fecha de la BSGC	122
Tabla 38.	Afectación metastásica del GC según se trate de carcinoma in situ o infiltrante	123
Tabla 39.	Relación del número de GC extraídos con el número de GC metastásicos	123
Tabla 40.	Afectación metastásica del GC en dependencia del estadio tumoral T	124
Tabla 41.	Resultados de la afectación del GC según el territorio en el cual se ha realizado la BSGC	125
Tabla 42.	Metastatzación del GC en relación al grupo de edad	128
Tabla 43.	Metastatzación del GC según el cuadrante en que se localice el tumor	128
Tabla 44.	Metastatzación del GC según localización del tumor en CSI frente al resto de cuadrantes	129
Tabla 45.	Distribución de la afectación metastásica del GC según el tipo histológico	130
Tabla 46.	Metastatzación del GC según grupo de subtipo histológicos	131
Tabla 47.	Metastatzación del GC según grado tumoral	131
Tabla 48.	Relación de la metastatzación del GC según fenotipo molecular	132
Tabla 49.	Análisis bivariante de la afectación del GC	133
Tabla 50.	135
Tabla 51.	Distribución del tipo de afectación metastásica según el año de BSGC	137
Tabla 52.	140
Tabla 53.	Resumen de la localización y metastatzación del GC según año de realización de la BSGC	141
Tabla 54.	Afectación del ganglio no centinela en dependencia de la afectación del GC	143
Tabla 55.	Relación del número de GC con macrometástasis con los ganglios no centinelas positivos en LA ...	144
Tabla 56.	Relación del número de GC con micrometástasis con los ganglios no centinelas positivos en LA	144
Tabla 57.	Estado axilar	145

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Vías de administración	53
Figura 2.	Detalles de la técnica de preparación del radiotrazador	79
Figura 3.	Proceso de administración del radiotrazador. A y B). Detalle de la administración del radiotrazador con guía ecográfica. C) Imagen de la punción del radiocoloide en un caso de tumor palpable localizado en intersección de cuadrantes inferiores de mama izquierda	80
Figura 4.	Linfogammagrafía y señalización de la proyección en piel del GC. A) Gammacámara. B) Adquisición de imagen linfogammagráfica en proyección anterior. C) Imagen marcando la referencia en dos proyecciones	81
Figura 5.	Linfogammagrafía que muestra las imágenes secuenciales hasta 24 horas post-administración del radiocoloide, tal y como fueron adquiridas sin realización de máscara en el sitio de inyección	82
Figura 6.	Linfogammagrafía que muestra las imágenes precoces y tardías con máscara sobre el punto de inyección	82
Figura 7.	Secuencia de imágenes sobre la localización y exéresis del GC (A) Proyección linfogammagráfica lateral. (B) Localización del GC previa a la incisión quirúrgica mediante gammacámara portátil. (C) Imagen gammagráfica obtenida en quirófano. (D) Localización del GC axilar. (E y F) Adquisición e imagen del GC ex vivo. (F) Lecho axilar post-exéresis del GC	83
Figura 8.	Esquema de las secciones realizadas en el estudio anatomopatológico del GC	85
Figura 9.	A. Imagen panorámica de una micrometástasis de 1 mm de diámetro máximo de localización paracortical (X 100, H&E). B: La misma micrometástasis teñida con queratina coctel AE1/AE3 para confirmar su naturaleza epitelial (X 100, IHQ)	85
Figura 10.	Estudio intraoperatorio definitivo del ganglio centinela (OSNA). A) Pesado del ganglio centinela. B) Impronta citológica. C) Lisado/homogenizado. D) Equipo OSNA. E) Imagen de un momento del análisis F) Muestra de resultados	86
Figura 11.	Secuencia de actuaciones	87

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Frecuencia y porcentaje de BSGC en los sucesivos años que comprende el estudio	94
Gráfico 2. Distribución muestral de la variable edad.....	94
Gráfico 4. Tipos histológicos de carcinomas.....	96
Gráfico 5. Distribución muestral de la variable tamaño de la lesión mamaria	97
Gráfico 6. Tamaño de la lesión mamaria excluyendo los valores extremos.....	97
Gráfico 7. Clasificación tumoral T	98
Gráfico 8. Evolución anual del tamaño tumoral	99
Gráfico 9. Evolución anual de los porcentajes de T1c y T2.....	99
Gráfico 10. Distribución del tamaño tumoral según cronología de la BSGC en carcinomas infiltrantes.....	100
Gráfico 11. Lateralidad del tumor	101
Gráfico 12. Distribución topográfica según cuadrantes del tumor	101
Gráfico 13. Grado tumoral carcinomas infiltrantes	102
Gráfico 14. Grado tumoral carcinomas in situ.....	102
Gráfico 15. Receptores hormonales carcinomas infiltrantes	103
Gráfico 16. Receptores hormonales carcinomas in situ.....	103
Gráfico 17. Tratamiento quirúrgico de la lesión primaria.....	105
Gráfico 18. Número de GCs extraídos.....	111
Gráfica 19. Evolución del porcentaje de identificación en el periodo de tiempo estudiado.....	112
Gráfico 20. Curva ROC para el análisis de los factores que influyen en la localización del GC.....	120
Gráfico 21. Frecuencia y porcentaje de afectación del GC y del tipo de metastatización	124
Gráfico 22 Afectación metastásica del GC según el estadio T	125
Gráfico 22 A y B. Evolución anual del porcentaje de metastatización del GC.....	126
Gráfico 23. Porcentajes Metastatización GC según tamaño tumoral.....	129
Gráfico 24. Curva ROC para el análisis de los factores que influyen en la positividad del GC.....	136
Gráfico 25. Distribución anual del porcentaje de macro y micrometástasis.....	138
Gráfico 27. Curva ROC para el análisis de los factores que influyen en la afectación macro o micrometastásica del GC.....	139
Gráfico 28. Estado axilar en la población estudiada	145
Gráfico 29.	146

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AJCC	American Joint Committee on Cancer.
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BAG	Biopsia con Aguja Gruesa.
BRCA1	Breast Cancer 1.
BRCA2	Breast Cancer 2.
BSGC	Biopsia selectiva del ganglio centinela
CDI	Carcinoma ductal infiltrante
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CdTe	Teluro de cadmio
CIE	Cuadrante inferior externo
CII	Cuadrante inferior interno
CLI	Carcinoma lobulillar infiltrante
CLIS	Carcinoma lobulillar in situ
CPS	Cuentas por segundo. (Medida de actividad).
CSE	Cuadrante superior externo
CSI	Cuadrante superior interno
CTA	Células tumorales aisladas
DNA	Acido desoxiribonucleico
E	Especificidad
EEUU	Estados Unidos de Norte América
EGFR	Factor de crecimiento epidérmico
FDA	Food and Drug Administration
FDG	2-Deoxi-2-Fluoro-D-Glucosa
FISH	Fluorescence in situ hybridization (Hibridación fluorescente in situ)
FN	Falso negativo
GC	Ganglio centinela
GNC	Ganglio no centinela
H&E	Hematoxilina-eosina
HER2	Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2
HR	Hazard ratio
HT	Hormonoterapia
IC	Intervalo de confianza
IHQ	Inmunohistoquímica
ILV	Infiltración linfovascular

IMC	Índice de Masa Corporal.
INa	yoduro sódico
LA	Linfadenectomía axilar.
LEHR	<i>Low Energy High Resolution</i> . Baja energía resolución alta (colimadores).
MBq	Megabequerelio
mCi	Milicurio
nm	Nanómetros
NSABP	National surgical adjuvant breast and bowel project
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organización mundial de la salud
PAAF	Punción Aspiración con Aguja Fina.
PET	Tomografía por emisión de positrones
PET-TC	Tomografía por Emisión de Positrones- Tomografía Computarizada.
RE	Receptores de estrógenos
RNA	Ácido ribonucleico
RM	Resonancia Magnética
RP	Receptores de progesterona
RT	Radioterapia
RT-PCR	Reacción de la Polimerasa con Transcriptasa inversa
S	Sensibilidad
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SPECT	Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple.
SPECT-TC	Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple – Tomografía Computarizada.
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences.
^{99m} Tc	Tecnecio 99 metaestable
TNM	Tamaño del tumor, ganglios linfáticos, metástasis a distancia
UICC	International Union Against Cancer.
VN	Verdadero negativo
VP	Verdadero positivo
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
µm	Micrómetro

01

INTRODUCCIÓN

01

INTRODUCCIÓN

1.1. CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama tiene un enorme impacto en la salud de la mujer. La mama es un órgano que simboliza la feminidad y la maternidad, sin olvidar su papel desde el punto de vista de la sexualidad como forma determinante en la silueta de la mujer, de ahí que el cáncer de mama pueda ocasionar trastornos psicológicos, emocionales y sociales que agravan los derivados de la propia enfermedad.

Es la neoplasia maligna más frecuente en la mayoría de países europeos, América del Norte y Australia y es algo menos frecuente en Asia y África.

La posibilidad de controlar el cáncer de mama continúa siendo un desafío para la profesión médica. La prevención primaria, mediante actuación en fases precancerosas de la enfermedad no es posible todavía y el éxito radica en la prevención secundaria o diagnóstico precoz.

La mamografía es la prueba de mayor validez en la detección precoz del cáncer de mama. Una importante revisión¹ de los programas de cribado de cáncer de mama europeos confirma el beneficio del cribado en términos de muertes evitadas y muestra que este beneficio compensa el daño causado por el sobrediagnóstico.

Los resultados indican que por cada 1.000 mujeres de 50-69 años cribadas cada dos años, se diagnostican 71 cánceres, 4 más que si no se realizara el cribado, pero se evitan entre 7 y 9 muertes por este tumor de las 30 esperadas.

Se trata de una enfermedad heterogénea y fenotípicamente diversa que se compone de varios subtipos biológicos que tienen diferentes comportamientos y distintas respuestas a la terapia.

El tratamiento del cáncer de mama en fase inicial incluye el tratamiento de la enfermedad local/regional con cirugía, radioterapia, o ambas, y el tratamiento de la enfermedad sistémica con terapia endocrina, quimioterapia o terapia biológica, o una combinación de ellas. La necesidad, el tiempo, y la selección de la terapia se basan en variables tales como la histología del tumor, el estadio y los marcadores tumorales, y otras variables como la edad del paciente, el estado menopáusico, y las enfermedades concurrentes, así como la preferencia de la paciente.

Por otra parte el tratamiento del cáncer de mama por un equipo multidisciplinar que incluya cirujanos, oncólogos médicos y radioterápicos se ha asociado con una disminución de la mortalidad y una reducción en la variación de la supervivencia entre hospitales².

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA EN NAVARRA

1.1.1.1. Incidencia y mortalidad del cáncer de mama en Navarra

Según los datos suministrados por el Registro de Cáncer de Navarra del Instituto de Salud Pública y que quedan reflejados en la tabla 1, el número de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama infiltrante durante el quinquenio 2003 a 2007 ha sido de 1659, esto es 332 casos por año.

Este tipo de cáncer ha supuesto el 28,7% de todos los cánceres diagnosticados en mujeres en nuestra comunidad. Se puede decir que una de cada trece mujeres navarras será diagnosticada de un cáncer de mama infiltrante antes de cumplir los 75 años.

El número de fallecidas en el mencionado quinquenio fueron 391 (79 muertes por año), siendo un 15,1% del total de muertes por cáncer.

La tasa ajustada de incidencia en Navarra para el quinquenio 2003-2007 fue de 69,6 por 100.000 mujeres y la tasa ajustada de mortalidad se situó en 12 por 100.000 mujeres.

Tabla 1. Incidencia y Mortalidad por cáncer de mama en mujeres navarras durante el quinquenio 2003-2007. Número de casos incidentes y número de fallecidas en el quinquenio, porcentaje (%) sobre el total de cáncer, tasas brutas (TB), tasa ajustadas (W) a la población mundial por 100.000 habitantes y tasas acumuladas 0-74 años por 100.

Mujeres	Incidencia					Mortalidad					
	Número casos incidentes quinquenio 2003-2007	% sobre el total de casos incidentes de cáncer	Tasa Bruta (TB)	Tasa Ajustada (W)	Tasa Acumulada 0-74	Número fallecidas quinquenio 2003-2007	% sobre el total de muertes por cáncer	Tasa Bruta (TB)	Tasa Ajustada (W)	Tasa Acumulada 0-74	CIE-O3
Mama	1659	28,7	111,8	69,6	7,5	391	15,1	26,4	12,0	1,2	C50

1.1.1.2. Comparación respecto a las tasas ajustadas de incidencia y mortalidad en España, Europa y Estados Unidos

La tasa ajustada de incidencia en Navarra en el quinquenio 2003-2007 fue de 69,6. Esta tasa resultó superior que la estimada para España en el 2008 que fue del 61,0 y más baja respecto a las observadas en el conjunto de los países de la Unión Europea y Estados Unidos (EEUU)³, 77,1 y 76 respectivamente.

La tasa ajustada de mortalidad en nuestra Comunidad fue del 12,0, siendo inferior a la mortalidad estimada para España que fue de 12,8, para la Unión Europea de 16,6 y para EEUU de 14,7.

Tabla 2. Tasas de incidencia y mortalidad de cáncer mama ajustadas a la población mundial por 100.000 habitantes en Navarra durante el quinquenio 2003-2007 y estimaciones para el 2008 para España, Unión Europea (27 países) y EEUU 2008

	Navarra 2003-2007	España 2008	Unión Europea 2008	EEUU 2008
Mama (C50) Incidencia	69,6	61,0	77,1	76,0
Mama (C50) Mortalidad	12,0	12,8	16,6	14,7

1.1.1.3. Evolución quinquenal de la incidencia y mortalidad en Navarra

Las tasas ajustadas de incidencia han experimentado un aumento desde la década de los setenta, aunque en los dos últimos quinquenios el aumento es más suave.

Mientras que las tasas ajustadas de mortalidad que presentaban una tendencia ascendente desde los años setenta hasta el quinquenio 1993-97, han experimentado una disminución en los dos últimos quinquenios estudiados 1998-2002 y 2003-2007.

Cabe señalar que en el año 1990 se inició el Programa de detección precoz de cáncer de mama, lo cual conlleva un aumento en el número de casos en los años siguientes al programa. Destaca en este periodo un cambio en la tendencia de las tasas de mortalidad que pasaron de un 17,9 a un 12,2⁴.

Tabla 3. Evolución quinquenal en Navarra de las tasas de incidencia y mortalidad ajustadas a la población mundial por 100.000 por cáncer de mama.

Quinquenios	1973-77*	1978-82	1983-87	1988-92	1993-97	1998-2002	2003-2007
Incidencia Mama (C50)	37,7	38,7	47,4	64,4	60,6	66,3	69,6
Mortalidad Mama (C50)	15	16,1	16,2	17,6	17,9	12,2	12

* Para la mortalidad los datos se refieren al periodo 1975-77.

1.1.2. FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo para desarrollar un cáncer de mama se encuentran el sexo, la edad, la historia reproductiva, los factores hormonales y la historia familiar.

El sexo y la edad son los factores principales, dado que el 99% de cáncer de mama ocurren en la mujer y el 75% en mayores de 50 años.

Respecto a la historia familiar, a pesar de que entre las pacientes con cáncer de mama es común contar con antecedentes familiares de este cáncer o del de ovario, menos del 10% de todos los cánceres de mama y del 15% de ovario se asocian con mutaciones genéticas^{5,6}. No obstante, el descubrimiento de genes relacionados con el cáncer de mama (BRCA1 y BRCA2) ha permitido identificar aquellas pacientes portadoras de una predisposición he-

reditaria, individualizar su riesgo, promover conductas de prevención y hacer un cribado individualizado con el fin de conseguir una detección precoz.

Otros factores de riesgo están relacionados con la exposición más prolongada de las células mamarias a los efectos estimuladores de los estrógenos y progestágenos, como son la menarquia precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad, la primera gestación tardía (por encima de 30 años), la lactancia corta y la terapia hormonal sustitutiva.

Se han estudiado otros factores que parecen tener una influencia menor, éstos son la obesidad, la dieta rica en grasas, el consumo de alcohol, la exposición a sustancias químicas similares a los estrógenos como pesticidas o la exposición a radiaciones ionizantes.

1.1.3. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Según el carácter histológico, existen dos tipos principales de tumores malignos de mama de estirpe epitelial, el carcinoma ductal y el lobulillar.

A su vez, el cáncer de mama se clasifica en función del comportamiento de crecimiento como in situ o infiltrante. Actualmente se considera también el carcinoma microinvasivo, entidad de pronóstico intermedio entre las dos anteriores, en la que se identifican pequeños focos, no mayores de 1 mm, de infiltración o microinvasión del estroma más allá de la membrana basal.

El mayor esfuerzo para la clasificación histológica del cáncer de mama lo ha hecho la Organización Mundial de la Salud (OMS), que propuso la clasificación que aparece recogida en el ANEXO I.

1.1.3.1. Tumores epiteliales malignos no invasores o in situ

Los carcinomas in situ, carcinoma ductal in situ (CDIS) y carcinoma lobulillar in situ (CLIS), representan un grupo heterogéneo de lesiones proliferativas confinadas a los ductos y lóbulos mamarios.

1.1.3.1.1. Carcinoma ductal in situ

El CDIS es una proliferación maligna epitelial con rasgos de carcinoma ductal que crece en los ductos mamarios, sin sobrepasar el límite de la membrana basal.

El CDIS representa en la actualidad alrededor del 15% -30% de todos los nuevos casos de cáncer de mama⁷. Aproximadamente 1 de cada 1300 mamografías de cribado conducirá al diagnóstico de CDIS⁸. Los datos del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) reflejan un incremento del CDIS del 500% entre las mujeres de 50 años o más desde 1983 a 2003, momento en que empieza a declinar, mientras que la incidencia en mujeres menores de 50 años continúa creciendo⁹.

Su presentación más frecuente hoy día es como lesión no palpable, habitualmente en forma de microcalcificaciones agrupadas. En otros casos, el primer signo lo constituye una secreción por el pezón y, en raras ocasiones, un nódulo palpable.

Los factores pronósticos fundamentales son el tamaño del tumor, el estado del margen quirúrgico, el grado nuclear y la presencia de necrosis comedoniana. Teniendo en cuenta estos parámetros se ha elaborado el índice pronóstico de Van Nuys, en el que según la puntuación, es posible establecer el tratamiento más adecuado¹⁰. El objetivo del tratamiento para el CDIS, que en la actualidad puede incluir cirugía, radioterapia y terapia hormonal adyuvante, es evitar el desarrollo de cáncer de mama invasivo.

El método tradicional para la clasificación del CDIS se basa principalmente en el patrón de crecimiento del tumor y reconoce cinco tipos principales: cribiforme, comedo, sólido, papilar y micropapilar.

Numerosos autores han propuesto sistemas de clasificación alternativos. En 1997, se convocó una conferencia de consenso en un intento de llegar a un acuerdo sobre la clasificación del CDIS. Aunque el panel de expertos no respaldó a ningún sistema de clasificación único, recomendaron que determinadas características como el grado nuclear, la presencia de necrosis, la polarización celular y el patrón arquitectónico se documentasen habitualmente en el informe de anatomía patológica¹¹.

1.1.3.1.2. Carcinoma lobulillar in situ

Se considera realmente una lesión premaligna o predisponente al cáncer, más que una auténtica neoplasia de mama. Suele ser una lesión subclínica e imperceptible en la mamografía, diagnosticada durante el estudio de otras lesiones benignas o malignas.

1.1.3.2. Carcinomas infiltrantes

1.1.3.2.1. Carcinoma ductal infiltrante (CDI)

Es el tipo más frecuente, dado que supone 70-80% de los cánceres infiltrantes. También se denomina no especificado de otra forma (NOS).

Se origina en las células epiteliales y mioepiteliales de los conductos galactóforos de mediano y gran calibre, incluidos los senos galactofóricos.

En el examen histopatológico se presenta como un tumor de crecimiento sólido o glandular, con diferentes grados de fibrosis. Los que tienen más fibrosis reciben el nombre de esclerosis y tienen peor pronóstico, presentando un patrón de crecimiento en estrella.

1.1.3.2.2. Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)

Es el segundo tumor en frecuencia, representando entre el 5-10% de todas las neoplasias de mama.

Las tasas de incidencia de CLI están aumentando y la terapia hormonal después de la menopausia puede estar más relacionada con el riesgo de sufrir este tipo de cáncer que con el de tipo ductal.

Algunos CLI tienen un aspecto macroscópico idéntico al CDI. Sin embargo, en muchos casos el tumor a la palpación no es muy evidente, pudiendo tener una consistencia normal o sólo ligeramente firme y el tamaño microscópico puede ser significativamente mayor.

Se ha utilizado la falta de tinción inmunohistoquímica para la E-cadherina para distinguir el CLI del CDI. Esta prueba, aunque se considera razonablemente exacta, no es necesaria en la mayor parte de casos.

Existen diferencias biológicas y pronósticas entre los CLI y los CDI:

- Los CLI tienen una mayor frecuencia de bilateralidad y multicentricidad que los CDI¹².
- Los CLI se producen en mujeres mayores y son tumores más grandes y mejor diferenciados. Como regla general, presentan receptores positivos¹³.
- Mientras las series más antiguas conferían un pronóstico similar, los informes más recientes sugieren que los resultados (al menos a corto plazo) pueden ser más favorables para el CLI, aunque existen variantes con peor pronóstico.
- Como grupo, los CLI tienden a hacer metástasis más tarde que los CDI y a lugares inusuales, como el peritoneo, meninges y el tracto gastrointestinal¹⁴.

1.1.3.2.3. Carcinoma tubular

Era relativamente poco frecuente antes del cribado mamográfico, pero su incidencia a partir de estos programas ha aumentado. Se caracteriza por la presencia de estructuras tubulares o glandulares bien formadas que infiltran el estroma. Tienen un pronóstico favorable y las metástasis son raras¹⁵⁻¹⁷.

1.1.3.2.4. Carcinoma mucinoso o coloide

Representa entre el 1 y el 2% de los carcinomas infiltrantes. Es más frecuente en pacientes de mayor edad. Estas lesiones suelen tener una apariencia gelatinosa en el examen macroscópico y tienden a ser bien circunscritas. Su pronóstico es de los más favorables.

1.1.3.2.5. Carcinoma medular

Supone entre el 1 y el 10% de los cánceres de mama infiltrantes, aunque existe una considerable variabilidad interobservador en el diagnóstico de este tipo de cáncer de mama en dependencia del sistema de clasificación empleado.

Las células tumorales son poco diferenciadas (grado alto), crecen en un patrón sincitial y tienen un intenso infiltrado linfoplasmacítico asociado.

Ocurre con más frecuencia en pacientes más jóvenes que otros tipos de cáncer de mama y son más frecuentes en las mujeres que heredan las mutaciones del gen BRCA-1.

El pronóstico de los carcinomas medulares puros parece ser algo más favorable que el de los carcinomas ductales infiltrantes, a pesar de su aspecto histológico agresivo.

1.1.3.2.6. Carcinoma micropapilar

Está compuesto de pequeños “racimos” de células tumorales recubiertos de espacios similares a vasos dilatados. Representan menos del 2% de los cánceres de mama. Es una

forma particularmente agresiva de cáncer que tiene gran propensión a metastatizar en los ganglios linfáticos aunque sea de pequeño tamaño¹⁸.

Otros tipos histológicos de carcinoma de mama invasivo menos comunes incluyen el carcinoma tubulolobular, metaplásico y el adenoide quístico, que es una entidad rara cuyo patrón histológico es morfológicamente idéntico al que se encuentra en las glándulas salivales, por ejemplo.

1.1.4. FACTORES PRONOSTICOS DEL CÁNCER DE MAMA

1.1.4.1. Consideraciones generales

Se denominan factores pronósticos a aquellas características objetivas capaces de proporcionar información sobre el riesgo de un evento futuro (por ejemplo, la recaída o la muerte) en el momento del diagnóstico o después de alguna forma de terapia. Tales marcadores son generalmente indicadores de crecimiento, de invasión o del potencial metastásico.

Los marcadores pronósticos sirven para conocer la enfermedad, predecir la evolución de la misma, definir grupos de riesgo, orientar los tratamientos y planificar la estrategia terapéutica informando adecuadamente a las pacientes. Además son necesarios para mejorar el diseño de los ensayos clínicos permitiendo una adecuada estratificación que facilite la posterior comparación de los grupos.

Mientras que los factores predictivos son aquellos capaces de proporcionar información sobre la probabilidad de respuesta a una modalidad terapéutica dada.

Algunos factores como los receptores hormonales y la expresión receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) son tanto pronósticos como predictivos.

Para que un factor pronóstico se considere útil debe cumplir los siguientes criterios:

- Proporcionar un valor pronóstico significativo e independiente, validado en ensayos clínicos.
- Poder ser determinado de forma relativamente sencilla, reproducible y asequible en la mayoría de los pacientes, y disponer de controles de calidad que garanticen su valor.
- Tener fácil interpretación clínica y representar implicaciones terapéuticas.
- La medición del marcador no debe consumir tejido necesario para otras pruebas, particularmente la evaluación histopatológica de rutina

Los factores pronósticos disponibles más potentes son el estado de los ganglios linfáticos¹⁹, el tamaño del tumor, el grado histológico²⁰, el tipo histológico del tumor, la existencia de invasión linfovascular y la expresión de receptores hormonales.

Otros biomarcadores tumorales establecidos son la sobreexpresión HER2, Ki-67, la mutación del gen p53, la expresión del receptor de grupos diferentes de factor de crecimiento epidérmico, la catepsina D, y la presencia de micrometástasis en la médula ósea.

La evaluación patológica rutinaria sigue siendo el elemento más importante en la determinación del pronóstico de las pacientes con cáncer de mama²¹, por tanto no debe verse comprometida por la necesidad de reservar partes del tumor para estudios especiales. Este

fenómeno es cada vez más problemático, ya que el tamaño de los cánceres de mama disminuye y el número de nuevos ensayos para los factores pronósticos aumenta.

A continuación se expone un breve resumen de los factores más utilizados en la práctica clínica habitual.

1.1.4.2. Metástasis ganglionares

A pesar de los importantes avances en la caracterización molecular y genética de los tumores malignos de mama, el estado de los ganglios linfáticos axilares sigue siendo un factor pronóstico importante para la supervivencia del cáncer de mama y por otra parte, tiene implicación en la elección del tratamiento.

Ya en 1989, Carter et al²² a partir de los datos de 24.740 pacientes investigaron la relación entre tamaño tumoral y la afectación de los ganglios linfáticos, encontrando que son indicadores pronósticos independientes, pero aditivos. Hallaron una relación lineal entre el diámetro del tumor y el porcentaje de casos con ganglios linfáticos positivos y sugieren que la progresión de la enfermedad a sitios distantes no se produce exclusivamente a través de los ganglios linfáticos axilares, sino más bien que el estado de los ganglios linfáticos sirve como un indicador de la capacidad del tumor para difundir.

En 786.846 pacientes a las que se les practicó cribado mamográfico entre 1996 y 2001, Weaver et al²³ encuentran que el 78% de los tumores tenían ganglios negativos frente al 66% hallado por SEER en ese mismo periodo. Concluyeron que en la población con cribado mamográfico fueron más prevalentes los ganglios linfáticos patológicamente negativos que en la población general SEER.

En 2010, a partir de una base de datos retrospectiva europea de 16.944 pacientes con tumores menores de 5 cm, Blamey et al²⁴ publicaron que un 66% tuvieron ganglios negativos.

La metastatización ganglionar axilar constituye el factor pronóstico más importante, tanto para la supervivencia global como para la supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia a los 5 años en pacientes con ganglios negativos es del 82,8% frente al 73% cuando se hallan de 1 a 3 ganglios positivos, 45% cuando existen 4 a 12 y 28,4% para 13 o más²⁵.

1.1.4.3. Tamaño tumoral

El tamaño tumoral es el segundo factor pronóstico más importante después de la afectación ganglionar. Se relaciona directamente con ésta, pero también es un factor pronóstico independiente, observándose un aumento de las tasas de recurrencia a distancia con tumores de mayor tamaño.

1.1.4.4. Grado histológico

El grado histológico es un factor pronóstico clásico, cuya utilidad como indicador de agresividad tumoral ha ganado aceptación al disponerse de técnicas específicas y consistentes para su determinación con resultados reproducibles.

Las recomendaciones del College of American Pathologist para estandarizar la información sobre el grado histológico señalan que todos los cánceres de mama, excepto el carcinoma medular, deben ser clasificados con un grado histológico y que el sistema utilizado debe ser especificado en el informe, aconsejándose el grado histológico combinado de Nottingham (modificación de Elston-Ellis del sistema de Scarff-Bloom-Richarson)²¹. En él, se evalúan tres características en los tumores infiltrantes de mama: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y número de mitosis. Se utiliza un sistema de asignación numérica del 1 al 3, para cada una de estas características, que al final se suman para obtener un valor que oscila entre el 3, para los tumores bien diferenciados, y el 9 para los poco diferenciados.

1.1.4.5. Receptores hormonales

La importancia de los receptores hormonales radica en que el cáncer de mama es un tumor hormonodependiente, sobre todo en la mujer postmenopáusica. Así pues, la determinación de receptores hormonales de estrógeno y de progesterona es una parte importante de la evaluación patológica del cáncer de mama, necesaria para la planificación del tratamiento ya que cuando son positivos, las pacientes se beneficiarán de la incorporación de terapias endocrinas.

La importancia pronóstica de la expresión de receptores hormonales ha sido objeto de debate durante muchos años. Sin embargo, en conjunto, la evidencia disponible sugiere que los tumores con receptores negativos tienen un peor pronóstico, al menos en los primeros cinco a diez años después del tratamiento. Por otro lado, otros datos indican que, como resultado de las mejoras en la quimioterapia adyuvante (que beneficia principalmente a tumores con receptores hormonales negativos), el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama con receptores negativos actualmente se aproxima al de aquellas con receptores hormonales positivos.

1.1.4.6. Receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2)

El receptor HER2 pertenece a la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que son críticos en la activación de vías de transducción de señales subcelulares que controlan el crecimiento celular, la diferenciación epitelial y posiblemente la angiogénesis. Previamente fue llamado HER2/neu o ErbB-2.

La amplificación o sobreexpresión del oncogén HER2 está presente en aproximadamente el 18 al 20% de los cánceres de mama infiltrantes. Los altos niveles de expresión de HER2 (3 + por IHQ o un número de copias del gen HER2 amplificado por FISH) representan un factor predictivo importante para identificar a las pacientes que podrían beneficiarse de los tratamientos que se dirigen al HER2, como el trastuzumab²⁶.

El peso de la evidencia sugiere que la sobreexpresión de HER2 es un factor pronóstico negativo. Sin embargo, el valor añadido de esta información en la práctica clínica es cuestionable y el grupo de expertos American Society of Clinical Oncology (ASCO) sobre los marcadores tumorales en el cáncer de mama no recomiendan el uso de HER2 para determinar el pronóstico, en gran parte porque los resultados están muy influenciados por la terapia posterior²⁷.

1.1.4.7. Ki-67

Es un anticuerpo monoclonal que reacciona con un antígeno nuclear que sólo se detecta en las células en proliferación y no en las que están en reposo. Su síntesis se inicia en la fase G1 del ciclo celular y adquiere su máxima expresión al final de la fase S. Su desarrollo se debe a Gerdes et al²⁸.

Se han realizado decenas de estudios para explorar la relación entre el estado del Ki-67 y el pronóstico en el cáncer de mama²⁹. Un metaanálisis que incluyó 46 estudios con más de 12.000 pacientes llegó a las siguientes conclusiones³⁰:

- Usando los valores de corte para considerar el Ki-67 positivo de los estudios originales (rango 3,5 a 34%), la positividad se asoció con un riesgo significativamente más alto de recaída, tanto en caso de ganglios positivos (HR 1,59; CI95%:1,35-1,87) como negativos (HR 2,31; CI95%: 1,83-2,92)
- También hubo una relación significativa entre la positividad Ki-67 y una peor supervivencia del cáncer de mama con ganglios positivos (HR para muerte 2.33; CI95%:1,83-2,95) y con ganglios negativos (HR 2,54; CI95%: 1.65-3.91).

Una revisión de la literatura sobre los marcadores de proliferación en el cáncer de mama basados inmunohistoquímica (IHQ) hizo hincapié en la falta de estudios prospectivos y la dificultad de interpretación de numerosos estudios debido a la falta de estandarización de los reactivos del ensayo, de los procedimientos y de la puntuación³¹.

El grupo internacional de trabajo sobre el Ki-67 elaboró unas directrices para estandarizar el análisis mediante IHQ³². El comité de expertos de la ASCO no lo considera en sus directrices como parte rutinaria de la evaluación del cáncer de mama²⁷. Sin embargo, el desarrollo de nuevas pruebas genéticas ha hecho hincapié en el papel de los genes de proliferación, como el Ki-67, como marcadores pronósticos y predictivos. También los estudios aleatorizados han revisado el papel de Ki-67 en el cáncer de mama y puede plantearse modificar las directrices para incluirlo en la evaluación patológica de los cánceres de mama precoces³¹.

1.1.4.8. Infiltración linfovascular

La infiltración linfovascular (ILV) por las células tumorales es histológicamente evidente en aproximadamente el 15% de los carcinomas ductales infiltrantes.

La ILV se ha considerado indicativo de mal pronóstico en el cáncer de mama habiéndose implicado en el aumento del fracaso local y la reducción de la supervivencia global³³.

Estudios más recientes son menos claros acerca de si la ILV es un factor pronóstico independiente. En uno de ellos³⁴ que incluyó más de 15.000 pacientes, la ILV se asoció significativamente con otros factores pronósticos adversos (el tamaño del tumor, el grado, ganglios positivos, histología ductal, negatividad de RE). En ausencia de estos factores, la ILV no tuvo ningún efecto sobre la supervivencia. En un análisis retrospectivo³⁵ de 2.754 pacientes tratados en dos ensayos de terapia adyuvante, la ILV se asoció con peor supervi-

vencia libre de enfermedad, pero su valor pronóstico fue abolido por la terapia endocrina adyuvante.

Sin embargo, en otro estudio³⁶, también sobre una serie amplia de pacientes, la ILV estuvo fuertemente asociada con la supervivencia específica por cáncer de mama y la supervivencia libre de metástasis a distancia y abogan porque se considere en los sistemas de estadificación del cáncer de mama.

1.1.4.9. Perfil genético

La caracterización molecular (perfiles) del cáncer de mama ha avanzado significativamente desde el comienzo del nuevo milenio³⁷, debido al desarrollo de tecnologías sofisticadas, tales como los arrays de expresión génica, que permiten la medición simultánea de miles de genes para crear un retrato molecular del tumor.

Estos microarrays del DNA, que estudian sincrónicamente miles de genes expresados por un mismo tumor, ponen de manifiesto la existencia de al menos tres grandes subtipos de carcinomas infiltrantes, desde el punto de vista del perfil genético, con relevancia pronóstica y terapéutica, como son los subtipos luminal A y B, HER2-positivo y basal.

- Los carcinomas de mama de tipo luminal son los subtipos con mejor pronóstico y se caracterizan por expresar el gen del receptor estrogénico, genes asociados (LIV1 y ciclina D1) y queratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18, etc.), de forma semejante al epitelio luminal de los conductos mamarios. Al expresar receptores de estrógenos, estos tumores pueden tratarse con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa, pero muestran una baja respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.
- El carcinoma de mama HER2-positivo muestra expresión aumentada de genes asociados a c-erbB-2 y suele asociarse a otros marcadores de mal pronóstico, incluyendo alteraciones de otros genes como topoisomerasa II alfa, GATA4, genes de angiogénesis y proteólisis. Este subtipo presenta una resistencia relativa a determinados agentes quimioterápicos, como el esquema clásico CMF (Ciclofosfamida, Metotrexate y Fluoruracilo) y al tamoxifeno. Sin embargo, su historia natural ha sufrido un cambio con la introducción en el mercado del anticuerpo monoclonal anti-HER-2, denominado trastuzumab.
- El subtipo basal se caracteriza por la sobreexpresión de citoqueratinas características de la capa basal (CK5/6, CK17) y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Estos tumores suelen presentar mutaciones en el gen oncosupresor p53, sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y se caracterizan por la ausencia de expresión de RE y de genes relacionados y de HER2. Este subtipo se asocia a la mutación BRCA1 y presenta el comportamiento más agresivo a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia.

Los tres perfiles pronósticos moleculares más utilizados son Recurrence Score³⁸, derivado del Oncotype DX, el perfil de 70 genes de Amsterdam (Mammaprint)³⁹ y Risk of Recurrence score (derivado del PAM50)⁴⁰.

1.1.5. ESTADIFICACIÓN TNM

La estadificación del cáncer de mama constituye un indicador importante en el manejo clínico de la enfermedad, permite establecer un pronóstico más preciso del curso del tumor y es un factor clave en el planteamiento de nuevos abordajes y en la selección de las opciones terapéuticas disponibles.

El cáncer de mama se clasifica según la estadificación TNM propugnada por The American Joint Committee on Cancer and the International Union for Cancer Control (AJCC-UICC)⁴¹. El tamaño y la detección del tumor determina la T, el estado de los ganglios linfáticos establece la N y la presencia o ausencia de metástasis determina la M.

Se considera una clasificación TNM preoperatoria en función de la clínica y los hallazgos radiológicos y otra clasificación TNM patológica (pTNM) tras la intervención que aporta información más fidedigna.

Tabla 4. Estadificación TNM. Tumor primario (T)^a

Tumor primario	
TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> . <ul style="list-style-type: none">– Tis (CDIS): Carcinoma ductal <i>in situ</i>.– Tis (CLIS): Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>.– Tis (Paget): Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión. <ul style="list-style-type: none">– T1mi: El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.– T1a: El tumor mide > 1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.– T1b: El tumor mide > 5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.– T1c: El tumor mide > 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos) ^b . <ul style="list-style-type: none">– T4a: Extensión a la pared torácica– T4b: Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.– T4c: Ambos, T4a y T4b.– T4d: Carcinoma inflamatorio.

^a La clasificación del tumor primario T es la misma independientemente de si se fundamenta en el criterio clínico o patológico, o en ambos. El tamaño se debe medir hasta el milímetro más cercano. Las designaciones se deberían hacer con el subíndice “c” o “p” como modificador para indicar si la clasificación T se determinó mediante mediciones clínicas (examen físico o radiológico) o patológico, respectivamente. En general, la determinación patológica toma precedente sobre la determinación clínica del tamaño T.

^b La invasión de la dermis por sí sola no califica como T4.

Tabla 5. Estadificación TNM. Ganglios linfáticos regionales (N)

Clínico	
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p.ej., se extirpó previamente).
N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en grado ipsilateral movable I, II ganglio linfático axilar o axilares.
N2	<ul style="list-style-type: none"> – Metástasis en grado ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos o apelmazados. – Metástasis en ganglios mamarios ipsilaterales internos detectados clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta.
N2a	Metástasis ipsilateral en grado I, II a ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras.
N2b	Metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis clínicamente manifiesta a ganglio linfático axilar de grado I, II.
N3	<ul style="list-style-type: none"> – Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular ipsilateral (grado III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar de grado I, II. – Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamarios ipsilaterale(s) interno(s) clínicamente detectado(s) con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares grados I, II. – Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(e)s ipsilaterale(s) con implicación axilar o mamaria interna de ganglios linfáticos o sin esta.
N3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclaviculares ipsilaterales.
N3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamarios internos ipsilaterales y ganglio(s) linfático(s) axilares.
N3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilaterales supraclaviculares.

Tabla 6. Estadificación TNM. Metástasis a distancia (M)

Metástasis a distancia	
M0	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero si detección de depósitos células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales que tienen ≤ 0.2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene >0.2 mm.

Tabla 7. Estadificación TNM. Ganglios linfáticos regionales. Patológico (pN)

(pN) Patológico	
pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p.ej., extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico).
pN0	No se identificó metástasis en ganglios linfáticos regionales por medios histológicos.
<p><i>Nota:</i> las CTA se definen como pequeños grumos de células ≤ 0.2 mm, o células de un solo tumor o una aglomeración de < 200 células en una sección histológica cruzada única. Las CTA podrían localizarse mediante una histología rutinaria o mediante métodos IHQ. Los nódulos que solo contienen CTA se excluyen del recuento total de nódulos positivos para el proceso de clasificación N, pero se deben incluir en el número total de nódulos evaluados.</p>	
pN0(i-)	Histológicamente, no hay metástasis regional a ganglio linfático regional, IHQ negativo.
pN0(i+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regionale(s) ≤ 0.2 mm (detectado mediante H&E o IHQ, incluyendo la CTA).
pN0(mol-)	Histológicamente no hay metástasis a ganglio linfático regional, hallazgos moleculares negativo (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se localizó metástasis a ganglio linfático regional alguno mediante histología o IHQ.
pN1	<ul style="list-style-type: none"> - Micrometástasis. - Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares. - Metástasis en ganglios mamarios internos con detección de metástasis localizada mediante BSGC, pero sin detección clínica.
pN1mi	Micrometástasis ($> 0,2$ mm o > 200 células pero ninguna $> 2,0$ mm).
pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis $> 2,0$ mm.
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante BSGC, pero sin detección clínica.
pN1c	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis localizado mediante BSGC, pero sin detección clínica.
pN2	<ul style="list-style-type: none"> - Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares. - Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectadas clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar.
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral > 2 mm).
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar.
pN3	<ul style="list-style-type: none"> - Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares. - Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar). - Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en <i>presencia</i> de ≥ 1 ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II. - Metástasis en > 3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante BSGC, pero sin detección clínica. - Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.

(pN) Patológico

pN3a – Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral $>2,0$ mm).
– Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).

pN3b – Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios mamaros internos detectados clínicamente en *presencia* de metástasis a ganglio linfático axilar de ≥ 1 ganglio linfático axilar positivo;
– Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamaros con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante BSGC, pero sin detección clínica.

pN3c Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.

Postratamiento ypN

– Postratamiento yp “N” se deberían evaluar como métodos clínicos (pretratamiento) “N” arriba. El modificador “sn” solo se usa si una evaluación de un ganglio linfático fue llevada a cabo luego del tratamiento. Se asume que la evaluación del ganglio axilar fue mediante DGA.

– Se usará la clasificación X (ypNX) si no se llevó a cabo el postratamiento yp SN o DGA.

– N las categorías son las mismas que se usan para la pN.

DGA = disección ganglionar axilar; H&E = tinción de hematoxilina y eosina; IHQ = inmunohistoquímico; CTA= células tumorales aisladas; RT-PCR = reacción en cadena de la transcriptasa/polimerasa inversa.

Tabla 8. Clasificación por estadios

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

1.2. EVALUACIÓN DE LA AXILA

La estadificación de la axila es un proceso integral que implica el examen físico, las técnicas de imagen y la cirugía.

El examen físico de la axila no es un método sensible ni fiable para conocer el estado de los ganglios linfáticos, ya que los ganglios metastásicos a menudo no son palpables y los ganglios reactivos pueden confundirse con metástasis⁴².

Specht MC et al⁴³ encuentran que el examen clínico de la axila no era exacto en el 41% de las pacientes estudiadas y estaba sujeto a resultados falsos positivos en el 53% de las pacientes con ganglios medianamente sospechosos y el 23% de las que presentaban ganglios muy sospechosos.

Por tanto, es necesaria la evaluación ecográfica axilar y el examen histológico de los ganglios linfáticos sospechosos, mediante aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia con aguja gruesa (BAG), que identificarán a las pacientes que pueden ir directamente a la disección de ganglios linfáticos axilares en lugar de a la BSGC.

Mills P et al⁴⁴ en una auditoría retrospectiva de 653 pacientes consecutivos con cáncer de mama invasivo mostró una tasa de diagnóstico preoperatorio de enfermedad axilar de 23% con ecografía axilar y PAAF. El valor predictivo negativo para metástasis axilares con esta técnica fue del 79% y la precisión global del 84%.

La eficacia de esta técnica es algo variable entre los centros debido a que la precisión del examen es operador dependiente.

En el caso de la biopsia core, Britton PD et al⁴⁵ encuentran una sensibilidad global para la detección de metástasis ganglionares del 53,4% (60,3% para macrometástasis; 26,7% de micrometástasis). Las características morfológicas ultrasónicas más fuertemente asociadas con malignidad fueron la ausencia de hilio y un grosor cortical mayor de 4 mm. Sin embargo, un tercio de los pacientes con morfología normal de los ganglios linfáticos tenían metástasis ganglionares y sólo el 12% de ellos fueron diagnosticados por core biopsia. Concluyen que esta técnica puede diagnosticar a un número considerable de pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos, lo que permite proceder directamente a LA, evitando la BSGC.

En el metaanálisis realizado por Houssami N et al⁴⁶ sobre la precisión de PAAF o BAG halló una sensibilidad del 76% (IC95%. 74,1-84,2) y una especificidad del 98,3% (IC95%: 97,2-99,0).

La FDG PET-CT es excelente para la detección de metástasis a distancia en pacientes con cáncer de mama, pero su valor en la evaluación de la afectación de ganglios axilares es limitado. Múltiples estudios han demostrado una alta especificidad (96-100%) y valor predictivo positivo (88-100%), pero su sensibilidad es baja (37-84,5%)⁴⁷, razón por la cual no parece que vaya a reemplazar a la BSGC en un futuro cercano. Sin embargo, la alta especificidad sugiere que cuando se halla un estudio con FDG PET-CT positivo para afectación axilar sería indicación para LA, siendo innecesaria la BSGC⁴⁸.

En la revisión sistemática sobre el valor del PET y la RNM en la detección de ganglios linfáticos axilares positivos llevada a cabo por Cooper KL et al⁴⁹ encuentran que el PET-CT tiene una sensibilidad del 56% (IC95%:44-67) y especificidad de 96 (IC95%: 90-99) y el PET una sensibilidad del 66% (IC95%: 50-79) y especificidad del 93% (IC95%:89-96). Con respecto a la RNM en este mismo trabajo se obtuvo una sensibilidad cuando se hacía con USPIO (óxido de hierro ultrapequeño superparamagnético) del 98% (IC95%: 61-100) y especificidad del 96% (IC95%:72- 100) y cuando se hizo con gadolinio del 88% (IC95%:78-94%) y 73% (IC95%: 63-81) respectivamente.

1.3. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

1.3.1. CONCEPTO DE GANGLIO CENTINELA

La técnica de la biopsia del ganglio centinela está basada en la hipótesis según la cual el flujo linfático eferente de las neoplasias sólidas malignas no se distribuye al azar, sino que parece seguir un patrón. Las células tumorales migran desde el tumor primario sólo a ciertas regiones colectoras y dentro de ellas a uno o unos pocos ganglios que son los receptores directos. Posteriormente se produce un paso secundario a otros ganglios.

En el melanoma⁵⁰ y en el cáncer de mama⁵¹ puede apreciarse empíricamente un orden de progresión linfática metastásica, de tal forma que las células tumorales que migran desde el tumor primario colonizan uno o unos pocos ganglios antes de afectar a otros ganglios de un determinado grupo ganglionar.

La localización y biopsia selectiva de este primer ganglio nos ofrece una información directa de cuál sería la histología de la diseminación ganglionar global, ya que dicho ganglio es el que tiene las máximas probabilidades de albergar una metastatización inicial.

Por tanto, el concepto del GC en el cáncer de mama se fundamenta en un modelo mecanicista, cuyo argumento central se basa en que las células tumorales se diseminan ordenadamente a través del sistema linfático y, de esta forma, la afectación de los ganglios linfáticos no es un acontecimiento aleatorio.

Se define al GC como el primer ganglio de una cadena linfática que recibe el flujo linfático desde el tumor primario y, por lo tanto, el primero en acoger las células tumorales diseminadas por el sistema linfático.

El valor clínico del GC reside en su valor predictivo sobre el estado ganglionar axilar ya que, en el modelo actual de la enfermedad, se acepta que si el mismo no contiene células tumorales tampoco el resto de ganglios axilares presentarán enfermedad metastásica.

La hipótesis de validación histopatológica del GC la realizaron Turner et al⁵², estudiando las 103 primeras pacientes con cáncer de mama intervenidas por Giuliano. Concluyeron que si el GC está libre de metástasis, la probabilidad de afectación de los ganglios no centinela es < 0,1%, por tanto, la identificación meticulosa del GC y su estudio histopatológico mediante H&E y técnicas de IHQ, es un indicador fiable del estado de los ganglios axilares en las pacientes con cáncer de mama.

1.3.1.1. Ganglio centinela desde el punto de vista de la gammagrafía

Desde el punto de vista práctico, en la Reunión de Consenso sobre la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela en Cáncer de Mama de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, se han establecido una serie de definiciones de gran utilidad⁵³.

Así, se considera como GC desde el punto de vista de la gammagrafía a aquel o aquellos que presentan migración desde el tumor mediante un canal linfático o, ante la no evidencia de dicho canal, aquel o aquellos que aparecen en uno o varios territorios de drenaje linfático. Se consideran secundarios a aquellos que presentan una captación del trazador con menor intensidad claramente diferenciada.

En la Actualización del Consenso del año 2010 se considera ganglio secundario o accesorio aquél identificado o no previamente en la linfogammagrafía, que tenga una actividad significativamente menor en la misma área de drenaje del GC⁵⁴.

Por tanto, habitualmente se definen los GC desde el punto de vista gammagráfico como:

- a) Los primeros ganglios en aparecer en el estudio dinámico o en las imágenes secuenciales en una región ganglionar concreta.
- b) Los conectados directamente con la zona de inyección por un canal linfático
- c) Cuando se da una combinación de estos dos criterios

Los ganglios que aparecían posteriormente en la misma región linfática se consideraban secundarios.

Teniendo en cuenta estos aspectos S. Vidal-Sicart et al⁵⁵ han valorado los drenajes linfáticos de numerosos pacientes con diversas patologías para lograr una clasificación desde el punto de vista de la linfogammagrafía, incorporando tanto la imagen planar, como la SPECT-TC. En base a esto propone un diagnóstico de probabilidad (mayor o menor) de que los ganglios observados sean o no GC.

Los criterios principales para la identificación de los ganglios centinela son:

- La visualización de los canales linfáticos
- El momento de aparición en las imágenes gammagráficas
- El área de drenaje linfático
- La intensidad de la captación de los ganglios linfáticos

En base a ellos, los ganglios linfáticos pueden clasificarse en tres categorías:

A. Definitivamente ganglio centinela

- a) Ganglios con vía linfática propia directa: cada ganglio centinela tiene su propio canal linfático procedente del tumor primario
- b) Ganglio único de aparición precoz-tardía en una región linfática concreta.

B. Alta probabilidad de ser ganglio centinela (a pesar de no visualizarse el canal linfático propio):

- a) Ganglio no único que aparece entre el sitio de inyección y el primer ganglio centinela de la región linfática de drenaje
- b) Ganglio no único de aparición temprana y captación creciente en las imágenes visualizado en otras estaciones linfáticas

C. Baja probabilidad de ser ganglio centinela

- a) Ganglios subsecuentes a los criterios 2 y 3 (habitualmente segundo y tercer escalón en la progresión linfática y de menor captación)

La imágenes planares precoces (y el estudio dinámico inicial en caso de drenajes muy rápidos) son esenciales para identificar como centinelas a los primeros ganglios linfáticos de drenaje mediante la visualización de los canales linfáticos. Estos ganglios (categoría 1) pueden distinguirse de los ganglios secundarios (categoría 3), que aparecen principalmente en las imágenes tardías.

1.3.1.2. Ganglio centinela en el acto quirúrgico

Se considera como GC con el trazador isotópico, en el acto quirúrgico, aquel que presenta una actividad representativa y que está ubicado en el área preseleccionada gammagráficamente y se considera secundario aquel que tenga menos del 10% del de máxima actividad.

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

1.3.2. DESARROLLO HISTÓRICO DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

El término ganglio centinela fue acuñado en 1960 por Gould et al⁵⁶ en el cáncer de parótida. Pero fue el urólogo R. Cabañas en 1977, quién en su estudio sobre el cáncer de pene, realizó una verdadera formulación de la hipótesis del ganglio centinela⁵⁷. Mediante linfoangiografía puso de manifiesto la existencia de un ganglio linfático inguinal, que llamó centinela, que parecía ser el primer sitio de metastatización del cáncer. Si una vez extirpado éste mediante biopsia era positivo sería necesaria la disección inguinofemoroiliaca, mientras que si era negativo no se precisaba más intervención quirúrgica. No obstante, sus estudios tuvieron escasa difusión, tal vez debido a que no llegó a utilizar técnicas específicas de localización intraoperatoria y no tuvo en cuenta la gran variabilidad interindividual del flujo linfático en humanos.

Teniendo en cuenta el concepto del ganglio centinela, es evidente que se precisa de algún sistema fiable para la detección del mismo in vivo, detección que permita distinguirlo del resto de ganglios regionales y que facilite su biopsia selectiva.

La base de este sistema es la utilización de trazadores específicos que son inyectados en la vecindad del tumor y que nos permitan marcar el drenaje linfático característico de cada paciente. Los trazadores del sistema linfático son sustancias con determinadas características fisicoquímicas y farmacocinéticas; especialmente han de carecer de polaridad y han de ser poco hidrosolubles.

En 1992 Morton et al⁵⁸ desarrollaron una técnica intraoperatoria en pacientes con melanoma, que utilizando colorantes vitales, permitía la identificación del ganglio centinela, definido éste como el primer ganglio linfático en el trayecto directo de drenaje desde el tumor primario. Utilizaron el colorante quirúrgico azul de isosulfán (Lymphazurin®). Hay

que tener en cuenta que por los requisitos mencionados, no todos los colorantes utilizados en cirugía son apropiados, ya que muchos de ellos no presentan una difusión suficiente por vía linfática.

Otro hito importante fue la introducción por Krag et al⁵⁹, en 1993, de trazadores isotópicos y de una sonda detectora gamma quirúrgica para facilitar la biopsia del ganglio centinela. Estos trazadores isotópicos están bien caracterizados ya que se utilizaban previamente en Medicina Nuclear con otras indicaciones, especialmente para investigar la dinámica de la circulación linfática en extremidades. Se trata de pequeñas sustancias coloidales o micelas, cuyas partículas, neutras y biológicamente inertes, son marcadas con ^{99m}Tc.

Un año más tarde, en 1994, Giuliano et al⁶⁰ aplicaron la biopsia del ganglio centinela con colorantes vitales al cáncer de mama. Esta publicación pionera viene del mismo centro (St. John's Health Center, Santa Mónica, California) y en gran parte del mismo grupo que dos años antes había descrito la técnica del GC en el melanoma. La BSGC se completó con éxito en el 65,5% de las pacientes. En este trabajo se constató la existencia de una curva de aprendizaje, ya que la eficacia aumentó del 58,6% en las primeras pacientes al 78% al final de la serie.

La experiencia acumulada hasta ahora demuestra que la eficacia técnica en la biopsia del ganglio centinela, definida como el porcentaje de pacientes en que se detecta y extrae al menos un ganglio centinela respecto al total de pacientes estudiados, no alcanza niveles óptimos si sólo se usan colorantes, especialmente si se comparan con la utilización, combinada o no, de trazadores isotópicos. En general, la eficacia de la técnica que se consigue con colorantes vitales ronda el 85%, aunque grupos como el de Giuliano publican cifras que mejoran tras un largo y difícil periodo de aprendizaje⁶¹.

En 1996 Albertini et al⁶² comunican el primer trabajo combinando los dos métodos de localización, consiguiendo de esta forma una mejoría de los resultados.

A partir de estos trabajos pioneros, la BSGC en el cáncer de mama precoz ha experimentado una importante progresión, de tal forma que según un estudio realizado en Estados Unidos que incluye 490.000 pacientes su uso ha pasado del 27 al 66% entre 1998 y 2005⁶³.

1.3.3. METODOLOGÍA DESARROLLADA PARA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

El objetivo y fin último que se persigue es la localización y exéresis del ganglio o ganglios linfáticos relacionados directamente con el tumor primario para su estudio anatómico-patológico y ulterior toma de decisiones. Para localizar ese GC se pueden utilizar colorantes vitales, radiotrazadores o ambos, en lo que se denomina técnica mixta.

Como se recoge en la Actualización del Consenso realizado en 2010⁶⁴ la técnica imprescindible incluye el uso de radiotrazador como marcador del ganglio. Es aceptable utilizar la técnica mixta, sobre todo, en periodo de aprendizaje y en aquellos casos con dificultades de visualización en la linfogramagrafía preoperatorias. Se desaconseja la técnica con uso exclusivo de colorante.

1.3.3.1. Colorantes vitales

Giuliano et al⁶⁰ fueron los primeros en 1994 en utilizar colorantes vitales en pacientes con cáncer de mama. En la Actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en cáncer de mama de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria se recomienda que cuando se utilice colorante se emplee azul patente, azul de isosulfan o azul de metileno, con las pertinentes autorizaciones administrativas⁵⁴.

Múltiples estudios han establecido la validez de los colorantes vitales como marcadores para BSGC con alto porcentaje de detección, aunque algo inferior al obtenido con radio-trazadores. En la mayoría de casos se detecta el mismo GC con colorantes y con radiocoloides^{65,66}.

Se han descrito reacciones anafilácticas al azul patente y al isosulfán durante la práctica de la BSGC. El mecanismo es desconocido, pero se sospecha de la presencia de IgE en enfermas sensibilizadas previamente con el producto. Los síntomas se inician a los 15-30 minutos de la inoculación y pueden consistir desde una reacción alérgica leve (urticaria, eritema) hasta formas severas de anafilaxia (edema pulmonar, hipotensión, shock). Montgomery et al⁶⁷ reportan un total de 39 reacciones alérgicas en 2392 pacientes sometidos a marcaje del ganglio centinela con isosulfán, lo que supone una incidencia del 1,6%; la mayoría (69%) de estas reacciones fueron urticarias, prurito o rash generalizado. La incidencia de reacciones hipotensivas fue del 0,5%. En otro estudio⁶⁸ que incluye a un número importante de pacientes (n=4975) las que se realizó BSGC con isosulfán blue dye sólo o en combinación con radiocoloide presentaron anafilaxia 5 pacientes (1%).

Un inconveniente de utilizar colorantes es que debe identificarse la vía linfática aferente y llegar al ganglio centinela a través de una disección amplia de los tejidos, lo cual va claramente en contra de la idea de una cirugía menos agresiva o mínimamente invasiva. Otro inconveniente de los colorantes es que a veces se requiere inyectarlos repetidas veces durante la cirugía, al menos cada veinte minutos, ya que no siempre quedan bien fijados al ganglio y transitan. Por último existen regiones linfáticas, que pueden tener ganglios centinelas, a las que difícilmente se puede acceder sólo con colorantes, sin el apoyo de trazadores isotópicos que nos den un mapa previo del drenaje mediante linfogammagrafía, como por ejemplo ganglios intramamarios o de la cadena mamaria interna.

1.3.3.2. Radiocoloides. Comportamiento biológico.

El pionero en la utilización de radiotrazadores para la biopsia del GC⁵⁹ en el cáncer de mama fue Krag en 1993. Se trata de pequeñas sustancias coloidales o micelas que se marcan con ^{99m}Tc. Este metal forma el núcleo de la micela, a veces ligado a otro metal, como el renio o antimonio, o bien en forma de sulfuro de tecnecio únicamente.

Tras la inyección, el coloide es transportado por la linfa y mayoritariamente fagocitado en los ganglios linfáticos. El mecanismo de entrada en los capilares linfáticos no es del todo conocido, aunque se cree que los coloides pueden acceder a través de las uniones que existen entre las células endoteliales y ser transportados en vesículas mediante

pinocitosis. Posteriormente han de ser reconocidos por los macrófagos con el fin de ser fagocitados⁶⁹.

La retención intranodal se asocia con los macrófagos que revisten los espacios sinusoidales de los ganglios linfáticos, cuya principal función es aclarar la linfa afluyente de partículas, gracias a la fagocitosis activa saturable.

Para partículas coloidales de tamaños que varían desde 2,5 a 1000 nm, los pre-requisitos generales para que los macrófagos las absorban es que la carga de superficie neta sea negativa y la opsonización preliminar por una clase de sustancias que incluyen componentes del complemento C3, C4B y C5 y algunas alfa y beta-globulinas. Presentan estas propiedades varias formulaciones, tanto inorgánicas (198 Au-coloide, ^{99m}Tc sulfuro de antimonio, ^{99m}Tc sulfuro coloidal, ^{99m}Tc fluoruro estañoso, ^{99m}Tc sulfuro de renio) como derivadas de sustancias biológicas (albúmina sérica humana nano o microcoloidal HSA).

La opsonización puede ocurrir en el plasma o en la linfa, como en el caso de la administración intersticial. Los materiales opsonizados activan receptores de membrana en los macrófagos permitiendo la fagocitosis. La eficiencia de este procedimiento varía dependiendo de varios factores, además de la carga de superficie y el grado de opsonización, como son las propiedades antigénicas, tamaño y número de partículas, región anatómica específica, o incluso las cuatro.

Después de la inyección intersticial, los coloides radiactivos son aclarados por el drenaje linfático con una velocidad que es inversamente proporcional al tamaño de partícula. La distribución del tamaño de partícula dentro de cada preparación radiactiva coloidal es bastante dispersa, y no siempre sigue una distribución gaussiana, alrededor del valor medio indicado por los fabricantes⁷⁰.

Los radiocoloides con la mayoría de partículas de tamaño entre 100 a 200 nm representan el mejor compromiso entre la eficiencia, el rápido drenaje linfático y la necesidad de una retención satisfactoria en el ganglio centinela compatible con un uso tardío de la sonda gamma intaoperatoria⁷⁰.

En la práctica se puede optar por distintos compuestos⁷¹:

- Nanocoloides de diámetro 2-20 nanómetros que incluye compuestos tecneciados de seroalbúmina humana, dextrano o trisulfuro de antimonio. Muestran una gran facilidad de difusión, con visualización rápida de canales venosos y linfáticos y aparición de numerosos ganglios de drenaje, no solo del primario.
- Coloides de tamaño intermedio, entre 5-100 nanómetros, que incluyen la albúmina nanocoloidal, sulfuro coloidal de tecnecio filtrado, sulfuro de renio y sulfuro de tecnecio estabilizado con gelatina.
- Coloides con tamaño de partícula por encima de 100 nm como el sulfuro coloidal no filtrado (100-400 nm) o la albúmina microcoloidal de tecnecio (>1000 nm). Con estas partículas existe tendencia a observar menos ganglios de drenaje, pero también existe riesgo de que no se produzca migración efectiva y quede retenido en el lugar de inyección.

Tabla 9. Características de los radiotrazadores marcados con ^{99m}Tc

Agente	Tamaño de partícula (nm)	
	Máximo	Media
Sulfuro coloidal	350-5000	100-220 (filtrado)
Trisulfuro de antimonio	80	3-30
Sulfuro nanocoloidal (Lymphoscint [®])	80	10-50
Albúmina nanocoloidal (Nanocoll [®])	100	5-80
Sulfuro de renio coloidal (Nanocis [®])	500	50-200
Coloide de estaño	800	30-250
Dextrano marcado	800	10-400
Hidroxietil almidón	1000	100-1000
Fitato estañoso	1200	200-400
Tilmanocept (Lymphoseek [®])	Cerca de 7 (equivalencia)	Cerca de 7 (equivalencia)

Tomado de The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer⁷²

En Estados Unidos el producto más ampliamente utilizado para linfogramagrafía es el ^{99m}Tc-sulfuro coloidal. Cuando no se filtra, incluye partículas con un amplio rango de tamaño (15-5.000 nm, dependiendo del método de preparación), con un tamaño medio de 305-340 nm. Después de pasarlo por un filtro de 0,22 µm, la mayoría de partículas se hallan entre 100 y 220 nm.

En Europa se prefieren coloides de tamaño intermedio como el ^{99m}Tc-albúmina nanocoloide y el ^{99m}Tc-sulfuro de renio coloidal. El rango del primero está entre 5 y 100 nm y el tamaño reportado por el fabricante del segundo es de 100 nm. Aunque autores como Tsopeles⁷³ han comunicado que contiene una distribución trimodal de partículas: alrededor de 40 nm (8%), 440 nm (61%) y entre 650 y 2.200 nm (31%).

En Canadá y Australia el radiocoloide más usado es el ^{99m}Tc-trisulfuro de antimonio que contiene partículas entre 3 y 30 nm⁷².

Una alternativa a los radiocoloides es el radiofármaco ^{99m}Tc-tilmanocept (Lymphoseek[®]), que ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2013. Tilmanocept es manosilo dietil triamino pentaacético (DTPA) dextrano. Su tamaño molecular es de aproximadamente 7 nm. Su mecanismo de absorción en los ganglios linfáticos no depende del tamaño de partícula, ya que se dirige a los receptores de dextrano-manosa en la superficie de los macrófagos, incluyendo células dendríticas en los ganglios linfáticos.

Comparado con el ^{99m}Tc-sulfuro coloidal filtrado presenta aclaramiento más rápido del sitio de inyección, captación equivalente en el GC y un número medio menor de ganglios detectados por estudio^{74,75}.

1.3.4. ASPECTOS TÉCNICOS DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA CON RADIOTRAZADORES. VARIACIONES METODOLÓGICAS Y ASPECTOS CONTROVERTIDOS

1.3.4.1. Volumen y número de inyecciones

Como ocurre con otros aspectos técnicos importantes de la BSGC, no existe consenso en cuanto al volumen a administrar. Los defensores de volúmenes pequeños argumentan que no interfieren con la fisiología del sistema linfático y los defensores de volúmenes mayores aportan una clara mejora en la eficacia para detectar el GC.

Se puede administrar el volumen en varias inyecciones, habitualmente entre 2 y 4, o en una única inyección⁷⁶.

1.3.4.2. Dosis

La dosis recomendada por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria en la Reunión de Consenso de 2007 es de 0,5-3 mCi, inyectada entre dos y 24 horas antes de la cirugía⁷⁷.

Después de la inyección se puede realizar un masaje para aumentar el flujo linfático⁷⁸. Sin embargo, existe preocupación de que las células tumorales puedan ser transportadas desde el tumor primario a los linfáticos. La presión dentro de los linfáticos puede aumentar 22 veces tras el masaje y se ha demostrado el transporte de células tumorales^{79,80}. Sin embargo, las células tumorales aisladas no son verdaderas metástasis y no tienen potencial maligno. Otros autores propugnan que un suave masaje durante 2-3 minutos después de la inyección ayuda al aclaramiento del radiocoloide por rotura del bolo inyectado.

1.3.4.3. Vía de administración

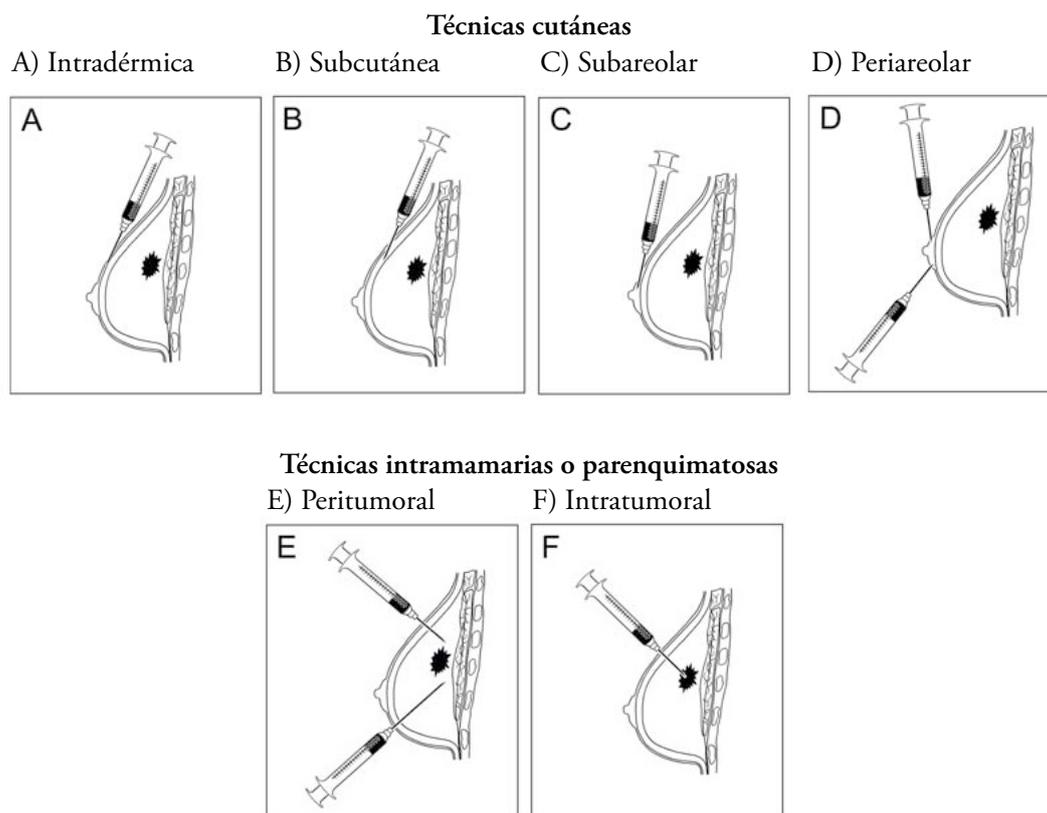
La vía de administración es quizás el aspecto más controvertido del procedimiento del GC en cáncer de mama y continúa abierto el debate sobre cuál es el mejor sitio de inyección.

En términos generales se distinguen dos categorías: *profunda* (inyecciones parenquimatosas, incluyendo peritumoral, subtumoral e intratumoral) y *superficiales* (epidérmicas o dérmicas, incluyendo intradérmica, subdérmica, periareolar y subareolar)⁸¹.

La inyección peritumoral fue la inicial y más ampliamente utilizada. La inyección profunda fue promovida por equipos del norte de Europa, con un porcentaje de identificación del 97,2% y tasa de FN del 3,1%⁸²⁻⁸⁴. Este tipo de administración pone de manifiesto el drenaje a ganglios axilares, pero también un alto porcentaje de ganglios extraaxilares. Esta técnica ha sido criticada en el caso de tumores multicéntricos y en las lesiones en cuadrante superoexterno (CSE) de mama debido al fenómeno de shine-through (enmascaramiento).

Las técnicas superficiales se basan en la asunción de que el parénquima mamario y la piel suprayacente drenan a ganglios axilares comunes debido a su origen embriológico común. Algunos grupos de trabajo la prefieren por su facilidad de ejecución, el corto periodo de tiempo entre la inyección y la identificación, y la alta captación en el ganglio lo cual conlleva una mejora en el porcentaje de identificación. No obstante, este tipo de inyección permite la visualización de ganglios extra-axilares sólo en raras ocasiones.

Figura 1. Vías de administración



Las inyecciones centrales (sub o periareolar), se basan en la teoría, originalmente descrita por Sappey, de que existe una conexión anatómica entre el plexo linfático subareolar, la dermis y el parénquima mamario, que drenarían a los mismos ganglios axilares.

La validación de las técnicas de administración central la realizó Chagpar et al⁸⁵ en 2004 en un estudio prospectivo multicéntrico de 3.961 pacientes con cáncer de mama estadios I y II utilizando blue dye sólo o radiotrazador más blue dye. Las técnicas subareolar y periareolar se asociaron con tasas de identificación de GC de 99,3% y 95,6% y con tasas de falsos negativos del 8,3% y 8,9%, respectivamente. Las tasas de identificación fueron significativamente más altas para estas dos técnicas que para la inyección peritumoral de coloides radioactivos (91,1%) o el uso de colorante azul solos (88,5%). Las tasas de FN fueron similares para todas las técnicas. Concluyen que los resultados de este estudio multicéntrico establecen la validez de la inyección de radiocoloides subareolar y periareolar y apoyan la hipótesis de que el drenaje linfático de la mama entera es unos pocos mismos GC.

Es importante destacar que las técnicas cutáneo-areolares se acompañan con un porcentaje bajísimo de visualización de los ganglios linfáticos no axilares, reflejando el sistema de drenaje superficial de la mama. En contraste, las punciones profundas dejan ver ganglios no axilares, reflejando vías separadas para el drenaje profundo y superficial de la mama.

Los que propugnan la inyección intratumoral argumentan que es el mejor sitio para visualizar el drenaje desde el tumor. Las desventajas de esta vía es el gran volumen a inyectar (como mínimo 4 ml, el cual se filtra fácilmente fuera de la masa tumoral especialmente en

T1) y la alta dosis (entre 1 y 10 mCi). El propósito de inyectar un gran volumen es incrementar la presión intratumoral (que es mayor que en el tejido normal subyacente debido al sistema linfático anormal del tumor) para forzar el flujo desde el tumor. Se requiere una alta dosis porque la fracción del radiocoloide inyectada intratumoralmente que abandona el tumor a través de este drenaje linfático para fisiológico es mínima (debido a la virtual ausencia de sistema linfático dentro del tumor).

Sin embargo, otros autores como Valdés Olmos et al⁷⁶ propugnan una única inyección intratumoral, administrando una dosis de ^{99m}Tc nanocoloide con un tamaño de partícula menor de 80 nm (Amersham Cygne Eindhoven The Netherlands), entre 42-88 MBq en un grupo y 68-124 MBq en otro grupo, en un volumen de 0,2 ml usando una aguja fina (25 gauge). Realizan la linfogammagrafía el día previo a la cirugía.

Los inconvenientes de la inyección intratumoral directa incluyen:

- El tumor está intrínsecamente desprovisto de un sistema linfático organizado.
- Los grandes volúmenes pueden alterar la fisiología del drenaje.
- Aún a las 18-24 h de la inyección la gran fracción de dosis inyectada retenida en el tumor interfiere con la imagen por scatter o shine-through. El scatter es el principal problema de la identificación con sonda gamma de ganglios centinelas localizados próximos al tumor y ocurre en >25% de pacientes con cáncer de mama.
- La visualización en la linfogammagrafía es muy lenta.

En la administración peritumoral el radiocoloide se deposita en 4-6 sitios alrededor de la circunferencia del tumor. Cada alícuota tiene 0,5-1 ml y 0,2-0,5 mCi, cuando es guiada por eco o esterotaxia alrededor de 2 mm de la periferia del tumor. Generalmente por esta vía los ganglios se visualizan antes que con inyección intratumoral, pero aún así pueden tardar 3-4 horas, especialmente en mamas grandes o postmenopáusicas (en este caso el aclaramiento linfático lento refleja la reducción del flujo linfático en el parénquima mamario envejecido).

Con las vías profundas de administración se observa una migración en un 16-35% de casos a ganglios de la cadena mamaria interna, mientras que la visualización de esta cadena es del 2% en caso de administración subdérmica. En un 5% de pacientes el drenaje se produce exclusivamente a ganglios centinelas extra-axilares.

La probabilidad de visualizar el trayecto linfático y los ganglios aumenta cuando el radiocoloide se administra en la piel suprayacente de la glándula mamaria, dado que el drenaje linfático de la piel es más rico y rápido que el drenaje del resto del parénquima mamario. Se pueden ver ganglios centinelas a los 20-30 min de la inyección.

Los que propugnan esta vía de administración argumentan que tiene una sólida base anatómica y fisiológica. Debido al origen embriológico común en el ectodermo, la glándula mamaria y la piel suprayacente se puede considerar una unidad biológica cuyas rutas de drenaje linfático están íntimamente embebidas una en otra.

Usando esta vía se administran pequeños volúmenes 0,15-0,3 ml conteniendo 0,3-0,6 mCi inyectados en una sola alícuota en la piel directamente encima del tumor. Según cuan profundo se realice la inyección será intradérmica cuando la aguja sea casi tangente a la superficie de la piel y se desarrolle la clásica pompa urticarial y en cambio cuando sea más profunda se definirá como subdérmica.

La técnica intradérmica identifica GC axilares con una frecuencia del 98% mientras que la peritumoral en un 90%.

La inyección subareolar se realiza utilizando una aguja de 25 de calibre, independientemente de la localización del tumor o del sitio de biopsia previa, en el borde exterior superior (a las 10 para la mama derecha y a las 2 para la mama izquierda) y se dirige medialmente hacia el pezón y se profundiza hacia la porción central del complejo areolar (5 mm para abajo). En otros estudios es el colorante el que se inyecta vía subareolar.

En la técnica periareolar se realizan cuatro inyecciones subdérmicas justo fuera del borde areolar, aunque también se utiliza una sola en la línea del tumor.

En un estudio prospectivo aleatorizado⁸⁶ en el que se comparan los resultados obtenidos utilizando la vía de administración intradérmica, subareolar e intraparenquimatosa de radiocoloides (100%, 95% y 90% respectivamente), se aprecia mayor frecuencia de localización, disminución del tiempo de localización en la linfogammagrafía y en el tiempo de biopsia con la técnica intradérmica.

Otros autores en base al estudio de la anatomía del sistema linfático en cadáveres recomiendan la inyección peritumoral⁸⁷.

1.3.5. LINFOGAMMAGRAFÍA PREQUIRÚRGICA

La realización de la linfogammagrafía es imprescindible en la detección del GC en melanoma porque los patrones de drenaje son variables, sin embargo en el caso del cáncer de mama hay autores que ponen en duda su utilidad ya que consideran que su rendimiento es escaso y añade cierta complicación a la técnica⁸⁸.

No obstante, la mayoría de autores recomiendan su realización porque proporciona un mapa del drenaje linfático específico de cada paciente y ofrece múltiples ventajas:

- Define las regiones de drenaje, identificando las vías de migración menos frecuentes, lo cual permite planificar el acto quirúrgico, por ejemplo en los casos en que ha de realizarse cirugía de la cadena mamaria interna.
- Establece el número y localización de los GC, y permite marcarlos sobre la piel, así como discriminar entre GC y estaciones ganglionares secundarias. Esta información es muy útil durante el procedimiento quirúrgico, permitiendo que el tiempo de intervención sean menor.
- En los casos en los que no existe visualización del GC, la linfogammagrafía alerta sobre la probable necesidad de LA, ya que la ausencia de visualización gammagráfica del GC, frecuentemente es un predictor de fallo en la localización quirúrgica del mismo.
- La imagen gammagráfica prequirúrgica permite evitar errores en la identificación del GC, debidos a contaminación durante de la inyección o más frecuentemente a la interferencia en el proceso de detección quirúrgica del GC, de la actividad remanente en el punto de inyección.

Como regla general, se obtienen imágenes de calidad con la inyección de coloide marcado con ^{99m}Tc a dosis de 0,3-0,6 mCi (11-22 MBq) para la administración subdérmica y de 1,6-2,7 mCi (60 a 100 MBq) para la peritumoral, y utilizando gammacámaras equipadas con colimadores de baja energía y alta resolución.

El procedimiento linfogammagráfico debería ser secuenciado, con imágenes adquiridas a diversos intervalos de tiempo. La rapidez con que se detecta el GC(s) variará según la vía de administración utilizada. Se adquieren imágenes desde los 15- 30 minutos de la inyección, hasta 2-4 horas (o hasta la identificación del GC). Si la linfogammagrafía se realiza el día anterior a la intervención, se puede adquirir una imagen tardía (16-24 h.), en los casos en los que no se identificó el GC.

Respecto al estudio tomográfico SPECT-CT en la linfogammagrafía de la BSGC en el cáncer de mama Wagner et al⁸⁹ opinan que es una herramienta valiosa, pero su uso sistemático no se debe recomendar con la evidencia disponible. Sin embargo, puede ser útil y puede estar indicado en pacientes con sobrepeso u obesidad, en pacientes en las que no se visualiza el GC en las imágenes planares, en pacientes con patrón de drenaje inusual y en pacientes con dificultad para interpretar las imágenes.

1.3.6. SISTEMAS DE DETECCIÓN GAMMA INTRAOPERATORIOS

1.3.6.1. Sondas

Las sondas son equipos portátiles diseñados para detectar la radiación gamma emitidas por los tejidos previamente marcados con trazadores isotópicos. Son ampliamente utilizadas en el ámbito de la cirugía radioguiada y existen numerosos modelos en el mercado. Zanzonico y Heller⁹⁰ ofrecen una visión general de las sondas actualmente disponibles.

Se componen de dos elementos: la sonda detectora y el analizador. El tipo de sonda más empleado es la de ionización, que utiliza como elemento detector el telurio de cadmio (CdTe), un material semiconductor que transforma la radiación gamma en una señal eléctrica, que es detectada y convertida por el analizador en *impulsos o cuentas por segundo*. En el cabezal de la sonda se adapta un colimador, que es un dispositivo plomado que le confiere resolución espacial y direccionalidad.

Para el rastreo intraoperatorio se introduce el cabezal de la sonda debidamente protegido por una funda de plástico estéril en el campo quirúrgico. De esta manera medimos la radiación emitida por los tejidos según vamos pasando la sonda en su proximidad.

1.3.6.2. Gammacámara portátil

Las gammacámaras intraoperatorias antiguas fueron dispositivos de mano con campos de visión de 1,5 a 2,5 cm de diámetro que usaban detectores de centelleo convencionales de yoduro sódico activado con talio o con cesio. Los gammacámaras posteriores utilizaban cristales de centelleo en matrices de 2 dimensiones (mosaicos) conectados a un tubo fotomultiplicador sensible a la posición y, más recientemente, los semiconductores como el telu-

ro de cadmio. Los principales problemas con las primeras unidades se debían a sus campos de visión muy pequeños y el consiguiente número de imágenes necesarias para estudiar el campo quirúrgico y la dificultad en mantener el dispositivo quieto el tiempo suficiente para la adquisición de la imagen. Más recientemente, se han desarrollado dispositivos que están unidos a un brazo articulado para un posicionamiento fácil y estable y están dotados de un mayor campo de visión (hasta 5x 5 cm). Estos sistemas son, sin embargo, totalmente portátiles y lo suficientemente pequeños para ser alojados en los quirófanos⁹¹.

Las actuales llevan acopladas una sonda de detección gamma.

Permiten:

- La visión en tiempo real del lecho quirúrgico durante el desarrollo de la cirugía
- La realización de un seguimiento y guiado continuo del cirujano sobre la posición del GC.
- El rastreo pormenorizado de la zona en busca de posibles ganglios con radiactividad significativa.

1.3.7. DOSIMETRÍA

1.3.7.1. Dosimetría en pacientes

Según los datos publicados en diversos estudios la dosis de radiación al paciente es baja en relación a otras pruebas diagnósticas⁹². En el trabajo de Waddington et al⁹³, se concluye que la dosis efectiva del paciente tras la técnica del ganglio centinela (0,32 mSv) es menor a la recibida por otros procedimientos diagnósticos, como pueden ser una gammagrafía ósea (3 mSV), gammagrafía pulmonar con ^{99m}Tc (1 mSv) o un TC torácico (8 mSv).

En la tabla 10 se muestra la dosimetría de los tejidos y órganos diana al administrar una dosis de nanocoloide de albúmina⁹⁴. A esta dosimetría debe añadirse la originada por la tomografía computarizada (TC) en los casos que se realice SPECT-TC.

Tabla 10. Dosimetría de los tejidos y órganos diana al administrar una dosis de nanocoloide de albúmina

Órgano	microGy/MBq
Punto de inyección	5.001±1200
Ganglios linfáticos	2.703±800
Hígado	1
Bazo	3
Riñones	14
Ovarios	8
Testículos	1
Cuerpo entero	16

1.3.7.2. Protección radiológica

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 implicado⁹⁵⁻⁹⁷.

Los estudios de radioprotección realizados al respecto indican que la tasa de dosis efectiva debida a irradiación externa durante la biopsia y análisis del ganglio centinela se sitúa sólo muy ligeramente por encima del fondo ambiental en posiciones cercanas a la pieza y resulta irrelevante en posiciones más alejadas.

La contaminación superficial también es mínima.

De acuerdo con la legislación española actual sobre radioprotección, se considera al personal de quirófano y de laboratorio como no profesionalmente expuesto a radiaciones ionizantes, estando limitadas sus dosis a del público general (5 mSv/año). Por poner un ejemplo, un cirujano podría realizar 5000 intervenciones de ganglio centinela al año sin acercarse a ese valor de dosis.

Por todo ello, no se precisan medidas de radioprotección como guantes o batas plomadas, ni siquiera un control dosimétrico personal. Únicamente deben guardarse las piezas quirúrgicas durante 72 horas antes de ser desechadas, una vez que sean consideradas estables.

Stratmann et al⁹⁸ evaluaron la exposición a radiaciones ionizantes del personal de cirugía y de anatomía patológica en pacientes con cáncer de mama en las que para realizar la BSGC se administraban de 700 a 1100 microCi de ^{99m}Tc sulfuro de renio coloidal entre 1,5 y 3 horas antes de la cirugía constatándose que la exposición a radiaciones ionizantes fue mínima.

En la siguiente tabla se muestra un estudio comparativo de la exposición a la radiación en distintas circunstancias, tanto en situaciones de la vida habitual como al realizar distintos procedimientos diagnósticos, tomado de Edwards et al⁹⁹.

Tabla 11. Comparación de la exposición a la radiación

Exposición radiactiva	
Fondo medio por año (ambiental)	350 mRem
Vuelo de 4 horas	3 mRem
Radiografía de torax	30 mRem
Exposición A 1 mCi de Tc-99m	
A 1,30 cm	2-4 mRem/h
A 12,7 cm	0,4 mRem/h
A 1 m	0,04 mRem/h

1.3.8. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DEL GC

1.3.8.1. Estudio intraoperatorio convencional

Las técnicas convencionales para el estudio intraoperatorio del GC son el estudio de cortes por congelación para examen microscópico y la realización de extensiones citológicas mediante improntas o raspado.

Los cortes en congelación pueden complementarse con inmunohistoquímica (IHQ) intraoperatoria. Los inconvenientes de esta técnica son los posibles artefactos de congelación, es más lento y la eventual pérdida de tejido. Sin embargo, en manos experimentadas, puede ser la valoración intraoperatoria más conveniente, proveyendo una ligera mayor sensibilidad para la detección de metástasis que la citología inmediata sola¹⁰⁰.

La extensión citológica es más sencilla, rápida y barata, pero presenta menor precisión y no diferencia tamaño de las metástasis, puede por otro lado completarse con inmunocitoquímica intraoperatoria.

Los resultados en la literatura son muy heterogéneos aunque comparables, con cifras de adecuación y FN que van del 79 al 98% y del 9 al 52%, respectivamente, para cortes en congelación y del 77 al 99% y del 5 al 70% para el estudio de extensiones citológicas¹⁰¹.

1.3.8.2. Estudio definitivo del GC postoperatorio

Las técnicas de IHQ para el estudio del GC están ampliamente extendidas, empleando anticuerpos anticitoqueratina, generalmente de amplio espectro, como AE1/AE3, o específicos, como CK 19, o bien anticuerpos contra el antígeno de membrana epitelial (EMA). Estos procedimientos permiten detectar depósitos tumorales de tamaño muy pequeño (micrometástasis o células tumorales aisladas), así como metástasis de identificación más difícil en el estudio convencional (por ejemplo en los casos de carcinoma lobulillar)

1.3.8.3. Estudio intraoperatorio definitivo

El estudio anatomopatológico definitivo del GC en el momento quirúrgico se realiza mediante la amplificación del ácido nucleico de un solo paso (OSNA).

Es un procedimiento isotérmico que utiliza una tecnología de amplificación rápida de ácidos nucleicos (RT-LAMP) para detectar el nivel de expresión del mRNA de la citoqueratina 19 (CK19). La citoqueratina 19 es un marcador celular epitelial que se expresa en el 98% de los carcinomas de mama y que no está presente en el tejido de los ganglios linfáticos. Este método utiliza 6 primers de diseño específico que proporcionan altos niveles de eficacia con respecto a la especificidad y la sensibilidad y que permiten el uso de un único marcador.

La reacción de amplificación se mide a través de la turbidez que produce en el líquido estabilizante. Por medio de un cálculo matemático se ha relacionado el tamaño de las células con el número de copias del gen, para proporcionar un resultado cuantitativo ajustado a las categorías metastásicas reconocidas por la AJCC. El sistema OSNA permite estudiar hasta 4 ganglios a la vez. El tiempo requerido oscila 30-45 minutos, en función del número de ganglios analizados.

En la actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama se recogen las siguientes recomendaciones⁶⁴:

- El diagnóstico del/los GC debe ser intraoperatorio siempre que sea posible con la intención de aumentar la eficacia de la técnica, realizando linfadenectomía axilar en caso de ganglio axilar afecto y evitando, de esta forma, reintervenciones.
- La biopsia intraoperatoria del ganglio de la mamaria interna no es necesaria porque no entraña ningún gesto quirúrgico adicional.
- Se recomienda estudiar un número máximo de tres GCs, aunque es aceptable hasta cuatro.
- La recomendación para el estudio intraoperatorio del/los GC es utilizar una técnica cuantitativa de análisis por amplificación de mRNA.
- Es aceptable el estudio intraoperatorio histopatológico mediante cortes por congelación.
- En los servicios donde no sea posible ninguno de los dos procedimientos anteriores es aceptable la citología por raspado o impronta para el estudio intraoperatorio.
- Se define como GC positivo o afectado aquel que presenta células tumorales metastásicas, debiendo ser clasificadas de la siguiente forma según el método de estudio:
 - **Macrometástasis (pN1):**
 - $\geq 5 \times 10^3$ copias/ μL de mRNA-CK19
 - ≥ 2 mm de diámetro sobre la laminilla
 - **Micrometástasis (pN1mic):**
 - $\geq 2,5 \times 10^2$ y $< 5 \times 10^3$ copias/ μL de mRNA-CK19
 - tamaño entre 0,2 y 2 mm de diámetro sobre laminilla
 - más de 200 células tumorales en un único corte de tejido.
 - **Células tumorales aisladas pN0 (mol+)** si se detectan mediante técnica molecular o pN0(i+) si se detectan mediante IHQ o tinción H&E:
 - $\leq 2,5 \times 10^2$ copias/ μL mRNA-CK19
 - tamaño de 0,2 mm o menos medido sobre la laminilla
 - menos de 200 células tumorales en un único corte de tejido.

1.3.9. INDICACIONES DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

Los criterios de inclusión y exclusión no han permanecido invariables a lo largo de los, sino que se han ido adaptando según nuevas evidencias científicas.

En un principio los criterios de selección de pacientes, siguiendo las directrices de las Reuniones de Consenso de Salamanca y de la Conferencia de Consenso sobre ganglio centinela en el cáncer de mama de Valencia¹⁰² fueron muy restrictivos. Los criterios de inclusión recomendados eran: tumores menores de 3 cm en fase de validación de la técnica y hasta 2 cm en fase terapéutica y en Tis de tipo comedo y de alto grado siempre que exista N0 clínico. Los criterios de exclusión eran: N1-2 clínico, quimioterapia y/o radioterapia previa, cirugía previa (relativo), gestantes y multicentricidad.

Pero, la BSGC experimentó una gran aceptación y expansión, con gran volumen de literatura médica que exploró nuevas indicaciones de la misma, de tal forma que en 2005 la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) publicó, según niveles de evidencia científica, las indicaciones recomendadas en la BSGC en cáncer de mama en estadios iniciales¹⁰⁰ que supusieron, en la práctica, criterios menos restrictivos que los contemplados anteriormente. Una de las modificaciones que se introdujeron fue que se puede utilizar la BSGC en todos los tumores T1 y T2 con buen nivel de evidencia. Se aceptó su realización en tumores multicéntricos con un nivel limitado de evidencia. También se aceptó en el varón y asimismo en CDIS que va a ser tratado con mastectomía o cuando es mayor de 5 cm o se sospecha microinvasión. No se recomendaba en el cáncer de mama inflamatorio, cirugía mamaria previa no oncológica, cirugía axilar previa o en el embarazo.

Tabla 12. Indicaciones de la BSGC en cáncer de mama en estadios iniciales de la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO)

Circunstancia clínica	Uso de la BSGC	Nivel de evidencia
Tumores T1 o T2	Aceptable	Bueno
Tumores T3 o T4	No recomendado	Insuficiente
Tumores multicéntricos	Aceptable	Limitado
Cáncer de mama inflamatorio	No recomendado	Insuficiente
DCIS con mastectomía	Aceptable	Limitado
DCIS sin mastectomía	No recomendado excepto para DCIS grandes (>5cm) en biopsia core o con microinvasión sospechada o probada	Insuficiente
Ganglio axilares sospechosos palpables	No recomendado	Buena
Edad avanzada	Aceptable	Limitada
Obesidad	Aceptable	Limitada
Cáncer de mama en varón	Aceptable	Limitada
Embarazo	No recomendado	Insuficiente
Evaluación de ganglios de la cadena mamaria interna	Aceptable	Limitada
Biopsia previa diagnóstica o excisional	Aceptable	Limitada
Cirugía axilar previa	No recomendado	Insuficiente
Cirugía mamaria previa no oncológica (mamoplastia de reducción o aumento, reconstrucción mamaria)	No recomendado	Insuficiente
Después de terapia sistémica preoperatoria	No recomendado	Insuficiente
Antes de terapia sistémica preoperatoria	Aceptable	Limitado

En noviembre de 2006 tiene lugar una nueva Reunión de Consenso en el ámbito nacional organizada por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria en la que se pretende actualizar nuevos aspectos que han ido surgiendo en los últimos años⁵³ teniendo en cuenta las recomendaciones de consensos internacionales, los resultados de estudios publicados y la experiencia de los participantes. Proponen los siguientes criterios:

Criterios de indicación:

- Se recomienda en carcinomas infiltrantes de hasta 3cm de diámetro máximo y es aceptable en pacientes T2 con axila negativa (clínica y ecográficamente ± punción aspiración con aguja fina).
- En los casos de tumores multifocales es posible realizar la BSGC y en los multicéntricos sería aceptable aunque con evidencia limitada.
- En los casos de carcinoma intraductal 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.
- En el carcinoma de mama en el varón se podrá aplicar siguiendo las mismas indicaciones que en la mujer.
- La realización de biopsia escisional previa no contraindica la realización de BSGC siempre que no aparezcan criterios de exclusión y se realice antes de 1 mes.
- Es aceptable, con buen nivel de evidencia, la BSGC previa a tratamiento sistémico primario con fines de rescate para cirugía conservadora. No está indicada antes de terapia sistémica primaria en carcinoma localmente avanzado con indicación terapéutica, ni después de terapia sistémica primaria, salvo en caso de ensayo específico para estudio y validación de la técnica.
- No existe evidencia para recomendar BSGC en mujeres gestantes.
- En casos de cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa no existe evidencia para recomendar BSGC.
- En pacientes con cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma no hay evidencia para recomendar una nueva BSGC.

Criterios de exclusión o contraindicación:

- La verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología compatible con metástasis de carcinoma de las adenopatías sospechosas.
- La existencia de cirugía y/o radioterapia axilar previa.
- Carcinoma inflamatorio.

En 2010 tiene lugar una nueva Reunión de Consenso. A la vista de la ya amplia experiencia y de la extensísima literatura médica existente los expertos reunidos elaboran unos criterios menos restrictivos. Si nos atenemos a los criterios de exclusión, prácticamente solo se contraindicaría la técnica en el caso de que los ganglios linfáticos axilares estén afectos y en el carcinoma de mama inflamatorio

Criterios de indicación:

- Se recomienda en carcinomas T1 y T2 siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si procede, ya sea cito o histológicamente) negativa.
- En los casos de tumores multifocales es posible realizar la BSGC y en los multicéntricos aceptable con nivel de evidencia IV.
- En los casos de carcinoma intraductal extenso (mayores de 4cm de diámetro) y de alto grado y/o con comedonecrosis y/o que vayan a tratarse con mastectomía.
- En el carcinoma de mama en el varón se podrá aplicar siguiendo las mismas indicaciones que en la mujer.
- La realización de biopsia escisional previa no contraindica la realización de BSGC siempre que no aparezcan criterios de exclusión.
- No existe evidencia para desaconsejar la BSGC en mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24horas. Se recomienda utilizar la mínima dosis posible y el mismo día de la cirugía. En estos casos, está contraindicado el uso de cualquier colorante vital.
- En casos de cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa no existe evidencia para contraindicar la BSGC.
- En pacientes con cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma no hay evidencia para contraindicar una nueva BSGC, aunque es aconsejable la valoración individual de cada caso.

Criterios de exclusión o contraindicación:

- No está indicada antes ni después de terapia sistémica primaria en carcinoma localmente avanzado cuando hay afectación ganglionar.
- La sospecha de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos citología compatible con metástasis de carcinoma de las adenopatías sospechosas.
- Carcinoma inflamatorio.

1.3.10. ENMARCANDO LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL PROCESO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

El proceso de diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama se realiza en el marco de la **Unidad de Patología Mamaria**, la cual está formada por un equipo multidisciplinar en el que participan especialistas en cirugía, anatomía patológica, oncología médica, oncología radioterápica, radiología, rehabilitación, medicina nuclear y medicina preventiva. Los objetivos definidos por la Sociedad de Senología y Patología Mamaria de estas unidades funcionales son:

- Aumentar el número de diagnósticos de cáncer de mama en estadios precoces del mismo.
- Optimizar los procedimientos diagnósticos.

- Establecer estrategias adecuadas de tratamiento local y sistémico no quirúrgico en cada proceso.
- Aumentar el número de tratamientos quirúrgicos conservadores y de cirugía reconstructiva inmediata o tardía.
- Propiciar la participación entre los diferentes especialistas.
- Permite elaborar registros de tumores.
- Potenciar la calidad asistencial, docente y de investigación.

La BSGC en el cáncer de mama incluye una secuencia de procedimientos que implican a diferentes especialidades médicas, como son medicina nuclear, radiología, cirugía y patología⁷². En la Unidad se presentan los datos mamográficos de las pacientes que en el Programa Detección Precoz del Cáncer de Mama (PDPCM) han tenido un resultado sospechoso o sugestivo de malignidad según el sistema de clasificación BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). Este sistema fue propuesto por la Asociación Americana de Radiólogos¹⁰³ y es compatible con la clasificación de las Guías Europeas para Control de calidad en Mamografía de Cribado propuestas por EUREF¹⁰⁴. El objetivo de este sistema es estandarizar la terminología de los informes mamográficos. Se valora la lesión en seis categorías y se aconseja la conducta a seguir.

Tabla 13. Categorías del sistema BI-RADS

Categoría Bi-RADS Mamografía	Evaluación	Recomendación de manejo Clínico
Categoría 0	Evaluación incompleta	Necesidad de revisar estudios previos y/o completar con estudios de imagen adicionales
Categoría 1	Negativa, mamografía sin hallazgos, normal	Continuar con cribado de rutina.
Categoría 2	Hallazgos benignos	Continuar con cribado de rutina.
Categoría 3	Hallazgos probablemente benignos. VPP:0-2%	Seguimiento a corto plazo con mamografía a los 6 meses, después cada 6 a 12 meses por 1 o 2 años
Categoría 4	Anomalía sospechosa	
4A	Baja sospecha VPP:3-10%	Estudio histológico de la lesión (realizar biopsia, preferiblemente punción biopsia)
4B	Sospecha intermedia VPP:11-30%	
4C	Sospecha moderada. VPP 31-85%	
Categoría 5	Altamente sugestiva de carcinoma. VPP>95%	Biopsia y tratamiento según necesidad
Categoría 6	Diagnóstico histológico realizado con resultado compatible con carcinoma	Tratamiento según necesidad

Por otra parte se presentan los casos detectados fuera del programa de cribado, bien porque por la edad la paciente no cumple criterios de inclusión en el mismo o por ser un hallazgo de autoexploración o por exploración clínica en revisiones ginecológicas o de atención primaria.

El estudio de pacientes con sospecha de cáncer de mama incluye la valoración clínica, el estudio de imagen y el diagnóstico histológico. El objetivo fundamental es disponer del diagnóstico anatomopatológico de la lesión antes de iniciar cualquier opción terapéutica. Estas tres valoraciones («triple test») permiten, en conjunto, una mayor precisión diagnóstica¹⁰⁵.

1.3.10.1. Valoración clínica

Es importante, no sólo cuando hay signos clínicos como primera manifestación del tumor, sino también en pacientes a priori asintomáticas, con sospecha radiológica de cáncer de mama.

La valoración clínica debe tener en cuenta los puntos siguientes:

- Factores de riesgo de cáncer de mama (personales, incluidos los ginecobstétricos, hereditarios y familiares).
- Valoración de los antecedentes patológicos y enfermedades concomitantes que pueden influir en los tratamientos a seguir.
- Estudio de las características clínicas del tumor: dimensiones, relación tamaño del tumor-tamaño del pecho, tiempo de evolución, localización, infiltración de estructuras vecinas, multicentricidad y presencia de adenopatías.
- Realización de la correcta estadificación de la enfermedad.

1.3.10.2. Estudio de imagen

Se inicia con una mamografía estándar bilateral. En el caso de las pacientes remitidas por el PDPCM, este estudio está ya realizado y se complementará con proyecciones adicionales, ecografía u otras pruebas de imagen, si el caso lo requiere.

Cuando la lesión a estudiar es palpable, se realiza la exploración radiográfica (mamografía y ecografía) antes que la punción diagnóstica, para no modificar las características morfológicas del tumor por la eventualidad de un hematoma.

En pacientes menores de 35 años con lesiones palpables, se inicia el estudio radiográfico con una ecografía, añadiéndose mamografía si se considera necesario.

En los casos con telorrea susceptible de estudio (secreción uniorificial, unilateral y espontánea), se toma una muestra citológica de la secreción y se realiza el estudio radiográfico con mamografía, ecografía y galactografía del conducto afectado.

Según indicación del equipo de radiología se complementa el estudio de imagen con Resonancia de la mama, técnica de gran sensibilidad en la detección del cáncer de mama, aunque sus limitaciones en la especificidad obligan a restringir sus indicaciones y asociarla a las demás modalidades de imagen.

1.3.10.3. Diagnóstico histológico

■ Mama

Se puede realizar el diagnóstico citológico mediante PAAF o histológico gracias a la BAG, biopsia asistida por vacío (BAV) o ABBI (Advanced Breast Biopsy Instrumentation).

De todas las técnicas de diagnóstico percutáneo la PAAF es la más simple, inocua y económica, pero es la que más resultados falsos negativos y positivos ofrece. Es la técnica de elección para la evacuación de quistes mamarios.

Es una técnica operador dependiente, tanto del que realiza la punción como del citólogo que interpreta los resultados y difícilmente reproducible entre diferentes centros. La sensibilidad en diferentes series varía desde un 77 hasta el 93%. En cuanto a la especificidad oscila entre un 72 y un 100%. La proporción de aspirados con material insuficiente es variable, oscilando desde un 8,6% hasta el 42%.

Otro aspecto es la desviación de la trayectoria que experimentan en ocasiones las agujas finas, sobre todo al atravesar tejido fibroso, lo que puede restar precisión a la prueba. Pero quizá son los pobres resultados que se obtienen, especialmente en el caso de microcalcificaciones y los falsos negativos producidos por los carcinomas hipocelulares, como los intraductales, así como la imposibilidad de diferenciar con fiabilidad suficiente los carcinomas in situ de los infiltrantes, circunstancias que han determinado el desarrollo de nuevas técnicas de biopsia más fiables.

La BAG es un procedimiento diagnóstico que consiste en la obtención transcutánea de tejido mamario con agujas de grosor variable en forma de cilindros que son procesados con la técnica histológica convencional. Permite un diagnóstico histológico, así como la valoración de la infiltración tumoral del estroma; el histotipo del tumor; el grado histológico; los receptores para estrógenos y progesterona; la proliferación nuclear y HER-2.

La diversidad de instrumentos de BAG es muy amplia, aunque los sistemas automáticos con agujas de corte Tru-cut son los más empleados.

La BAG tiene mayor sensibilidad y especificidad que la PAAF en el diagnóstico de lesiones mamarias.

La BAV permite la obtención de mayor cantidad de tejido y proporciona una mayor sensibilidad y especificidad que las otras técnicas para microcalcificaciones y distorsiones del parénquima.

Como método de guía para la obtención de la muestra se usa, preferentemente, la ecografía en las lesiones que sean visibles mediante esta técnica. La BAG/BAV guiada por estereotaxia se usará en las lesiones que se no visualicen ecográficamente, como las microcalcificaciones y algunos nódulos y distorsiones.

■ Axila

El estado axilar en el momento del diagnóstico de cáncer de mama tiene un importante valor pronóstico y puede condicionar la actitud terapéutica inicial.

La primera valoración incluye una palpación sistemática y minuciosa. Seguidamente se realiza examen ecográfico seguido de PAAF o BAG en caso de apreciarse adenopatías sospechosas.

Si la BAG es negativa y la paciente cumple los criterios de inclusión para BSGC se procede a la realización de esta técnica para la estadificación ganglionar.

1.3.11. ESTADO ACTUAL DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

El estado de los ganglios axilares ha sido considerado el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama durante casi todo el siglo pasado¹⁰⁶. Se ha demostrado que la presencia de metástasis regionales disminuye la supervivencia a los 5 años en un 28-40%²².

Por esta razón la linfadenectomía axilar era considerada una parte importante del tratamiento dado que facilitaba el control local de la enfermedad y la identificación de las pacientes candidatas a quimioterapia.

Pero la disección completa de los ganglios axilares tiene una elevada morbilidad a corto y largo plazo. La disrupción anatómica causada por la linfadenectomía puede originar linfedema en un 5-15% de las pacientes¹⁰⁷, lesión nerviosa o disfunción del hombro con compromiso de la funcionalidad y de la calidad de vida.

La linfadenectomía sigue siendo el tratamiento recomendado en pacientes con ganglios axilares positivos confirmados histológicamente, gracias a la PAAF o BAG guiada por ultrasonidos, previamente a la intervención quirúrgica.

Sin embargo la extensión de los programas de cribado y detección precoz ha conllevado una disminución del tamaño medio del tumor en el momento del diagnóstico y una disminución simultánea en el porcentaje de mujeres con afectación axilar. Esto, junto a una mejor comprensión de los factores de riesgo específicamente ligados al tumor, ha supuesto una evolución en las pautas de tratamiento.

Así, uno de los más importantes avances en el estadiaje y tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en estadios iniciales, ha sido la introducción de la linfogammagrafía y la BSGC como alternativa a la LA. Mediante la linfogammagrafía obtenemos un mapa linfático observándose el patrón de drenaje e indentificando, incluso, áreas de drenaje no sospechadas y gracias a la biopsia selectiva es posible detectar los ganglios linfáticos con metástasis ocultas, mediante un procedimiento mínimamente invasivo. Si el ganglio centinela, definido como el primer ganglio que recibe el drenaje directamente desde el tumor primario⁵⁸ es negativo en el estudio anatomopatológico, puede evitarse una linfadenectomía innecesaria.

Numerosos estudios han demostrado que el riesgo de morbilidad del brazo, particularmente el linfedema es significativamente menor cuando se realiza BSGC que LA¹⁰⁸⁻¹¹¹.

La técnica de la BSGC que se inició en la década de los 90 ha conocido una expansión sin precedentes en estos años. Una vez completada la fase de validación, en la que se realiza tanto la extirpación del ganglio centinela (GC) como la linfadenectomía axilar (LA), puede pasarse a su aplicación asistencial, siendo el procedimiento de elección en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos sin evidencia de afectación ganglionar axilar¹⁰⁸.

Diversas organizaciones como la Sociedad Americana de Oncología Clínica¹⁰⁰, el National Comprehensive Cancer Network [www.nccn.org] o Consensos como el de Philadelphia¹¹² o Saint Gallen¹¹³ han señalado que la BSGC es una alternativa válida a la disección axilar, en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces, sin adenopatías axilares palpables y ecográficamente negativas.

Recientemente se han publicado los resultados de la fase III del estudio aleatorizado controlado NSABP B-32 cuyos objetivos fueron establecer si la resección del GC en pacientes con cáncer de mama logra la misma supervivencia y control regional que la LA, pero con menos efectos secundarios. Este ensayo se ha llevado a cabo en 80 centros de Canadá y EEUU entre el 1 de mayo de 1999 y el 29 de febrero de 2004. Las mujeres con cáncer de mama invasivo fueron asignadas al azar a la resección del GC más LA (grupo 1) o a la resección del GC sólo, con LA únicamente si el resultado fue positivo (grupo 2). La supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y el control regional fueron equivalentes estadísticamente entre los grupos. Concluyen que cuando el GC es negativo, la BSGC sola sin LA es apropiada, segura y eficaz para las pacientes con cáncer de mama con ganglios linfáticos clínicamente negativos¹¹⁴.

En la actualidad se ha dado un paso más allá y se plantea la cuestión de si es necesario realizar LA cuando el ganglio centinela presenta metástasis. No hace mucho tiempo se han publicado los resultados del ensayo avalado por The American College of Surgeons Oncology Group Z0011. Se trata un estudio fase III de no inferioridad llevado a cabo en 115 centros de EEUU que incluyó pacientes desde mayo de 1999 a diciembre de 2004. Eran pacientes con cáncer de mama invasivo T1-T2, sin adenopatías palpables y de 1 a 2 GC metastásicos identificados por cortes por congelación o H&E en sección permanente. El estudio se cerró antes de tiempo porque la mortalidad fue menor de lo esperado. Las pacientes se sometieron a tumorectomía e irradiación tangencial de toda la mama. Las pacientes con metástasis identificadas en la BSGC fueron aleatoriamente asignadas a LA o ningún tratamiento ulterior. Las asignadas a LA fueron sometidas a disección de 10 o más ganglios. La terapia sistémica fue a criterio del médico tratante. La supervivencia global fue el punto final primario y la supervivencia libre de enfermedad secundario. Las características clínicas y tumorales fueron similares entre las 445 pacientes asignadas al azar a LA y las 446 asignadas a BSGC únicamente. Llegan a la conclusión de que en pacientes con GC metastásicos tratadas con cirugía conservadora y terapia sistémica, la BSGC sola en comparación con LA no da lugar a una supervivencia inferior.

02

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1. UTILIDAD, RELEVANCIA Y JUSTIFICACIÓN

En el cáncer de mama la BSGC ha sustituido a la linfadenectomía axilar como técnica de estadificación del estado de los ganglios axilares produciendo menor morbilidad.

Esta técnica, al igual que otras muchas, no ha permanecido invariable a lo largo del tiempo, sino que está en constante progreso y/o modificación.

Son tres los aspectos de relevancia que han experimentado variaciones:

- El primero de los cuales ha sido las indicaciones de la técnica. Desde unos criterios muy restrictivos en el inicio se ha pasado a la actualidad, en la que prácticamente la única exclusión verdadera es la constatación de afectación axilar en la evaluación prequirúrgica. El principal cambio en este punto es que de realizarse a pacientes con T1 y T2 hasta 3 cm en el momento actual se hace a todo T2.
- En segundo lugar se han producido importantes avances en las técnicas de diagnóstico:
 - En el acto quirúrgico se ha evolucionado de la utilización de una sonda gamma hasta la introducción de una gammacámara portátil que permite obtener imágenes del GC en tiempo real.
 - Por otro lado en el análisis histopatológico del GC se ha pasado del estudio intraoperatorio convencional del GC mediante cortes en congelación o impronta citológica y estudio definitivo mediante hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica al estudio definitivo intraoperatorio mediante OSNA (amplificación del ácido nucleico de un solo paso) que mide la expresión del mRNA de la citoqueratina 19.
- En tercer lugar, en la actualidad se plantea otro gran reto al ponerse en tela de juicio la necesidad de realizar linfadenectomía cuando el resultado del GC es positivo.

Ante esta encrucijada, se impone, primero hacer un estudio retrospectivo para conocer como han podido influir estas modificaciones de la técnica de la BSGC en los resultados que hemos obtenido y segundo saber desde que punto partimos para poder valorar el beneficio que se obtendría con la adopción del nuevo planteamiento.

Por tanto el presente trabajo se plantea como una revisión de resultados de la aplicación de la BSGC en nuestro medio, estableciendo una valoración evolutiva de los mismos, con el fin de extraer conclusiones que nos permitan afrontar los retos del futuro.

2.2. FORMULACIÓN DE LAS HIPÓTESIS

Partiendo de la experiencia de nuestro trabajo habitual, nos damos cuenta de que cada vez es más infrecuente que no seamos capaces de localizar el ganglio centinela en una paciente. Por otro lado, existen estudios que analizan la influencia de determinados factores de la biología específica del tumor primario en la predicción de la afectación metastásica del ganglio centinela y consideramos importante conocer cuáles han sido en nuestra serie de pacientes. Asimismo, nos planteamos si la introducción del OSNA ha supuesto un aumento en la frecuencia del diagnóstico de micrometástasis y, por último, dado que se ha llevado a cabo linfadenectomía axilar en todos los casos de GC positivo cuál es el estado de los ganglios no centinelas.

Estas razones nos han llevado a formular las siguientes hipótesis de trabajo:

- 1.^a A lo largo de los años de aplicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela se ha producido una mejora en la eficacia de detección de la técnica.
- 2.^a La positividad del GC está en relación con una serie de factores del tumor como la localización, el tipo histológico, el tamaño y la invasión linfovascular
- 3.^a El número de pacientes que presentan micrometástasis en el ganglio centinela ha experimentado un incremento a partir de la introducción del OSNA.
- 4.^a Cuando el ganglio centinela presenta micrometástasis la probabilidad de que existan otros ganglios axilares afectados es muy baja.

2.3. OBJETIVOS

2.3.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar la utilidad de la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces.

2.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. **Conocer la eficacia de la técnica en la detección del GC:**
 - 1.1.1. Determinar el porcentaje de identificación del GC global
 - 1.1.2. Estudiar la evolución cronológica del porcentaje de identificación
 - 1.1.3. Analizar los factores que han influido en el éxito de la detección.
2. **Analizar la afectación metastásica del GC:**
 - 2.1.1. Evaluar el porcentaje de metastatización global de GC y la evolución cronológica de este porcentaje.
 - 2.1.2. Estudiar los factores que han influido en la metastatización del GC.
 - 2.1.3. Evaluar porcentaje de macro y micrometastasis de GC, estudiar la evolución cronológica que ha experimentado y los factores que han influido en el mismo.
3. **Estudiar el estado de los ganglios no centinelas:**
 - 3.1.1. Determinar la proporción de afectación de ganglios no centinelas cuando el ganglio centinela presentó metástasis.

03

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. POBLACIÓN

3.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con cáncer de mama confirmado histológicamente mediante BAG a las que se realizó BSGC, en fase de aplicación clínica, de forma consecutiva entre 8 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2011.

Los criterios de inclusión se fueron adaptando a los admitidos en las sucesivas Reuniones de Consenso^{53,64,102} a la luz de las nuevas evidencias científicas, de tal forma que aunque al principio el criterio de inclusión fue más restrictivo indicándose en carcinomas infiltrantes hasta 3 cm de diámetro máximo, posteriormente al Consenso de 2006 se amplió a todo cT2.

Por tanto, este estudio incluyó pacientes con carcinoma de mama de estadio cT1 y cT2, así como carcinomas intraductales extensos y de alto grado y/o con comedonecrosis y/o que fueran a tratarse con mastectomía, sin evidencia clínica ni ecográfica de afectación axilar. A partir de 2008 la metastatización axilar se excluyó mediante la realización de BAG de los ganglios ecográficamente sospechosos.

3.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Fueron los siguientes:

- la existencia de cirugía y/o radioterapia axilar previa;
- el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante;
- el carcinoma inflamatorio.

3.1.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Las pacientes fueron programadas para tratamiento quirúrgico de la lesión primaria y BSGC y tras ser convenientemente informadas aceptaron el tratamiento propuesto. Así mismo, todas las pacientes fueron debidamente informadas de la necesidad de realizar la

punción del radiotrazador y el estudio gammagráfico para la realización del procedimiento con la autorización mediante la firma del consentimiento informado de riesgos y beneficios (ejemplo en Anexo II y III).

Además en el Servicio de Medicina Nuclear se les administraron documentos informativos tanto de la técnica de BSGC mediante radiocoloides como de las exploraciones de Medicina Nuclear en general (Anexos IV y V).

La identidad de las pacientes en la matriz de datos fue codificada en todo momento y se conservó la confidencialidad de la información contenida en las historias clínicas.

3.2. METODOLOGÍA

3.2.1. MÉTODO DE DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

En 265 (33,8%) pacientes se llevó a cabo una técnica de marcaje mixta con la administración tanto de radiocoloides como de azul de isosulfán (Lymphazurin®). En 519 (66,2%) pacientes la BSGC se realizó mediante la administración profunda de radiocoloides exclusivamente. Ambas se describen a continuación.

3.2.1.1. Técnica con colorante

La técnica con colorante se realizó siempre en combinación con la técnica isotópica en el periodo inicial y en casos con dificultad de visualización linfogammagráfica.

Para la localización con colorante, una vez que la paciente se encontraba en el quirófano y tras la inducción anestésica, se inoculaban 1-4 cc de azul de isosulfán en la zona subareolar 5 a 10 minutos antes de iniciar la intervención, procediéndose a masaje de la zona para favorecer el drenaje. Se realizó 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 asimismo la sonda detectora de radiación gamma de forma complementaria con el colorante.

3.2.1.2. Técnica con radiocoloides

3.2.1.2.1. Preparación radiofarmacéutica

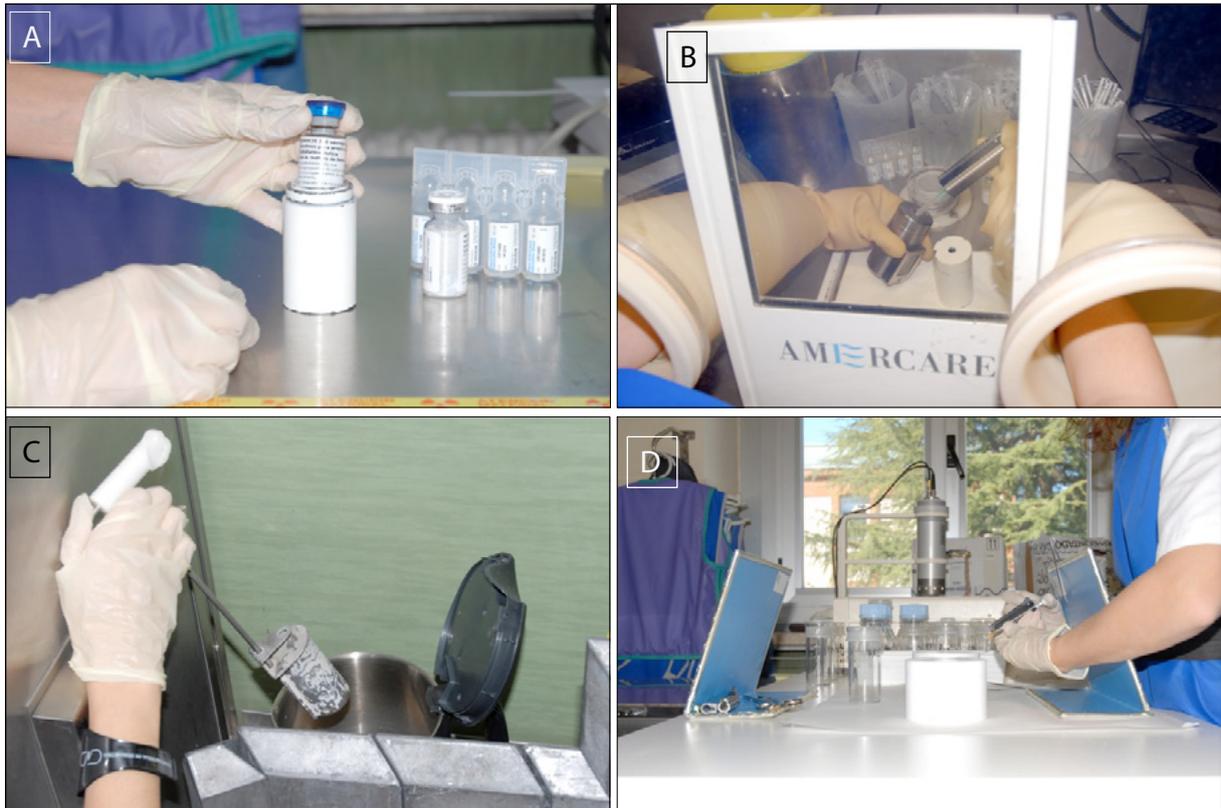
El radiotrazador utilizado fue el sulfuro de renio coloidal marcado con ^{99m}Tc (Nanocis® Iba Molecular) (Figura 2 A).

Para el marcaje se siguieron las instrucciones de utilización que figuran en la ficha técnica del producto, de tal forma que el protocolo de trabajo para la preparación radiofarmacéutica fue el siguiente:

- Se tomó el vial B del equipo reactivo y se introdujo 2 ml de agua para inyección con una jeringa. Tras agitarlo y se tomó 0,5 ml de la solución para introducirlo en el vial A, sin eliminar el exceso de presión dentro del vial A. Se agitó.

- Se colocó el vial A en un protector de plomo y se introdujo con una jeringa 30-50 mCi de disolución inyectable de pertechnetato de sodio (^{99m}Tc) en un volumen de 2,5 ml (Figura 2B).
- Se colocó el vial A al baño maría durante 15 minutos dentro de un protector de plomo agujereado y se enfrió en agua corriente a temperatura ambiente durante 15 minutos (Figura 2 C).

Figura 2. Detalles de la técnica de preparación del radiotrazador



En todos los viales se realizó control de calidad radioquímico mediante cromatografía ascendente en papel (fase estacionaria tira Whatman 3mm; fase móvil metiletilcetona), admitiéndose únicamente aquellos cuyo resultado del control de pureza radioquímica fue igual o mayor del 95% (Figura 2 D).

En ocasiones en las que no se dispuso de este radiocoloide se utilizó nanocoloide de albúmina humana marcado con ^{99m}Tc (Nanocoll®, GE Healthcare). En este caso el protocolo de trabajo para la preparación radiofarmacéutica fue como sigue:

- Se tomó un vial del equipo reactivo y se colocó en protección de plomo, se introdujo con una jeringa 3-4 ml de disolución inyectable de pertechnetato de sodio (^{99m}Tc) una actividad de 40-60 mCi. Se extrajo el volumen de aire equivalente al del líquido añadido con el fin de normalizar la presión interna. Se agitó el vial durante 5 segundos para obtener una buena resuspensión del contenido del vial. Se dejó incubar durante 5 – 10 minutos.

3.2.1.2.2. Sitio de inyección

El día previo a la intervención quirúrgica, entre 16 y 24 horas antes de la misma, se administraron 111 MBq (3mCi) de sulfuro de renio coloidal en un volumen de 1-1,5 ml de suero fisiológico mediante una única inyección profunda, intratumoral o peritumoral.

En las 482 (61,5%) pacientes en las que la lesión no era palpable el radiocoloide se inyectó mediante guía ecográfica o mamográfica.

En 302 pacientes, el radiofármaco se administró en el Servicio de Medicina Nuclear, en 271 (34,5%) pacientes por ser un tumor palpable y en 31 (4%) en el tejido mamario pericatricial por haberse realizado biopsia quirúrgica previa.

Figura 3. Proceso de administración del radiotrazador. A y B). Detalle de la administración del radiotrazador con guía ecográfica. C) Imagen de la punción del radiocoloide en un caso de tumor palpable localizado en intersección de cuadrantes inferiores de mama izquierda.



3.2.1.2.3. Linfogramagrafía

3.2.1.2.3.1. Protocolo de adquisición de imágenes

Tras la administración del radiotrazador, el proceso de localización del GC se inició con la realización en todas las pacientes de una linfogramagrafía prequirúrgica con el fin de identificar, de la forma más exacta posible, todos los GCs y las vías de drenaje extra-axilar.

Para ello se utilizaron gammacámaras Vision DST-XL, Sopa Medical Vision, General Electric y SkyLight (ADAC), Philips Healthcare, de campo amplio equipadas con colimadores de baja energía y alta resolución (LEHR).

Se obtuvieron imágenes estáticas planares en matriz de 256x256 y de 90 segundos de duración, en proyecciones anterior y lateral, estando la paciente en sedestación.

El día anterior a la intervención quirúrgica se adquirieron imágenes precoces (15-30 minutos) y tardías (2-4 horas), pero dependiendo de los hallazgos, se realizaron otras adquisiciones en este intervalo, por ejemplo tras ligero masaje o posteriores si no se visualizaba migración del radiocoloide.

Hasta octubre de 2009 el mismo día de la cirugía antes de entrar en quirófano se realizaba una nueva adquisición de imágenes y con la ayuda de un lápiz de ^{57}Co se identificaba externamente la situación de los GC y se señalaba con tinta indeleble sobre la piel, marcando

do la referencia en dos proyecciones para indicar la profundidad aproximada del mismo. En el caso de GC en la cadena mamaria interna se realizó el marcaje en decúbito supino.

A partir de esta fecha en la que se dispuso de una gammacámara portátil, la proyección en piel de los GC se marcó con tinta indeleble el día previo y la última adquisición de imágenes se realizó previamente a la práctica de la incisión quirúrgica en quirófano.

Figura 4. Linfogramagrafía y señalización de la proyección en piel del GC. A) Gammacámara. B) Adquisición de imagen linfogramagrafía en proyección anterior. C) Imagen marcando la referencia en dos proyecciones.



3.2.1.2.3.2. Interpretación de las imágenes.

Se visualizaron conjuntamente las proyecciones secuenciales anteriores y laterales. En todos los casos se realizó un enmascaramiento del punto de inyección, de modo que, al eliminar de las imágenes la actividad del mismo, resultase más evidente la actividad de los posibles ganglios centinelas. Se ajustó la intensidad de la imagen para localizar cualquier actividad radiactiva registrada en las imágenes.

Se consideró GC aquel o aquellos que aparecen en uno o varios territorios de drenaje linfático y GCs secundarios los que presentan una captación claramente menor en la línea de progresión linfática.

3.2.1.2.4. Localización intraoperatoria

Previamente a la introducción de una gammacámara portátil, para la detección intraoperatoria de la radiación gamma emitida por el GC se utilizó en 516 pacientes (65,8%) primero una sonda Navigator (Auto Suture España, S.A) y posteriormente Neoprobe (Neo2000™ Gamma Detection System, Neoprobe Corporation).

A partir de octubre de 2009, en 268 pacientes (34,2%), se utilizó una gammacámara portátil (Sentinella S102, GEM imaging, Valencia, España) que a su vez se complementa con una sonda.

Previamente a la incisión quirúrgica, tomando como referencia el patrón de migración visto en la linfogramagrafía y las marcas realizadas el día anterior, se localizó el GC con ayuda del puntero láser de posicionamiento que lleva incorporado la gammacámara portátil. La cruz luminosa que éste emite nos muestra el centro de la adquisición en el campo quirúrgico y a su vez se refleja mediante otra cruz en el centro de la pantalla de adquisición. Se adquirieron imágenes de 30-60 segundos de duración.

Figura 5. Linfogramagrafía que muestra las imágenes secuenciales hasta 24 horas post-administración del radiocoloide, tal y como fueron adquiridas sin realización de máscara en el sitio de inyección.

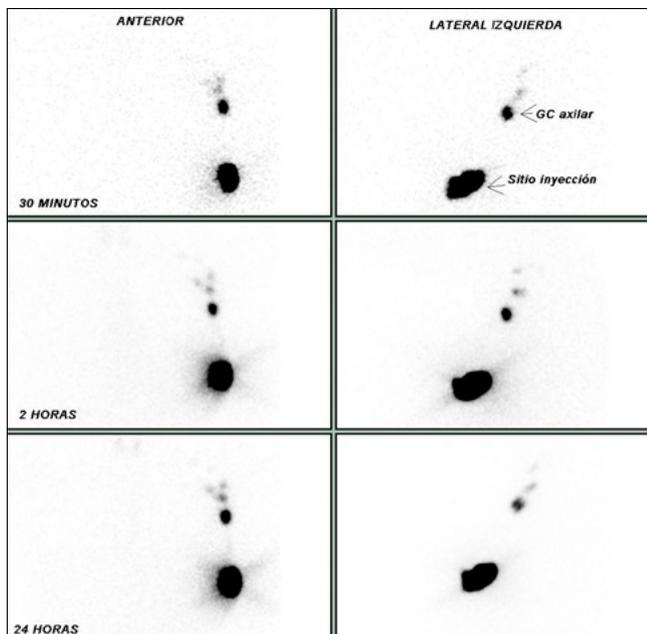
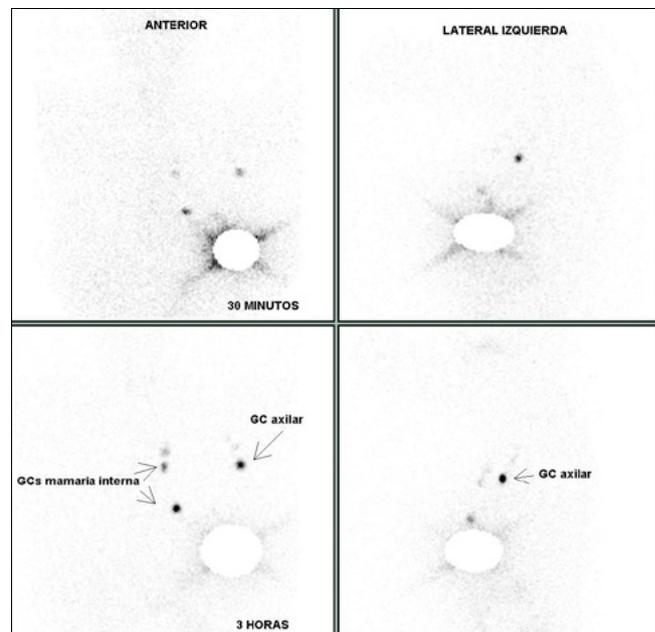


Figura 6. Linfogramagrafía que muestra las imágenes precoces y tardías con máscara sobre el punto de inyección.



Una vez practicada la incisión quirúrgica se realizó un rastreo lento y metódico con la sonda y se fue angulando durante la disección tisular en función de la actividad detectada hasta localizar el GC. Durante este rastreo se consideró indicativo de GC una relación mínima de cps de 10 a 1 respecto al tejido graso vecino (fondo).

Una vez reseco el GC se comprobó su actividad y se obtuvo una imagen gammagráfica ex vivo de 30 segundos de duración, identificando en la imagen el número de cuentas por segundo máximo alcanzado y el territorio ganglionar del que procede.

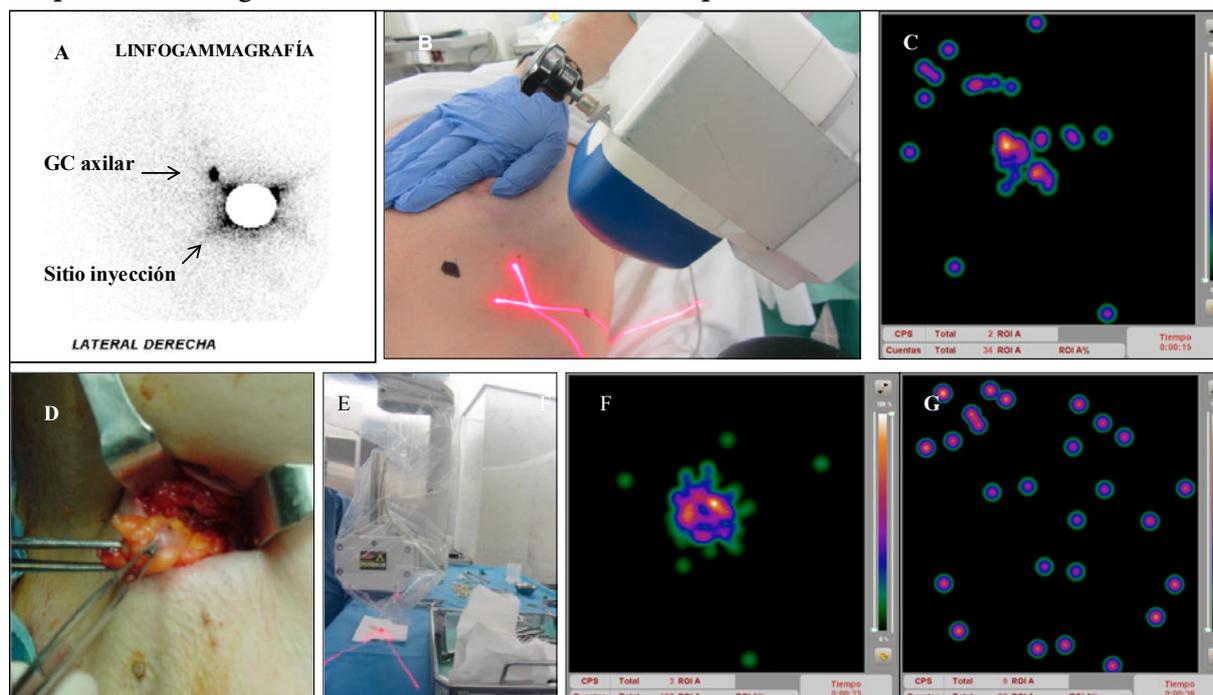
Tras la exéresis del GC con mayor actividad, se comprobó el lecho quirúrgico para determinar si existía actividad residual significativa, para lo cual se aplicó la “regla del 10%”. Así mismo, se adquirieron imágenes intraoperatorias si con la sonda existió cualquier dificultad de localización.

En todos los casos el equipo quirúrgico durante el procedimiento examinó por inspección visual y palpación intraoperatoria la región linfática para identificar posibles ganglios aumentados de tamaño y consistencia. Una vez se han extirpado los GCs se realizó una adquisición para que quedase documentada la inexistencia de actividad residual significativa.

Se realizó lindanectomía axilar en un segundo tiempo quirúrgico o en el mismo, si el resultado anatomopatológico del GC fue positivo para micrometástasis o macrometástasis.

La linfadenectomía consistió en la disección de los niveles axilares I y II de Berg, mediante la extirpación de toda la grasa axilar por debajo de la vena axilar, asociada a la extirpación de la grasa retropectoral del nivel II. Se preservaron el músculo pectoral menor y los nervios del serrato o torácico largo y del dorsal ancho o toracodorsal.

Figura 7. Secuencia de imágenes sobre la localización y exéresis del GC (A) Proyección linfogammagráfica lateral. (B) Localización del GC previa a la incisión quirúrgica mediante gammacámara portátil. (C) Imagen gammagráfica obtenida en quirófano. (D) Localización del GC axilar. (E y F) Adquisición e imagen del GC ex vivo. (F) Lecho axilar post-exéresis del GC.



3.2.2. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

El estudio anatomopatológico tanto del carcinoma mamario como de los ganglios linfáticos se realizó en el servicio de Anatomía Patológica (A) del Complejo Hospitalario de Navarra.

3.2.2.1. Estudio histopatológico del tumor

Para la clasificación histológica del cáncer de mama se siguieron las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud que se recogen en el ANEXO I.

Para valorar el grado nuclear se siguió la modificación Nottingham del índice de Scarff-Bloom-Richardson que incluye 3 categorías:

- tumores bien diferenciados (grado I): 3-5 puntos;
- tumores moderadamente diferenciados (grado II): 6-7 puntos;
- tumores pobremente diferenciados (grado III): 8-9 puntos.

De los datos de IHQ que integran el informe anatómico-patológico rutinario de la neoplasia en este estudio se han incluido como variables: los receptores de estrógeno y de progesterona, expresión de Her2-neu y expresión de Ki-67. Se utilizaron inmunotécnicos automáticos VENTANA (ROCHE-diagnóstico), los anticuerpos empleados así como los diferentes protocolos de recuperación antigénica se reúnen en la tabla siguiente:

Tabla 14. Resumen del estudio inmunohistoquímico realizado

Anticuerpo	Distribuidora	Clon	Recuperación	Tinción
R.estrógeno	Roche	SP1	60'	nuclear
R. progesterona	Roche	1E2	60'	nuclear
Her 2/neu	Roche	4B5	30'	membrana
Ki-67	Roche	30-9	30'	nuclear
Queratina AE1/AE3	Leica	AE1/AE3	15'	citoplasmática

La positividad en la expresión de los receptores de Estrógeno y Progesterona se realizó con control externo negativo y positivo y sometido al programa de calidad de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. La valoración IHQ de RE y RP se consideró positiva cuando la expresión superaba el 1% de las células tumorales¹¹⁵. Según la intensidad de la tinción se usó la clasificación de positividad fuerte o marcada (+++), moderada (++) , débil o leve (+) y negativa (-) o bien en porcentaje de positividad.

En el caso de HER2, la valoración fue semicuantitativa¹¹⁶ considerándose positivo el caso de 3+ y negativo el de 0 o 1+. Los casos de 2+ que se interpretaron como dudosos y se realizó valoración mediante técnica FISH (hibridación “in situ” fluorescente) para determinar si era positivo o negativo.

Con respecto a la determinación de la expresión de Ki-67, la medida se realizó según el porcentaje de células tumorales teñidas por el anticuerpo utilizado. Se consideró para el estudio como baja expresividad cuando era <14% siguiendo el estudio de Cheang et al¹¹⁷.

3.2.2.2. Estudio anatomopatológico ganglionar

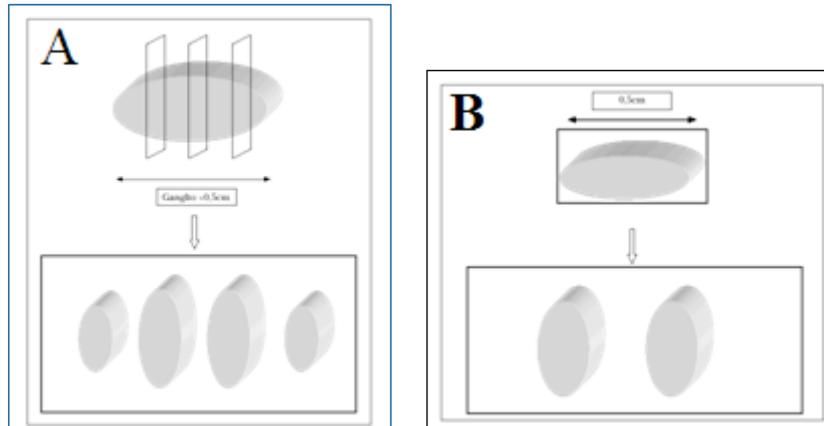
Se han seguido tres procedimientos en el estudio anatomopatológico del GC.

- En 268 casos (34,2%) se ha llevado a cabo estudio diferido sobre tejido fijado en formol e incluido en parafina; mediante tinción con H&E e IHQ con anticuerpos anticitoqueratina (clona AE1/AE3).
- En 260 pacientes (33,2%) se ha realizado estudio intraoperatorio convencional mediante impronta citológica (Diff quick) y cortes por congelación (tinción de azul de toluidina/ H&E) y estudio diferido mediante H&E e IHQ.
- En 256 (32,7%) pacientes, a partir de octubre de 2009, se ha realizado estudio intraoperatorio molecular mediante amplificación de ácido nucleico de un solo paso (OSNA).

3.2.2.2.1. Estudio postoperatorio definitivo del GC.

El ganglio centinela se seccionó transversalmente cada 3 mm, cuando la longitud máxima fue mayor de 5 mm (Figura 8A). Todas las secciones se colocaron en los cassettes de plástico para una inclusión in toto. Si se trató de ganglios menores de 5 mm se realizó un corte longitudinal y se dividió en dos mitades (Figura 8B).

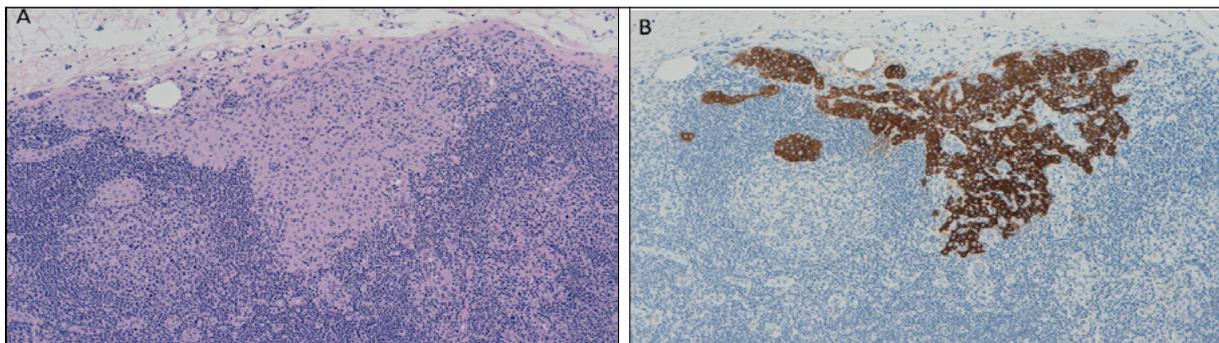
Figura 8. Esquema de las secciones realizadas en el estudio anatómopatológico del GC



Tomado con permiso de “Ganglio centinela en cáncer de mama. Estudio histológico de 67 casos”. Córdoba Iturriagoitia et al. An Sist Sanit Navar 27(2);191-199, 2004

Una vez incluido en parafina, se practicó un primer corte que se tiñó con H&E para después, profundizando 40 micras entre los cortes realizarse 13 cortes más, de los cuales 10 se tiñeron con un cóctel de queratinas (alto y bajo peso molecular) AE1-AE3 en preparado prediluido de Leica (distribuido por Menarini) (Realizado en teñidor automático Ventana) que marca el citoplasma de las células epiteliales. Con ello, se trató de facilitar la búsqueda de dichas células en el interior de los ganglios.

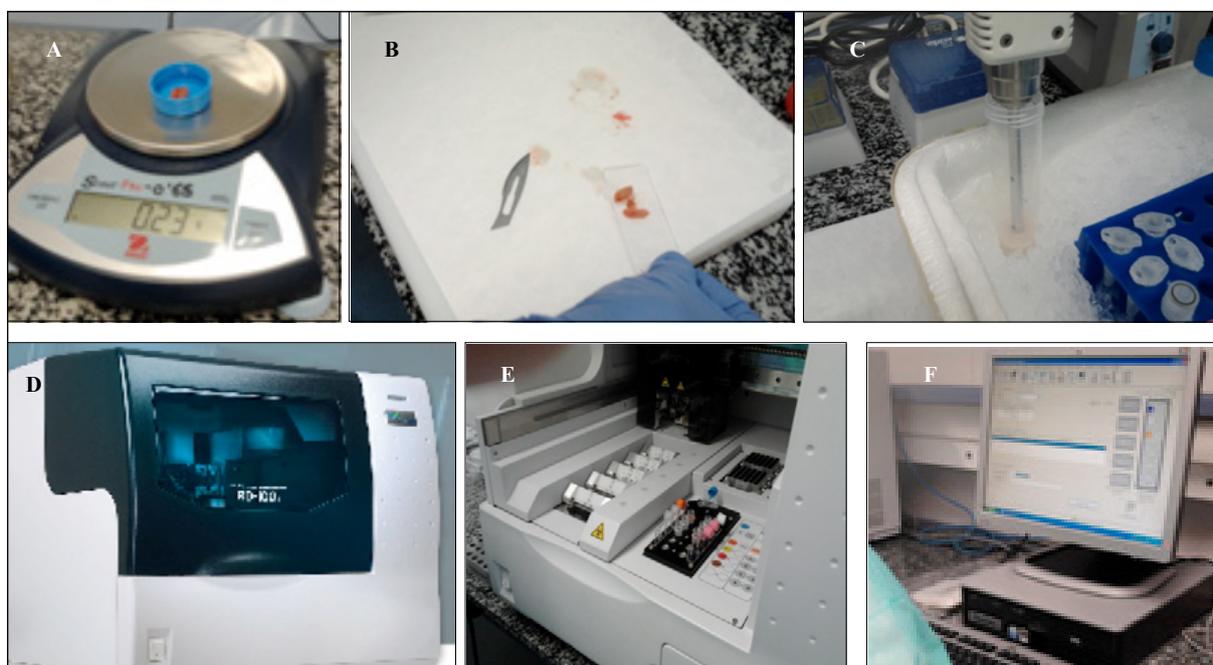
Figura 9. A. Imagen panorámica de una micrometástasis de 1 mm de diámetro máximo de localización paracortical (X 100, H&E). B: La misma micrometástasis teñida con queratina coctel AE1/AE3 para confirmar su naturaleza epitelial (X 100, IHQ).



3.2.2.2. Estudio intraoperatorio definitivo del ganglio centinela (OSNA)

El GC se envía en fresco al Servicio de Anatomía Patológica. A continuación se separa de la grasa, se pesa y se realiza una citología por impronta. Seguidamente se procede al lisado/homogenizado de las muestras al añadirles 4 mL de reactivo Lynorhag® y se centrifuga. La fase líquida de la mezcla se coloca en el OSNA RD100i que realiza el pipeteo, amplificación y la detección de forma automática. La reacción se desarrolla a temperatura isotérmica (65°) y el tiempo de amplificación es de 16 minutos por muestra. El equipo permite el estudio de un máximo de 4 ganglios y la duración del procedimiento oscila entre 30 a 45 minutos.

Figura 10. Estudio intraoperatorio definitivo del ganglio centinela (OSNA). A) Pesado del ganglio centinela. B) Impronta citológica. C) Lisado/homogenizado. D) Equipo OSNA. E) Imagen de un momento del análisis F) Muestra de resultados.

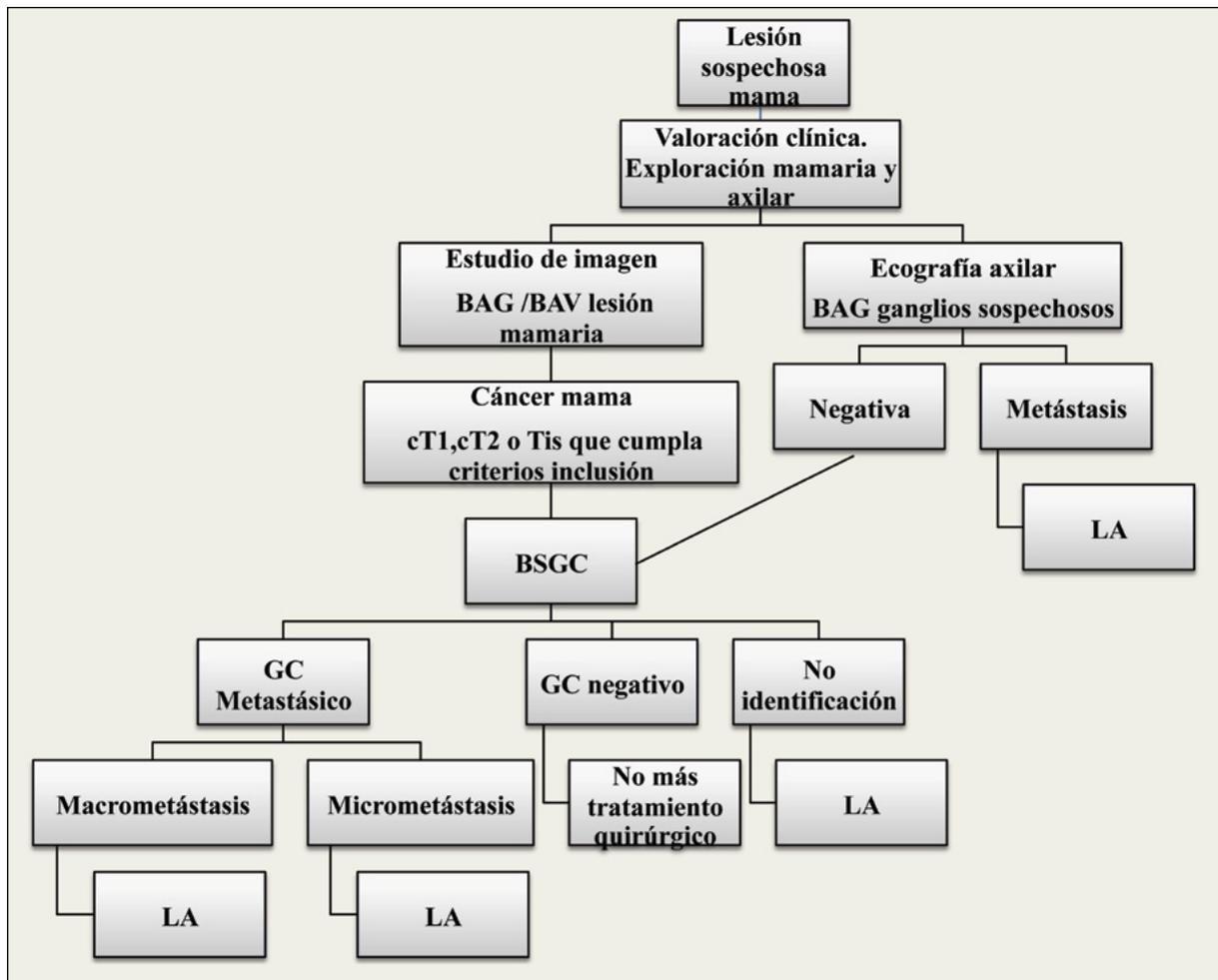


3.2.2.2.3. Estudio definitivo de la pieza de linfadenectomía

En la pieza de linfadenectomía axilar se realiza una disección minuciosa de los ganglios. Los ganglios disecados menores de 5 mm se incluyen en su totalidad. De los ganglios mayores de 5 mm y macroscópicamente negativos se cortan secciones transversales y se colocan en una única cápsula. Se debe especificar que corresponden los cortes a un único ganglio para no alterar el recuento final del número de ganglios estudiados. Si los ganglios son grandes y tienen infiltración macroscópica, se incluye la mitad del ganglio. Si el número es inferior a 10 se trata la grasa con un disolvente para realizar una nueva búsqueda de ganglios.

3.3. ALGORITMO DE MANEJO SEGUIDO

Figura 11. Secuencia de actuaciones



3.4. ANÁLISIS DE LOS DATOS

3.4.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional transversal de las pacientes con cáncer de mama a las que se les realizó BSGC en el Complejo Hospitalario de Navarra (A) en el periodo 2003-2011.

3.4.2. VARIABLES DEL ESTUDIO

3.4.2.1. Variables dependientes:

- Identificación del GC (sí, no)
- Metástasis en el GC (sí, no)
- Macrometástasis vs micrometástasis

3.4.2.2. Variables independientes

- Edad en años; dicotomizado con punto de corte en 50 años y grupos en 3 Categorías (≤ 40 años, entre 41 y 69 años y ≥ 70 años).
- IMC en kg/m^2 , grupos según clasificación OMS y dicotomizado con punto de corte en $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ (normal vs sobrepeso-obesidad)
- Tamaño tumoral en centímetros; dicotomizado en 2 cm (≤ 2 cm vs > 2 cm)
- Lateralización (mama derecha e izquierda) y Localización topográfica: CSE, ICS, CSI, ICInf, Central, ICInter, CII, CIE, ICE, multifocal y múltiple.
- Subtipos histológicos de carcinomas infiltrantes. La forma de establecer los grupos respecto al tipo histológico no sigue un patrón homogéneo en la literatura. En este trabajo hemos seguido la utilizada por Viale et al¹¹⁸ en una casuística de 4351 pacientes, que establece un grupo asociado a buen pronóstico que incluye el carcinoma cribiforme, medular, mucinoso y tubular. En otro importante estudio a partir del cual se realizó un nomograma de positividad¹¹⁹ también se incluye un subgrupo que llaman especial formado por el carcinoma tubular puro, el colide puro (mucinoso) y medular típico.
- Tipo de marcaje utilizado: mixto vs radioisotópico
- Visualización linfogammagráfica: si, no
- Metodología de identificación intraoperatoria (sonda vs gammacámara portátil+sonda)
- Grado tumoral: I, II y III
- Infiltración linfovascular (ILV): si, no
- Receptores estrógenos: positivos vs negativos
- Receptores progesterona: positivos vs negativos
- Ki-67: $>14\%$ vs $<14\%$.
- HER2: positivo vs negativo
- Número de GC extraídos
- Número de GC positivos
- Ganglios no centinelas (GNC) metastásicos: si vs no
- Tipo de afectación GNC: macrometástasis vs micrometástasis
- Número total de ganglios extraídos
- Metodología de estudio anatomopatológico del GC (histopatológico convencional vs OSNA)

3.4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de todas las variables. Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias y porcentaje relativo en la población. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE), o su mediana y rango intercuartílico (RIQ) para variables que no siguen una distribución normal.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher (en el caso de que al menos uno de los valores esperados fuese menor de 5). Dado que las variables cuantitativas no siguen una distribución normal, para la comparación de medianas de muestras independientes se ha utilizado la prueba U de Mann-Whitney.

Se realizaron modelos de regresión logística siendo las variables dependientes la probabilidad de éxito en la localización del GC, la probabilidad de afectación metastásica de los GC y que ésta fuera por macro o micrometástasis. Las variables independientes las que resultaron significativas en el análisis bivariable. Se empleó el modelo “introducir” que genera un modelo con todas las variables que se desea comprobar. Los resultados se presentan con la OR, su intervalo de confianza del 95% y el nivel de significación.

El rendimiento del modelo fue evaluado en términos de discriminación mediante el área bajo la curva ROC (AUC) y la bondad del ajuste se ha valorado mediante la probabilidad asociada al test de Hosmer y Lemeshow.

Para la realización de los cálculos se empleó el paquete de programas estadísticos SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences, versión 17).

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

04

RESULTADOS

04

RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INMUNOHISTOQUÍMICAS, RADIOLÓGICAS, LINFOGAMMAGRÁFICAS Y QUIRÚRGICAS DE LA POBLACIÓN A LA QUE SE REALIZÓ BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

La población estudiada incluyó 784 pacientes, de las cuales 783 fueron mujeres y uno hombre. Histológicamente en 686 (87,5%) pacientes el carcinoma mamario fue infiltrante y en 98 (12,5%) in situ.

Las variables analizadas fueron:

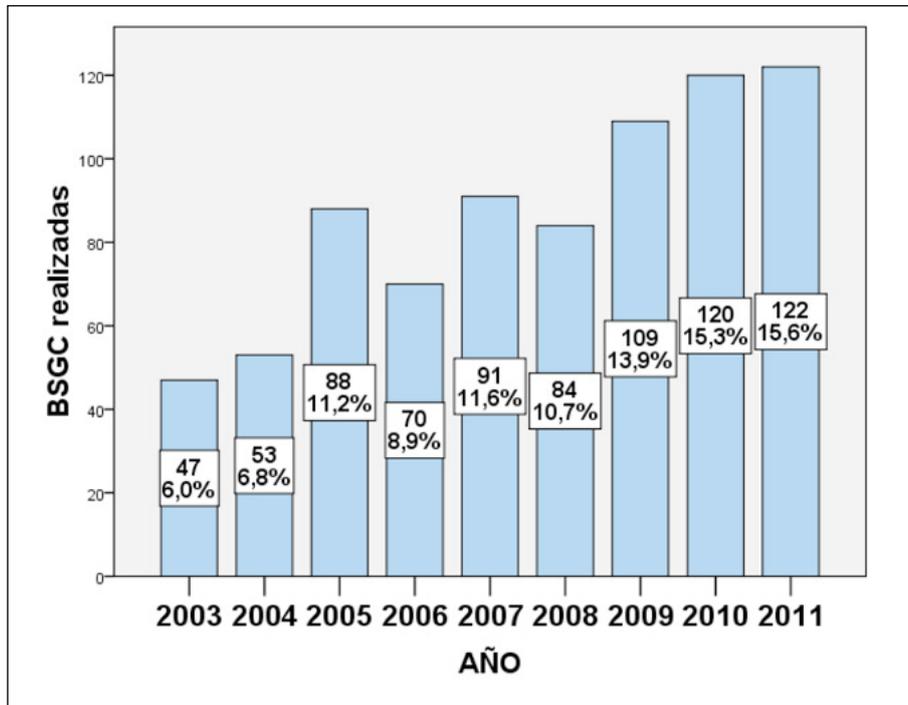
- 4.1.1. Año de realización de la BSGC
- 4.1.2. Edad
- 4.1.3. Índice de masa corporal
- 4.1.4. Tipo histológico del tumor
- 4.1.5. Tamaño tumoral
- 4.1.6. Localización del tumor
- 4.1.7. Grado tumoral
- 4.1.8. Receptores hormonales
- 4.1.9. Fenotipo molecular
- 4.1.10. Características radiológicas de la lesión primaria
- 4.1.11. Resultados de la linfogammagrafía
- 4.1.12. Tipo de cirugía de la lesión primaria

Se estudió la posible existencia de diferencias significativas entre el grupo de carcinomas infiltrantes respecto a in situ en determinadas variables si ello tiene relevancia clínica.

4.1.1. NÚMERO DE BSGC POR AÑO

El número de pacientes en las que se llevó a cabo la BSGC en los sucesivos años que comprende este estudio queda reflejado en el siguiente gráfico, en el que puede apreciarse un aumento progresivo en el número de procedimientos:

Gráfico 1. Frecuencia y porcentaje de BSGC en los sucesivos años que comprende el estudio

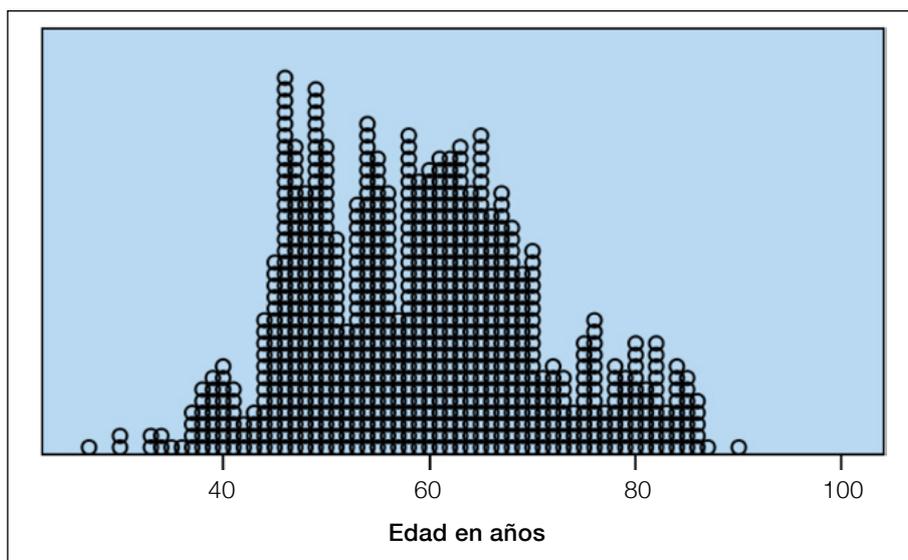


4.1.2. EDAD DE LAS PACIENTES

La mediana de edad de las pacientes estudiadas fue de 59 años (RIQ:50-66,7), siendo la más joven de 27 años y la mayor 90. La moda fue de 46 años.

En el gráfico 2 se ha plasmado la distribución de los casos según esta variable.

Gráfico 2. Distribución muestral de la variable edad



La edad media de las pacientes con carcinomas infiltrantes fue de 59,2 años (IC95%: 58,3-60,1) mientras que la edad media de las que tuvieron in situ fue de 57,5 (IC95%: 55,6-59,4), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (test Mann Wihtney).

Siguiendo el ejemplo de la bibliografía se estableció un punto de corte en 50 años para establecer una frontera aproximada del estado menopáusico de las pacientes.

En un grupo se incluyeron las pacientes de 50 años o mayores, que se consideraron menopáusicas y en otro grupo a las menores de 50 años que no lo serían.

En la población estudiada las pacientes menopáusicas supusieron tres cuartas partes del total (75,6%, n=593).

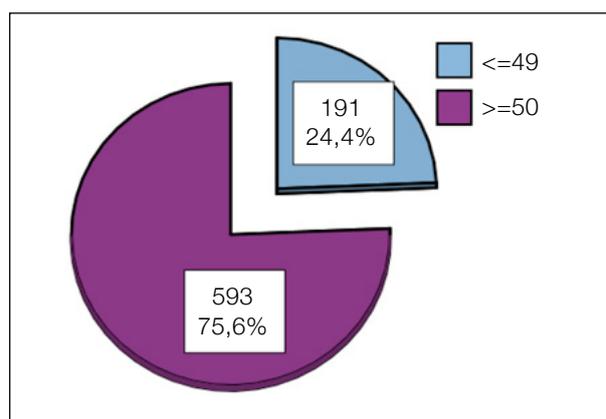


Gráfico 3.
Distribución de las pacientes según grupos de edad

El porcentaje de tumores infiltrantes o in situ en estos dos grupos de edad fue prácticamente el mismo, dado que en las pacientes menopáusicas el 87,5% de los carcinomas fueron infiltrantes y el 12,5% in situ y en las no menopáusicas el 87,4% infiltrantes y 12,6% in situ.

Respecto a esta variable, en la bibliografía también se establecen tres grupos de edad para intentar reflejar mejor determinadas características de los grupos extremos, esto es, mujeres jóvenes y ancianas.

En esta población, hubo 34 mujeres de edad menor o igual a 40 años (4,3%), 613 tuvieron entre 41 y 69 años (78,2%) y 137 fueron de 70 años o mayores (17,5%).

4.1.3. ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet se midió aplicando la fórmula $IMC = \text{peso} / \text{estatura}^2$ y se expresó en Kg/m^2 . Siguiendo las recomendaciones de la OMS se clasificó el estado nutricional de acuerdo con el IMC estableciendo los siguientes grupos:

- Infrapeso: $IMC < 18,5 \text{ Kg}/\text{m}^2$
- Normal: $IMC = 18,5 - 24,99 \text{ Kg}/\text{m}^2$
- Sobrepeso: $IMC = 25 - 29,99 \text{ Kg}/\text{m}^2$
- Obesidad tipo I: $IMC = 30 - 34,99 \text{ Kg}/\text{m}^2$
- Obesidad tipo II: $IMC = 35 - 39,99 \text{ Kg}/\text{m}^2$
- Obesidad tipo III: $IMC \geq 40 \text{ Kg}/\text{m}^2$

Tabla 15. Distribución de la población estudiada según IMC

IMC agrupado según OMS		
	Frecuencia	Porcentaje
Infrapeso	13	1,7
Normal	287	36,9
Sobrepeso	270	34,7
Obeso I	137	17,6
Obeso II	50	6,4
Obeso III	21	2,7
Total	778	100,0

Para extraer resultados más fácilmente interpretables se dicotomizó esta variable estableciendo un punto de corte en 25 Kg/m², de tal forma que catalogamos a la paciente como perteneciente al grupo IMC normal cuando su IMC se halló por debajo de este dintel y como perteneciente al grupo IMC sobrepeso-obesidad cuando fue igual o mayor a 25 Kg/m². De acuerdo con este criterio el 61,4% de las pacientes presentaron sobrepeso u obesidad.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el IMC entre las pacientes con carcinomas infiltrantes frente a in situ, tanto cuando se estudió como variable numérica, como categórica según las recomendadas por la OMS o dicotómica normal vs sobrepeso-obesidad.

4.1.4. TIPO HISTOLÓGICO DEL TUMOR

La muestra comprendió a 686 pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante (87,5%) y 98 pacientes con diagnóstico de carcinoma in situ (12,5%).

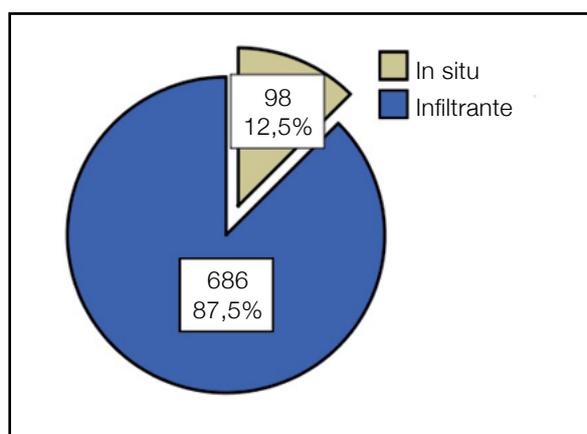


Gráfico 4
Tipos histológicos de carcinomas

Tabla 16. Distribución de las pacientes según el subtipo histológico de carcinoma infiltrante

Subtipos histológicos de carcinomas infiltrantes		
	Frecuencia	Porcentaje
CDI	498	72,6
CLI	64	9,3
Apocrino	18	2,6
Micropapilar	5	0,7
Metaplásico	5	0,7
Mixto (DI-LI)	17	2,5
Medular	4	0,6
Papilar	19	2,8
Tubular	35	5,1
Papilar intraquístico	9	1,3
Adenoide quístico	1	0,1
Coloide	11	1,6
Total	686	100,0

4.1.5. TAMAÑO TUMORAL

En los gráficos siguientes (5 y 6) se puede observar la distribución del tamaño tumoral en la muestra:

Gráfico 5. Distribución muestral de la variable tamaño de la lesión mamaria

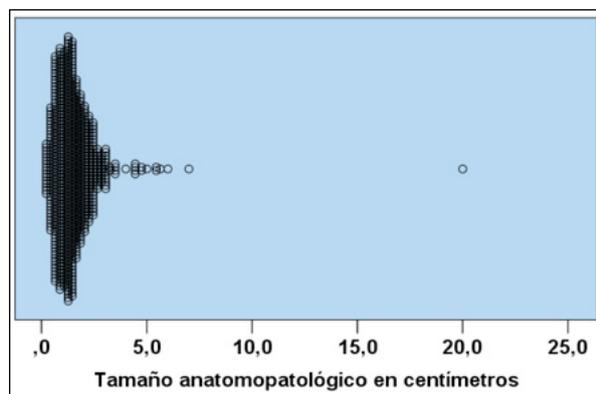
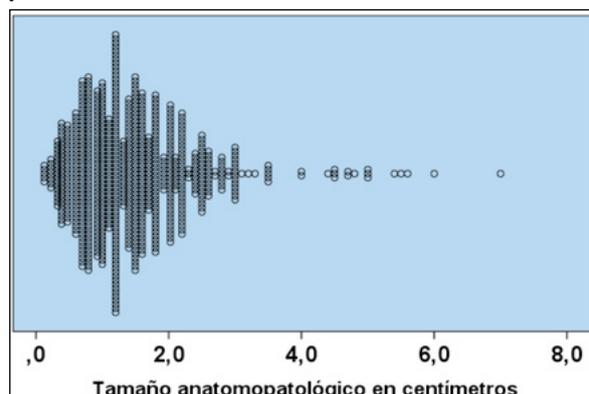


Gráfico 6. Tamaño de la lesión mamaria excluyendo los valores extremos.



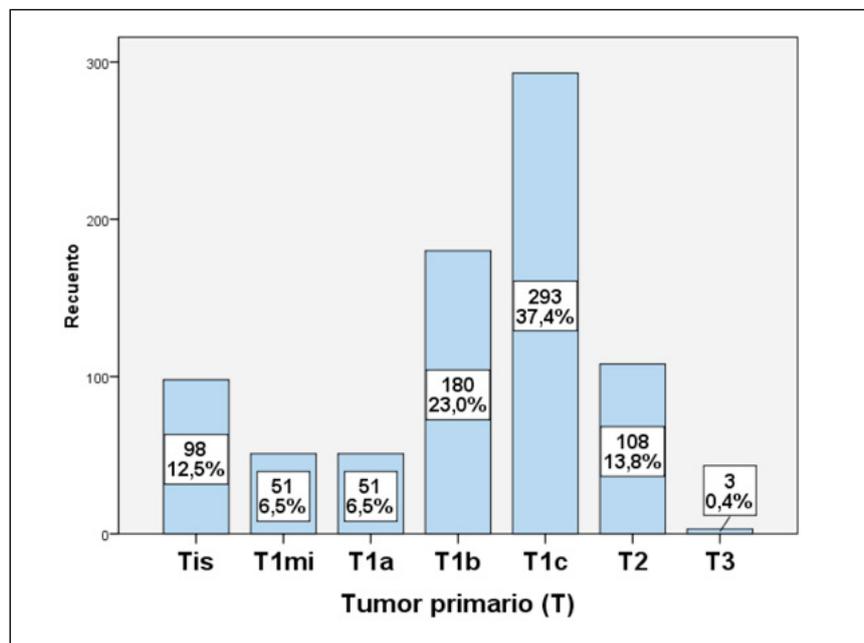
La mediana de tamaño de las lesiones se situó en 1,2 cm (RIQ: 0,8-1,8). La lesión más pequeña presentó 0,1 cm y la más grande 20 cm, correspondiendo a un carcinoma in situ. La media de los tumores infiltrantes fue 1,48 (IC95%: 1,40-1,56) y la de los in situ de 1,35 (IC95%: 1,05-1,66), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,000$ Mann Withney).

Siguiendo la clasificación de la AJCC, el tamaño tumoral anatomopatológico se distribuyó de la siguiente forma: 98 pacientes pertenecieron al grupo Tis, 51 al T1mi, 51 al T1a, 180 al T1b, 293 al T1c, 108 al T2 y por último 3 al T3.

Considerando las 686 pacientes con carcinomas infiltrantes, 575 fueron T1 (83,9%) y 108 fueron T2 (15,7%) y 3 T3 (0,4%).

En la gráfica siguiente en la se representa la distribución de la muestra según el estadio T expresada en porcentaje, puede apreciarse que el estadio más frecuente fue el T1c, esto es tumores mayores de 10 mm pero menores de 20 mm en su mayor dimensión.

Gráfico 7. Clasificación tumoral T



En el grupo T1mi, la existencia de microinfiltración mostró relación con dos características tumorales: el tamaño y el grado.

El tamaño medio de los tumores intraductales con microinfiltración fue de 2,39 cm (IC95%: 1,51-3,26) mientras que en los que no la presentaron fue de 1,35 cm (IC95%: 1,05-1,66), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,000$ Mann Withney).

Por otra parte, un 84,1% de los carcinomas intraductales en los que existió microinfiltración correspondieron a tumores de alto grado y la diferencia respecto a los que no la presentaron fue estadísticamente significativa con una p asociada al estadístico X^2 de 0,01. Resultó 3,1 veces más probable que existiese microinfiltración cuando se trataba de carcinomas de alto grado que de bajo o intermedio con un IC de la OR al 95%:1,2-7,9.

En los criterios de inclusión la técnica se indicó para tumores cT1 y cT2, sin embargo en 3 pacientes el tamaño tumoral anatomopatológico definitivo fue T3. En dos casos se trató de pacientes jóvenes, 37 y 42 años, ambas con biopsia trucut preoperatoria de carcinoma intraductal, en un caso con sospecha de microinfiltración, pero que el estudio definitivo mostró CDI con extenso componente intraductal. En la tercera paciente se trató de un car-

cinoma lobulillar infiltrante, que se consideró preoperatoriamente, por técnicas de imagen, de menor tamaño que lo que a posteriori evidenció el estudio histológico.

Las siguientes gráficas muestran la evolución en el tamaño tumoral a lo largo de los años. En la primera se representan todos los grupos T y en el segundo únicamente T1c y T2.

Gráfico 8. Evolución anual del tamaño tumoral

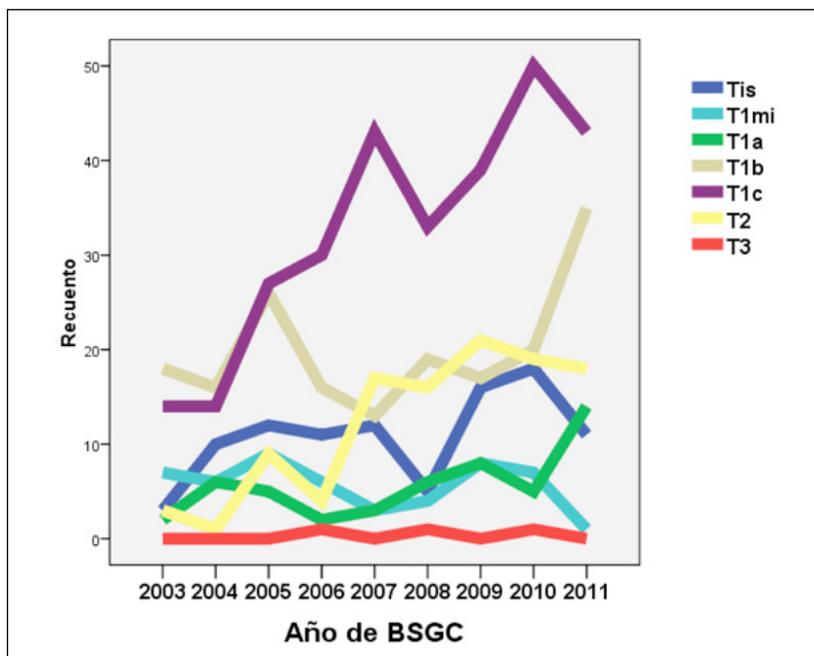
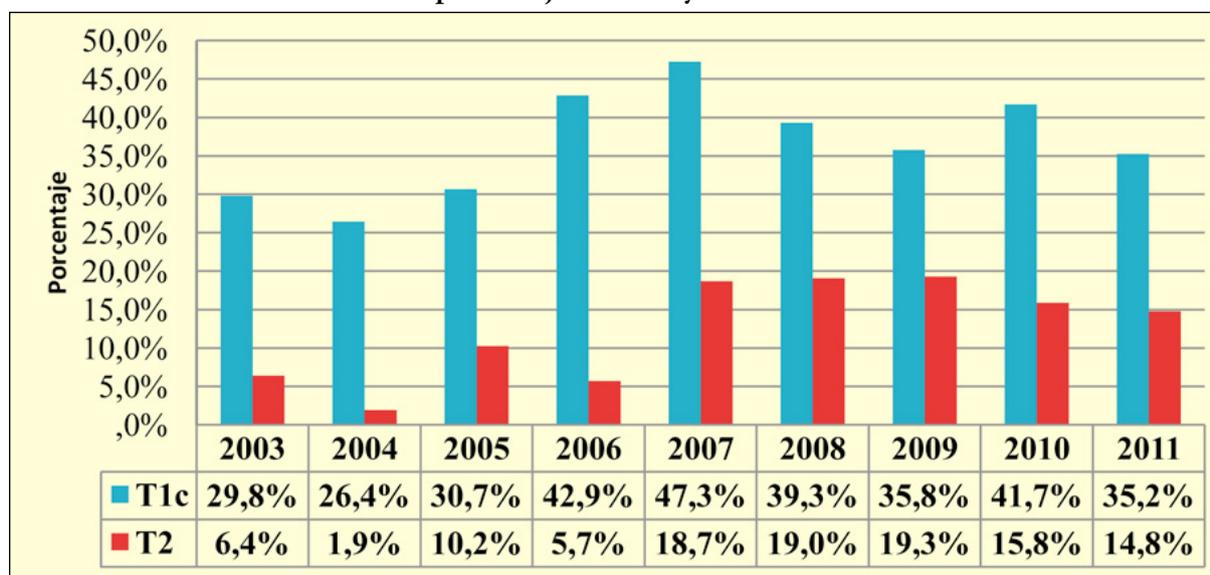


Gráfico 9. Evolución anual de los porcentajes de T1c y T2



A partir de la Reunión de Consenso de noviembre de 2006, los criterios de inclusión se modificaron respecto al tamaño tumoral. Si previamente la BSGC se restringía a pacientes con tumores T2 hasta 3 cm, a partir de entonces se consideró aceptable en aquellas con tumores T2 y axila negativa.

Tomando esta fecha como referencia se realizaron dos grupos, uno formado por las pacientes en las que la BSGC se llevó a cabo hasta el 1 enero 2007 y otro a partir de esta fecha.

El grupo anterior a Enero de 2007 incluyó 258 pacientes cuyos tumores tenían un tamaño medio de 1,2 cm (IC95%: 1,1-1,3) y el grupo posterior a esta fecha, 526 pacientes cuya media fue de 1,5 cm (IC95%: 1,4-1,6), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (U de Mann Withney $p < 0,001$).

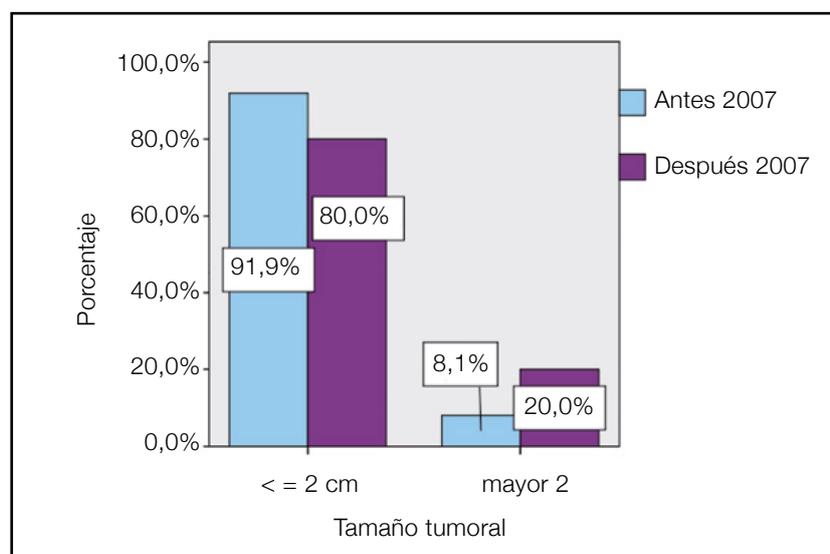
Tabla 17. Distribución del tamaño tumoral T antes y desde el año 2007:

Distribución del tamaño tumoral antes y después del Consenso de 2006								
	Tumor primario (T)							Total
	Tis	T1mi	T1a	T1b	T1c	T2	T3	
Antes 2007	36 14,0%	28 10,9%	15 5,8%	76 29,5%	85 32,9%	17 6,6%	1 0,4%	258 100,0%
Desde 2007	62 11,8%	23 4,4%	36 6,8%	104 19,8%	208 39,5%	91 17,3%	2 0,4%	526 100,0%
Total	98 12,5%	51 6,5%	51 6,5%	180 23,0%	293 37,4%	108 13,8%	3 0,4%	784 100,0%

Existió una diferencia estadísticamente significativa en los porcentajes de la clasificación T antes y después de enero de 2007 (p asociada al estadístico $X^2 < 0,001$).

En los tumores infiltrantes, se dicotomizó la variable tamaño tumoral anatomopatológico estableciendo dos grupos con punto de corte en 2 cm, porque es en este punto en el cual pasa de considerarse un tumor T1 a T2.

Gráfico 10. Distribución del tamaño tumoral según cronología de la BSGC en carcinomas infiltrantes

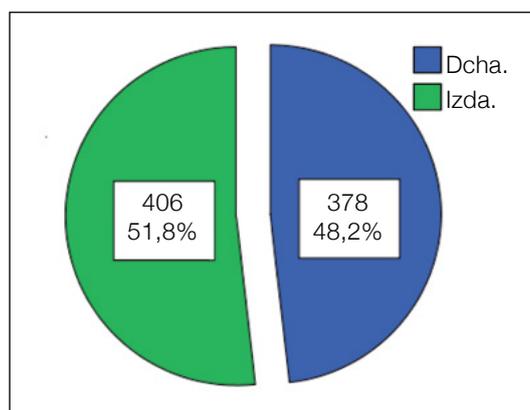


Como se muestra en el gráfico anterior, si comparamos la distribución de estos dos grupos respecto a la cronología de realización de la BSGC observamos que antes de Enero de 2007 este procedimiento diagnóstico se realizó en 18/222 (8,1%) pacientes con tumores mayores de 2 cm y después de esta fecha en 93/464 (20,0%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (X^2 , $p < 0,001$).

4.1.6. LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

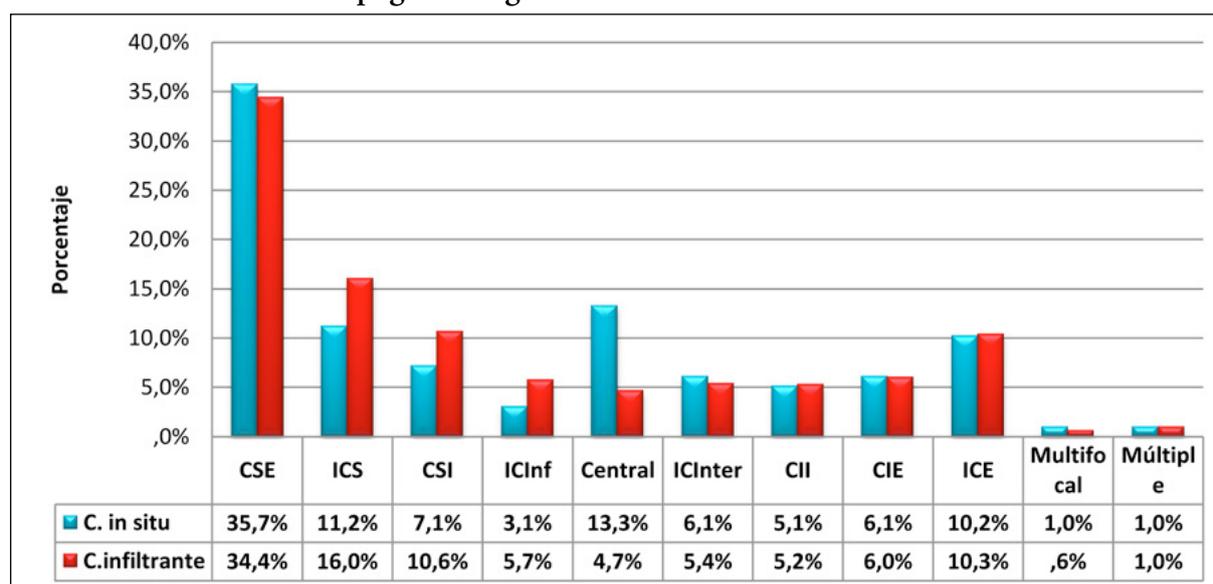
El cáncer se localizó en la glándula mamaria izquierda en el 51,8% (406) de las pacientes, mientras que en el 48,2% (378) restante afectó a la derecha, sin que hubiese diferencia entre carcinomas infiltrantes e in situ.

Gráfico 11.
Lateralidad del tumor



En cuanto a localización topográfica de la lesión se refiere, la más frecuente fue en cuadrante superior externo (CSE) e intersección de cuadrantes superiores en el caso de los carcinomas infiltrantes y en los in situ el CSE y central.

Gráfico 12. Distribución topográfica según cuadrantes del tumor



4.1.7. GRADO TUMORAL

En los carcinomas infiltrantes 310 casos (45,2%) fueron grado tumoral I, en 197 grado II (28,7%) y en 102 grado III (14,9%), mientras que ese dato no estaba disponible en 77 pacientes (11,2%).

Gráfico 13. Grado tumoral carcinomas infiltrantes

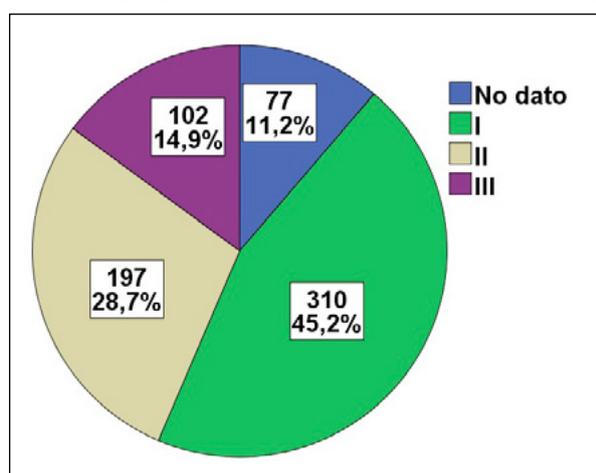
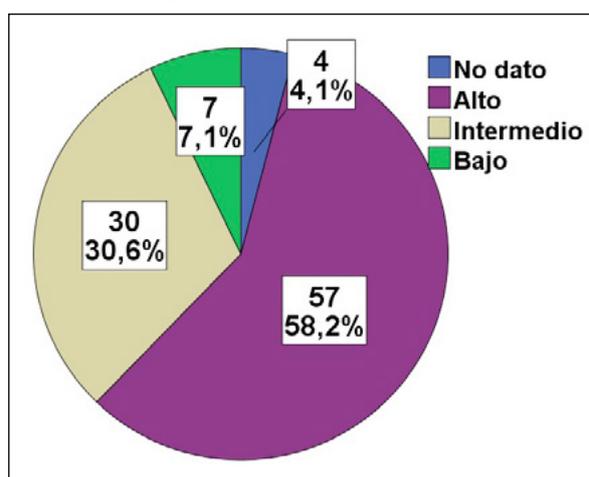


Gráfico 14. Grado tumoral carcinomas in situ



Se estudió la posible relación del grado y el tamaño tumoral en los carcinomas infiltrantes. Se obtuvo que los tumores de grado I presentaron un tamaño medio de 1,36 cm (IC95%. 1,23-1,49), los de grado II de 1,62 cm (IC95%:1,50-1,74) y los de grado III de 1,68 cm (IC95%:1,54-1,82), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) y concretamente los tumores de grado I significativamente más pequeños que los de grados superiores.

Respecto al grado en los 98 casos con carcinoma in situ 57 pacientes (58,2%) fueron de alto grado, 30 de grado intermedio (30,6%), 7 casos (7,1%) de bajo y 4 (4,1%) no se dispuso del dato.

4.1.8. RECEPTORES HORMONALES

El 86,9% de las pacientes presentó positividad de receptores hormonales para estrógenos y/o progesterona, el 10,7% ambos fueron negativos y en un 2,4% no se dispuso del dato.

En el caso de los carcinomas infiltrantes el porcentaje de positividad de los receptores hormonales fue del 88,6% y en el caso de los in situ del 74,5%. En los gráficos siguientes se muestra la distribución en porcentaje de los receptores hormonales en los dos grupos de tumores:

Gráfico 15. Receptores hormonales carcinomas infiltrantes

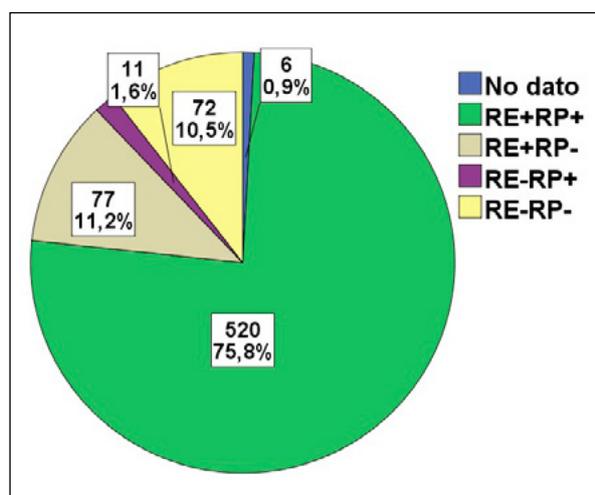
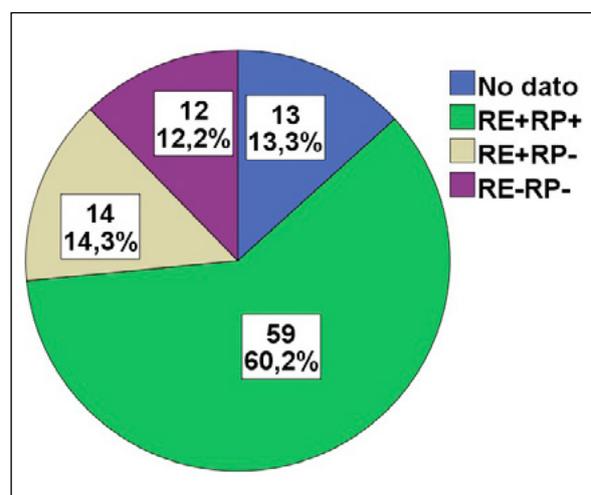


Gráfico 16. Receptores hormonales carcinomas in situ



4.1.9. HER-2, Ki-67, INFILTRACIÓN LINFOVASCULAR Y FENOTIPO MOLECULAR

En las 686 pacientes con carcinomas infiltrantes se obtuvo:

- En cuanto al HER-2 fue negativo en 563 (82,0%), positivo en 93 (13,6%) y no constaba el dato en 30 (4,3%).
- Respecto al índice de proliferación Ki-67 en 328 (47,8%) estuvo por debajo de 14%, en 312 (45,5%) fue superior a este punto de corte y en 46 (6,7%) no se dispuso del dato.
- No presentaron infiltración linfovascular 577 (84,1%) de las pacientes y si la presentaron 109 (15,9%).

Tabla 18. Distribución del fenotipo molecular en carcinomas infiltrantes según las recomendaciones del Consenso Internacional de Expertos de St Gallen de 2011

Fenotipo molecular carcinomas infiltrantes		
	Frecuencia	Porcentaje
Luminal A	283	41,3
Luminal B HER negativo	207	30,2
Luminal B HER positivo	62	9,0
HERNeu	29	4,2
Basal	48	7,0
No dato	57	8,3
Total	686	100,0

4.1.10. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DE LA LESIÓN PRIMARIA

En cuanto a la apariencia radiológica de la lesión mamaria sospechosa se obtuvo la siguiente distribución de frecuencias:

Tabla 19. Apariencia radiológica de la lesión sospechosa según se tratase de un carcinoma infiltrante o in situ

	Apariencia radiológica de la lesión sospechosa						Total
	Nódulo	Micro calcificaciones	Densidad asimétrica-distorsión	Nódulo+ Micro calcificación	Otros	Normal	
In situ	3	84	4	4	2	1	98
	3,1%	85,7%	4,1%	4,1%	2%	1%	100,0%
Infiltrante	385	103	145	30	10	11	684
	56,3%	15,1%	21,2%	4,4%	1,5%	1,6%	100,0%
Total	388	187	149	34	12	12	782
	49,6%	23,9%	19,1%	4,3%	1,5%	1,5%	100,0%

El hallazgo radiológico más frecuente en los carcinomas in situ fue la presencia de microcalcificaciones mientras que en los infiltrantes lo fue la existencia de un nódulo, seguido en frecuencia por el hallazgo de una densidad asimétrica o distorsión.

En el grupo llamado “otros” se incluyeron los hallazgos correspondientes a pseudonódulo, apariencia fibronodular o fibrosa, úlcera-descamación del pezón y ducto dilatado-terrorragia.

4.1.11. RESULTADOS LINFOGAMMAGRAFÍA

No se evidenció migración del radiocoloide en 18 pacientes, mientras que en 766 (97,7%) se objetivó al menos un foco de hiperactividad compatible con GC en la linfogammagrafía.

En 523/766 pacientes (68,3%) el radiocoloide migró a ganglios axilares, de las cuales en 4 se observó además acúmulo en ganglios intramamarios.

En el 31,7% de la muestra, correspondiendo a 243 pacientes existió migración a cadena mamaria interna. En estos casos la linfogammagrafía mostró acúmulos en tanto en región axilar como en mamaria interna en 28,6% (n=219) y exclusivamente en ganglios de la cadena mamaria interna en 3,1% (n=24).

Tabla 20. Distribución de frecuencias de los territorios de drenaje linfogammagráficos

Linfogammagrafia		
Territorio ganglionar	Frecuencia	Porcentaje
Axilar	519	67,8
Axilar+intramamario	4	0,5
Axilar+mamaria interna	219	28,6
Mamaria interna	24	3,1
Total	766	100,0

Las pacientes en las que se objetivó migración a cadena mamaria interna tuvieron un IMC medio menor que en las que no se produjo. El IMC medio de las pacientes en las que migró a mamaria interna fue del 25,2 (IC95%: 24,7-25,8) y el IMC medio de las que migró a axila exclusivamente fue de 27,3 (IC95%.26,8-27,8), siendo esta diferencia significativa (Mann Whitney $p < 0,001$).

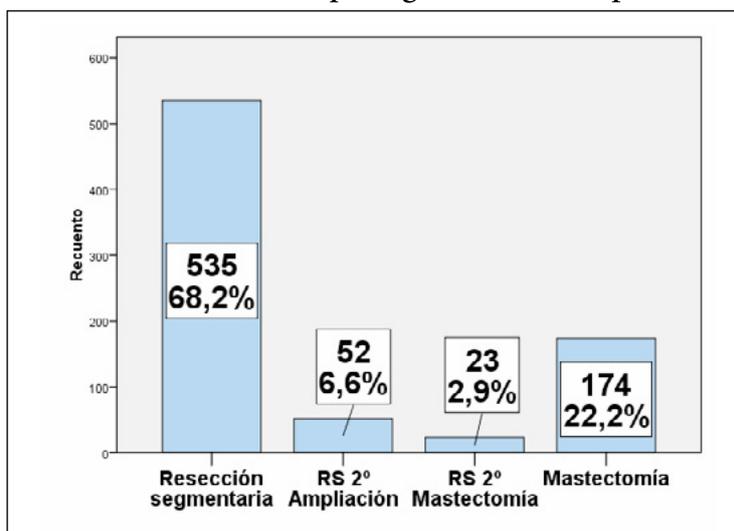
De las 243 pacientes en las que el radiocoloide presentó migración en dos territorios, axila y cadena mamaria interna o únicamente a ésta, en 193 (79,5%) casos se realizó exéresis del GC en axila, en 22 (9%) en ambos territorios y en 28 (11,5%) solo se biopsió en región de mamaria interna.

4.1.12. TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA

Se realizó cirugía conservadora en 74,9% de las pacientes y en 25,1% mastectomía, sin apreciarse diferencia estadísticamente significativa entre carcinomas infiltrantes e in situ.

En la gráfica siguiente se muestra con más detalle el tipo de intervención quirúrgica realizada.

Gráfico 17. Tratamiento quirúrgico de la lesión primaria



Por otra parte se ha llevado a cabo LA en 172 pacientes (21,9%), habiéndose evitado en 612 pacientes de las 784, es decir en el 78,1% del total. En 114 pacientes la linfadenectomía se llevó a cabo en el mismo tiempo quirúrgico (66,2%) y en 58 pacientes (33,7%) se realizó en una segunda intervención. Se obtuvo una media de $15,08 \pm 4,3$ ganglios, con un rango entre 8 y 29.

Tabla 21. Distribución de la población según realización o no de linfadenectomía axilar

	Frecuencia	Porcentaje
LA	172	21,9
No LA	612	78,1
Total	748	100,0

4.1.13. RESUMEN RESULTADOS

Tabla 22. Resumen características de la población

Característica	Carcinoma infiltrante (n=686; 87,5%)	Carcinoma in situ (n=98; 12,5%)	
Edad (años)	59,2 (IC95%:58,3-60,1)	57,5 (IC95%:55,6-59,4)	ns [‡]
Grupo edad			
<50 (24,6%)	24,3	24,5	ns [§]
≥50 (75,4%)	75,7	75,5	
Tamaño AP (mediana cm)	1,30 (RIQ:0,9-1,80)	0,80 (RIQ:0,50-1,70)	p<0,001 [¥]
Lateralización			
Mama dcha	47,8	51	ns [§]
Mama izda	52,2	49	
Localización			
C. externos	50,4	52,6	ns [§]
C. internos	20,8	18,5	
Intersección superiores	16,3	10,3	
Intersección inferiores	5,9	3,1	
Central	4,9	13,4	
Multifocal	0,6	1	
Múltiple	1,1	1	
Índice Masa Corporal			ns [§]
Normal	38,5	38,8	
Sobrepeso-obesidad	61,5	61,2	
Clasificación T			
Tis		12,5	
T1mi	6,5		
T1a	6,5		
T1b	23		
T1c	37,4		
T2	13,8		
T3	0,4		
Subtipos histológicos			
CDI	72,6		
CLI	9,3		
Tubular	5,1		
Papilar	2,8		
Apocrino	2,6		
Ductolobulillar	2,5		
Coloide	1,6		
Otros	3,5		

Tabla resumen características de la población

Característica	Carcinoma infiltrante	Carcinoma in situ	
Grado			
I	45,2	7,1	
II	28,7	30,6	
III	14,9	58,2	
No dato	11,2	4,1	
Receptores hormonales			
RE+RP+	75,8	60,2	ns [§]
RE+RP-	11,2	14,3	
RE-RP+	1,6	0	
RE-RP-	10,5	12,2	
No dato	0,9	13,3	
Apariencia radiológica			
Nódulo	56,3	3,1	p<0,001 [§]
Microcalcificaciones	15,1	85,7	
Densidad asimétrica-Distorsión	21,2	4,1	
Nódulo+Microcalcificación	4,4	4,1	
Migración gammagráfica			
Sí	98	95,9	ns [§]
No	2	4,1	
Localización y exéresis GC			
Sí	96,6	93,9	ns*
No	3,4	6,1	
Afectación metastásica GC			
Sí	22,6	3,3	
No	77,4	96,7	
Cirugía			
Conservadora	74,6	76,5	ns [§]
Mastectomía	25,4	23,5	
Linfadenectomía			
LA 2º tiempo quirúrgico	8,5	0	
LA mismo tiempo Qx	16,2	3,1	
No LA	75,4	96,9	

ns, no significativo; [§]X²; * Test exacto de Fisher; [‡] U de Mann Withney.

4.1.14. PUNTOS DE INTERÉS DESTACABLES

- La media y mediana de edad fue de 59 años.
- No se halló diferencia estadísticamente significativa en la edad de las pacientes que presentaron carcinomas infiltrantes frente a las que fueron diagnosticadas de carcinomas in situ.
- El 75% de las pacientes tuvieron 50 años o más.
- El 61% de las pacientes presentaron sobrepeso u obesidad.
- No se halló diferencia estadísticamente significativa en el índice de masa corporal entre las pacientes con carcinomas infiltrantes frente a aquellas con carcinomas in situ.
- El 87% de las pacientes tuvieron un carcinoma infiltrante, de los cuales el 73% fueron CDI y el 9% carcinomas lobulillares.
- El estadio del tumor primario (T) más frecuentemente observado fue T1c (37%).
- En el grupo T1mi, la existencia de microinfiltración mostró relación con dos características tumorales: el tamaño y el grado. Los tumores que presentaron microinfiltración fueron significativamente de mayor tamaño y más alto grado que los que no la presentaron.
- El 81% de los tumores infiltrantes presentó un tamaño menor o igual a 2cm.
- Antes de Enero de 2007 el tamaño medio de los tumores fue de 1,2 cm (IC95%: 1,1-1,3) y posteriormente a esa fecha fue de 1,5 cm (IC95%: 1,4-1,6), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).
- El 45% de los tumores infiltrantes fueron de grado tumoral I, siendo éstos de menor tamaño que los de grados II y III.
- El 88% de las pacientes con carcinoma infiltrante y el 75% con carcinoma in situ tuvieron receptores hormonales positivos.
- La localización topográfica más frecuente de la lesión fue el cuadrante superoexterno en ambos tipos histológicos.
- La presentación radiológica más frecuente de los tumores in situ fue la existencia de microcalcificaciones y de los carcinomas infiltrantes de nódulo.
- En la linfogammagrafía se objetivaron acúmulos del radiocoloide compatibles con GC en el 97,7% de las pacientes.
- Hubo migración a mamaria interna en el 31,7% de las pacientes.
- Las pacientes que presentaron migración a mamaria interna tuvieron menor IMC que las que no la presentaron.
- En el 75% de las pacientes se realizó cirugía de la lesión primaria conservadora y en el 25% de ellas mastectomía.
- Se evitó la linfadenectomía axilar a un 78% de las pacientes.

4.2. EFICACIA DE LA TÉCNICA DE DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

4.2.1. PORCENTAJE DE IDENTIFICACIÓN GLOBAL

Se ha realizado BSGC, esto es, se ha localizado y se ha llevado a cabo la exéresis del GC en 755 pacientes de 784, lo cual supone un porcentaje de identificación global del 96,3%.

Tabla 23. Porcentaje de identificación de la BSGC

Localización y exéresis del GC		
	Frecuencia	Porcentaje
Sí	755	96,3
No	29	3,7
Total	784	100,0

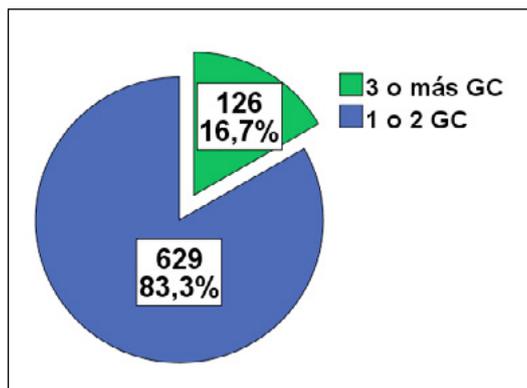
Se obtuvieron un total de 1334 GCs, siendo la media de GCs extraídos de $1,77 \pm 0,83$, la mediana 2 y el número máximo de ganglios biopsiados por paciente de 5.

Tabla 24. Número de ganglios centinelas extraídos por paciente

Número de GC extraídos por paciente		
Nº GC	Pacientes	Porcentaje
1	334	44,2
2	296	39,2
3	98	1,3
4	21	2,8
5	6	0,8
Total	755	100,0

Como puede apreciarse en la tabla anterior y en el gráfico siguiente en un alto porcentaje de pacientes que alcanza el 83,3% se realizó exéresis de 1 o 2 GC (629 pacientes) y en el restante 16,7% de 3 o más ganglios (126 pacientes).

Gráfico 18. Número de GCs extraídos



De las 29 pacientes en las que no se localizó el GC, 21 corresponden a carcinomas infiltrantes y 8 in situ. De ellas, se realizó LA en todas las pacientes con tumores infiltrantes, en 17 casos en el mismo tiempo quirúrgico y en 4 en un segundo tiempo. Se obtuvieron un total de 293 ganglios, siendo la media $13,9 \pm 4,3$ y la mediana 12, con un rango de 7 a 23. En 18 pacientes todos los ganglios fueron negativos y en 3 se halló un ganglio metastásico (14,3%). En dos de éstas últimas hubo un único ganglio afectado de 12 extraídos en la linfadenectomía y en la tercera uno positivo de 23 ganglios extirpados.

En ninguna paciente con carcinoma in situ en la que no se localizó el GC se practicó LA.

El GC se identificó en 752 de las 766 pacientes (98,2%) que mostraron focos de hipercaptación sugestivos de GCs en la linfogammagrafía prequirúrgica, mientras que no se localizó en 15 de las 18 (83,3%) de las que no presentaron migración del radiotrazador. Existió una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de éxito en la localización del GC cuando se observó migración en la linfogammagrafía (Exacto de Fisher $p < 0,001$).

Las 3 pacientes que en las que no se vio migración de radiocoloide los GCs se localizaron gracias a la administración de colorante según técnica mixta.

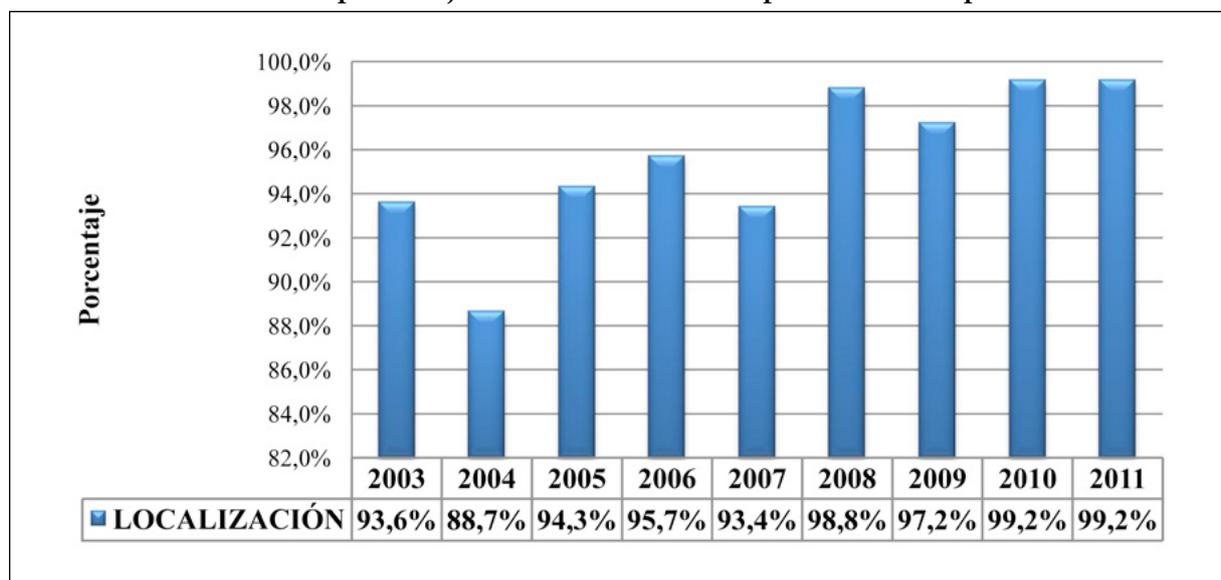
4.2.2. EVOLUCIÓN CRONOLÓGICA DEL PORCENTAJE DE IDENTIFICACIÓN

En la tabla y gráfica siguientes se muestran los resultados de la localización del GC a lo largo de los años que comprende este estudio. En ellos se observa un incremento en el porcentaje de localización en el periodo de tiempo analizado.

Tabla 25. Porcentaje de identificación según el año en que fue realiza la BSGC

Localización según año de BSGC			
Año de BSGC	Obtención GC		Total
	Sí	No	
2003	44 93,6%	3 6,4%	47 100,0%
2004	47 88,7%	6 11,3%	53 100,0%
2005	83 94,3%	5 5,7%	88 100,0%
2006	67 95,7%	3 4,3%	70 100,0%
2007	85 93,4%	6 6,6%	91 100,0%
2008	83 98,8%	1 1,2%	84 100,0%
2009	106 97,2%	3 2,8%	109 100,0%
2010	119 99,2%	1 0,8%	120 100,0%
2011	121 99,2%	1 0,8%	122 100,0%
Total	755 96,3%	29 3,7%	784 100,0%

Gráfica 19. Evolución del porcentaje de identificación en el periodo de tiempo estudiado



4.2.3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN EL ÉXITO DE LA LOCALIZACIÓN

4.2.3.1. ANÁLISIS BIVARIABLE

Se analizaron las siguientes variables:

- Edad
- Índice de masa corporal
- Tamaño tumoral
- Localización topográfica
- Tipo histológico del tumor
- Tipo de marcaje utilizado
- Tecnología utilizada en la detección intraoperatoria del GC.

■ Edad

Las pacientes en las que se localizó el GC fueron más jóvenes, con una edad media de 58,8 años (IC95%: 58-59,7) que en las que no se localizó, cuya edad fue de 63,8 años (IC95%: 60,2-67,4), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p asociada a U Mann Wihtney igual a 0,015). Si estudiamos la relación de la localización del GC con respecto a la variable edad dicotomizada, como queda plasmado en la tabla siguiente, obtenemos que el porcentaje de localización del GC fue un 3,6% superior (IC95%:0,9%-6,1%) en el grupo de pacientes menores de 50 años que en el grupo de mayor edad, siendo esta diferencia de proporciones estadísticamente significativa (p asociada a estadístico Z igual a 0,044), (X^2 p=0,0255).

Tabla 26. Localización del GC según el grupo de edad

		Localización GC		
		Sí	No	Total
Grupo edad	<50	189	2	191
		99%	1%	100,0%
	≥50	566	27	593
		95,4%	4,6%	100,0%
Total	755	29	784	
	96,3%	3,7%	100,0%	

■ Índice de masa corporal

Por otra parte el IMC medio de las pacientes en las que la BSGC se completó con éxito fue más bajo que en aquellas pacientes en las que no se localizó el GC, esto es de 26,6 Kg/m² (IC95%:26,2-27) frente a 29,5 kg/m² (IC96%:27,4-31,6) respectivamente,

siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p asociada a U de Mann Whihtney igual a 0,004).

Si estudiamos el IMC según los grupos de la OMS se evidencia que el porcentaje de localización va disminuyendo conforme aumenta el IMC, como se puede apreciar en la tabla siguiente:

Tabla 27. Localización GC según el IMC agrupado OMS

		Obtención GC		
		Sí	No	Total
IMC agrupado OMS	Infrapeso	13 100,0%	0 0,0%	13 100,0%
	Normal	283 98,6%	4 1,4%	287 100,0%
	Sobrepeso	259 95,9%	11 4,1%	270 100,0%
	Obeso I	128 93,4%	9 6,6%	137 100,0%
	Obeso II	47 94,0%	3 6,0%	50 100,0%
	Obeso II	19 90,5%	2 9,5%	21 100,0%
Total	749 96,3%	29 3,7%	778 100,0%	

Con el fin de extraer conclusiones más fácilmente interpretables en la práctica clínica habitual se compararon los porcentajes de éxito en la localización respecto de los grupos IMC normal frente al grupo sobrepeso-obesidad.

Tabla 28. Localización GC respecto al IMC en dos grupos

		Obtención GC		
		Sí	No	Total
Normal		296 98,7%	4 1,3%	300 100,0%
Sobrepeso- Obesidad		453 94,8%	25 5,2%	478 100,0%
Total		749 96,3%	29 3,7%	778 100,0%

En las pacientes con IMC normal el éxito de la localización del GC fue un 3,9% superior a aquellas con sobrepeso-obesidad (IC95% de la diferencia de proporciones 1,2%-6,5%, p asociada al estadístico Z igual a 0,009) (X^2 , p=0,0052).

Por otra parte en las pacientes con IMC normal se realizó biopsia de un número mayor de GC que en las pacientes con sobrepeso-obesidad. En las primeras la media de GC extraídos fue de 1,8 (IC95%: 1,7-1,9) y en las segundas de 1,7 (IC95%: 1,6-1,7), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p asociada a U de Mann Whitney igual a 0,002).

■ Tamaño tumoral

Respecto a la variable dicotomizada, el porcentaje de localización en pacientes con tumores de tamaño menor o igual a 2 cm fue del 95,8%, mientras que en pacientes con tumores de tamaño superior a este punto de corte fue más elevado, 98,6%, sin que esta diferencia resultase significativa.

■ Localización topográfica

No se halló diferencia significativa en la identificación del GC en dependencia de la localización topográfica de la lesión mamaria, tanto cuando se estudió cada cuadrante separadamente como cuando se agruparon cuadrantes externos versus internos o CSE versus al resto de localizaciones.

■ Tipo histológico de tumor

Se localizó el GC en 92 de los 98 (93,9%) carcinomas in situ y en 663 de los 686 (96,6%) carcinomas infiltrantes, sin que la diferencia fuese estadísticamente significativa (Test Exacto de Fisher, p=0,284).

■ Técnica de marcaje utilizada

La siguiente variable que se analizó fue el tipo de marcaje empleado para la realización de la BSGC, es decir si se utilizó únicamente radiocoloides o si la técnica fue mixta, radiocoloides más colorante. Con la técnica mixta se localizó el GC en 255/265 pacientes (96,2%) y cuando se utilizó radiocoloides en 500/519 (96,3%), sin diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 29. Localización del GC según técnica de marcaje

	Obtención GC		
	Sí	No	Total
Mixto	255 96,2%	10 3,8%	265 100,0%
Radiocoloides	500 96,3%	19 3,7%	519 100,0%
Total	755 96,3%	29 3,7%	784 100,0%

■ Tecnología utilizada en la detección intraoperatoria del GC

Dado que en Octubre de 2009 se modificó la forma de identificación intraoperatoria del GC gracias a la introducción de una innovación técnica, como es la utilización de una gammacámara portátil en quirófano, se establecieron dos grupos para analizar si ello modificó la eficacia de la técnica. En el primer grupo se incluyeron aquellas pacientes intervenidas antes de Octubre de 2009 y en el segundo grupo las que lo fueron después de esta fecha.

Tabla 30. Localización GC antes y después de la introducción de gammacámara portátil

	Localización GC		
	Sí	No	Total
Antes de octubre de 2009	489	27	516
	94,8%	5,2%	100,0%
Después de octubre de 2009	266	2	268
	99,3%	0,7%	100,0%
Total	755	29	784
	96,3%	3,7%	100,0%

La eficacia de detección se elevó un 4,5% a partir de la introducción de la gammacámara portátil en el año 2009 (IC95% de la diferencia 2-6,9% con una p asociada igual a 0,0031).

Para valorar si los dos grupos eran comparables o si existieron otras variables que podrían estar en relación con esta diferencia, se analizaron aquellas características que en la bibliografía se han relacionado con la eficacia de detección como son la edad, el IMC, la localización del tumor primario en el CSE y la visualización linfogramagráfica en el grupo anterior a la introducción de la gammacámara portátil frente al posterior.

La edad media de las pacientes fue la misma en los dos grupos, 59 años (en el primero IC95%:58-60 y en el segundo IC95%: 57-60). El IMC medio el primer grupo fue 26,8 Kg/m² (IC95%:26,3-27,2) y en el segundo 26,6 (IC95%: 26,0-27,2).

Respecto a la localización topográfica de la lesión mamaria no se localizó el GC en 13 pacientes cuyo tumor se situó en CSE frente a 16 en las que éste se localizó en el resto de cuadrantes de la mama, sin que se hubiese diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de pacientes.

En cuanto a la visualización en la gammagrafía prequirúrgica se refiere, como queda reflejado en la tabla siguiente, antes de la incorporación de la gammacámara portátil en 12 pacientes de 498 (2,4%) se objetivaron focos hiperactivos sugestivos de GCs pero no se localizaron intraoperatoriamente, mientras que a partir de su incorporación esto ocurrió en 2 pacientes de 268 (0,7%). Por tanto estableciendo la premisa de que el GC fuese visible en la imagen gammagráfica prequirúrgica se produjo un incremento en el porcentaje de localización intraoperatoria del GC de un 1,7% (IC95%: 0,3-3,6) a partir de la introducción de la gammacámara portátil, sin que la diferencia resultase estadísticamente significativa.

Tabla 31. Localización del GC según su visualización linfogammagrafía antes y después de la introducción de la gammacámara portátil.

		Localización GC			
			Sí	No	Total
Antes gammacámara portátil	Visualización en linfogammagrafía	No	3 16,7%	15 83,3%	18
		Sí	486 97,6%	12 2,4%	498
	Total		489 94,8%	27 5,2%	516
Después gammacámara portátil	Visualización en linfogammagrafía	Sí	266 99,3%	2 0,7%	268
	Total		266 99,3%	2 0,7%	268

En la siguiente tabla se resumen los resultados obtenidos en el análisis estadístico bivariado.

Tabla 32. Análisis de variables dicotomizadas respecto a la localización del GC

		Localización GC		
Variable		Sí (n=755)	No (n=29)	p
Edad				
<50 años		189 (99)	2 (1)	0,0255 [§]
≥50 años		566 (95,4)	27 (4,6)	
IMC				
Normal		296 (98,7)	4 (1,3)	0,0052 [§]
Sobrepeso-Obesidad		453 (94,8)	25 (5,2)	
Localización lesión primaria				
CSE		258(95,2)	13(4,8)	0,2370 [§]
Resto de cuadrantes		497(96,9)	16(3,1)	
Tipo histológico				
Carcinoma in situ		92 (93,9)	6 (6,1)	0,2842*
Carcinoma infiltrante		663 (96,6)	23 (3,4)	
Tamaño lesión primaria				
≤2 cm		614 (95,8)	27(4,2)	0,1120 [§]
>2cm		139 (98,6)	2 (1,4)	
Tipo de marcaje				
Mixto		255 (96,2)	10 (3,8)	0,9370 [§]
Radiocoloides		500 (96,3)	19 (3,7)	
Antes o después de gammacámara portátil				
Antes		489 (94,8)	27(5,2)	0,0015 [§]
Después		266 (99,3)	2 (0,7)	

§ Test estadístico X²; * Test exacto de Fisher

4.2.3.2. ANÁLISIS ESTRATIFICADO

Se analizó si en la relación entre las variables IMC y la edad existía interacción o si la edad podría ser un factor de confusión en la detección del GC.

El porcentaje de localización del GC fue mayor en pacientes menores de 50 años que en el grupo de mayor edad y esa diferencia fue estadísticamente significativa (X^2 p igual a 0,0255). El análisis bruto proporcionó una OR de 4,52 (IC95%: 1,06-19,21), lo que indica que es 4,5 veces más probable localizar el GC en pacientes menores de 50 años que en mayores de esa edad.

En la tabla siguiente se muestra el análisis estratificado según el grupo de edad de la variable IMC respecto a la localización del GC:

Tabla 33. Análisis estratificado según el grupo de edad de la variable IMC respecto a la localización del GC

		Obtención GC		
		Sí	No	Total
<50	Obesidad	69	1	70
		98,6%	1,4%	100,0%
	Normal	120	1	121
		99,2	0,8%	100,0%
Total		189	2	191
		99,0%	1,0%	100,0%
≥50	Obesidad	384	24	408
		94,1%	5,9%	100,0%
	Normal	176	3	179
		98,3%	1,7%	100,0%
Total		560	27	587
		95,4%	4,6%	100,0%

En el primer estrato no existe diferencia estadísticamente significativa en la localización del GC, mientras que en el segundo estrato en las pacientes que presentan sobrepeso u obesidad el porcentaje de localización fue menor de forma estadísticamente significativa ($p=0,0305$ test exacto de Fisher) que en las pacientes con IMC normal. Expresado en términos de razón de probabilidad, se observó que en las pacientes mayores de 50 años fue 3,66 (IC95%: 1-12,3) veces más probable hallar el GC cuando el IMC fue normal que cuando existió sobrepeso u obesidad.

Estos datos indicaban la posibilidad de que hubiera interacción entre la edad y el IMC en la localización del GC. Por ello se introdujeron junto con el término multiplicativo

compuesto por ambas en un modelo de regresión logística multivariable, no resultando este último significativo lo cual se descarta que exista interacción.

Para analizar si existe confusión se construyó un nuevo modelo de regresión logística multivariable en el que se apreció que la p asociada a la variable grupo de edad no fue significativa mientras que el asociado a la variable IMC fue estadísticamente significativo ($p=0,031$) y su OR es 3,2 (IC95%: 1,1-9,6). Esta OR ajustada por la variable grupo de edad que dió un valor similar a la OR ajustada que se obtuvo en el análisis estratificado. Por tanto concluimos que la edad ≥ 50 o < 50 años fue una variable confusora, de la relación del grupo IMC normal vs sobrepeso-obesidad con la localización del GC.

En la muestra estudiada la variable categórica edad confunde porque la proporción de sobrepeso-obesidad en el grupo de pacientes menores de 50 años es del 36,6% mientras que en las de 50 o más años es del 69,5%, como se aprecia en la tabla siguiente, por tanto existió una diferencia de proporciones del 32,9% (IC95%: 24,7-41%) que fue estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Tabla 34. Relación del grupo IMC con el grupo de edad

		Normal vs sobrepeso-obesidad		
		Normal	Obesidad	Total
Grupo de edad	<50	121 63,4%	70 36,6%	191 100,0%
	≥ 50	179 30,5%	408 69,5%	587 100,0%
Total		300 38,6%	478 61,4%	778 100,0%

4.2.3.3. REGRESIÓN LOGÍSTICA

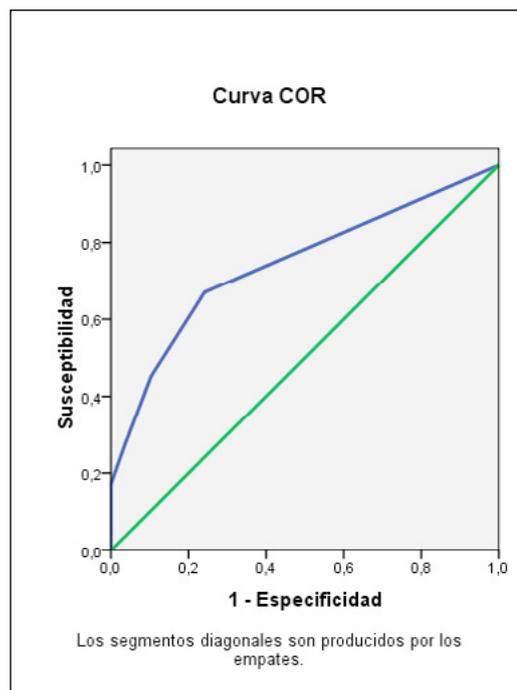
Se realizó un modelo de regresión logística univariable introduciendo cada una de las variables separadamente y a continuación se construyó un modelo multivariable introduciendo aquellas que presentaron significación estadística ($p<0,05$).

En el modelo de regresión logística multivariable se mantuvieron como factores predictivos independientes significativos de la localización del GC el IMC normal frente a sobrepeso-obesidad ($p=0,025$) y la realización de la BSGC después frente a antes de la introducción de la gammacámara portátil ($p=0,007$).

Tabla 35. Resumen del modelo de regresión logística de la localización del GC

Variable	Localización GC			
	Modelo regresión logística univariable		Modelo regresión logística multivariable	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Edad				
<50 años	Referencia			
≥50 años	4,50 (1,06-19,13)	<u>0,041</u>	3,01 (0,69-13,13)	0,142
IMC				
Sobrepeso-Obesidad	Referencia			
Normal	4,08 (1,40-11,85)	<u>0,010</u>	3,01 (1,17-10,26)	<u>0,025</u>
Localización lesión primaria				
CSE	Referencia			
Resto de cuadrantes	1,55 (0,73-3,28)	0,246		
Tipo histológico				
CDIS	Referencia			
Carcinoma infiltrante	1,88 (0,74-4,73)	0,181		
Tamaño lesión primaria				
≤2 cm	Referencia			
>2cm	3,05 (0,71-13,00)	0,131		
Tipo de marcaje				
Mixto	Referencia			
Radiocoloides	1,03 (0,47-2,52)	0,937		
Sistema detección intraoperatoria				
Antes gammacámara portátil	Referencia			
Después gammacámara portátil	7,34 (1,73-31,12)	<u>0,007</u>	7,43 (1,74-31,60)	<u>0,007</u>

Gráfico 20. Curva ROC para el análisis de los factores que influyen en la localización del GC



El valor del índice de concordancia, o área bajo la curva ROC en el modelo fue de 0'743 (IC95% 0'669-0'818). El valor del índice C para este modelo resultó significativamente mayor que 0'5 ($p < 0'001$).

Bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow, $p = 0,983$

4.2.4. NÚMERO DE GANGLIOS EXTRAIDOS SEGÚN AÑO DE BIOPSIA

En los siguientes tabla se muestra el número de GC que se extrajeron por paciente en los sucesivos años que comprende este estudio. Durante los años 2006 a 2008 el porcentaje de pacientes a las que se extrajo 3 o más ganglios fue menor que en el resto de años. La prueba estadística X^2 ha mostrado que existió una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 36. GC extraídos por pacientes según el año de BSGC

Año de BSGC	Extracción 1 o 2 GC vs 3 o más		
	1 o 2 GC	3 o más GCs	Total
2003	38	6	44
	86,4%	13,3%	100,0%
2004	36	11	47
	76,6%	23,4%	100,0%
2005	65	18	83
	78,3%	21,7%	100,0%
2006	60	7	67
	89,6%	10,4%	100,0%
2007	78	7	85
	91,8%	8,2%	100,0%
2008	76	7	73
	91,6%	8,4%	100,0%
2009	78	82	106
	73,6%	26,4%	100,0%
2010	92	27	119
	77,3%	22,7%	100,0%
2011	106	15	121
	87,6%	12,4%	100,0%
Total	629	126	755
	83,3%	16,7%	100,0%

Sin embargo, no se ha hallado diferencia significativa mediante el test de X^2 en el número de ganglios extraídos antes y después de la introducción de la gammacámara en quirófano.

Tabla 37. Número de GC extraídos por paciente según la fecha de la BSGC

	GC por paciente		
	1 o 2	3 o más	Total
Antes introducción gammacámara portátil	415	74	489
	84,9%	15,1%	100,0%
Después introducción gammacámara portátil	214	52	266
	80,5%	19,5%	100,0%
Total	629	126	755
	83,3%	16,7%	100,0%

4.2.5. RESUMEN DE RESULTADOS Y PUNTOS DE INTERÉS DESTACABLES

- Se realizó la BSGC en el 96,3% de pacientes.
- En el 83% de pacientes se extrajeron uno o dos GCs.
- El porcentaje de identificación aumentó a lo largo de los años.
- En el análisis bivariable las variables que son estadísticamente significativas en la localización del GC son la edad, el IMC y si la BSGC tuvo lugar antes o después de la incorporación de la gammacámara portátil.
- En el análisis estratificado la variable edad se comporta como confusora de la relación de la localización del GC respecto al IMC debido a que las pacientes menores de 50 años tuvieron un porcentaje significativamente menor de sobrepeso-obesidad que las de 50 o más años.
- El análisis de regresión logística multivariable mostró que fue 3,47 veces más probable (IC95%: 1,17-10,25) la identificación del GC en pacientes con IMC menor de 25 kg/m² que superior a este punto de corte (p=0,025) y 7,43 veces más probable (1,74-31,60) tras la introducción de la gammacámara portátil que anteriormente (p=0,007).
- Mientras que no resultaron significativos la localización de la lesión primaria, el tipo histológico del tumor in situ vs infiltrante, el tamaño del tumor o el tipo de marcaje empleado en la realización de la BSGC.

4.3. ANÁLISIS DE LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GC

4.3.1. PORCENTAJE GLOBAL DE METÁSTASIS

De las 755 pacientes en las que se llevó a cabo la BSGC, el resultado fue negativo en 603 pacientes (79,7%) y fue positivo para metástasis en 152 pacientes (20,1%), de las cuales en 149 casos el carcinoma mamario correspondió a un tumor infiltrante y 3 a un carcinoma in situ.

Tabla 38. Afectación metastásica del GC según se trate de carcinoma in situ o infiltrante

	Afectación GC		
	No	Sí	Total
In situ	89 96,7%	3 3,3%	92
Infiltrante	514 77,5%	149 22,5%	663
Total pacientes	603	152	755
Total porcentaje	79,9%	20,1%	100,0%

En la BSGC de estas 152 pacientes con resultado positivo se obtuvieron 285 GC, realizándose la exéresis de una media de $1,86 \pm 0,93$ por paciente y fueron positivos 183 de ellos.

En la tabla siguiente queda reflejada la distribución del número de GC positivos respecto al número de GC extraídos por paciente:

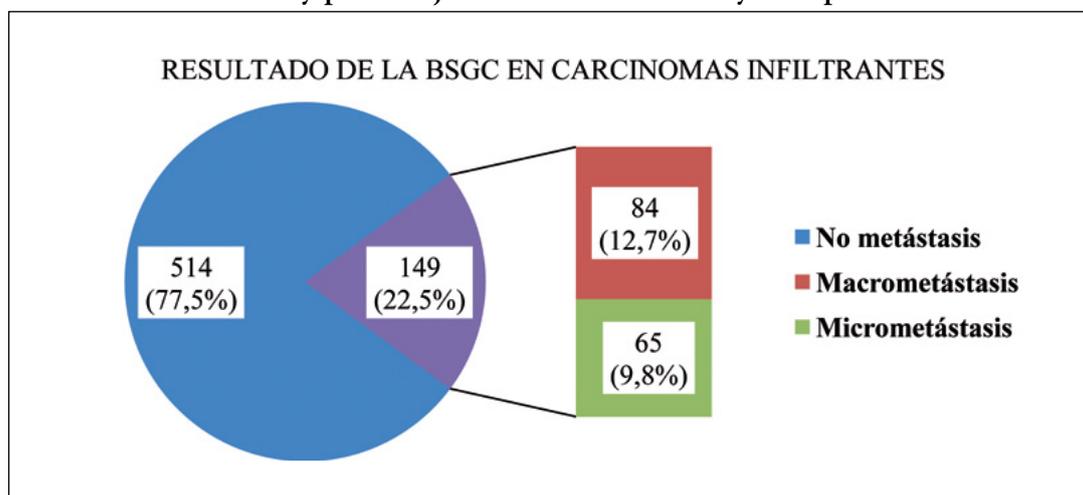
Tabla 39. Relación del número de GC extraídos con el número de GC metastásicos

	Número de GC positivos						
	0	1	2	3	4	5	Total
1	271 (81,1)	63 (18,9)					334
2	235 (79,4)	50 (16,9)	11 (3,7)				296
3	81 (82,7)	10 (10,2)	7 (7,1)				98
4	12 (57,1)	3 (14,3)	4 (19,0)	1 (4,8)	1 (4,8)		21
5	4 (66,7)	1 (16,7)				1 (16,7)	6
Total	603 (79,9)	127 (16,8)	22 (2,9)	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	755 (100)

De las pacientes con carcinomas infiltrantes 84 (12,7%) presentaron macrometástasis y 65 (9,8%) micrometástasis.

Respecto a las 149 pacientes con GC positivos el 56,4% fueron macrometástasis y el 43,6% micrometástasis.

Gráfico 21. Frecuencia y porcentaje de afectación del GC y del tipo de metastatización

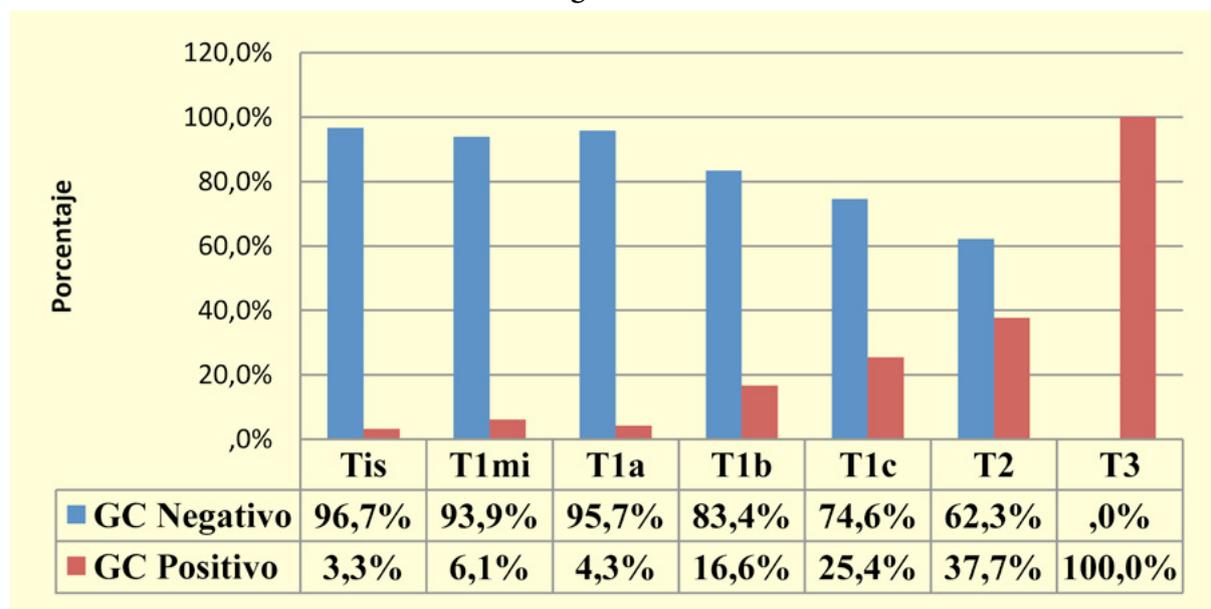


A continuación se muestran los porcentajes de afectación metastásica según el estadio tumoral T, observándose como se incrementa conforme lo hace el estadio tumoral:

Tabla 40. Afectación metastásica del GC en dependencia del estadio tumoral T

	Afectación GC		
	No	Sí	Total
Tis	89 96,7%	3 3,3%	92
T1mi	46 93,9%	3 6,1%	49
T1a	45 95,7%	2 4,3%	47
T1b	146 83,4%	29 16,6%	175
T1c	211 74,6%	72 25,4%	283
T2	66 62,3%	40 37,7%	106
T3	0 0,0%	3 100,0%	3
Total	603 79,9%	152 20,1%	755 100,0%

Gráfico 22 Afectación metastásica del GC según el estadio T



A continuación se muestran los resultados obtenidos en la BSGC según el territorio en el cual se ha llevado a cabo:

Tabla 41. Resultados de la afectación del GC según el territorio en el cual se ha realizado la BSGC

		Afectación GC		
		No	Sí	Total
BSGC	Axilar	564	144	708
		79,7%	20,3%	100,0%
	Axilar+mamaria	13	6	19
		68,4%	31,6%	100,0%
	Mamaria interna	26	2	28
		92,6%	7,4%	100,0%
Total		603	152	755
		79,9%	20,1%	100,0%

Los resultados de las 19 pacientes en las que se han obtenido GC de ambos territorios de drenaje linfático, axila y mamaria interna, han sido:

- 13 pacientes negativos en ambos territorios.
- 1 paciente tuvo 2 GCs axilares con macrometástasis y mamaria interna negativo.
- 4 pacientes tuvieron micrometástasis en 1 GC axilar y mamaria interna negativo.
- 1 paciente micrometástasis en ambos territorios.

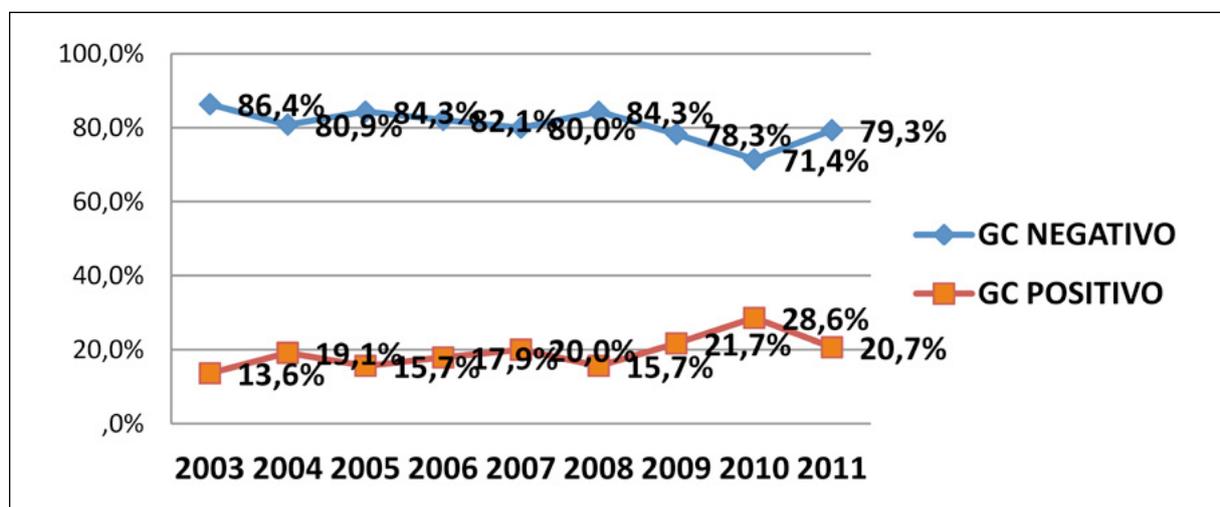
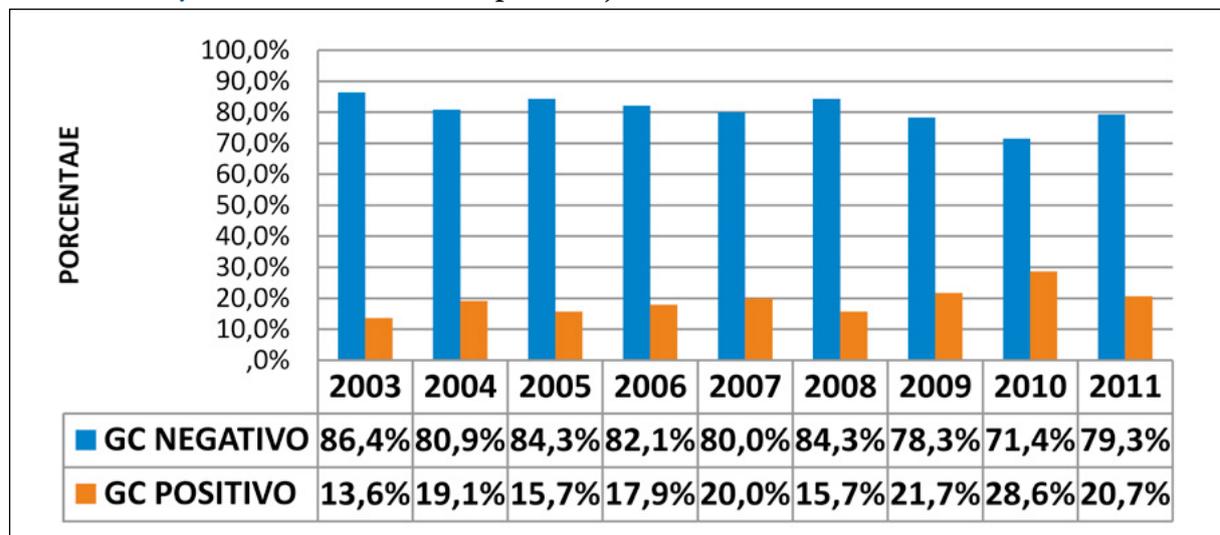
Por tanto sólo en una paciente se ha hallado infiltración micrometastásica de un GC de mamaria interna en presencia de afectación concomitante de GC en axila. Así pues, en esta serie de pacientes no se ha dado ningún caso en que el GC axilar fuera negativo y el GC de mamaria interna fuese positivo para metástasis.

De las 28 pacientes en las que la exéresis del GC se realizó en cadena mamaria interna en 2 el GC fue positivo, en un caso se trató de macrometástasis y en otro de micrometástasis.

4.3.2. EVOLUCIÓN CRONOLÓGICA DEL PORCENTAJE DE AFECTACIÓN

En el año 2003 el GC fue metastásico en 6/44 (13,6%) pacientes, en 2004 en 9/47 (19,1%), en 2005 en 13/83 (15,7%), en 2006 12/67 (17,9%), en 2007 en 17/85 (20,0%), en 2008 en 13/83 (15,7%), en 2009 en 23/106 (21,7), en 2010 en 34/119 (28,6%) y en 2011 en 25/121 (20,7%), sin que la diferencia porcentual anual haya resultado estadísticamente significativa.

Gráfico 22 A y B. Evolución anual del porcentaje de metastatización del GC



4.3.3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA POSITIVIDAD DEL GC EN CARCINOMAS INFILTRANTES

Como se ha mencionado anteriormente, el GC resultó positivo en 149 de las 663 pacientes (22,5%) con carcinoma de mama infiltrante en las que se realizó la BSGC.

En este apartado se analizan qué características de las pacientes (edad e IMC), del tumor (lateralización, localización topográfica, tamaño, subtipo histológico, grado, infiltración linfovascular, receptores hormonales, Ki, HER2 y fenotipo), del momento en que se ha realizado la BSGC o del número de GC extraídos están relacionadas con este hecho.

En primer lugar se realiza un análisis bivariable de la relación de la afectación del ganglio centinela con respecto a la variables anteriormente mencionadas y seguidamente un análisis de regresión logística uni y multivariable.

4.3.3.1. ANÁLISIS BIVARIABLE

Se analizaron:

- Edad
- IMC
- Lateralización y localización topográfica
- Tamaño tumoral
- Subtipos histológicos de carcinomas infiltrantes
- Grado tumoral
- Infiltración linfovascular (ILV)
- Receptores estrógenos
- Receptores progesterona
- Ki-67
- HER2
- Número de ganglios centinelas extraídos
- Método de estudio patológico del GC

■ Edad

No se halló relación estadísticamente significativa de la positividad del GC con la edad de las pacientes cuando se estudió como variable numérica mediante el test no paramétrico de Mann Whitney.

Sin embargo, como se puede ver en la tabla siguiente, el porcentaje de positividad es superior en pacientes con 40 años o menos y en las de 70 o más que en las que tuvieron entre 41 y 69 años, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (X^2 $p=0,019$).

Tabla 42. Metastatización del GC en relación al grupo de edad

		Metástasis GC Sí / No		
		Sí	No	Total
Grupo de edad	<=40	13 39,4%	20 60,6%	33 100,0%
	41-69	104 20,4%	406 79,6%	510 100,0%
	>=70	32 26,7%	88 73,3%	120 100,0%
Total		149 22,5%	514 77,5%	663 100,0%

■ IMC

No se evidenció relación de la afectación metastásica del GC con el IMC de las pacientes, tanto cuando se exploró como variable numérica como cuando se establecieron los 6 grupos reconocidos por la OMS o cuando se realizó un punto de corte en 25 Kg/m².

■ Lateralización y localización topográfica

El GC fue positivo en 67/319 (21%) pacientes en las que el tumor se localizó en mama derecha y en 82/344 (23,8%) de las que lo hizo en mama izquierda, sin que la diferencia fuese estadísticamente significativa.

Respecto a la metastatización del GC según la distribución topográfica del tumor obtuvimos:

Tabla 43. Metastatización del GC según el cuadrante en que se localice el tumor

	Metástasis GC Sí / No		
	Sí	No	Total
CSE	82 24,5%	253 75,5%	335
CSI	12 11,4%	93 88,6%	105
CII	19 26,4%	53 73,6%	72
CIE	23 21,1%	86 78,9%	109
Central	9 29,0%	22 71,0%	31
Multifocal	1 25,0%	3 75,0%	4
Múltiple	3 42,9%	4 57,1%	7
Total	149 22,5%	514 77,5%	663 100,0%

Se observó que el CSI presentó un porcentaje inferior de metastatización que el resto de localizaciones. Este resultado coincide con los hallazgos realizados por otros autores y por esta razón se ha dicotomizado esta variable teniendo en cuenta estos dos grupos. Se obtuvo la distribución que se muestra en la tabla siguiente. La diferencia de porcentajes de afectación del CSI frente al resto de cuadrantes fue estadísticamente significativa (X^2 $p=0,003$).

Tabla 44. Metastatización del GC según localización del tumor en CSI frente al resto de cuadrantes

	Metástasis GC Sí / No		Total
	Sí	No	
CSI	12 11,4%	93 88,6%	105 100,0%
Resto	137 24,6%	421 75,4%	558 100,0%
Total	149 22,5%	514 77,5%	663 100,0%

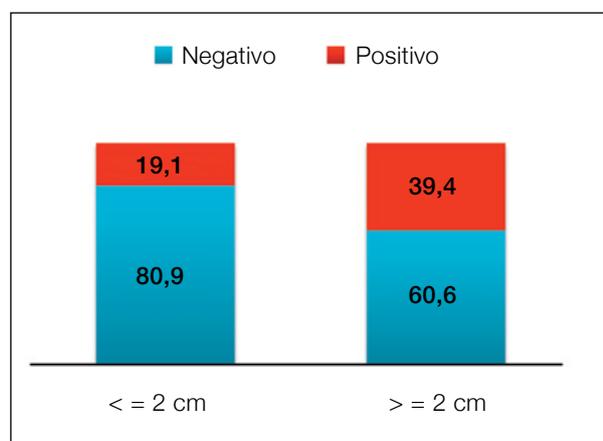
■ Tamaño tumoral

El tamaño medio de los tumores en los cuales el GC resultó positivo para metástasis fue de

1,75 cm (IC95%: 1,61-1,90) frente a 1,42 cm (IC95%: 1,32-1,52) en los que el GC fue negativo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (U Mann-Wihtney $p<0,001$). Con el fin de obtener resultados más fácilmente aplicables a la práctica clínica y siguiendo lo observado en la literatura se estudió esta variable en los dos grupos establecidos con punto de corte en 2 cm.

El GC fue positivo en 106/554 (19,1%) pacientes con tumores infiltrantes de tamaño ≤ 2 y en 43/109 (39,4%) con tumores mayores de 2 cm la BSGC, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p asociada al estadístico X^2 menor que 0,001).

Gráfico 23. Porcentajes Metastatización GC según tamaño tumoral



■ Subtipos histológicos de carcinomas infiltrantes

Respecto al subtipo histológico, como puede apreciarse en la tabla siguiente, existe mayor porcentaje de afectación metastásica del GC en el CDI, CLI, apocrino, micropapilar y carcinoma ductolobulillar (mixto DI-LI), mientras que es más bajo en carcinoma tubular, papilar y coloide. Los porcentajes de afectación son nulos en el carcinoma papilar intraquístico, medular, metaplásico y adenoide quístico.

Tabla 45. Distribución de la afectación metastásica del GC según el tipo histológico

	Metástasis GC Sí / No		
	Sí	No	Total
CDI	119 24,6%	365 75,4%	484 100,0%
CLI	13 21,7%	47 78,3%	60 100,0%
Apocrino	4 22,2%	14 77,8%	18 100,0%
Micropapilar	2 40,0%	3 60,0%	5 100,0%
Metaplásico	0 0,0%	4 100,0%	4 100,0%
Mixto (DI-LI)	6 35,3%	11 64,7%	17 100,0%
Medular	0 0,0%	3 100,0%	3 100,0%
Papilar	1 5,9%	16 94,1%	17 100,0%
Tubular	3 8,8%	31 91,2%	34 100,0%
Papilar intraquístico	0 0,0%	9 100,0%	9 100,0%
Adenoide quístico	0 0,0%	1 100,0%	1 100,0%
Coloide	1 9,1%	10 90,9%	11 100,0%
Total	149 22,5%	514 77,5%	663 100,0%

Como se ha descrito en el apartado de material y métodos siguiendo la literatura se realizaron 3 grupos, uno denominado de bajo riesgo de afectación del GC que incluye el carcinoma cribiforme, medular, mucinoso y tubular, otro grupo incluyo al CDI y CLI y por último un tercero que comprende aquellos subtipos histológicos que se han relacionado en distintos estudios con mayor prevalencia de afectación del GC.

Tabla 46. Metastatización del GC según grupo de subtipo histológicos

	Metástasis GC Sí / No		
	Sí	No	Total
Bajo riesgo: medular, papilar, tubular, papilar intraquístico, adenoide quístico, coloide	5 6,7%	70 93,3%	75 100,0%
CDI/CLI	132 24,3%	412 75,7%	544 100,0%
Alto riesgo: apocrino, micropapilar, metaplásico, ductolobulillar	12 27,3%	32 72,7%	44 100,0%
Total	149 22,5%	514 77,5%	663 100,0%

Entre estos tres grupos existe una diferencia estadísticamente significativa en la afectación del GC (X^2 $p=0,002$).

■ Grado tumoral

Con respecto al grado tumoral se hallaron los resultados siguientes, siendo las diferencias observadas estadísticamente significativas (X^2 $p=0,006$):

Tabla 47. Metastatización del GC según grado tumoral

	Metástasis GC Sí / No		
	Sí	No	Total
Grado I	58 19,0%	247 81,0%	305 100,0%
Grado II	59 31,7%	127 68,3%	186 100,0%
Grado III	25 25,3%	74 74,7%	99 100,0%
Total	142 22,5%	448 77,5%	590 100,0%

■ Infiltración linfovascular (ILV)

Se halló que el GC fue positivo para metástasis en 40 de 104 pacientes (38,5%) en las que se evidenció invasión linfovascular frente a 109 de 559 (19,5%), en las que no existió invasión, así pues el porcentaje fue superior en el primer caso que en el segundo con una diferencia estadísticamente significativa (X^2 $p < 0,001$)

■ Receptores estrógenos

También el porcentaje de GC positivo fue más alto en pacientes con receptores de estrógenos positivos 23,5% frente a 16,5% con receptores negativos, correspondiendo a 136/579 y 13/79 casos respectivamente, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

■ Receptores progesterona

Respecto a los receptores de progesterona los porcentajes hallados fueron prácticamente iguales. Cuando estos receptores fueron negativos el GC fue positivo en 32/141 pacientes (22,7%) y cuando fueron positivos en 116/513 (22,6%).

■ Índice de proliferación Ki-67

El GC fue positivo en 69/318 pacientes (21,7%) cuyo KI-67 fue menor de 14 y en 76/302 (25,2%) cuando fue mayor de este punto de corte. Por tanto el porcentaje de positividad fue superior cuando el Ki-67 fue $>14\%$, pero la diferencia no resultó estadísticamente significativa.

■ HER2

El GC presentó metástasis en 124/544 (23%) de las pacientes con HER2 negativo y en 20/89 (22,5%) con HER2 positivo, sin que ello muestre diferencia estadísticamente significativa.

El análisis del fenotipo se obtuvo:

Tabla 48. Relación de la metastatización del GC según fenotipo molecular

	Metástasis GC		Total
	Sí	No	
Luminal A	57 20,7%	219 79,3%	276
Luminal B HER negativo	55 27,6%	144 72,4%	199
Luminal B HER positivo	16 26,2%	45 73,8%	61
HERNeu	4 15,4%	22 84,6%	26
Basal	7 14,9%	40 85,1%	47
Total	139 22,8%	470 77,2%	609 100,0%

No se observaron diferencias significativas entre estos grupos mediante test X^2 .

Se agruparon los tumores luminales frente a los no luminales y se obtuvo que el GC fue positivo en 128 de 536 pacientes con fenotipos luminales (23,9%) y en 11 de 73 no luminales (15,1%), sin que esta diferencia mostrase significación estadística (X^2).

■ Número de ganglios centinelas extraídos

Cuando se extrajeron 1 o 2 GCs el porcentaje de positividad fue del 22,1% y cuando se obtuvieron 3 o más GC en la biopsia el porcentaje fue algo superior alcanzando el 24,3% sin que la diferencia muestre significación estadística mediante X^2 .

■ Método de estudio patológico del ganglio centinela

De igual forma se estudió si a partir de la incorporación del OSNA se produjo un incremento significativo en el número de metástasis.

Mediante métodos histopatológicos convencionales se detectó afectación metastásica del GC en 86/430 pacientes (20%) y mediante OSNA en 63/233 (27%). Así pues, se ha producido un incremento del 7% (IC95%: 0,1-14,2) en la afectación metastásica del GC a partir de la realización del OSNA que ha resultado estadísticamente significativo (estadístico Z, $p=0,0482$).

Tabla 49. Análisis bivariante de la afectación del GC

Variable	Afectación GC		p ^s
	Si (n=149)	No (n=514)	
Edad años			
≤40	13 (39,4)	20 (60,6)	<u>0,019</u>
41-69	104 (20,4)	406 (79,6)	
≥70	32 (26,7)	88 (73,3)	
IMC			
Normal	54 (20,9)	204 (79,1)	0,430
Sobrepeso-Obesidad	94 (23,6)	305 (76,4)	
Localización lesión primaria			
CSI	12 (11,4)	93 (88,6)	<u>0,003</u>
Resto de cuadrantes	137 (24,6)	421 (75,4)	
Tamaño lesión primaria			
≤2 cm	105 (19,6)	432 (80,4)	<u>0,0001</u>
>2cm	44 (35,2)	81 (64,8)	
Tipo histológico			
CDI	119 (24,6)	365 (75,4)	<u>0,0055</u>
CLI	13 (21,7)	47 (78,3)	
Alto riesgo	12 (27,3)	32 (72,7)	
Bajo riesgo	5 (6,7)	70 (93,3)	
Grado			
I	58 (19)	247 (81)	<u>0,006</u>
II	59 (31,7)	127 (68,3)	
III	25 (25,3)	74 (74,7)	

Afectación GC			
Variable	Si (n=149)	No (n=514)	p ^s
Receptores estrógenos			
Positivos	136 (23,5)	443 (76,5)	0,1613
Negativos	13 (16,5)	66 (83,5)	
Receptores progesterona			
Positivos	116 (22,6)	397 (77,4)	0,9834
Negativos	32 (22,7)	109 (77,3)	
KI 67			
<14	64 (20,1)	254 (79,9)	0,1336
>14	76 (25,2)	226 (74,8)	
HER 2			
Negativo	125 (23)	419 (77)	0,9161
Positivo	20 (22,5)	69 (77,5)	
Fenotipo molecular			
No luminal	11 (15,1)	62 (84,9)	0,092
Luminal	128 (23,9)	408 (76,1)	
Invasión linfovascular			
Presente	40 (38,5)	64 (61,5)	<u>0,0000</u>
Ausente	109 (19,5)	450 (80,5)	
Número de GC			
1 o 2	121 (22,1)	427 (77,9)	0,5964
3 o más	28 (24,3)	87 (75,7)	
Método estudio AP			
Histopatológico	86 (20)	344 (80)	<u>0,0381</u>
OSNA	63 (27)	170 (73)	

La afectación del GC mostró diferencias estadísticamente significativas entre:

- Los grupos de edad.
- La localización en CSI frente al resto de cuadrantes.
- Los tumores mayores y menores de 2 cm.
- El tipo histológico.
- El grado tumoral.
- Que presenten infiltración linfovascular respecto a los que no la presentan.
- Realizados antes o después de la introducción del OSNA.

Mientras que no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas entre:

- Pacientes con IMC normal o con sobrepeso-obesidad.
- La presencia o no de receptores de estrógenos.
- La presencia o no de receptores de progesterona.
- Con KI67 mayor o menor de 14%.
- Con HER2 positivo o negativo.
- Fenotipo molecular luminal frente a no luminal.
- Tanto si se han extraído 1 o 2 GC como 3 o más.

4.3.3.2. REGRESIÓN LOGÍSTICA

Tabla 50.

Variable	Modelo de regresión logística univariable		Modelo de regresión logística multivariable	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Edad años				
41-69	Referencia			
≥70	1,42 (0,89-2,24)	0,134	1,03 (0,61-1,71)	0,910
≤40	2,53 (1,22-5,26)	<u>0,013</u>	2,17 (0,97-4,81)	0,057
IMC				
(sobrepeso-obesidad vs normal)	0,85 (0,58-1,25)	0,431		
Localización lesión primaria				
(Resto de cuadrantes vs CSI)	2,52 (1,34-4,74)	<u>0,004</u>	2,63 (1,37-5,06)	<u>0,004</u>
Tamaño lesión primaria				
(>2 cm vs ≤2cm)	2,23 (1,46-3,41)	<u>0,000</u>	2,21 (1,34-3,65)	<u>0,002</u>
Tipo histológico				
Bajo riesgo	Referencia	Referencia		
CDI/CLI	4,48 (1,77-11,34)	<u>0,002</u>	4,24(1,61-11,15)	<u>0,003</u>
Alto riesgo	5,25 (1,70-16,15)	<u>0,004</u>	4,24 (1,32-13,65)	<u>0,015</u>
Grado				
I	Referencia			
II	1,97 (1,29-3,01)	<u>0,001</u>	1,32 (0,83-2,07)	0,230
III	1,43 (0,84-2,45)	0,184	0,87 (0,49-1,56)	0,660
Receptores estrógenos				
(Positivos vs negativos)	1,55 (0,83-2,91)	0,164		
Receptores progesterona				
(Positivos vs negativos)	0,99 (0,63-1,55)	0,983		
Ki- 67 (>14 vs <14)	1,33 (0,91-1,94)	0,134		
HER 2 (Positivo vs negativo)	0,97 (0,57-1,66)	0,916		
Fenotipo molecular				
Luminal vs no luminal	1,76 (0,90-3,46)	0,096		
Invasión linfovascular				
(Presente vs ausente)	2,44 (1,57-3,81)	<u>0,000</u>	1,66 (1,01-2,73)	<u>0,042</u>
Número de GC (3 o más vs 1-2)	1,13 (0,70-1,81)	0,597		
Método estudio AP (OSNA vs histopatológico)	1,48 (1,02-2,15)	<u>0,039</u>	1,29 (0,86-1,94)	0,211

El análisis reveló que la afectación del GC:

- Respecto a la edad, en el análisis de regresión logística univariable fue 2,5 veces más probable (IC95%: 1,22-5,26) que existiese afectación del GC en pacientes 40 años o menos que en el grupo de 41 a 69 años ($p=0,013$), pero no se mantiene como factor predictivo independiente en la regresión multivariable (aunque se halla muy cercano al límite significativo, $p=0,057$).
- Fue 2,63 veces más frecuente (IC95%: 1,37-5,06) hallar un GC positivo cuando el tumor se localizaba en cualquier cuadrante de la mama que cuando se hallaba en el CSI ($p=0,003$)
- Fue 2,21 veces más frecuente hallar un GC metastásico en tumores mayores de 2 cm (IC 95%:1,34-3,65) que en los de menor tamaño ($p=0,002$)
- Fue aproximadamente 4,24 veces más probable hallar GC positivo en CDI, CLI, apocrino, micropapilar, metaplásico y ductolobulillar que en los tipos histológicos que hemos denominado de bajo riesgo (medular, papilar, tubular, papilar intraquístico, adenoide quístico, coloide)
- Fue 1,66 veces más frecuente (IC95%:1,01-2,73) cuando existió ILV que cuando no se presentó.
- En el modelo univariable fue 1,97 veces mas probable (IC95%: 1,29-3,01) hallar un GC positivo en tumores grado II que en grado I, pero carece de significación estadística en el multivariable.
- En el análisis de regresión logística univariable se halló que fue 1,48 veces más frecuente (IC95%:1,02-2,15) un resultado positivo del GC a partir de la introducción del OSNA que previamente, pero no se mantuvo como factor significativo en la regresión multivariable.

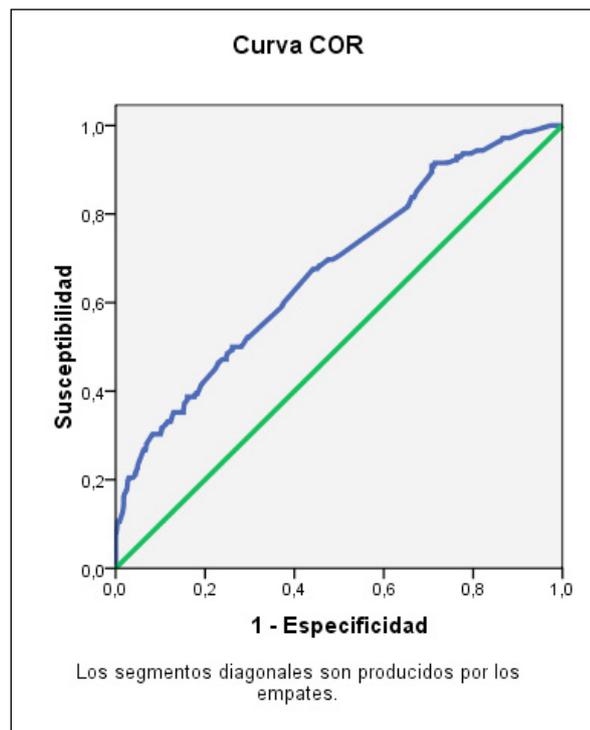


Gráfico 24. Curva ROC para el análisis de los factores que influyen en la positividad del GC

El valor del índice de concordancia, o área bajo la curva ROC en el modelo fue de 0'675 (IC95% 0'624-0'727). El valor del índice C para este modelo resultó significativamente mayor que 0'5 ($p < 0'001$).

El estadístico de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow fue $p = 0,416$

4.3.4. DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA POSITIVIDAD DEL GC EN CARCINOMAS IN SITU

En 92 de las 98 pacientes con carcinomas in situ se localizó el GC y 3 de ellas presentaron micrometástasis. Debido a que el número de pacientes es bajo se realizó únicamente un análisis descriptivo de los resultados obtenidos.

Respecto a las 3 pacientes que presentaron micrometástasis la lesión primaria se diagnosticó por la presencia de microcalcificaciones en la mamografía en los 3 casos y el tratamiento quirúrgico en dos fue resección segmentaria y en uno mastectomía. De ellas 2 eran mayores de 50 años y el tumor se localizó en dos casos en CSE y en un caso en unión de cuadrantes externos.

Dos de los tumores fueron de alto grado en dos casos y uno intermedio. En los 3 casos los tumores tuvieron receptores hormonales a estrógenos y progesterona negativos, HER2 positivo y Ki 67 mayor de 14.

El análisis de los GC se llevó a cabo mediante OSNA. Dos de las pacientes tuvieron 1 GC positivo para micrometástasis y la otra tuvo 2, siendo éstos los únicos afectados en la LA (1/20, 1/13 y 2/26 respectivamente).

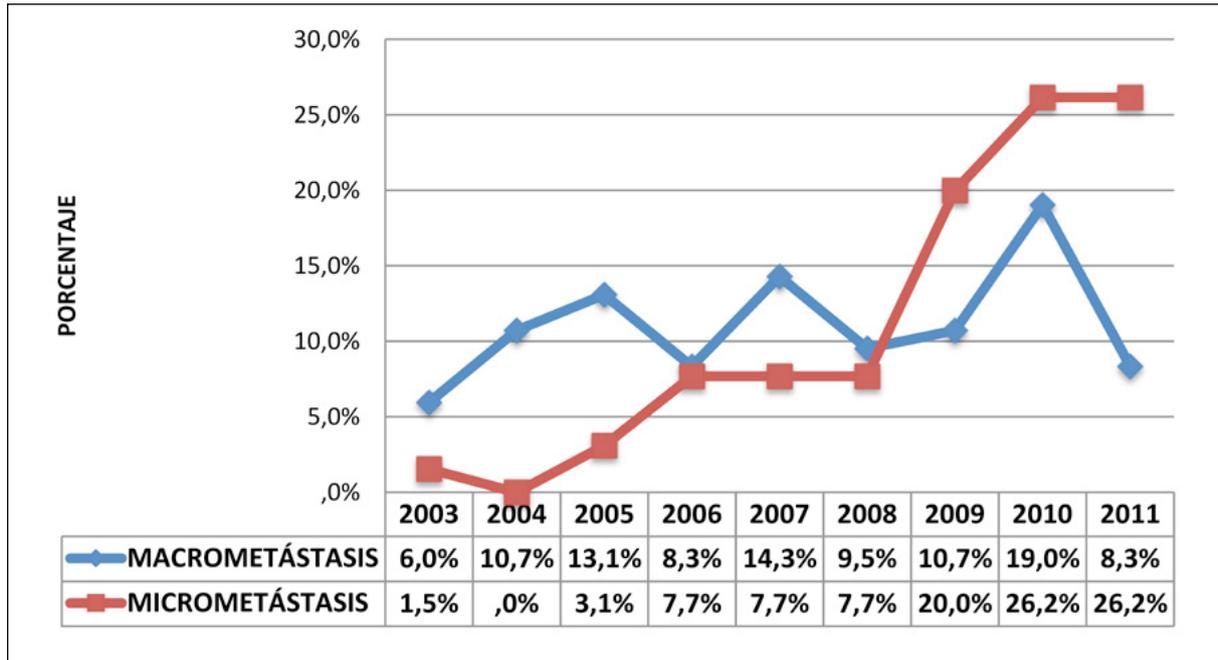
En el caso de los carcinomas in situ, el tamaño tumoral medio de los tumores con resultado negativo de la BSGC fue de 1,39 cm (IC95%: 1,06-1,72) y el tamaño medio cuando el resultado fue positivo fue de 1,63 cm (IC95%: 1,60-4,87), sin que esta diferencia resultara estadísticamente significativa (Mann Whitney $p = 0,620$).

4.3.5. EVOLUCIÓN CRONOLÓGICA DEL PORCENTAJE DE MACRO Y MICROMETÁSTASIS

Tabla 51. Distribución del tipo de afectación metastásica según el año de BSGC

	Año de BSGC									
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Total
Macrometástasis	5 6,0%	9 10,7%	11 13,1%	7 8,3%	12 14,3%	8 9,5%	9 10,7%	16 19,0%	7 8,3%	84 100,0%
Micrometástasis	1 1,5%	0 0,0%	2 3,1%	5 7,7%	5 7,7%	5 7,7%	13 20,0%	17 26,2%	17 26,2%	65 100,0%
Total	6 4,0%	9 6,0%	13 8,7%	12 8,1%	17 11,4%	13 8,7%	22 14,8%	33 22,1%	24 16,1%	149 100,0%

Gráfico 25. Distribución anual del porcentaje de macro y micrometástasis



Antes de la introducción del OSNA en octubre de 2009 el resultado del GC fue de micrometástasis en 28 pacientes de las 430 en las que se localizó, por tanto el porcentaje fue del 6,5%. Desde la introducción del OSNA se diagnosticaron micrometástasis en 40 pacientes de las 233 en las que se aisló el GC, estos es un 17,1%. La diferencia de porcentaje es del 10,6% (IC95%:5-16,4), p asociada al estadístico Z <0,001, lo cual permite concluir que existió una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de micrometástasis diagnosticado antes y después de la introducción del OSNA.

Sin embargo, no se produjo diferencia significativa (p=0,460) en el porcentaje de macrometástasis anterior a la introducción del OSNA (13,4%; 58/530) respecto al posterior (11,1%; 26/233).

Las principales características que definen a los grupos antes y después de la introducción del OSNA, no han presentado diferencias estadísticamente significativas:

- Respecto al tamaño, antes el 84,7% tuvieron tumores de tamaño ≤ 2 cm y un 15,3% > 2 cm y después estos porcentajes fueron 81,5% y 18,5% respectivamente. Si se estudia como variable numérica antes de la introducción del OSNA el tamaño medio fue de 1,44 (IC95%: 1,37-1,52) y después de 1,55 (IC95%: 1,36-1,74), no siendo la diferencia estadísticamente significativa (U Mann Withney p= 0,828).
- Antes hubo un 74,2% de CDI, 10,2% de CLI, 5,6% de tipos histológicos de alto riesgo y 10% de bajo riesgo y después 70,8%, 6,9%, 8,6% y 13,7%, respectivamente.
- Antes un 4% de las pacientes eran ≤ 40 años, 79,3% entre 41-69 y 16,7% ≥ 70 y después estos porcentajes fueron 6,9%, 72,5% y 20,6%.
- Antes fueron grado I un 51,4%, grado II el 23,5%, grado III un 14,8% y lobulillares el 10,3% y cuando se realizó mediante OSNA estos porcentajes fueron 48,5%, 30%, 14,6% y 6,9% respectivamente.

- Antes no existió ILV en el 85,6% de los pacientes y si estuvo presente en el 14,4%, tras la introducción del OSNA estos porcentajes fueron 80,7% y 19,3%, respectivamente.
- Los grupos tampoco mostraron diferencias significativas respecto a la presencia de RE o de RP, HER2 positivo o negativo, Ki-67 mayor o menor de 14%.

4.3.6. ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN EL TIPO DE METASTATIZACIÓN: MACROMETÁSTASIS O MICROMETÁSTASIS

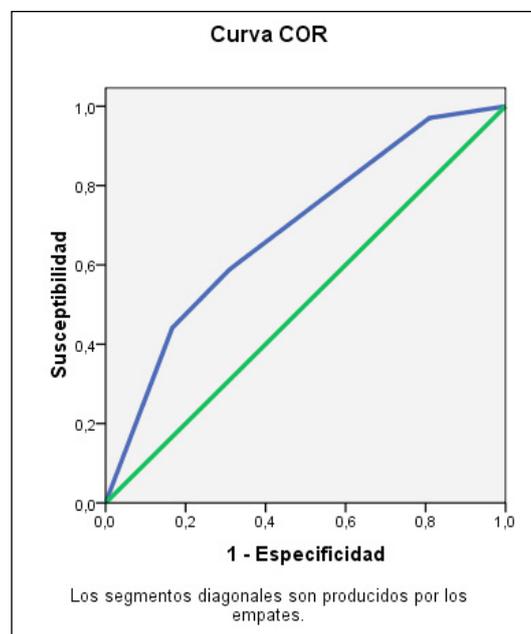
La afectación metastásica del GC en los carcinomas infiltrantes se debió a macrometástasis o micrometástasis (en el caso de los carcinomas in situ sólo se produjeron micrometástasis).

En la tabla siguiente (tabla 52) se expone los resultados del análisis bivariable de la afectación del GC por macro o micrometástasis respecto a variables relacionadas con las características clínicopatológicas y del tipo de análisis patológico del GC.

Únicamente resultaron estadísticamente significativas respecto a la afectación macro o micrometastásica del GC dos variables, la presencia o ausencia de ILV y la realización del estudio patológico del GC mediante OSNA o mediante técnicas convencionales. Realizando regresión logística multivariable por el método introducir y tomando como variable dependiente la afectación macro vs micrometastásica del GC obtuvimos que:

- A partir de la introducción del OSNA fue 3,94 veces más probable (IC95%:1,92-8,08) el diagnóstico de micrometástasis ($p < 0,001$)
- La existencia de ILV se relacionó inversamente con el diagnóstico de micrometástasis OR=0,31 (IC95%:0,13-0,71), ($p = 0,006$).

Gráfico 27. Curva ROC para el análisis de los factores que influyen en la afectación macro o micrometastásica del GC



El valor del índice de concordancia, o área bajo la curva ROC en el modelo fue de 0'688 (IC95% 0'604-0'772). El valor del índice C para este modelo resultó significativamente mayor que 0'5 ($p < 0'001$).

Prueba de Hosmer y Lemeshow $p = 0,788$

Tabla 52.

Variable	Afectación GC		p ^s
	Macrometástasis (n=84)	Micrometástasis (n=65)	
Edad años			
≤40	9 (69,2)	4 (30,8)	0,599
41-69	58 (55,8)	46 (44,2)	
≥70	17 (53,1)	15 (46,9)	
IMC			
Normal	32 (59,3)	22 (40,7)	0,555
Obesidad	51 (54,3)	43 (45,7)	
Localización lesión primaria			
CSE	28 (54,9)	23 (45,1)	0,794
Resto de cuadrantes	56 (57,1)	42(42,9)	
Tamaño lesión primaria			
≤2 cm	57 (54,3)	48 (45,7)	0,315
>2cm	27 (61,4)	17 (38,6)	
Tipo histológico			
Bajo riesgo	2 (40%)	3 (60%)	
CDI / CLI	77 (58,3%)	55 (41,7%)	
Alto riesgo	5 (41,7%)	7 (58,3%)	
Grado			
I	32 (55,2)	26 (44,8)	0,697
II	36 (61)	23 (39)	
III	13 (52)	12 (48)	
Receptores estrógenos			
Positivos	77 (56,6)	59 (43,4)	0,847
Negativos	7 (53,8)	6 (46,2)	
Receptores progesterona			
Positivos	67 (57,8)	49 (42,2)	0,434
Negativos	16 (50)	16 (50)	
KI 67			
<14	37 (57,8)	27 (42,2)	0,883
>14	43 (56,6)	33 (43,4)	
HER 2			
Negativo	72 (57,6)	53 (42,4)	0,142
Positivo	8 (40,0)	12 (60,0)	
Invasión linfovascular			
Presente	28 (70)	12 (30)	<u>0,042</u>
Ausente	56 (51,4)	53 (48,6)	
Método estudio AP			
Histopatológico	58 (67,4)	28 (32,6)	<u>0,001</u>
OSNA	26 (41,3)	37 (58,7)	

4.3.7. RESUMEN DE RESULTADOS

Tabla 53. Resumen de la localización y metastatización del GC según año de realización de la BSGC

	Año	Número de pacientes	Localización y exéresis GC	Positividad GC	Macrometástasis	Micrometástasis
Año de BSGC	2003	47	44 (93,6)	6 (13,6)	5 (83,3)	1 (16,7)
	2004	53	47 (88,7)	9 (19,1)	9 (100)	0
	2005	88	83 (94,3)	13 (15,7)	11 (84,6)	2 (15,4)
	2006	70	67 (95,7)	12 (17,9)	7 (58,3)	5 (41,7)
	2007	91	85 (93,4)	17 (20,0)	12 (70,6)	5 (29,4)
	2008	84	83 (98,8)	13 (15,7)	8 (61,5)	5 (38,5)
	2009	109	106 (97,2)	23 (21,7)	9 (39,1)	14 (60,9)
	2010	120	119 (99,2)	34 (28,6)	16 (47,1)	18 (52,9)
	2011	122	121 (99,2)	25 (20,7)	7 (28)	18 (72)
	Total	784	755 (96,3)	152 (20,1)	84 (55,3)	68 (44,7)

4.3.8. PUNTOS DE INTERÉS DESTACABLES

- En esta serie de pacientes el porcentaje de positividad de la BSGC fue del 20,1%.
- En tumores infiltrantes la prevalencia de positividad del GC fue del 22,5%, de las cuales 12,7% fueron macrometástasis y 9,8% micrometástasis.
- Según el estadio tumoral T los porcentajes de metastatización del GC fueron: T1mi: 6,5%, T1a: 4,3%, T1b 16,6%, T1c 25,4%, T2 37,7% y T3 100%.
- En los años incluidos en el estudio no existió diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje anual de afectación del GC.
- Fueron factores predictivos independientes de la metastatización del GC el tamaño tumoral, el tipo histológico, la localización del tumor y la ILV. Fue 2,21 veces más frecuente hallar un GC metastásico en tumores mayores de 2 cm (IC95%:1,34-3,65) que en los de menor tamaño ($p=0,002$) y fue 1,66 veces más frecuente (IC95%:1,01-2,73) cuando existió ILV que cuando no se presentó. Los tipos histológicos considerados de bajo riesgo y la localización del tumor en CSI presentaron una significativa menor afectación del GC.
- No se halló relación de la metastatización del GC mediante el estudio de regresión multivariable respecto a la edad, IMC, receptores hormonales, Ki-67, HER2 y número de GC extraídos.
- A partir de la introducción del OSNA se produjo un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de micrometástasis del 10,6% (IC95%:5-16,4).
- Únicamente resultaron estadísticamente significativas respecto a la afectación macro o micrometastásica del GC dos variables, la ILV y el tipo de estudio patológico del GC. A partir de la introducción del OSNA fue 3,94 veces más probable (IC95%:1,92-8,08) el diagnóstico de micrometástasis ($p<0,001$). La existencia de ILV se relacionó inversamente con el diagnóstico de micrometástasis OR=0,31 (IC95%:0,13-0,71), ($p=0,006$).
- Presentaron micrometástasis 3 de las 98 pacientes con carcinomas in situ.

4.4. ESTADO DE LOS GANGLIOS NO CENTINELAS

4.4.1. PORCENTAJE GLOBAL DE AFECTACIÓN DE GANGLIOS NO CENTINELAS

De las 152 pacientes en las que la BSGC resultó positiva, en 5 pacientes no se realizó LA; en un caso porque el GC con macrometástasis se localizó en región mamaria interna, en otro con macrometástasis porque el estudio intraoperatorio convencional dio resultado negativo y por razones clínicas no se practicó LA en una segunda intervención y por último en 3 por tratarse de micrometástasis.

En las 147 pacientes en las que se realizó LA en 115 los ganglios centinelas extraídos en el momento de la biopsia fueron los únicos afectados sin que en el vaciamiento axilar se encontrasen otros ganglios no centinelas (GNCs) afectados (78,2%), mientras que en las 32 pacientes restantes en la LA se halló afectación de GNCs (21,8%).

4.4.2. PROPORCIÓN DE AFECTACIÓN DE GANGLIOS NO CENTINELAS SEGÚN EL GC PRESENTE MACRO O MICROMETÁSTASIS

Cuando el GC presenta macrometástasis se produjo un 32,9% de afectación de GNCs, mientras que cuando el GC estuvo afectado por micrometástasis esto ocurrió en un 7,7%, lo cual es estadísticamente significativo (Fisher $p < 0,001$).

Tabla 54. Afectación del ganglio no centinela en dependencia de la afectación del GC

		Afectación ganglio no centinela		
		No	Sí	Total
Afectación ganglio centinela	Macrometástasis	55 67,1%	27 32,9%	82 100,0%
	Micrometástasis	60 92,3%	5 7,7%	65 100,0%
Total		115 78,2%	32 21,8%	147 100,0%

De las 27 pacientes cuyo GC presentó macrometástasis y tuvieron GNC positivos, en 21 el GNC tuvo macrometástasis, en 4 micrometástasis y en 2 tanto macro como micrometástasis. El porcentaje de afectación de GNC fue superior (35,7%, 20/56) cuando el GC se estudió mediante métodos histopatológicos convencionales que cuando se hizo mediante OSNA (26,9%, 7/26), pero no resultó estadísticamente significativo.

En el caso de las 5 pacientes con micrometástasis en el GC, 4 de ellas presentaron también micrometástasis en GNCs y en un caso macrometástasis.

4.4.3. PROPORCIÓN DE AFECTACIÓN DE GANGLIOS NO CENTINELAS SEGÚN EL NÚMERO DE GC POSITIVOS

Cuando se obtuvo 1 GC con macrometástasis fue el único afectado en el 67,7% de las pacientes, mientras que en el 32,3% restante se hallaron GNC metastásicos una vez realizada la LA.

Cuando se obtuvieron 2 GC con macrometástasis fueron los únicos metastásicos en el 71,4% y en el 28,6% hubo GNCs metastásicos.

En una paciente con resultado positivo en 3 GC tuvo 6 GNCs afectados, y en la que tuvo 5 GC positivos se hallaron 12 no centinelas positivos. Por último en una paciente con 4 GC positivos no se hallaron otros positivos en la LA.

Tabla 55. Relación del número de GC con macrometástasis con los ganglios no centinelas positivos en LA

		Ganglios no centinelas positivos										
		0	1	2	3	4	5	6	8	9	12	Total
Nº GC macro metástasis	1	44 (67,7)	11 (16,9)	2 (3,1)	1 (1,5)	1 (1,5)	3 (4,6)	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	1	65
	2	10 (71,4)	3 (21,5)				1 (7,1)					14
	3							1 (100)				1
	4	1 (100)										1
	5										1 (100)	1
Total		55 (67)	14 (17)	2 (2,4)	1 (1,2)	1 (1,2)	4 (4,8)	2 (2,4)	1 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)	82 (100)

Las pacientes con 4 y 5 GC con macrometástasis fueron diagnosticadas anteriormente a la introducción de la BAG axilar y la de 3 posteriormente.

Cuando se obtuvo 1 GC con micrometástasis éste fue el único en el 94,6% de las pacientes. De las 7 pacientes que presentaron 2 GC con micrometástasis en 2 casos presentaron otro GNC afectado.

Tabla 56. Relación del número de GC con micrometástasis con los ganglios no centinelas positivos en LA

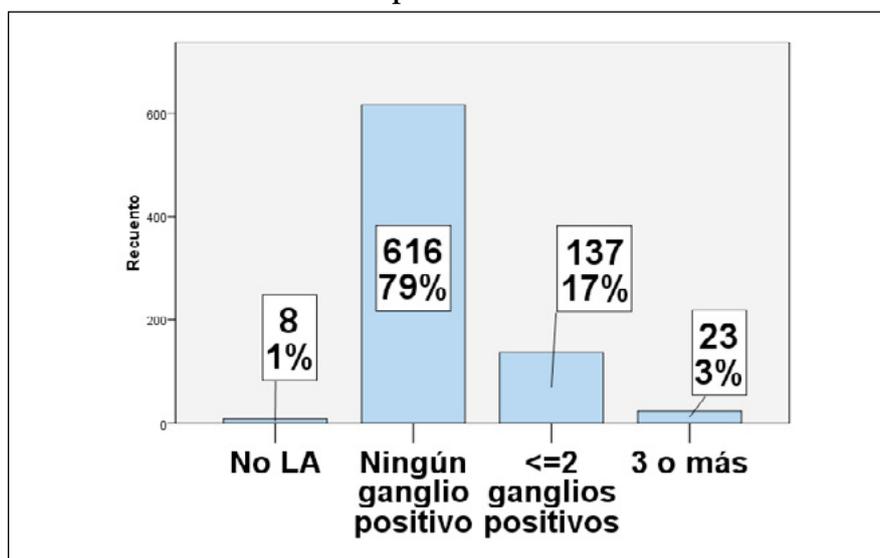
		Ganglios no centinelas positivos			
		0	1	2	Total
Nº GC micro metástasis	1	55 (94,8)	1 (1,7)	2 (3,5)	58
	2	5 (71,4)	2 (28,6)		7
Total		60 (92,3)	3 (4,6)	2 (3,1)	65 (100)

En la tabla siguiente se muestra el resultado de la evaluación axilar en la población estudiada, con la excepción de 8 pacientes en las que no se realizó LA:

Tabla 57. Estado axilar

Ganglios metastásicos	Frecuencia	Porcentaje
0	616	78,6
1	108	13,8
2	29	3,7
3	10	1,3
4	3	0,4
5	1	0,1
6	3	0,4
7	2	0,3
9	2	0,3
10	1	0,1
17	1	0,1
Total	776	99,0
No identificación/no LA	8	1,0
Total	784	100,0

Gráfico 28. Estado axilar en la población estudiada

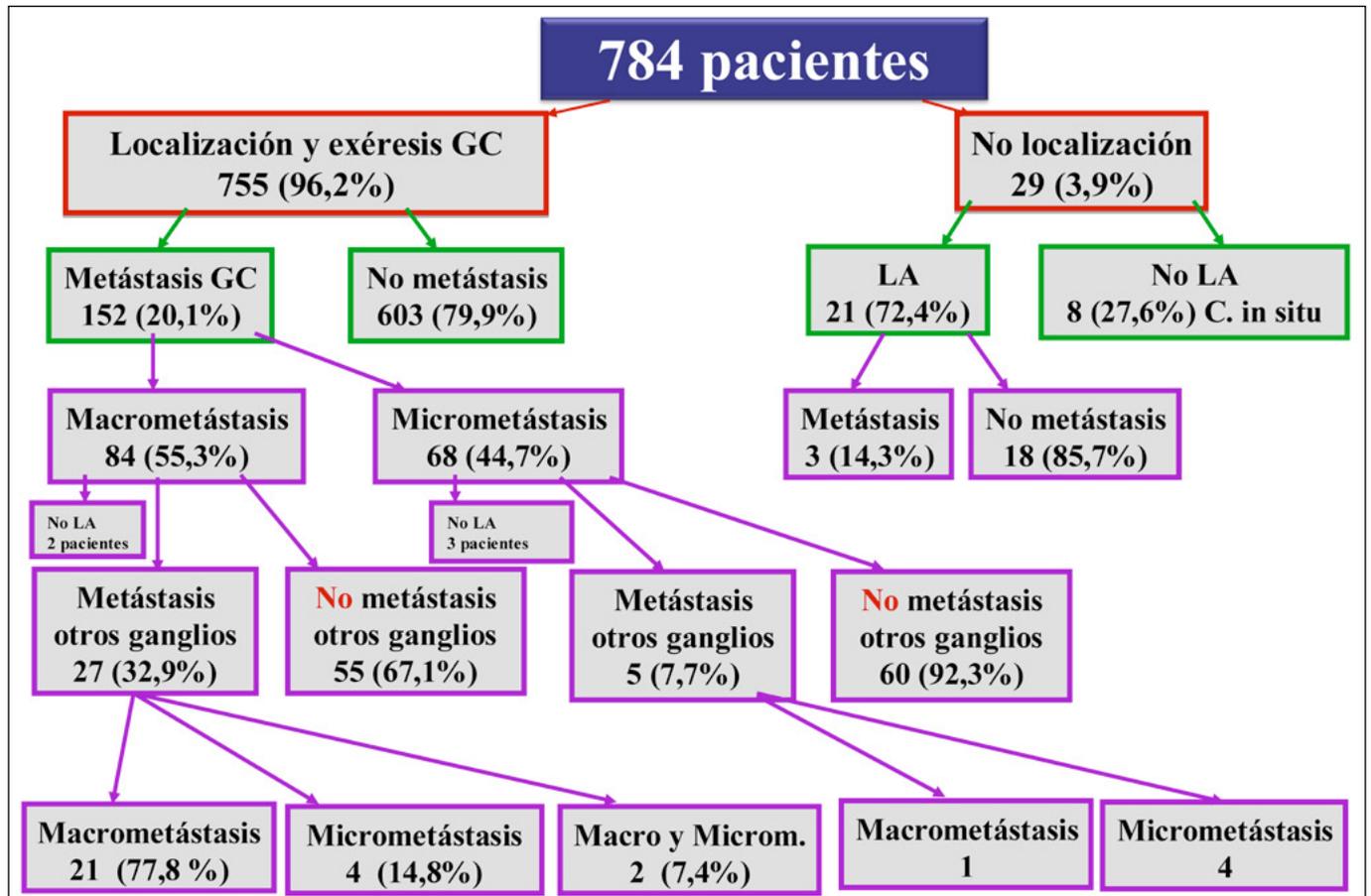


Por tanto, en 137 de las 776 pacientes que tenemos datos del estado axilar, bien por la BSGC o por la realización de LA, existió metastatización de 1 o 2 ganglios linfáticos axilares, esto es, un 17,65%. Mientras que existió metastatización de 3 o más ganglios linfáticos axilares en 23 casos (2,96%).

4.4.4. RESUMEN DE RESULTADOS

Pueden apreciarse estos resultados en el conjunto total de pacientes en el siguiente esquema

Gráfico 29.



4.4.5. PUNTOS DE INTERÉS DESTACABLES

- En el 78,2% de las pacientes los GC biopsiados fueron los únicos que presentaron metástasis cuando se completo la LA.
- Cuando el GC presentó macrometástasis existió afectación de GNCs en el 32,9% de las pacientes.
- Cuando el GC presentó micrometástasis existió afectación de GNCs en el 7,7% de las pacientes.
- De las 776 pacientes que tenemos datos del estado axilar, bien por la BSGC o por la realización de LA, en 137 existió metastatización de 1 o 2 ganglios linfáticos axilares, esto es, un 17,65% y en 23 casos (2,96%) de 3 o más.

05

DISCUSIÓN

05 DISCUSIÓN

5.1. EN RELACIÓN A LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

El número de pacientes a las que se realizó BSGC fue aumentando a lo largo de los años que comprende este estudio.

Esto también ha ocurrido en los países desarrollados de forma generalizada, porque la mayoría de los cirujanos y de los principales centros de tratamiento del cáncer han adoptado BSGC como medio estándar para evaluar el estado de los ganglios axilares. Por ejemplo en los EEUU, según un estudio de más de 490.000 mujeres con cáncer de mama precoz de la Base de Datos Nacional del Cáncer⁶³ la aplicación de la BSGC aumentó de 27 a 66% entre 1998 y 2005. Tendencias similares se han registrado en Canadá¹²⁰, Países Bajos¹²¹ e Irlanda¹²².

Respecto a la edad, el 75% de las pacientes tuvieron 50 años o más. De forma similar en el estudio aleatorizado NSABP B-32¹²³ los porcentajes de este grupo de edad fueron 73,3% y 73,1% en cada brazo. El estudio ACOSOG Z0011¹²⁴ tuvo un porcentaje inferior, dado que el 64% de pacientes pertenecía este grupo de edad, sin embargo uno de los puntos débiles que se argumenta es que incluyó pocas pacientes jóvenes. En el estudio AMAROS¹²⁵ un 61% de las pacientes eran postmenopáusicas y un 6% perimenopáusicas.

En la población de este estudio los porcentajes de los subtipos de carcinomas infiltrantes fueron 72% CDI, 9,3% CLI, 2,5% ducto-lobulillar, 1,6% coloide, 5,1% tubular y 0,6% medular. En cuanto a los dos subtipos principales se refiere su frecuencia fue muy similar a los porcentajes estimados en una serie de 135.157 pacientes con cáncer de mama a partir de la base de datos SEER del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU que fueron 76% CDI, 8% CLI, 7% ductal-lobulillar, 2,4% mucinoso (coloide), 1,5% tubular y 1,2% medular¹⁵.

En este estudio, en el 83,9% de las pacientes con carcinomas infiltrantes el estadio tumoral fue T1, en el 15,7% T2 y en 0,4% T3, prácticamente igual al publicado por Veronesi et al¹²⁶. También se pueden citar, a modo de ejemplo, los porcentajes obtenidos en dos importantes estudios multicéntricos randomizados. En el ALMANAC¹⁰⁸ el 72% fueron T1, el 26% T2 y 2% T3 y en el NSABP B-32¹²³ presentaron T1 el 80,2%, T2 el 17,8% y T3 el 2,1%. El porcentaje de T1 fue muy superior al de T2 en las tres series, de forma similar

a nuestro estudio, pero en nuestro caso el porcentaje de T2 fue inferior que en el estudio ALMANAC.

Conforme han pasado los años los criterios de selección de las pacientes, sobre todo en lo referente al tamaño tumoral, han sido menos restrictivos y se ha ido aplicando la BSGC a tumores más grandes, con un punto de inflexión que se puede situar en el Consenso de noviembre de 2006⁵³ y este hecho queda reflejado en que el tamaño tumoral fue significativamente superior a partir de esta fecha (1,5 vs 1,2 cm).

Respecto al grado tumoral, el porcentaje de tumores grado I en la población estudiada fue superior al II (45,2% y 28,7% respectivamente), mientras que en la literatura es éste último más frecuente que el I y el III^{108,127,128}.

Por otro lado, un alto porcentaje de las pacientes tuvieron receptores hormonales positivos (75,8% con carcinomas infiltrantes presentó RE+RP+ y un 11,2% RE+RP-). Este hecho también se produce en otros estudios, a modo de ejemplo, en una serie de 61.309 casos el 80% de las pacientes tuvo RE y/o RP positivos¹²⁹. Respecto al HER2 obtuvimos un 13% de positividad frente a 23% en la mencionada serie.

En la bibliografía se describe que el 20-30% de pacientes presentan drenaje extraaxilar¹³⁰, la mayoría a región mamaria interna, pero también al ganglio de Rotter (interpectoral), intramamarios, supra e infraclaviculares o a la axila contralateral, en pacientes previamente tratadas por cáncer de mama.

En este estudio hubo migración a mamaria interna en un 31,7% de las pacientes. Seis series que utilizaban métodos de inyección comparables obtuvieron porcentajes entre 14 y 22%¹³¹⁻¹³⁶. Otros autores mostraron unos porcentaje algo superiores, por ejemplo Postma et al¹³⁷ un 24%, Spillane et al¹³⁸ un 34% y Tanis et al¹³⁹ un 43%. En la revisión sistemática sobre series que utilizaban inyección intraparenquimatosa^{135,140-143} llevada a cabo por Chen et al¹⁴⁴ se confirman unos porcentajes de drenaje a mamaria interna del 13 al 37%. Por tanto, el porcentaje de migración a mamaria interna que se obtuvo en este estudio se puede considerar en el rango alto de lo publicado.

Se ha visto que incluso con inyecciones perilesionales la mayor profundidad conlleva un aumento en la visualización de ganglios en mamaria interna¹⁴⁵. Autores como Paganelli et al¹⁴⁶ estudiaron la relación de la topografía de la lesión y la profundidad del sitio de inyección, de tal forma que se apreció captación en mamaria interna en el 65,6% de las pacientes cuyo carcinoma se localizaba en cuadrantes internos, tras inyección profunda y en el 2,1% si fue superficial. En las pacientes con lesión en cuadrantes externos, la inyección profunda visualizó un GC en mamaria interna en el 10% de los casos.

También se ha puesto de manifiesto mayor proporción de visualización de ganglios en cadena mamaria interna en mujeres con mamas pequeñas, por efecto de la proximidad¹⁴⁷.

En nuestro caso las pacientes en las que se objetivó migración a cadena mamaria interna tuvieron un IMC significativamente menor ($p < 0,005$) que en las que no se produjo (25,2 vs 27,2).

Se halló migración únicamente a mamaria interna en el 3,1% de las pacientes, un porcentaje similar al 4% obtenido por van der Ploeg et al¹⁴⁸.

A modo de resumen, podemos decir que las características clínicas, inmunohistoquímicas, radiológicas, quirúrgicas y linfogammagráficas de las pacientes a las que se realizó BSGC, se ajustan a las características de la población descrita en los principales estudios de la literatura.

5.2. EN RELACIÓN A LA EFICACIA DE LA TÉCNICA

5.2.1. RESPECTO AL PORCENTAJE DE IDENTIFICACIÓN GLOBAL

Históricamente la evaluación del rendimiento de la BSGC ha estado dominada por dos parámetros: el porcentaje de identificación y el de FN.

En este estudio, el porcentaje de identificación, definido como la proporción de pacientes en las que se ha encontrado al menos un GC en la intervención quirúrgica, fue del 96,3%.

El porcentaje de FN es la proporción de pacientes que en la LA han presentado metástasis en ganglios axilares, mientras que el GC fue negativo en la biopsia selectiva. Una vez que la BSGC se aplica a la práctica clínica tras el periodo de validación, como ocurre en este caso, el porcentaje de falsos negativos no puede ser medido.

En el ya clásico metaanálisis de Kim et al¹⁴⁹ que incluía 69 estudios, con un total de 8059 pacientes, a las que se les realizó la BSGC seguida por LA, se puso de manifiesto una amplia variación en el rendimiento de la prueba. El porcentaje de identificación fue del 96%, con un rango del 41% al 100%, si bien más del 50% de los estudios obtuvieron un porcentaje superior al 90%. En este estudio se hacía énfasis en que un alto porcentaje de identificación se asociaba a una baja tasa de FN. En base a este metaanálisis la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) considera que el porcentaje de identificación sirve como un indicador de calidad razonable para el procedimiento de la BSGC y recomienda que un equipo multidisciplinario obtenga un porcentaje de identificación de 85% y un porcentaje de falsos negativos (FN) de 5% o menos, antes de abandonar la LA¹⁰⁰.

Las actuales directrices recomiendan que este porcentaje sea superior al 90%¹⁵⁰ y en los distintos Consensos españoles se han propuesto unos parámetros de validación de la técnica que incluyan una tasa de identificación del 95%, más alta que en el caso anterior, e igual tasa de FN^{53,64,102}.

Sin embargo, la premisa de que un alto porcentaje de identificación conlleve un bajo porcentaje de FN, no ha sido corroborada por los resultados de grandes ensayos multicéntricos que muestran unos porcentajes de identificación excelentes, entre 93,5% y 97,2%, pero ninguno ha presentado tasa de FN menores del 5%^{123,128,151,152}. El estudio SNAC¹²⁸ obtiene un porcentaje de identificación del 93,5% y el ALMANAC¹⁵² un 96,1 % mediante técnica mixta (ambos trazadores peritumorales) y realización de linfogammagrafía, con tasas de falsos negativos de 5,5 y 6,7% respectivamente. En el estudio NASBP B-32¹²³ se identifica el 97,2% con tasa de FN del 9,8%, mediante técnica mixta peritumoral, pero sin realización de linfogammagrafía. Y por último en el estudio Sentinella/GIVOM¹⁵¹, en que únicamente

se administra radiocoloide subdérmicamente, se halla un 95% de identificación y un alto porcentaje de FN que alcanza el 16,7%.

A pesar de que estos hallazgos plantean interrogantes, se ha propuesto que el porcentaje de identificación sea considerado un parámetro para medir la calidad continuamente, también en fase de aplicación clínica^{150,153,154}.

Sin embargo, respecto al porcentaje de FN, un metaanálisis reciente¹⁵⁵ sugiere que dadas las limitaciones de la adquisición adecuada de datos, no debe ser utilizado como un indicador para la formación o el control de calidad.

En nuestro caso, el porcentaje de identificación obtenido se situó por encima de las recomendaciones de la ASCO, de los distintos consensos españoles y en un lugar intermedio de los estudios anteriormente citados.

Si atendemos a los criterios de evaluación y estándares de calidad de la reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, realizados en marzo de 2007 en Madrid¹⁵⁶, la eficacia en la detección del GC es uno de los criterios esenciales, o dicho de otro modo, uno de los tres criterios operativos considerados requisitos imprescindibles para implementar la BSGC en el proceso asistencial del cáncer de mama. Se establecen tres niveles:

- nivel 0: no se cumplen los requisitos mínimos para la buena práctica de la BGC, eficacia en la detección <85%;
- nivel I: se cumplen los requisitos mínimos, pero el resultado es francamente mejorable;
- nivel II: se cumplen con suficiencia, detección entre 85% y 95%;
- nivel III: los requisitos se cumplen en grado de excelencia, eficacia en la detección >95%.

Por tanto, la eficacia de la detección obtenida en este estudio (96,3%) se halla en el nivel de excelencia.

En las pacientes en las que existen varios GCs, la cuestión de cuantos ganglios se deben extraer ha supuesto un amplio debate. Si se extrae un número insuficiente se pueden dejar ganglios afectados¹⁵⁷, mientras que la exéresis de demasiados ganglios va en contra de la consideración de la BSGC como un procedimiento mínimamente invasivo.

En este estudio cuando en la linfogammagrafía o en el propio acto quirúrgico hubo varios ganglios, se realizó la exéresis de todos aquellos que presentaron un número de cps superiores al 10% del ganglio más radiactivo. Autores como Chung et al¹⁵⁸ analizan cuál es la precisión de este planteamiento llevando a cabo un estudio en 6.369 pacientes utilizando para BSGC una técnica mixta. Concluyen que la regla del 10% es una guía sólida y únicamente deja sin identificar el 1,7% de todos los ganglios positivos en pacientes con múltiples GCs, siendo esta pauta igualmente válida para todos los subgrupos de pacientes.

No obstante, otros autores argumentan que la estricta observancia de esta regla parece resultar en la eliminación de un número excesivo de ganglios linfáticos, lo cual podría contribuir a una mayor morbilidad para la paciente y a un exceso de los costos de salud¹⁵⁹.

La media de ganglios extraídos fue de 1,77 GCs (rango 1-5) y la mediana 2. Atendiendo nuevamente a los estándares de calidad, el promedio de GC axilares se evalúa como

nivel cero cuando no hay datos disponibles, nivel I cuando la media de ganglios extraídos es mayor de 2,2 y nivel II cuando es menor a esta cifra, como ocurre en este estudio.

Goyal et al (grupo ALMANAC)¹⁶⁰ analizaron los factores asociados con la extracción de múltiples ganglios linfáticos centinela y si existe un límite superior para el número de GC que se deben obtener. Estudian un total de 803 pacientes a las que se realizó BSGC mediante la inyección peritumoral de 99m-Tc coloide de albúmina y el azul patente V. El número promedio de GCs extraídos por procedimiento fue de 2,2 (rango 1-9). La tasa de FN cuando se extrajo 1 GC fue del 10% frente al 1% cuando se obtuvieron 3 o más. Para detectar metástasis fue suficiente, en el 99,6% de las pacientes, con los cuatro primeros GCs extraídos. Concluyen que la identificación de múltiples GCs, cuando están presentes, conlleva la reducción de la tasa de falsos negativos y sugieren que la extracción de más de cuatro ganglios es innecesaria¹⁶⁰.

Zakaria S. et al¹⁶¹ también examinan si existe un punto el que se puede interrumpir el procedimiento sin sacrificar la precisión. Estudian 1.197 pacientes a las que se practicó BSGC mediante técnica mixta, siguiendo la regla del 10%. La media de GCs por paciente fue de 2,5 (rango 1-9). Se identificaron el 98% de pacientes con metástasis por el tercer GC, mientras que el 100% fueron identificados por el cuarto. Concluyen que terminar el procedimiento en el cuarto GC puede reducir la morbilidad y el costo del mismo.

Otros autores también sugieren que 4 GC deberían ser el umbral óptimo y que la extracción de un número mayor no mejoraría la precisión de la estadificación axilar^{162,163}; umbral que Yi M et al sitúan en 5 GC¹⁶⁴ y Zavagno et al en 3¹⁶⁵.

En este estudio la media de GC obtenidos ha sido algo inferior a la de los estudios precedentes^{160,161} y el rango mucho más estrecho puesto que en ningún caso se han biopsiado más de 5 GC, es más, esto solamente ha ocurrido en 6 pacientes (0,8%). Por tanto en el 99,2% de las pacientes se obtuvieron hasta un máximo de 4 GC.

En nuestro estudio se extrajeron 3 o más GC en un 16,7%, de forma similar al estudio IBCSG 23-01 que en el brazo de disección axilar este porcentaje fue del 18% y en el brazo de no disección 16%¹⁶⁶.

Así pues, se puede terminar diciendo que el porcentaje de identificación obtenido cumple los estándares de calidad vigentes y la media de GC extraídos ha sido menor que en otros estudios.

5.2.2. RESPECTO A LA EVOLUCIÓN CRONOLÓGICA DEL PORCENTAJE DE IDENTIFICACIÓN

Al analizar el porcentaje de identificación a lo largo del tiempo se apreció una evidente mejoría, habiéndose pasado de un nivel II en los primeros años a un nivel III, en los últimos, concretamente 98,8% en 2008, 97,2% en 2009, 99,2% en 2010 y 2011.

Este hecho también se ha sido reflejado en otros estudios. Por ejemplo, Straver et al, en un subestudio del ensayo AMAROS¹²⁵ obtuvieron un porcentaje de identificación del 97% y observaron cómo éste fue aumentando en el periodo de tiempo incluido (incluyó 2.000 pacientes desde 2001 a 2005) reflejando una curva de aprendizaje, aunque los ciru-

janos que participaron en este ensayo habían completado el periodo de validación con 30 procedimientos de BSGC.

En la literatura parece existir acuerdo en que la experiencia del cirujano¹⁶⁷ es un importante factor que contribuye a la mejora de los resultados de la BSGC, en lo que no existe tanto acuerdo es en el número de procedimientos que conforman un nivel aceptable de experiencia. Hutchinson et al¹⁶⁸ realizaron un estudio prospectivo que incluyó a más de 300 cirujanos que tenían mínima experiencia con la BSGC. Se estudiaron 4.131 pacientes a las que se les realizó BSGC seguida de LA. La tasa de identificación del GC fue del 93 %, la tasa de FN fue del 7,9 %. El único factor que se asoció significativamente con una mejor tasa de identificación del GC fue la experiencia del cirujano mayor de 20 casos de BSGC.

Sin embargo, otros autores como Straalman et al¹⁶⁷ obtuvieron una mejoría significativa en los porcentajes de identificación más lenta y mucho más allá del periodo de aprendizaje de los cirujanos, dado que hallaron un porcentaje de fallo de identificación del 15,5% en 2001, del 12,0% en 2002, del 7,9% en 2003 y del 4,9% en 2004, cumpliendo éste último los estándares internacionales.

De forma similar, Wu et al¹⁶⁹ de la Universidad de California muestran una serie de pacientes con un tasa de fracaso de la identificación del GC del 7,0% en la que el primer año este porcentaje fue de 11,1%, el segundo 9,1% y el tercer año 1,4%. La incidencia del fallo en la localización del GC a pesar de que fuese visible en linfogammagrafía preoperatoria fue 3,5% (en nuestro caso fue de 1,8%).

Desde el trabajo pionero publicado por Giuliano et al⁶⁰ en 1994 en el que el porcentaje de identificación, utilizando únicamente colorante, fue del 65,5% se ha recorrido un largo trecho. En la literatura se han referenciado porcentajes de fallo en la identificación del GC que van del 1 al 10%, por ejemplo Chagpar et al publicaron en 2005 un 6%¹⁷⁰ y recientemente, mayo de 2013, Bernardi et al¹⁷¹ un 2%.

En las revisiones⁸¹ y directrices⁷² más actuales se considera que entre un 1 a un 2% de las pacientes el GC no podrá ser detectado pre o intraoperatoriamente y no se podrá determinar el estado de los ganglios axilares. En nuestro estudio en los dos últimos años este porcentaje fue de 0,8%.

5.2.3. RESPECTO A LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN EL ÉXITO DE LA DETECCIÓN

Desde el inicio de la técnica se han investigado los factores que pueden afectar a la tasa de identificación del GC y en la bibliografía se han señalado como significativamente influyentes los siguientes: la edad de la paciente, el peso corporal, el IMC, que el ganglio sea metastásico, número de ganglios linfáticos positivos, la experiencia del cirujano, el tamaño de la mama, que se utilice únicamente colorante, el tipo de radiocoloide inyectado, el sitio de la inyección, volumen de la inyección, la dosis de radiocoloide, el tiempo entre la inyección del radiocoloide y la cirugía, el tamaño del tumor, la existencia de biopsia por escisión previa y la localización del tumor¹⁷²⁻¹⁷⁵.

En este trabajo no se ha analizado la influencia de alguna de estas variables como es el caso del tipo de radiocoloide inyectado, el volumen de inyección, la dosis radiocoloide, el tiempo entre la inyección del radiocoloide y la cirugía porque se han mantenido sin modificación significativa, es decir, son constantes. Tampoco se ha estudiado la influencia del antecedente de biopsia quirúrgica, porque el número de pacientes en las que esto se produjo fue muy escaso (31/784). En este caso, conviene resaltar que un reciente metaanálisis concluye que no afecta a la tasa de detección, aunque parece que la tasa de falsos negativos puede ser un poco más alta¹⁷⁶.

Respecto a uno de los factores más controvertido como es el sitio de inyección, en este estudio, la administración de radiocoloides fue intratumoral guiada radiológicamente mediante ecografía o esterotaxia en lesiones no palpables o intra-peritumoral mediante palpación en las lesiones que clínicamente lo eran. Dado que la eficacia de la técnica no sólo se ha mantenido, si no que ha aumentado a lo largo del tiempo hasta alcanzar un alto nivel en los estándares de calidad, no se ha cuestionado esta vía de administración.

Sin embargo, para otros autores la inyección profunda (intra-peritumoral) puede ser causa de fallo en la identificación. Por ejemplo, Chakera et al¹⁷⁷ hallaron que las variables independientes estadísticamente significativas que aumentaron el riesgo de no visualización de GC en la linfogammagrafía fueron la edad, el aumento de peso corporal y la inyección peritumoral, sugiriendo que la tasa de éxito de la linfogammagrafía se puede mejorar mediante inyección periareolar en lugar de peritumoral. También Chagpar et al¹⁷⁰ en un amplio estudio multicéntrico que incluyó 4.131 pacientes identificaron como factores significativos predictores independientes del fracaso en identificar un GC, la edad mayor de 60 años, los tumores no palpables, la técnica de inyección solo con colorante azul y la experiencia quirúrgica de menos de 10 casos. Llegan a la conclusión de que una técnica óptima de BSGC mediante la inyección intradérmica y/o subareolar del coloide radioactivo y colorante azul puede mejorar las tasas de identificación del GC, independientemente de los factores anteriores.

Así mismo, en un ensayo multicéntrico (FRANSENODE trial)⁶⁶ la tasa de detección fue significativamente mayor en las pacientes en las que se realizó inyección periareolar en comparación con peritumoral, y hubo una alta concordancia entre la localización con radiotrazador y con colorante. Las cuentas in vivo y ex vivo del GC tras la administración periareolar son superiores mejorando la detección y se evita el fenómeno de shine through, lo cual junto con la facilidad de la técnica ha hecho que haya sido adoptada por muchos grupos de trabajo.

Sin embargo, autores como Kesmodel et al¹⁷⁸ obtienen tasas de identificación comparables utilizando la inyección peritumoral o subareolar de coloide radiomarcado y cuando examinan la contribución relativa del radiotrazador y del colorante azul a la identificación del GC concluyen que la administración del radiotrazador fue esencial para la optimización de la técnica.

La falta de consenso en el sitio óptimo de inyección se manifiesta en la multitud de estudios que comparan los distintas técnicas de administración, de los cuales se presenta en la siguiente tabla una muestra, que no pretende ser una revisión sistemática de la literatura, pero sí un amplio ejemplo de los porcentajes de identificación según el sitio y trazador utilizado.

Referencia	N	Blue Dye	Isótopo	Identificación
Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al. Lancet. 1997;349(9069):1864-7 ¹⁷⁹	163		SD ^y	98,2
Kern KA, Rosenberg RJ. J Am Coll Surg. 2000;191(5):479-89 ¹⁸⁰	30	SA	SA ^y	96,7
Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ. Ann Surg. 2000;232(1):81-9 ¹⁸¹	130	PA	PT*	96,9
McMasters KM, Wong SL, Martin RC. Ann Surg. 2001;233(5):676-87 ¹⁸²	2206	PT	PT SD ID [§]	89 95,3 98
Martin RC, Derossis AM, Fey J. Surgery. 2001;130(3):432-8 ¹⁸³	298	PT	IP ID	89 98
Bauer TW, Spitz FR, Callans LS et al. Ann Surg Oncol. 2002;9(2):169-76 ¹⁸⁴	83 249	PT SA	PT PT	95 97
Motomura K, Komoike Y, Hasegawa Y. J Surg Oncol. 2003;82(2):91-6; discussion 6-7 ¹⁸⁵	116		ID SD	100 92,7
D'Eredita G, Ferrarese F, Cecere V et al. Ann Surg Oncol. 2003;10(8):942-7 ¹⁸⁶	155	SD SA	PT	95 97,5
Lin KM, Patel TH, Ray A. J Am Coll Surg. 2004;199(4):561-6 ¹⁸⁷	180	PT	PT ID	78 97
Pelosi E, Bello M, Giors M et al. J Nucl Med. 2004;45(2):220-5 ¹⁸⁸	324	PA PT	PA PT	95 98,3 88,3 90,5
Ellis RL, Seifert PJ, Neal CE. Breast J. 2004;10(2):94-100 ¹⁸⁹	104		PA PT	91,4 91,3
Chagpar A, Martin RC, 3rd, Chao C et al. Arch Surg. 2004;139(6):614-8; discussion 8-20 ⁸⁵	3961		PT SA PA ID SD PT	91,1 99,3 95,6 97,4 95,5 88,5
Koizumi M, Koyama M, Yamashita T et al. Eur J Surg Oncol. 2006;32(7):738-42 ¹⁹⁰	19 19	PT PT	PT SA	94 100
Povoski SP, Olsen JO, Young DC et al. Surg Oncol. 2006;13(11):1412-21 ⁸⁶	400	PT* PT PT	ID [§] PT SA ^y	100 90 95
Kesmodel SB, Canter RJ, Terhune KP et al. Clin Nucl Med. 2006;31(9):527-33 ¹⁷⁸	456	SA SA	PT SA	97 98
Anan K, Mitsuyama S, Kuga H et al. Surgery. 2006;139(5):624-9 ¹⁹¹	145	SA PT		93,1 93,8
Rodier JF, Velten M, Wilt M. J Clin Oncol. 2007;25(24):3664-9 ⁶⁶	449	PT PA	PT PA	99,1 99,1
Kargozaran H, Shah M, Li Y, Beckett L. J Surg Res. 2007;143(1):126-9 ⁶⁵	124	SA	PT	92,7 96,7
Noguchi M, Inokuchi M, Zen Y. J Surg Oncol. 2009;100(2):100-5 ¹⁹²	201	PT	SA	97 98

SA^y; PT* peritumoral; ID[§] intradérmica; SD^y subdérmica.

Respecto a la edad, en este estudio se obtuvo diferencia significativa tanto cuando se analizó como variable cuantitativa como cuando se dicotomizó, pero en este último caso parece que el mejor porcentaje de identificación hallado en pacientes menores de 50 años es debido a que estas presentan un IMC significativamente inferior que las de edad superior.

Sin embargo, la asociación entre la edad y la identificación del GC es bastante consistente en la literatura. Los trabajos que ponen de manifiesto que conforme aumenta la edad de las pacientes disminuye el porcentaje de identificación son numerosos^{167,170,172,177,193-197}. Puede ser debido a que con la pérdida de los niveles de estrógenos en mujeres postmenopáusicas el parénquima mamario es parcialmente sustituido por tejido graso. Este proceso de degeneración grasa resulta en una disminución sustancial de capilares linfáticos del parénquima mamario, que a su vez se correlaciona con una disminución de la captación del radiocoloide en el GC. También puede deberse a que con la edad se produzca un descenso en el flujo linfático¹⁹⁴, o que el reemplazo del tejido linfático por tejido graso en los ganglios disminuya su capacidad de retener el radiotrazador. No obstante existen estudios en los que la edad no ha resultado significativa^{152,171,198,199}.

La asociación entre el IMC y el porcentaje de identificación también es bien conocida^{152,167,177,194,196,199-201}, aunque no se ha identificado en todos los estudios que incluyen esta variable²⁰². En este estudio, se obtuvo, en concordancia con los primeros, que la variable dicotómica IMC fue un factor predictivo significativo independiente de la localización del GC. Resultó 3,47 (IC95%: 1,17-10,26) veces más probable localizar el GC en pacientes con IMC normal (<25kg/m²) que en pacientes con IMC sobrepeso-obesidad.

No está claro por qué el IMC alto predispone al fallo de identificación del GC. El deterioro de la visibilidad en el campo operatorio podría ser un factor contribuyente, pero también se ha sugerido que un importante depósito de tejido graso eleva la presión mecánica sobre los vasos linfáticos. Así mismo, se ha encontrado un tiempo prolongado de tránsito del radiocoloide desde sitio de la inyección al GC en pacientes con grandes tamaños de mama, que puede correlacionarse con la mencionada hipótesis.

La técnica mixta alcanza un éxito entre el 95 y 100%⁸¹. En este estudio no se halló diferencia significativa entre la localización del GC con técnica mixta respecto a radioisotópica (96,2 vs 96,3%). Sin embargo otros autores encuentran que cuando se utiliza una técnica mixta el porcentaje de identificación se maximiza y se minimizan los falsos negativos^{172,192,193}. Goyal et al¹⁵² en el estudio ALMANAC concluyen que tanto el éxito y como la precisión se optimizan mediante el uso combinado de un colorante azul e isótopo.

Pero con el refinamiento de la técnica con radiotrazadores el beneficio marginal del colorante (esto es la detección de GC adicionales no identificados con radiocoloides) es solo aproximadamente del 2%. Recientemente se han publicado los resultados de un metaanálisis¹⁵⁵ que muestra que la técnica de la BSGC realizada exclusivamente con colorante azul se asoció con una tasa más alta de FN, mientras que la inclusión de un trazador radioactivo junto con el colorante resultó en una significativa menor tasa. No se observó ninguna diferencia en la tasa de FN entre radiotrazador solo y la técnica mixta. El lugar de la inyección no tuvo un impacto significativo en la tasa de FN.

Algunos autores como Derossis et al²⁰³ basándose en una amplia casuística, aunque recomendaban el uso de ambos métodos, radiocoloide y colorante, ya observaron que conforme la experiencia aumenta se obtiene un beneficio decreciente con el colorante azul. En un trabajo del M.D. Anderson Cancer Center²⁰⁴ a partir de una base de datos prospectiva de 3.402 pacientes entre 2002 y 2006 evaluaron de forma retrospectiva la tendencia en la utilización de colorante y su contribución relativa a la BSGC.

La utilización del colorante azul disminuyó gradualmente con el tiempo (69,8% en 2002 a 48,3% en 2006, $p < 0,0001$). El colorante azul se utilizó una frecuencia significativamente mayor en pacientes con recuentos axilares bajos, mayor IMC, raza afro-americana, superior estadio T y en pacientes que no se sometieron a una mastectomía con conservación de piel. No hubo diferencia en las tasas de identificación del GC de la técnica mixta frente a solo radiocoloide (ambos 98,4 %). Concluyen que el uso colorante azul ha disminuido con el aumento de experiencia institucional y que en las pacientes con recuentos radiactivos adecuados en la axila, el colorante azul es poco probable que mejore el éxito de la BSGC.

En sentido contrario Degrin et al²⁰⁵ sugieren que aunque la abrumadora mayoría de los GCs metastásico serán identificados con radiocoloides, un subconjunto bien definido de los casos será infraestadiado si se excluye el colorante azul del procedimiento. También Kohl Schwartz et al¹⁹⁵ recomiendan la técnica mixta para mejorar el porcentaje de identificación en pacientes de edad avanzada y/u obesas.

En nuestro estudio en el que se utilizó técnica mixta al inicio y en los casos con dificultad de localización mediante radiocoloides, el uso de colorante se fue abandonando conforme aumentó la experiencia y cuando los resultados de localización con radiotrazador fueron plenamente satisfactorios, sin que hubiese diferencia estadísticamente significativa en la localización del GC entre ambas técnicas.

Respecto a la influencia que haya podido tener la introducción de la gammacámara portátil en la mejora del porcentaje de identificación²⁰⁶ obtuvimos que existió una diferencia de proporciones entre el porcentaje de identificación antes y después de la incorporación de la gammacámara portátil del 4,5% que fue estadísticamente significativa (IC95% de la diferencia 2-6,9% con una p asociada de 0,0031). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la edad media, el IMC medio y la localización topográfica de la lesión mamaria de las pacientes del grupo anterior frente al posterior a la incorporación de la gammacámara portátil, por tanto se trata de grupos comparables respecto a las características que la bibliografía recoge como influyentes. En cuanto a la visualización en la linfogammagrafía prequirúrgica se refiere, antes de la incorporación de la gammacámara portátil se objetivaron focos hiperactivos sugestivos de GCs, pero no se localizaron intraoperatoriamente en 12 pacientes de 498 (2,4%), mientras que a partir de su incorporación esto ocurrió en 2 casos de 268 (0,7%). Por tanto, estableciendo la premisa de que el GC sea visible en la imagen gammagráfica prequirúrgica se objetivó una diferencia de proporciones de un 1,7% (IC95%: 0,3-3,6), sin que la diferencia fuese estadísticamente significativa. Los datos apuntan a que la implantación de una gammacámara portátil contribuyó a la mejora

del porcentaje de identificación, aunque existen variables como la experiencia adquirida por el equipo que es difícilmente medible. En esta experiencia se incluye que la necesidad de manejo del equipo conllevó la asistencia a quirófano del médico nuclear que se encargó de la inyección del radiotrazador y obtención de la linfogammagrafía, como recomienda el consenso sobre BSGC de 2010⁶⁴.

La linfogammagrafía prequirúrgica define las regiones de drenaje e identifica los drenajes extra-axilares permitiendo planificar el procedimiento quirúrgico²⁰⁷, por ejemplo en casos de cirugía de la mama interna. Identifica el número de ganglios y distingue de ganglios secundarios. Alerta en casos de no visualización del GC y plantea la necesidad de realización de imágenes tardías o la reinyección del radiotrazador. Permite marcar sobre la piel la proyección del GC y dirigir la incisión quirúrgica axilar. Evita errores en la identificación del GC debidos a contaminación de la superficie cutánea o al fenómeno “shine-through”, esto es GC oculto por la proximidad de la actividad inyectada en el tumor, lo cual puede ocurrir en axila cuando el tumor se localiza en CSE y menos frecuente en cadena mamaria interna con tumor en cuadrantes internos.

La visualización gammagráfica de GCs se relaciona directamente con la identificación intraoperatoria de los mismos, incrementando la eficacia técnica del procedimiento. Por el contrario la ausencia de migración del radiotrazador en la gammagrafía prequirúrgica frecuentemente predice la ausencia de localización quirúrgica del GC²⁰⁸. En nuestro caso, en 15 de las 18 pacientes (83,3%) en las que no se objetivó migración no se pudo localizar el GC. Para Rousseau et al²⁰⁹ una linfogammagrafía negativa fue predictiva de una tasa de identificación quirúrgica menor y menor número de GC detectados. Para Marchal et al²¹⁰ la identificación exitosa del GC se asoció con la visualización linfogammagráfica y con la ausencia de ganglios axilares metastásicos. A su vez, para estos últimos autores las causas de fracaso en la migración linfogammagráfica fueron la inyección peritumoral del radiotrazador frente a la periareolar, la edad de los pacientes > 60 años y la localización del tumor en el CSE.

Johnson et al¹⁹⁹ sugieren que la linfogammagrafía tiene una curva de aprendizaje de aproximadamente 200 pacientes y la identificación intraoperatoria de 100. La explicación a la mejora en la visualización gammagráfica parece estar relacionada con el cambio de la técnica de inyección que inicialmente era doble, peritumoral e intradérmica, y después ésta última únicamente asegurándose de que no fuese más bien subcutánea. Así mismo, para estos autores los únicos factores que afectan al éxito de identificación del GC son el IMC de las pacientes, que se vean focos hiperactivos en la linfogammagrafía y la experiencia institucional.

En resumen, el haber analizado las variables que han influido en la localización del GC nos ha permitido conocer las causas de fallo en la identificación y valorar la influencia de determinados factores en la mejora del porcentaje de identificación. Sin embargo, a tenor de los resultados de los dos últimos años debemos considerar que el alto porcentaje de identificación alcanzado minimiza la influencia de los factores predisponentes al fallo en la localización del GC.

5.3. EN RELACIÓN A LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GANGLIO CENTINELA

5.3.1. SOBRE EL PORCENTAJE GLOBAL DE METÁSTASIS

El porcentaje de metástasis en GC hallado en esta serie de pacientes fue del 20,1%. Si consideramos únicamente los carcinomas mamarios infiltrantes este porcentaje fue del 22,5%. Este es un dato bruto, que en sí mismo nos da escasa información, puesto que está en dependencia de múltiples factores, principalmente de las características de los tumores que se incluyen en la muestra.

No obstante, para encuadrarlo en la literatura publicada sirvan de ejemplo los resultados en una amplia serie de pacientes publicados por Bilimoria et al²¹¹. De 403.167 pacientes con tumores T1 a T3 (éste último en menor número) a las que se les realizó BSGC entre 1998 y 2005, presentaron metástasis ganglionares 97.314, esto es el 24,1%.

Otros autores como Sanjuán et al²¹² encontraron en tumores cuya mediana de tamaño fue de 1,74 cm (en nuestro caso fue de 1,30 cm) un porcentaje de positividad del 25,2% en fase de validación y del 26,2% en fase de aplicación clínica. Van der Ploeg et al²¹³ utilizando inyección única intralesional para la realización de la BSGC (técnica similar a la de este estudio) obtuvieron un porcentaje de positividad del 26,6% en 1019 pacientes. En los 69 estudios que cumplen los criterios de inclusión del metaanálisis de Kim et al¹⁴⁹ los porcentajes de positividad fueron muy variables, del 17 al 74%. En el ensayo aleatorizado NSABP B-32 el GC fue positivo en el 26% de las pacientes en los dos brazos¹²³.

Gracias a un amplio estudio que se puede considerar histórico²² sabemos que dos de los indicadores pronósticos más importantes para el cáncer de mama son el tamaño del tumor y la afectación de los ganglios linfáticos axilares. Además existe una relación lineal entre el diámetro del tumor y el porcentaje de ganglios linfáticos positivos. En el trabajo de Silverstein et al²¹⁴ en una serie de 2.282 pacientes con cáncer de mama invasivo e in situ (CDIS) en las que se realiza LA encuentran una incidencia de metástasis axilares de 0,8% en Tis, 5% en T1a, 16% en T1b, 28% en T1c, 47% en T2, 68% en T3 y por último 86% en T4.

En otros estudios, la frecuencia fue 10% en T1mic^{119,215}, 9% a 13% en T1a^{119,216,217}, 13% a 19% en T1b²¹⁸, 26% a 29% en T1c^{216,218}, 39% a 50% en T2 menor o igual 3 cm²¹⁸, 48% a 59% en T2 mayor que 3 cm²¹⁸ y 71% a 88% en T3^{119,216}.

En un estudio²³ que incluye 6.800 pacientes diagnosticadas de cáncer infiltrante tras screening mamográfico, hallan que cuando el tamaño tumoral oscila entre 0 y 10 mm el 92% de los ganglios son negativos y cuando el tamaño está entre 11 y 20 mm baja al 78%.

En nuestro caso los resultados en carcinomas infiltrantes están plenamente de acuerdo con lo publicado, dado que obtuvimos un 4,4% de GC positivos en T1a, 16,3% en T1b, 25,7% en T1c y 38,2% en T2.

5.3.2. SOBRE FACTORES QUE INFLUYEN EN LA POSITIVIDAD DEL GC EN CARCINOMA DE MAMA INFILTRANTE

Los estudios que analizan cuales son los factores predictivos de la afectación axilar en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos son muy numerosos. Antes de la apli-

cación de la BSGC éstos fueron el tamaño tumoral^{215,216,219-222}, la edad^{215-217,219,220}, la invasión linfovascular^{216,221,222}, tipo de tumor^{216,220}, localización^{220,222}, tumor palpable^{216,221,222}, grado nuclear^{217,221}, grado histológico²¹⁵, grado tumoral²²⁰, receptor de progesterona^{219,220}, receptor de estrógenos²²⁰, estado de los márgenes²¹⁶, fase S²¹⁹, ploidia²²⁰ y raza²²⁰.

Ya desde entonces se planteaba la discusión de si estos factores predictivos podrían ser utilizados para seleccionar a aquellas pacientes en las que el vaciamiento axilar se pudiese evitar.

Para algunos autores esto no era posible. Por ejemplo, en un importante estudio retrospectivo llevado a cabo por Ravdin et al²¹⁹ con una casuística de 11.964 pacientes con tumores de 5 cm o menos y al menos 15 ganglios en la LA se concluyó que los modelos predictivos no podían eliminar la necesidad de la disección de los ganglios axilares para la estadificación en pacientes con cáncer de mama en las situaciones donde el estado ganglionar afectase a las decisiones terapéuticas.

También Rivadeneira et al²¹⁵ en año 2000 recomiendan que a las pacientes con tumores T1a y T1b se les estudie la posible afectación metastásica de la axila, ya sea por la disección tradicional de ganglios linfáticos axilares o mediante BSGC, porque existe una afectación ganglionar significativa (en general 18%) y por la incapacidad de identificar un subgrupo de pacientes con un bajo riesgo de afectación aceptable. Así mismo, otros autores opinaban que no se debía subestimar la dificultad de utilizar los modelos de predicción para evitar la disección axilar²²⁰.

Sin embargo, Fein et al²²² concluyen que se puede considerar no realizar linfadenectomía por ser el riesgo de positividad menor al 10% en tumores detectados mamográficamente y menores o iguales a 5 mm, tumores detectados mamográficamente, tamaño patológico 6-10 mm y edad superior a 40 años y por último en el carcinoma tubular menor o igual a 10 mm. Guarnieri et al²²³ proponen que en cáncer de mama T1 de 10 mm o menos el tratamiento se haga en dos pasos, primero la escisión del tumor y luego la disección axilar o no dependiendo del examen patológico del tumor primario. También Bader et al²²⁴ concluyen que las características de los tumores primarios pueden ser usadas para identificar un subgrupo de pacientes con bajo riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos axilares en el cáncer de mama T1 y por tanto la evaluación del riesgo preoperatorio podría utilizarse para omitir la LA rutinaria en estas pacientes.

En una revisión sistemática, Patani et al²²⁵ pusieron de manifiesto que ningún único marcador o combinación de marcadores son suficientemente precisos para obviar la necesidad de la estadificación axilar formal usando BSGC o LA.

A partir de la introducción de la BSGC los factores predictores de la afectación axilar han sido el tamaño tumoral^{118,119,226-238}, estadio T²²⁶, tumor palpable²³², la invasión linfovascular^{119,226,228-231,233-236,238-240}, HER2²²⁷, tipo histológico^{118,119,230-232,235}, receptores de estrógenos^{118,119,230}, multifocalidad^{118,229,232,240}, edad^{119,226,230-232,236-238}, grado tumoral^{226,231,234,237}, la realización de LA²²⁹, localización del tumor^{119,229,230,235}, multifocalidad^{119,229,230}, subtipo molecular^{234,238} y tumores que presenten RP+RE+HER2+²³⁷.

El grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center¹¹⁹ elaboró un nomograma para predecir la presencia de metástasis en GC a partir del análisis de regresión logística multiva-

riable de las características clínicas y patológicas de 3.786 pacientes. Este modelo se validó posteriormente en 1.545 y está disponible en la página web del centro. Las variables asociadas con la metastatización del GC fueron el tamaño tumoral, la existencia de ILV, el tipo de tumor (especial frente a CDI-CLI), la localización, edad, multifocalidad y los RE y RP.

En nuestro trabajo se analizó la relación de 14 variables con la positividad del GC. Estas variables representan las características clínicas e histopatológicas convencionales, los marcadores moleculares de agresividad del tumor, el tipo de análisis patológico del GC y el número de GC extraídos. De ellos en el análisis de regresión logística multivariable fueron identificados como factores predictivos independientes de metástasis ganglionares el tamaño de la lesión primaria, la ILV, el tipo histológico y la localización.

Respecto al tamaño tumoral, se obtuvo que cuando éste fue ≤ 2 cm el porcentaje de metastatización del GC fue del 19,7% y cuando fue mayor de 2 cm este porcentaje se elevó al 35,5%. El tamaño tumoral fue un factor predictivo independiente de la afectación del GC ($p=0,001$), siendo 2,21 veces más probable (CI95%: 1,34-3,65) hallar afectación del GC cuando el tumor fue superior a 2 cm de tamaño.

La relación de la afectación de los ganglios axilares con el tamaño tumoral es consistente en la literatura, tanto en el periodo previo a la BSGC^{215,216,219-222} como con esta técnica^{118,119,226-238} o en estudios recientes, pero en los que se realizó LA niveles I y II^{241,242}. Una revisión sistemática llevada a cabo por Nagtegaal et al²⁴³ ha confirmado que la realización de programas de cribado conlleva el diagnóstico de tumores más pequeños a la presentación y la consiguiente reducción de metástasis en los ganglios linfáticos.

Como regla general, se puede pensar que los tumores de mama más grandes tienden a estar asociados con un mayor número de ganglios linfáticos axilares metastásicos que los tumores más pequeños.

Sin embargo, la relación aparentemente simple entre el tamaño del tumor y estado de los ganglios linfáticos es clínicamente poco fiable, porque aunque existe una asociación entre el tamaño tumoral y la implicación de ganglios linfáticos para la mayoría de tipos de tumores, este patrón no es invariable.

Se han observado tumores primarios pequeños con metástasis ganglionares que presentaron un curso clínico agresivo²⁴⁴. Foulkes et al²⁴⁵ observaron que la relación “tamaño-ganglios” en cáncer de mama de tipo basal es distinta y es similar a la observada en el cáncer de mama BRCA1 relacionado y por otra parte el tamaño del tumor no es un fuerte indicador de pronóstico en el subtipo basal.

Así pues, algunos tipos de cáncer de pequeño tamaño podrían albergar células que son inherentemente agresivas y son propensos a sufrir metástasis.

Estas observaciones tienen implicaciones especialmente para las mujeres con cáncer de mama de tipo basal y BRCA1 relacionados²⁴⁵.

La ILV como predictor de afectación del GC también es constante en la literatura^{118,214,216,221-224,229,234,238,241} y junto con el tamaño del tumor fueron los dos predictores más potentes en varios estudios^{118,228,231,233,242}. En este estudio se halló que fue 1,66 veces más probable (IC95%: 1,01-2,73) hallar un GC metastásico cuando existió ILV que cuando no estuvo presente ($p=0,042$).

En lo que se refiere a los subtipos histológicos, Bevilacqua et al¹¹⁹ no encontraron diferencia en la afectación del GC entre los CDI y CLI, de tal forma que incluyeron en su nomograma por un lado los subtipos especiales y por otro CDI e CLI juntos.

En nuestro caso, tampoco hallamos diferencias en la metastatización del GC entre estos dos subtipos, por lo cual fueron englobados en un mismo grupo. Obtuvimos que fue 4,24 veces más frecuente hallar metástasis en el GC en los subtipos histológicos CDI/CLI, apocrino, micropapilar, metaplásico y ductolobulillar que en el medular, papilar, tubular, papilar intraquístico, adenoide quístico y coloide.

De forma similar Viale et al¹¹⁸ evaluaron 4.351 pacientes consecutivas a las que se les realizó BSGC y hallaron que la prevalencia de metástasis en GC se asociaba directamente con el tamaño tumoral, multifocalidad e invasión vascular peritumoral e inversamente con el tipo histológico favorable (medular, cribiforme, tubular y mucinoso).

La menor frecuencia de metástasis en GC en tumores de localización CSI también ha sido observada en otros estudios¹¹⁹ y sugiere la posibilidad de rutas alternativas de flujo linfático, especialmente a la cadena mamaria interna.

La relación de la edad con la afectación ganglionar no es tan consistente en la literatura. Existen estudios en los que esta variable ha sido predictora de la afectación axilar^{119,215-217,219,220,222,231,238,246}, mientras que en otros no se halla relación²²⁹. En nuestro caso la regresión logística univariable mostró que el grupo de pacientes con edad de 40 años o menos tuvo 2,53 veces más probabilidad (IC95%: 1,22-5,26) de presentar metástasis en el GC, pero en el modelo de regresión multivariable se quedó próximo al límite establecido para la significación ($p=0,057$).

En este estudio se obtuvo que cuando los RE fueron positivos el porcentaje de GC metastásicos fue superior a cuando fueron negativos (23,5% vs 16,5%), pero sin que la diferencia fuese estadísticamente significativa. Respecto a los tumores con RP positivos o negativos el porcentaje de afectación fue muy similar (22,6% vs 22,7%).

En el estudio de Bevilacqua¹¹⁹ la frecuencia de metástasis en el GC en tumores RE/RP positivos fue superior a aquellos con RE/RP negativos. Aunque esta observación parece contraria a la intuición, está de acuerdo con los hallazgos de otros estudios con gran número de pacientes^{118,119,219,220}. No obstante, también existen estudios en los que no se observa relación significativa con el estado de RE/RP y HER-2^{229,231}.

Respecto al fenotipo molecular hallamos que el subtipo basal presentó un porcentaje menor de afectación del GC que los fenotipos luminales (14,9% vs 20-27%), sin que la diferencia fuese estadísticamente significativa. Este dato concuerda con la conclusión publicada por Crabb et al²³⁴, en base a un estudio con 4.444 pacientes, de que el subtipo molecular basal predice una menor incidencia de afectación ganglionar axilar.

van Calster et al²³⁷ estudiaron 2.227 casos en los que el resultado de la regresión logística multivariable reveló que la edad, el tamaño, el grado y los tumores con RE(+)/RP(+) HER-2(+) frente a los que no los presentan eran predictores de la afectación axilar. Éstos que denominaban tumores triples positivos tuvieron una probabilidad superior de tener ganglios metastásicos que los otros (56.2% versus 35.7%; $p<0.0001$).

Sin embargo, Lee et al²⁴¹ encontraron que el tamaño tumoral fue el predictor más fuerte de metastasis axilares y que las pacientes con RE- RP- HER2- tuvieron alta incidencia de metastasis axilares, independientemente del tamaño tumoral.

Reyal et al²³⁸ en su estudio publicado en 2011 sobre 2.654 pacientes determinan que el modelo multivariable relaciona la positividad del GC con el tamaño tumoral, la ILV, el subtipo molecular y la edad. El subgrupo de tumores RE negativo y HER2 negativo tuvo el porcentaje más bajo de metástasis axilares y los RE negativo y HER2 positivo el más alto.

Respecto al resultado de la BSGC en el CDIS el porcentaje de positividad hallado ha sido del 3,3%, cifra igual a la obtenida en el metaanálisis de Ansari B et al²⁴⁷. Llama la atención que se tratase en las 3 pacientes de tumores con receptores de estrógenos y progesterona negativos, HER2 positivo, Ki-67 alto, en 2 casos de alto grado tumoral e intermedio en 1, aunque el escaso número no permite establecer conclusiones²⁴⁸.

5.3.3. SOBRE LA EVOLUCIÓN CRONOLÓGICA DEL PORCENTAJE DE MACRO Y MICROMETÁSTASIS

En este estudio el porcentaje de positividad del GC en carcinomas infiltrantes alcanzó el 22,7%, siendo el 12,7% macrometástasis y el 9,8% micrometástasis. En la literatura, las tasas de detección de micrometástasis oscilan entre 6,6% y 27,4% cuando se realiza BSGC, con un promedio de 15,1%²⁴⁹.

Contabilizando únicamente los casos con resultado de GC metastásico obtuvimos que el 56,4% fueron macrometástasis y el 43,6% de micrometástasis. Para algunos autores los porcentajes de micrometástasis se sitúan entre el 18,3% y 58,9% de todas las metástasis del GC, con una media de 44,2%²⁴⁹ y para otros en porcentajes discretamente inferiores, entre el 15 y el 48%²⁵⁰.

Así, encontramos autores que obtienen unos porcentajes en el extremo inferior y menores que en nuestro caso, como Bilimoria et al²¹¹ que muestran un porcentaje de macrometástasis del 89,5% y de micrometástasis del 10,5% y en el ensayo aleatorizado EORTC 10981-22023 AMAROS¹²⁵ con una población de 1.953 pacientes que presentó un porcentaje de positividad del 34%, siendo un 63% macrometástasis, un 25% micrometástasis y un 12% CTA.

Mientras que en otros los porcentajes de micrometástasis son similares. Por ejemplo en el ensayo aleatorizado llevado a cabo por Giuliano et al¹²⁴, aún cuando se realizó estudio con H&E únicamente, el porcentaje de micrometástasis fue semejante, dado que en el grupo sometido a LA fue del 37,5% y en el que únicamente se realizó BSGC del 44,8%. Así mismo, en otro estudio²⁴⁹ con amplia casuística el porcentaje de micrometástasis fue del 44,6% mediante IHQ únicamente.

Van Rijk²⁵¹ pone de manifiesto que en la práctica diaria aproximadamente el 30% de pacientes tendrá un GC positivo y un 40% serán micrometástasis o CTA, esto es, una de cada ocho pacientes con cáncer de mama operable tendrá micrometástasis o CTA en el GC.

La implantación de la BSGC disminuyó el número de ganglios a estudiar, lo cual favoreció un análisis más exhaustivo de los mismos. Este hecho conllevó un incremento del

diagnóstico de micrometástasis, como demuestra una investigación a partir de la base de datos SEER²⁵² y otra a partir de la base de datos nacional danesa²⁵³. En esta última la proporción de macrometástasis no fue diferente antes y después de la introducción de la BSGC, mientras que aumentó significativamente el porcentaje de micrometástasis de 5,1 a 9,0%.

La detección de micrometástasis también se correlaciona con la técnica histopatológica utilizada. De tal forma que la realización de IHQ para la demostración de marcadores epiteliales (comúnmente citoqueratinas) se traduce en una tasa creciente de identificación de micrometástasis²⁵⁴. La IHQ aumenta la tasa de 9% a 47% en comparación con la coloración H&E solamente²⁴⁹.

En el ensayo ACOSOG Z0010 diseñado para evaluar la incidencia y el impacto de las micrometástasis en el GC y en la médula ósea en la supervivencia de las pacientes se observó que en 10,5% de las pacientes en las que el estudio del GC con H&E fue negativo resultó positivo con IHQ²⁵⁵, pero no tuvo impacto en la supervivencia global de las pacientes.

En el estudio NSABP B-32 el porcentaje de metástasis ocultas hallado mediante IHQ fue del 15,9%, siendo la supervivencia global a los 5 años en estas pacientes del 94,6% frente al 95,8% en las que el resultado fue negativo, considerándose que esta pequeña diferencia no sustenta el uso de rutinario de IHQ.

A su vez, el OSNA puede aumentar la detección de micrometástasis en GC respecto al estudio histológico convencional. En estudios que comparan el OSNA frente a la impronta citológica, Castellano et al²⁵⁶ obtuvieron un 18% de micrometástasis frente a 8% y en un estudio multicéntrico²⁵⁷ un 52% frente a 25%. En ganglios histopatológicamente negativos un estudio multicéntrico español²⁵⁸ demostró un 4,5% de micrometástasis y 2% de macrometástasis mediante OSNA. En un estudio que compara el OSNA frente al estudio por congelación hallaron un 8,7% vs 4,5%²⁵⁹ de micrometástasis respectivamente.

En sentido contrario, Godey et al²⁶⁰ compararon la tasa de GCs positivos mediante OSNA en pacientes con cáncer de mama invasivo (< 2 cm) frente a la tasa observada en una cohorte histórica mediante examen histológico convencional no observando diferencias significativas.

En este estudio la introducción del OSNA supuso un incremento estadísticamente significativo en el porcentaje de micrometástasis del 10,6% (IC95%:5-16,4), mientras que el porcentaje de macrometástasis no mostró modificación significativa.

Por otra parte, la presencia de ILV se correlacionó inversamente con el diagnóstico de micrometástasis, es decir, cuando el tumor presentó ILV fue más frecuente que se hallasen macrometástasis que micrometástasis en el GC, lo cual abunda en la consideración de la ILV como una característica de agresividad tumoral³⁶.

5.4. EN RELACIÓN AL ESTADO DE LOS GANGLIOS NO CENTINELAS

Para las pacientes con GC negativo, es claro, sobre la base de los resultados de 69 estudios observacionales¹⁴⁹ y 5 ensayos aleatorios^{108,123,128,151,261}, que no se requiere LA; aunque el

GC sea falsamente negativo en aproximadamente el 5% de pacientes, la recurrencia axilar es poco frecuente (0,3%²⁶²) y la supervivencia a largo plazo no se ve afectada^{114,263}.

Sin embargo, en la última década se han producido cambios radicales en el manejo del cáncer de mama con GC positivo. El algoritmo está evolucionando desde la realización habitual de una LA completa, la cual se considera la atención estándar todavía en muchos centros, a un enfoque más selectivo. Esto se debe a tres argumentos de peso: primero, los programas de cribado permiten la identificación de la enfermedad en un estadio incipiente, segundo gracias a la mejor comprensión de la biología tumoral, el estado ganglionar y el número de ganglios linfáticos involucrados ya no son los únicos determinantes de la terapia sistémica y los planes de tratamiento se realizan más a menudo sobre la base de la biología tumoral, siendo el papel de la realización de la LA menos crítico²⁶⁴ y tercero la constatación de que en un porcentaje importante de casos el GC es el único metastático una vez realizada la LA.

En nuestro estudio cuando el GC presentó macrometástasis hubo un 32,9% de afectación de GNC y cuando estuvo afectado por micrometástasis un 7,7%.

Los resultados del ensayo AMAROS¹²⁵ muestran unos porcentajes de afectación de GNC del 41% cuando el GC presenta macrometástasis y 18% tanto en caso de micrometástasis como de CTA.

Se han desarrollado varios modelos matemáticos para predecir el estatus de los GNC en pacientes con cáncer de mama y afectación del GC. Entre ellos se incluyen nomogramas (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)²⁶⁵, Mayo²⁶⁶, Cambridge²⁶⁷, Stanford²⁶⁸, Katz et al²⁶⁹, Meretoja et al^{270,271}), 3 sistemas de puntuación (scoring systems) (Tenon²⁷², MD Anderson²⁷³, Saidi et al²⁷⁴) y 2 modelos de división recursiva (recursive partitioning) (Kohrt et al²⁶⁸). A través de estos métodos se intenta establecer cuantitativamente la probabilidad de metástasis en GNC, tomando en cuenta factores como el tamaño tumoral, el tamaño de la metástasis en el GC, el número de GC positivos, la proporción entre el número de GC positivos y GC extirpados, la invasión linfovascular y la extensión extracapsular entre otros.

El nomograma del MSKCC es que más se ha difundido en la práctica clínica y ha sido validado por varios autores²⁷⁵⁻²⁷⁷. En general, el nomograma MSKCC y el sistema de puntuación de Tenon superan a otros métodos para todos los pacientes, incluyendo el subgrupo de pacientes con solo micrometástasis o CTA²⁷⁸ y también el de Cambridge²⁷⁹ obtiene buen papel predictivo.

Sin embargo, muchos pierden su aplicabilidad cuando son usados fuera de la institución de origen y adicionalmente tienen como desventaja el no incorporar elementos como el estatus HER2 o subtipos moleculares, los cuales cobran cada vez más importancia a la hora de la toma de decisiones terapéuticas en la práctica médica actual.

Estos métodos pueden ser herramientas útiles de ayuda en la toma de decisiones en los diferentes grupos de trabajo, sumados a otros factores y no como únicos elementos para seleccionar pacientes para indicar o no LA.

Un metanálisis reciente²⁸⁰ que realizó una revisión sistemática de 6 modelos predictivos (MSKCC, Cambridge, Stanford, Tenon, Mayo y MD Anderson) expone que en

general todos los modelos fueron superiores al azar, aunque el AUC medio de cada uno de los modelos fue menor a 0,75, por tanto con regular capacidad discriminadora diagnóstica.

El metaanálisis realizado por Cserni et al²⁵⁴ puso de manifiesto que cuando el GC estaba afectado por un bajo volumen de metástasis (micrometástasis o menos) la afectación de los GNC era del 10 al 15%, dependiendo del método de estudio del GC.

Meretoja et al²⁷⁰ a partir de una serie de 484 pacientes con micrometástasis o CTA en el GC a las que se realizó LA el porcentaje de afectación de GNC que halló fue del 7,2%, prácticamente igual al obtenido en nuestro estudio.

Kumar et al²⁸¹ apreció afectación de GNC en un 20% de pacientes con micrometástasis y en un 12% de CTA. En tres estudios multicéntricos, dos de ellos aleatorizados, se obtuvo un porcentaje de afectación de GNC del 13%^{166,249,282}.

Varios estudios recientes han mostrando que la recidiva axilar es un fenómeno raro en pacientes con micrometástasis que no reciben LA. En todos ellos, las pacientes con micrometástasis recibieron quimioterapia adyuvante, terapia hormonal y radioterapia de la mama después de la cirugía conservadora. Yegiyants et al²⁸³ concluyó en un estudio prospectivo de 55 pacientes que cuando el GC presentó micrometástasis se produjo una baja incidencia de recidiva regional. Ni Pernas et al²⁸⁴ en 45 pacientes con una mediana de seguimiento de 60 meses ni Hwang et al²⁸⁵ en 196 con una mediana de 29,5 meses observaron ninguna recidiva axilar, mientras que Naik et al²⁸⁶ hallaron un 1,4%.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio IBCSG 23-01¹⁶⁶. Se trata de un estudio multicéntrico fase 3 de no inferioridad en pacientes con tumores hasta 5 cm y ganglios axilares clínicamente negativos que tuvieron una o más micrometástasis en el GC examinada mediante H&E, sin extensión extracapsular y que fueron aleatoriamente asignadas a disección axilar o no. En el brazo de disección axilar el 95% recibieron terapia sistémica (hormonal 63%, quimioterapia 9%, ambas 23%) y en el brazo de no disección 97% (67% hormonal, 7% quimioterapia, 22% ambas). La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 87,8% (CI95%: 84,4-91,2) en el grupo sin LA y 84,4% (CI95%: 80,7-88,1) en el grupo de la LA. Concluyeron que la LA se puede evitar eliminando las complicaciones de la cirugía axilar sin efecto adverso en la supervivencia.

También respecto micrometástasis en el GC, en un estudio multicéntrico español²⁸² se concluyó que la BSGC fue suficiente para el control locoregional y de la enfermedad distante, sin ningún efecto significativo sobre la supervivencia. En éste el GC se estudió mediante H&E e IHQ. Respecto al tratamiento sistémico en el grupo experimental (observación) 36,8% recibieron quimioterapia, 57% quimioterapia más hormonoterapia y 6,2% ésta última y en el brazo de control (LA) 40,2%, 50% y 9,8% respectivamente.

En la Conferencia Consenso de St Gallen de 2011²⁸⁷ se había avanzado en esa dirección ya que se recomendaba que las micrometástasis en un solo GC no debían ser una indicación para la disección axilar, independientemente del tipo de la cirugía de mama que se hubiese realizado y actualmente en el documento del Consenso sobre la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela en el Cáncer de Mama, revisión 2013, de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria²⁸⁸ presentado en el I Congreso de Mama el diagnóstico de micrometástasis no se considera indicación de LA.

Se debe hacer notar, que actualmente se desconoce si el significado pronóstico de las micrometástasis o CTA en GC varía de acuerdo a cada subtipo de cáncer de mama²⁸⁹.

No cabe duda de que la publicación de los resultados del estudio Z0011 de la ACOSOG¹²⁴ y otros como el mencionado del IBCSG 23-01 han supuesto un reto en la nueva forma de enfrentarse a la enfermedad axilar, no sólo por parte de los cirujanos, sino de todo el mundo oncológico.

En el ensayo ACOSOG Z0011, 813 pacientes con tumores T1-2 con ganglios clínicamente negativos que presentaron GC positivos con H&E fueron aleatorizadas para LA vs ningún tratamiento quirúrgico axilar. No se incluyeron en este estudio pacientes con ganglios palpables o tumores cT3. Se exigió que tuvieran márgenes de escisión negativos y a todas se les trató con radioterapia de la mama. Las pacientes con ≥ 3 GC positivos fueron excluidas del estudio. El ensayo fue cerrado antes de tiempo con un reclutamiento de sólo el 47 % de las 1.900 pacientes inicialmente proyectadas. En 6,3 años de seguimiento, no se encontraron diferencias entre los 2 grupos en las tasas de recurrencia axilar (0,5 % frente a 0,9 %), la recurrencia en la mama (0,6 % frente a 1,9 %), o recidiva locoregional global (4,1 % vs 2,8 %, $P= 0,53$)¹²⁷. La supervivencia libre de enfermedad y global fue similar (82,2% vs 83,8% y 91,9% vs 92,5%) entre el grupos¹²⁴. La mayoría de las mujeres en este estudio eran mayores de 50 años (64%), tenían tumores cT1 (68%), tenían tumores RE-positivos (77%), sólo tenían 1 GC positivo (60%) y recibieron tratamiento sistémico (96%: 58% quimioterapia adyuvante y 46% terapia hormonal adyuvante). Tenían micrometástasis o CTA el 40% de las pacientes. Se encontraron ganglios axilares positivos adicionales en el 27,3% de las que recibieron LA. Este estudio excluyó a pacientes tratadas mediante mastectomía y con quimioterapia neoadyuvante. Los autores concluyeron que en este estudio la BSGC sola no resultó en una supervivencia inferior o un inadecuado control local.

Se han planteado diversas limitaciones a este estudio. En primer lugar se trata de un estudio de no inferioridad, pero el margen de no inferioridad permitido no está claro. El reclutamiento de pacientes se cerró antes de lo estimado (con 813 de las 1990 pacientes proyectadas). El porcentaje de pacientes perdidos en la rama de LA fue de 21% (92 pacientes) y del 17% (74 pacientes) en la de BSGC y cuando el porcentaje de pérdidas es superior al 10% las conclusiones podrían estar sesgadas²⁹⁰. Por otro lado, es probable que algunos de los ganglios linfáticos axilares de niveles axilares bajos fueran cubiertos por los campos de radiación y por lo tanto, recibieran tratamiento. Además, la mayoría de las mujeres recibieron terapia sistémica (ya sea quimioterapia, terapia endocrina, o ambos), lo que afecta la recurrencia local y a la supervivencia global. Por último, aproximadamente el 40% de los pacientes tenía sólo micrometástasis en el GC, haciendo hincapié en la enfermedad axilar bajo volumen que se incluyó en este estudio.

Sin embargo, este estudio ha tenido gran repercusión y se puede decir que está cambiando la práctica quirúrgica²⁹¹⁻²⁹⁴.

La Sociedad Americana de Cirujanos de Mama ha emitido una declaración de consenso sobre el manejo de la axila que incorpora los resultados del ensayo Z0011 [www.breastsurgeons.org].

Además, las directrices la NCCN ha incluido como recomendación de categoría 1 la no realización de ninguna otra cirugía para las pacientes que cumplen con todos los criterios siguientes: tumor T1 o T2, uno o dos GC positivos, tratamiento conservador, radioterapia mamaria y no haber recibido quimioterapia neoadyuvante (NCCN 2012.v12).

En una reciente revisión sistemática²⁹⁵ se halló que entre las pacientes con cáncer de mama sin ganglios linfáticos palpables, el vaciamiento axilar completo no proporciona beneficio en la supervivencia en comparación con la BSGC, pero reduce el riesgo de recurrencia de las metástasis axilares de 1 a 3%, sin embargo, el vaciamiento axilar completo está asociado con un 14% de riesgo de linfedema en comparación con sólo el 5% a 7% en pacientes sometidas a BSGC. Concluyen que la evidencia disponible sugiere que la disección ganglionar axilar se asocia con más daño que beneficio en mujeres sometidas a terapia conservadora de la mama que no tienen ganglios linfáticos sospechosos palpables, que tienen tumores de 3.0 cm o más pequeños, y que tienen 3 o menos ganglios positivos en la BSGC²⁹⁵. Los casos en los que la LA está soportada por los datos incluyen: ganglios sospechosos palpables (aunque exista buena respuesta a la quimioterapia), mastectomía con GC positivo, GC positivo que no va a recibir radioterapia, GC positivo que no va a recibir terapia sistémica adyuvante y aquellas que no cumplan los criterios ACOSOG Z0011.

En 2012 se publicó un artículo en el British Journal of Cancer²⁹⁶ que mostraba como el número de copias de ARNm de CK19 en el GC medido mediante OSNA es un método sensible, específico y reproducible para predecir metástasis en GNC.

Recientemente Espinosa Bravo²⁹⁷ y Peg et al²⁹⁸ en un estudio multicéntrico definen la carga tumoral total como el sumatorio del número de copias de cada uno de los GC estudiados. Observan que es un nuevo valor que, exclusivamente por sí mismo, es capaz de predecir la probabilidad de más metástasis axilares. Este parámetro se evalúa intraoperatoriamente y es automatizado y reproducible. Además, es independiente del número de ganglios centinela y no se correlaciona con el tipo de cirugía o con el subtipo histológico del tumor.

En la revisión de 2013 del documento del Consenso sobre la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela en el Cáncer de Mama, de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria²⁸⁸ se recomienda que cuando el diagnóstico del GC sea molecular se apliquen los criterios basados en la carga tumoral siempre que sea posible. Se considera que no son indicación de LA los casos con perfil de “baja carga tumoral”. Se considera perfil de “baja carga tumoral” el que cumple el siguiente criterio:

- Carga tumoral total, es decir, el sumatorio del número de copias de cada uno de los GC estudiados, igual o inferior a 15.000 copias de mRNA-CK19. En base a los estudios publicados, una carga tumoral total de 15.000 copias corresponde a una probabilidad de axila no afectada (libre de metástasis) de un 85%. Puede disminuirse la probabilidad de axila afecta estableciéndose como punto de corte un valor inferior a las 15.000 copias mediante acuerdo del comité de mama correspondiente.
- Además del parámetro “carga tumoral”, la conducta a seguir puede ser matizable en función de los factores de riesgo dependientes del tumor primario.

En base a nuestro estudio no se puede concluir con un nivel de evidencia suficiente que no se debe realizar LA cuando el GC presenta metástasis, porque se trata de un estudio no aleatorizado de un único centro, el número de pacientes que las presentaron resulta limitado para extraer esa conclusión (84 macrometástasis y 68 micrometástasis) y no se ha realizado estudio de supervivencia. Pero, conocer tanto las características de las pacientes como los resultados de la BSGC y el porcentaje de GNC afectados, nos permite saber que si como han demostrado los dos estudios multicéntricos randomizados^{166,282} la omisión de la linfadenectomía en estas pacientes es segura en que porcentajes afectaría a una población como la nuestra y cuanta enfermedad residual dejaríamos.

CONCLUSIONES

1. El porcentaje de identificación del ganglio centinela fue mejorando a lo largo de los años hasta alcanzar el rango de excelencia según los estándares vigentes, minimizándose la influencia de los factores predisponentes al fallo en la localización del mismo.
2. Fueron factores predictivos independientes de la metastatización del ganglio centinela el tamaño del tumor y la infiltración linfovascular, mientras que la localización del tumor en el cuadrante superointerno y los tipos histológicos medular, papilar, tubular, papilar intraquístico, adenoide quístico y coloide presentaron una afectación significativamente menor.
3. La introducción del OSNA aumentó significativamente el diagnóstico de micrometástasis.
4. La presencia de micrometástasis en el ganglio centinela implica negatividad en la linfadenectomía axilar en un elevado porcentaje de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paci E, Group EW: Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 19 Suppl 1:5-13, 2012
2. Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al: Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ* 344:e2718, 2012
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 127:2893-917, 2010
4. Ardanaz E, Moreno-Iribas C, Perez de Rada ME, et al: [Incidence and mortality due to cancer in Navarre, 1998-2002. Trends in the last 30 years]. *An Sist Sanit Navar* 30:245-70, 2007
5. Foulkes WD: Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 359:2143-53, 2008
6. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, et al: Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 8:562-94, 2010
7. Siziopikou KP: Ductal carcinoma in situ of the breast: current concepts and future directions. *Arch Pathol Lab Med* 137:462-6, 2013
8. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al: Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 94:1546-54, 2002
9. Kerlikowske K: Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010:139-41, 2010
10. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al: Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 345:1154-7, 1995
11. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer* 80:1798-802, 1997
12. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, et al: Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer* 113:1511-20, 2008
13. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, et al: Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* 26:3006-14, 2008
14. Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Medioni J, et al: Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 40:336-41, 2004

15. Li CI, Uribe DJ, Daling JR: Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 93:1046-52, 2005
16. Liu GF, Yang Q, Haffty BG, et al: Clinical-pathologic features and long-term outcomes of tubular carcinoma of the breast compared with invasive ductal carcinoma treated with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:1304-8, 2009
17. Thurman SA, Schnitt SJ, Connolly JL, et al: Outcome after breast-conserving therapy for patients with stage I or II mucinous, medullary, or tubular breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:152-9, 2004
18. Walsh MM, Bleiweiss IJ: Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol* 32:583-9, 2001
19. Weiss RB, Woolf SH, Demakos E, et al: Natural history of more than 20 years of node-positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil-based adjuvant chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 21:1825-35, 2003
20. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al: Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 26:3153-8, 2008
21. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al: Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 124:966-78, 2000
22. Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63:181-7, 1989
23. Weaver DL, Rosenberg RD, Barlow WE, et al: Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer* 106:732-42, 2006
24. Blamey RW, Hornmark-Stenstam B, Ball G, et al: ONCOPOOL - a European database for 16,944 cases of breast cancer. *Eur J Cancer* 46:56-71, 2010
25. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al: Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 52:1551-7, 1983
26. Hudis CA: Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 357:39-51, 2007
27. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al: American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 25:5287-312, 2007
28. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, et al: Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 31:13-20, 1983
29. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M: Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 23:7212-20, 2005
30. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Jr., et al: Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 96:1504-13, 2007
31. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, et al: Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 11:174-83, 2010
32. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al: Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 103:1656-64, 2011
33. Hoda SA, Hoda RS, Merlin S, et al: Issues relating to lymphovascular invasion in breast carcinoma. *Adv Anat Pathol* 13:308-15, 2006

34. Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F, et al: Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 101:729-35, 2009
35. Viale G, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA, et al: Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two International Breast Cancer Study Group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. *Ann Oncol* 21:245-54, 2010
36. Rakha EA, Martin S, Lee AH, et al: The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer* 118:3670-80, 2012
37. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406:747-52, 2000
38. Paik S, Shak S, Tang G, et al: A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351:2817-26, 2004
39. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al: Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415:530-6, 2002
40. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al: Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 27:1160-7, 2009
41. Edge SB BD, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York: American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, 2010
42. 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* 33:281-4, 2007
43. 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 Am Coll Surg* 200:10-4, 2005
44. Mills P, Sever A, Weeks J, et al: Axillary ultrasound assessment in primary breast cancer: an audit of 653 cases. *Breast J* 16:460-3, 2010
45. Britton PD, Goud A, Godward S, et al: Use of ultrasound-guided axillary node core biopsy in staging of early breast cancer. *Eur Radiol* 19:561-9, 2009
46. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, et al: Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg* 254:243-51, 2011
47. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, et al: A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol* 18:473-8, 2007
48. Kim J, Lee J, Chang E, et al: Selective Sentinel Node Plus Additional Non-Sentinel Node Biopsy Based on an FDG-PET/CT Scan in Early Breast Cancer Patients: Single Institutional Experience. *World J Surg* 33:943-9, 2009
49. Cooper KL, Meng Y, Harnan S, et al: Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for the assessment of axillary lymph node metastases in early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 15:iii-iv, 1-134, 2011
50. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al: The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 220:759-67, 1994
51. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, et al: Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 16:127-33, 1990

52. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, et al: Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 226:271-6; discussion 276-8, 1997
53. Piñero A, Giménez J, Merck B, et al: [Consensus meeting on selective biopsy of the sentinel node in breast cancer. Spanish Society of Senology and Breast Disease]. *Rev Esp Med Nucl* 26:176-80, 2007
54. Bernet L PA, Vidal-Sicart S et al.: Actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Senología Patol Mam* 23:201-208, 2010
55. Vidal-Sicart S, Brouwer OR, Valdes-Olmos RA: [Evaluation of the sentinel lymph node combining SPECT/CT with the planar image and its importance for the surgical act]. *Rev Esp Med Nucl* 30:331-7, 2011
56. Gould EA, Winship T, Philbin PH, et al: Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 13:77-8, 1960
57. Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39:456-66, 1977
58. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127:392-9, 1992
59. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 2:335-9; discussion 340, 1993
60. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220:391-8; discussion 398-401, 1994
61. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, et al: Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 222:394-9; discussion 399-401, 1995
62. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 276:1818-22, 1996
63. Chen AY, Halpern MT, Schrag NM, et al: Disparities and trends in sentinel lymph node biopsy among early-stage breast cancer patients (1998-2005). *J Natl Cancer Inst* 100:462-74, 2008
64. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, et al: Actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Senología Patol Mam* 23:201-208, 2010
65. Kargozaran H, Shah M, Li Y, et al: Concordance of peritumoral technetium 99m colloid and subareolar blue dye injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *J Surg Res* 143:126-9, 2007
66. Rodier JF, Velten M, Wilt M, et al: Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol* 25:3664-9, 2007
67. Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, et al: Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 95:385-8, table of contents, 2002
68. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, et al: Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 13:491-500, 2006
69. Vázquez López A PPC: Coloides en linfogammagrafía: aplicación al ganglio centinela. *Rev Esp Med Nucl* 18:457-464, 1999
70. Mariani G, Moresco L, Viale G, et al: Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 42:1198-215, 2001

71. Wilhelm AJ, Mijnhout GS, Franssen EJ: Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection - an overview. *Eur J Nucl Med* 26:S36-42, 1999
72. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, et al: The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013
73. Tsopelas C: Particle size analysis of (99m)Tc-labeled and unlabeled antimony trisulfide and rhenium sulfide colloids intended for lymphoscintigraphic application. *J Nucl Med* 42:460-6, 2001
74. Wallace AM, Hoh CK, Ellner SJ, et al: Lymphoseek: a molecular imaging agent for melanoma sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol* 14:913-21, 2007
75. Wallace AM, Hoh CK, Limmer KK, et al: Sentinel lymph node accumulation of Lymphoseek and Tc-99m-sulfur colloid using a "2-day" protocol. *Nucl Med Biol* 36:687-92, 2009
76. Valdes-Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, et al: Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection for sentinel node identification. *J Nucl Med* 41:1500-6, 2000
77. Piñero A, Giménez J, al MBe: Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Rev Esp Patol* 40:91-95, 2007
78. Bass SS, Cox CE, Salud CJ, et al: The effects of postinjection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 192:9-16, 2001
79. Diaz NM, Cox CE, Ebert M, et al: Benign mechanical transport of breast epithelial cells to sentinel lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 28:1641-5, 2004
80. Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, et al: Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. *Am J Clin Pathol* 113:259-65, 2000
81. Cheng G, Kurita S, Torigian DA, et al: Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38:562-75, 2011
82. Nieweg OE, Estourgie SH, Valdes Olmos RA, et al: Lymphatic mapping with tracer administration into the primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 29:95-7, 2003
83. Doting MH, Jansen L, Nieweg OE, et al: Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients. *Cancer* 88:2546-52, 2000
84. Leppanen E, Leidenius M, Krogerus L, et al: The effect of patient and tumour characteristics on visualization of sentinel nodes after a single intratumoural injection of Tc 99m labelled human albumin colloid in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 28:821-6, 2002
85. Chagpar A, Martin RC, 3rd, Chao C, et al: Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 139:614-8; discussion 618-20, 2004
86. Povoski SP, Olsen JO, Young DC, et al: Prospective randomized clinical trial comparing intradermal, intraparenchymal, and subareolar injection routes for sentinel lymph node mapping and biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 13:1412-21, 2006
87. Suami H, Pan WR, Mann GB, et al: The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. *Ann Surg Oncol* 15:863-71, 2008
88. McMasters 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* 231:724-31, 2000

89. Wagner T, Buscombe J, Gnanasegaran G, et al: SPECT/CT in sentinel node imaging. *Nucl Med Commun* 34:191-202, 2013
90. Zanzonico P, Heller S: The intraoperative gamma probe: basic principles and choices available. *Semin Nucl Med* 30:33-48, 2000
91. Heller S, Zanzonico P: Nuclear Probes and Intraoperative Gamma Cameras. *Semin Nucl Med* 41:166-181, 2011
92. Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, et al: Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:2154-9, 2007
93. Waddington WA, Keshtgar MR, Taylor I, et al: Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 27:377-91, 2000
94. Vidal-Sicart S, Rioja Martin ME: [Scintigraphic and intraoperative detection of the sentinel lymph node in breast cancer]. *Rev Esp Med Nucl* 28:41-3, 2009
95. Michel R, Hofer C: Radiation safety precautions for sentinel lymph node procedures. *Health Phys* 86:S35-7, 2004
96. Klausen TL, Chakera AH, Friis E, et al: Radiation doses to staff involved in sentinel node operations for breast cancer. *Clin Physiol Funct Imaging* 25:196-202, 2005
97. Law M, Chow LW, Kwong A, et al: Sentinel lymph node technique for breast cancer: radiation safety issues. *Semin Oncol* 31:298-303, 2004
98. Stratmann SL, McCarty TM, Kuhn JA: Radiation safety with breast sentinel node biopsy. *Am J Surg* 178:454-7, 1999
99. Edwards MJ, Whitworth P, Tafra L, et al: The details of successful sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg* 180:257-61, 2000
100. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23:7703-20, 2005
101. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, et al: Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer* 39:1654-67, 2003
102. Díaz-Faes J, Fuster CA, Fliquete V, et al: Conferencia de Consenso sobre el ganglio centinela en cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mam*:92-94, 2002
103. (ACR) ACoR: Breast imaging reporting and data system. (ed 4th), 2003
104. Perry N, Schouten J, Europe Against Cancer Programme., et al: European guidelines for quality assurance in mammography screening (ed 3rd). Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2001
105. Morris KT, Pommier RF, Morris A, et al: Usefulness of the triple test score for palpable breast masses; discussion 1012-3. *Arch Surg* 136:1008-12, 2001
106. Grube BJ, Giuliano AE: Observation of the breast cancer patient with a tumor-positive sentinel node: implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Semin Surg Oncol* 20:230-7, 2001
107. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, et al: Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 93:96-111, 2001
108. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al: Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 98:599-609, 2006
109. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al: Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 102:111-8, 2010

110. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, et al: Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol* 26:5213-9, 2008
111. Kell MR, Burke JP, Barry M, et al: Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 120:441-447, 2010
112. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U: Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 94:2542-51, 2002
113. Senn HJ, Thurlimann B, Goldhirsch A, et al: Comments on the St. Gallen Consensus 2003 on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Breast* 12:569-82, 2003
114. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al: Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11:927-33, 2010
115. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med* 134:e48-72, 2010
116. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 25:118-45, 2007
117. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al: Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 101:736-50, 2009
118. Viale G, Zurrida 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* 103:492-500, 2005
119. Bevilacqua JL, Kattan MW, Fey JV, et al: Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol* 25:3670-9, 2007
120. Quan ML, Hodgson N, Lovrics P, et al: National adoption of sentinel node biopsy for breast cancer: lessons learned from the Canadian experience. *Breast J* 14:421-7, 2008
121. Ho VK, van der Heiden-van der Loo M, Rutgers EJ, et al: Implementation of sentinel node biopsy in breast cancer patients in the Netherlands. *Eur J Cancer* 44:683-91, 2008
122. Heneghan HM, Prichard RS, Devaney A, et al: Evolution of breast cancer management in Ireland: a decade of change. *BMC Surg* 9:15, 2009
123. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al: Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 8:881-8, 2007
124. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 305:569-75, 2011
125. 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* 17:1854-61, 2010
126. Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G, et al: Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases. *Eur J Cancer* 45:1381-8, 2009

127. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al: Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 252:426-32; discussion 432-3, 2010
128. Gill G, Surgeons STGotRACo, Centre NCT: Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol* 16:266-75, 2009
129. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, et al: Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J* 15:593-602, 2009
130. Cody HS, 3rd: Clinical significance and management of extra-axillary sentinel lymph nodes: worthwhile or irrelevant? *Surg Oncol Clin N Am* 19:507-17, 2010
131. Estourgie SH, Tanis PJ, Nieweg OE, et al: Should the hunt for internal mammary chain sentinel nodes begin? An evaluation of 150 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 10:935-41, 2003
132. 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* 60:715-21, 2004
133. 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* 32:1283-7, 2005
134. Leidenius MH, Krogerus LA, Toivonen TS, et al: The clinical value of parasternal sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 13:321-6, 2006
135. Madsen E, Gobardhan P, 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* 14:1486-92, 2007
136. Heuts EM, van der Ent FW, von Meyenfeldt MF, et al: Internal mammary lymph drainage and sentinel node biopsy in breast cancer - A study on 1008 patients. *Eur J Surg Oncol* 35:252-7, 2009
137. Postma EL, van Wieringen S, Hobbelenk MG, et al: Sentinel lymph node biopsy of the internal mammary chain in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 134:735-41, 2012
138. Spillane AJ, Noushi F, Cooper RA, et al: High-resolution lymphoscintigraphy is essential for recognition of the significance of internal mammary nodes in breast cancer. *Ann Oncol* 20:977-84, 2009
139. Tanis PJ, Deurloo EE, Valdes Olmos RA, et al: Single intralesional tracer dose for radio-guided excision of clinically occult breast cancer and sentinel node. *Ann Surg Oncol* 8:850-5, 2001
140. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, et al: Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 239:232-7, 2004
141. Lamonica D, Edge SB, Hurd T, et al: Mammographic and clinical predictors of drainage patterns in breast lymphoscintigrams obtained during sentinel node procedures. *Clin Nucl Med* 28:558-64, 2003
142. Chagpar AB, Kehdy F, Scoggins CR, et al: Effect of lymphoscintigraphy drainage patterns on sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Am J Surg* 190:557-62, 2005

143. Carcoforo P, Sortini D, Feggi L, et al: Clinical and therapeutic importance of sentinel node biopsy of the internal mammary chain in patients with breast cancer: a single-center study with long-term follow-up. *Ann Surg Oncol* 13:1338-43, 2006
144. Chen RC, Lin NU, Golshan M, et al: Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management -- a systematic review. *J Clin Oncol* 26:4981-9, 2008
145. 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* 237:390-8, 2003
146. Paganelli G, Galimberti V, Trifiro G, et al: Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 46:138-44, 2002
147. Krynyckyi BR, Chun H, Kim HH, et al: Factors affecting visualization rates of internal mammary sentinel nodes during lymphoscintigraphy. *J Nucl Med* 44:1387-93, 2003
148. van der Ploeg IM, Tanis PJ, Valdes Olmos RA, et al: Breast cancer patients with extra-axillary sentinel nodes only may be spared axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 15:3239-43, 2008
149. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 106:4-16, 2006
150. Rutgers EJ: Guidelines to assure quality in breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 31:568-76, 2005
151. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, et al: A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg* 247:207-13, 2008
152. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, et al: Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat* 99:203-8, 2006
153. Wells BJ, Najjar H, Wright FC, et al: Measuring the quality of sentinel lymph node biopsy in breast cancer using newly developed quality indicators: a feasibility study. *Ann Surg Oncol* 18:78-85, 2011
154. McCready D, Holloway C, Shelley W, et al: Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. *Can J Surg* 48:185-94, 2005
155. Pesek S, Ashikaga T, Krag LE, et al: The False-Negative Rate of Sentinel Node Biopsy in Patients with Breast Cancer: A Meta-Analysis. *World J Surg*, 2012
156. Fraile M, Giménez J: Criterios de evaluación y estándares de calidad reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Madrid. Marzo 2007. [Consultado 26 abril 2012]. Disponible en [http://www.sespm.es/cursos/consenso_bgc_cm.php20].
157. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *J Am Coll Surg* 192:684-9; discussion 689-91, 2001
158. Chung A, Yu J, Stempel M, et al: Is the "10% rule" equally valid for all subsets of sentinel-node-positive breast cancer patients? *Ann Surg Oncol* 15:2728-33, 2008
159. Dutta R, Kluftinger A, Macleod M, et al: Revisiting the "10% rule" in breast cancer sentinel lymph node biopsy: an approach to minimize the number of sentinel lymph nodes removed. *Am J Surg* 203:623-7, 2012

160. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE: Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br J Surg* 92:438-42, 2005
161. Zakaria S, Degnim AC, Kleer CG, et al: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: how many nodes are enough? *J Surg Oncol* 96:554-9, 2007
162. Boileau JF, Easson A, Escallon JM, et al: Sentinel nodes in breast cancer: relevance of axillary level II nodes and optimal number of nodes that need to be removed. *Ann Surg Oncol* 15:1710-6, 2008
163. Ban EJ, Lee JS, Koo JS, et al: How Many Sentinel Lymph Nodes Are Enough for Accurate Axillary Staging in T1-2 Breast Cancer? *Journal of Breast Cancer* 14:296-300, 2011
164. Yi M, Meric-Bernstam F, Ross MI, et al: How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel lymph node dissection for breast cancer? *Cancer* 113:30-7, 2008
165. Zavagno G, Belardinelli V, Goldin E: Multiple sentinel nodes in breast cancer: how many should be removed? *Breast J* 16:567-8, 2010
166. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al: Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14:297-305, 2013
167. Straalman K, Kristoffersen US, Galatius H, et al: Factors influencing sentinel lymph node identification failure in breast cancer surgery. *Breast* 17:167-71, 2008
168. Hutchinson JR, Chagpar AB, Scoggins CR, et al: Surgeon and community factors affecting breast cancer sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 190:903-6, 2005
169. Wu CT, Morita ET, Treseler PA, et al: Failure to harvest sentinel lymph nodes identified by preoperative lymphoscintigraphy in breast cancer patients. *Breast J* 9:86-90, 2003
170. Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, et al: Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. *Surgery* 138:56-63, 2005
171. Bernardi S, Bertozzi S, Londero AP, et al: Prevalence and risk factors of intraoperative identification failure of sentinel lymph nodes in patients affected by breast cancer. *Nucl Med Commun* 34:664-73, 2013
172. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 18:2560-6, 2000
173. McMasters KM, Wong SL, Chao C, et al: Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 234:292-9; discussion 299-300, 2001
174. Tanis PJ, van Sandick JW, Nieweg OE, et al: The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:305-11, 2002
175. Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, et al: Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 233:51-9, 2001
176. Javan H, Gholami H, Assadi M, et al: The accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients with the history of previous surgical biopsy of the primary lesion: systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 38:95-109, 2012
177. Chakera AH, Friis E, Hesse U, et al: Factors of importance for scintigraphic non-visualisation of sentinel nodes in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:286-93, 2005
178. Kesmodel SB, Canter RJ, Terhune KP, et al: Use of radiotracer for sentinel lymph node mapping in breast cancer optimizes staging independent of site of administration. *Clin Nucl Med* 31:527-33, 2006

179. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 349:1864-7, 1997
180. Kern KA, Rosenberg RJ: Preoperative lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: improved sentinel node imaging using subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg* 191:479-89, 2000
181. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, et al: Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg* 232:81-9, 2000
182. McMasters KM, Wong SL, Martin RC, 2nd, et al: Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. *Ann Surg* 233:676-87, 2001
183. Martin RC, Derossis AM, Fey J, et al: Intradermal isotope injection is superior to intramammary in sentinel node biopsy for breast cancer. *Surgery* 130:432-8, 2001
184. Bauer TW, Spitz FR, Callans LS, et al: Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 9:169-76, 2002
185. Motomura 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* 82:91-6; discussion 96-7, 2003
186. D'Eredita G, Ferrarese F, Cecere V, et al: Subareolar injection may be more accurate than other techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 10:942-7, 2003
187. Lin KM, Patel TH, Ray A, et al: Intradermal radioisotope is superior to peritumoral blue dye or radioisotope in identifying breast cancer sentinel nodes. *J Am Coll Surg* 199:561-6, 2004
188. Pelosi E, Bello M, Giors M, et al: Sentinel lymph node detection in patients with early-stage breast cancer: comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques. *J Nucl Med* 45:220-5, 2004
189. Ellis RL, Seifert PJ, Neal CE, et al: Periareolar injection for localization of sentinel nodes in breast cancer patients. *Breast J* 10:94-100, 2004
190. Koizumi M, Koyama M, Yamashita T, et al: Experience with intradermal injection and intradermal-plus-deep injection in the radioguided sentinel node biopsy of early breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 32:738-42, 2006
191. Anan K, Mitsuyama S, Kuga H, et al: Double mapping with subareolar blue dye and peritumoral green dye injections decreases the false-negative rate of dye-only sentinel node biopsy for early breast cancer: 2-site injection is more accurate than 1-site injection. *Surgery* 139:624-9, 2006
192. Noguchi M, Inokuchi M, Zen Y: Complement of peritumoral and subareolar injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol* 100:100-5, 2009
193. Cody HS, 3rd, Fey J, Akhurst T, et al: Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 8:13-9, 2001
194. Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, et al: Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J* 8:88-91, 2002
195. Kohl Schwartz AS, Leo C, Rufibach K, et al: Does increased tumor burden of sentinel nodes in breast cancer affect detection procedure? *Eur J Surg Oncol* 39:266-72, 2013

196. Derossis AM, Fey JV, Cody HS, 3rd, et al: Obesity influences outcome of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Am Coll Surg* 197:896-901, 2003
197. Birdwell RL, Smith KL, Betts BJ, et al: Breast cancer: variables affecting sentinel lymph node visualization at preoperative lymphoscintigraphy. *Radiology* 220:47-53, 2001
198. Jinno H, Ikeda T, Asaga S, et al: Increasing age does not affect efficacy of sentinel lymph node biopsy using smaller-sized technetium-99m tin colloids for breast cancer patients. *Am J Surg* 190:51-4, 2005
199. Johnson MT, Guidroz JA, Smith BJ, et al: A single institutional experience of factors affecting successful identification of sentinel lymph node in breast cancer patients. *Surgery* 146:671-6; discussion 676-7, 2009
200. Soran A, Falk J, Bonaventura M, et al: Does failure to visualize a sentinel node on preoperative lymphoscintigraphy predict a greater likelihood of axillary lymph node positivity? *J Am Coll Surg* 205:66-71, 2007
201. Pritsivelis C, Garcia Mendonca CA, Pinheiro Pessoa MC, et al: Failure predictors of the sentinel lymph node in patients with breast cancer using Tc-99m sulfur colloid and periareolar injection. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 51:189-93, 2007
202. Hughes M, Goffman TG, Perry RR, et al: Obesity and lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am J Surg* 187:52-7, 2004
203. Derossis AM, Fey J, Yeung H, et al: A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 193:473-8, 2001
204. Kang T, Yi M, Hunt KK, et al: Does blue dye contribute to success of sentinel node mapping for breast cancer? *Ann Surg Oncol* 17 Suppl 3:280-5, 2010
205. Degnim AC, Oh K, Cimmino VM, et al: Is blue dye indicated for sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with a positive lymphoscintigram? *Ann Surg Oncol* 12:712-7, 2005
206. Goni Girones E, Vicente Garcia F, Serra Arbeloa P, et al: [Evaluation of the efficacy in sentinel node detection in breast cancer: chronological course and influence of the incorporation of an intra-operative portable gamma camera.]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2013
207. Kawase K, Gayed IW, Hunt KK, et al: Use of lymphoscintigraphy defines lymphatic drainage patterns before sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 203:64-72, 2006
208. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, et al: Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Cancer* 41:238-43, 2005
209. Rousseau C, Classe JM, Champion L, et al: The impact of nonvisualization of sentinel nodes on lymphoscintigraphy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 12:533-8, 2005
210. Marchal F, Rauch P, Morel O, et al: Results of preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer are predictive of identification of axillary sentinel lymph nodes. *World J Surg* 30:55-62, 2006
211. Bilimoria 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* 27:2946-53, 2009
212. Sanjuan A, Vidal-Sicart S, Zanon G, et al: Clinical axillary recurrence after sentinel node biopsy in breast cancer: a follow-up study of 220 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:932-6, 2005

213. van der Ploeg IM, Kroon BB, Antonini N, et al: Axillary and extra-axillary lymph node recurrences after a tumor-negative sentinel node biopsy for breast cancer using intralesional tracer administration. *Ann Surg Oncol* 15:1025-31, 2008
214. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ: Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 25:767-72, 2001
215. Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, et al: Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg* 191:1-6; discussion 6-8, 2000
216. Olivotto IA, Jackson JS, Mates D, et al: Prediction of axillary lymph node involvement of women with invasive breast carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer* 83:948-55, 1998
217. Mustafa IA, Cole B, Wanebo HJ, et al: The impact of histopathology on nodal metastases in minimal breast cancer. *Arch Surg* 132:384-90; discussion 390-1, 1997
218. Voogd AC, Coebergh JW, Repelaer van Driel OJ, et al: The risk of nodal metastases in breast cancer patients with clinically negative lymph nodes: a population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat* 62:63-9, 2000
219. Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendely T, et al: Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst* 86:1771-5, 1994
220. Gann PH, Colilla SA, Gapstur SM, et al: Factors associated with axillary lymph node metastasis from breast carcinoma: descriptive and predictive analyses. *Cancer* 86:1511-9, 1999
221. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ: Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 79:1918-22, 1997
222. Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, et al: Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol* 65:34-9, 1997
223. Guarnieri A, Neri A, Correale PP, et al: Prediction of lymph node status by analysis of prognostic factors and possible indications for elective axillary dissection in T1 breast cancers. *Eur J Surg* 167:255-9, 2001
224. Bader AA, Tio J, Petru E, et al: T1 breast cancer: identification of patients at low risk of axillary lymph node metastases. *Breast Cancer Res Treat* 76:11-7, 2002
225. Patani NR, Dwek MV, Douek M: Predictors of axillary lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 33:409-19, 2007
226. Caywood J, Gray RJ, Hentz J, et al: Older age independently predicts a lower risk of sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 12:1061-5, 2005
227. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 15:2345-50, 1997
228. Chen M, Palleschi S, Khoynzhad A, et al: Role of primary breast cancer characteristics in predicting positive sentinel lymph node biopsy results: a multivariate analysis. *Arch Surg* 137:606-9; discussion 609-10, 2002
229. Yoshihara E, Smeets A, Laenen A, et al: Predictors of axillary lymph node metastases in early breast cancer and their applicability in clinical practice. *Breast*, 2012
230. Bevilacqua J, Cody H, 3rd, MacDonald KA, et al: A prospective validated model for predicting axillary node metastases based on 2,000 sentinel node procedures: the role of tumour location [corrected]. *Eur J Surg Oncol* 28:490-500, 2002
231. Aitken E, Osman M: Factors affecting nodal status in invasive breast cancer: a retrospective analysis of 623 patients. *Breast J* 16:271-8, 2010
232. Gill PG, Luke CG, Roder DM: Clinical and pathological factors predictive of lymph node status in women with screen-detected breast cancer. *Breast* 15:640-8, 2006

233. Ozmen V, Karanlik H, Cabioglu N, et al: Factors predicting the sentinel and non-sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 95:1-6, 2006
234. Crabb SJ, Cheang MC, Leung S, et al: Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer* 8:249-56, 2008
235. Capdet J, Martel P, Charitansky H, et al: Factors predicting the sentinel node metastases in T1 breast cancer tumor: an analysis of 1416 cases. *Eur J Surg Oncol* 35:1245-9, 2009
236. Chagpar AB, McMasters KM, Edwards MJ, et al: Can sentinel node biopsy be avoided in some elderly breast cancer patients? *Ann Surg* 249:455-60, 2009
237. Van Calster B, Vanden Bempt I, Drijkoningen M, et al: Axillary lymph node status of operable breast cancers by combined steroid receptor and HER-2 status: triple positive tumours are more likely lymph node positive. *Breast Cancer Res Treat* 113:181-7, 2009
238. Reyat F, Rouzier R, Depont-Hazelzet B, et al: The molecular subtype classification is a determinant of sentinel node positivity in early breast carcinoma. *PLoS One* 6:e20297, 2011
239. Choi SH, Barsky SH, Chang HR: Clinicopathologic analysis of sentinel lymph node mapping in early breast cancer. *Breast J* 9:153-62, 2003
240. Ramjeesingh R, Quan ML, Gardner S, et al: Prediction of involvement of sentinel and nonsentinel lymph nodes in a Canadian population with breast cancer. *Can J Surg* 52:23-30, 2009
241. Lee JH, Kim SH, Suh YJ, et al: Predictors of axillary lymph node metastases (ALNM) in a Korean population with T1-2 breast carcinoma: triple negative breast cancer has a high incidence of ALNM irrespective of the tumor size. *Cancer Res Treat* 42:30-6, 2010
242. Yip CH, Taib NA, Tan GH, et al: Predictors of axillary lymph node metastases in breast cancer: is there a role for minimal axillary surgery? *World J Surg* 33:54-7, 2009
243. Nagtegaal ID, Duffy SW: Reduction in rate of node metastases with breast screening: consistency of association with tumor size. *Breast Cancer Res Treat* 137:653-63, 2013
244. de la Haba J, Gomez A, Duenas R, et al: The quotient of number of nodes and tumour size (N/T) from primary breast cancer predicts the clinical course after diagnosis of distant relapse. *Eur J Surg Oncol* 30:346-51, 2004
245. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, et al: Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat* 117:199-204, 2009
246. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ: Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Ann Surg* 230:692-6, 1999
247. Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, et al: Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg* 95:547-54, 2008
248. Goñi Gironés E, Córdoba Iturriagoitia, A., Vicente García, F. et al: Análisis de los factores relacionados con la sobreestadificación y la positividad del ganglio centinela en las pacientes con diagnóstico inicial de carcinoma ductal in situ. 2013
249. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, et al: Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement--Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 24:1814-22, 2006
250. Salhab M, Patani N, Mokbel K: Sentinel lymph node micrometastasis in human breast cancer: an update. *Surg Oncol* 20:e195-206, 2011

251. van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OE, et al: Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 107:467-71, 2006
252. Cronin-Fenton DP, Ries LA, Clegg LX, et al: Rising incidence rates of breast carcinoma with micrometastatic lymph node involvement. *J Natl Cancer Inst* 99:1044-9, 2007
253. Tvedskov TF: Staging of women with breast cancer after introduction of sentinel node guided axillary dissection. *Dan Med J* 59:B4475, 2012
254. Cserni G, Gregori D, Merletti F, et al: Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 91:1245-52, 2004
255. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, et al: Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 306:385-93, 2011
256. Castellano I, Macri L, Deambrogio C, et al: Reliability of whole sentinel lymph node analysis by one-step nucleic acid amplification for intraoperative diagnosis of breast cancer metastases. *Ann Surg* 255:334-42, 2012
257. Chen JJ, Chen JY, Yang BL, et al: Comparison of molecular analysis and touch imprint cytology for the intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in primary breast cancer: results of the China Breast Cancer Clinical Study Group (CBCSG) 001c trial. *Eur J Surg Oncol* 39:442-9, 2013
258. Vegue LB, Rojo F, Hardisson D, et al: Comparison of molecular analysis and histopathology for axillary lymph node staging in primary breast cancer: results of the B-CLOSER-I study. *Diagn Mol Pathol* 21:69-76, 2012
259. Osako T, Iwase T, Kimura K, et al: Intraoperative Molecular Assay for Sentinel Lymph Node Metastases in Early Stage Breast Cancer A Comparative Analysis Between One-Step Nucleic Acid Amplification Whole Node Assay and Routine Frozen Section Histology. *Cancer* 117:4365-4374, 2011
260. Godey F, Leveque J, Tas P, et al: Sentinel lymph node analysis in breast cancer: contribution of one-step nucleic acid amplification (OSNA). *Breast Cancer Res Treat* 131:509-16, 2012
261. 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* 349:546-53, 2003
262. Rutgers EJT: Sentinel node biopsy: Interpretation and management of patients with immunohistochemistry-positive sentinel nodes and those with micrometastases. *Journal of Clinical Oncology* 26:698-702, 2008
263. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 251:595-600, 2010
264. Giuliano AE, Han SH: Local and regional control in breast cancer: role of sentinel node biopsy. *Adv Surg* 45:101-16, 2011
265. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, 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* 10:1140-51, 2003
266. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G, et al: Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 190:543-50, 2005
267. 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* 95:302-9, 2008

268. Kohrt 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. *BMC Cancer* 8:66, 2008
269. Katz A, Smith BL, Golshan M, et al: Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 26:2093-8, 2008
270. Meretoja TJ, Strien L, Heikkila PS, et al: A simple nomogram to evaluate the risk of nonsentinel node metastases in breast cancer patients with minimal sentinel node involvement. *Ann Surg Oncol* 19:567-76, 2012
271. Meretoja TJ, Leidenius MH, Heikkila PS, et al: International multicenter tool to predict the risk of nonsentinel node metastases in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 104:1888-96, 2012
272. Barranger E, Coutant C, Flahault A, et al: An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* 91:113-9, 2005
273. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, et al: Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 10:248-54, 2003
274. Saidi RF, Dudrick PS, Remine SG, et al: Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surg* 70:101-5; discussion 105, 2004
275. Pinero A, Canteras M, Moreno A, et al: Multicenter validation of two nomograms to predict non-sentinel node involvement in breast cancer. *Clin Transl Oncol* 15:117-23, 2013
276. Sasada T, Murakami S, Kataoka T, et al: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Nomogram to predict the risk of non-sentinel lymph node metastasis in Japanese breast cancer patients. *Surg Today* 42:245-9, 2012
277. van la Parra RF, Francissen CM, Peer PG, et al: Assessment of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram to predict sentinel lymph node metastases in a Dutch breast cancer population. *Eur J Cancer* 49:564-71, 2013
278. 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* 27:2800-8, 2009
279. Gur AS, Unal B, Johnson R, et al: Predictive probability of four different breast cancer nomograms for nonsentinel axillary lymph node metastasis in positive sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg* 208:229-35, 2009
280. Zhu L, Jin L, Li S, et al: Which nomogram is best for predicting non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 137:783-95, 2013
281. Kumar S, Bramlage M, Jacks LM, et al: Minimal Disease in the Sentinel Lymph Node: How to Best Measure Sentinel Node Micrometastases to Predict Risk of Additional Non-Sentinel Lymph Node Disease. *Ann Surg Oncol* 17:2909-2919, 2010
282. Sola M, Alberro JA, Fraile M, et al: Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol* 20:120-7, 2013
283. 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* 145:564-9, 2010
284. Pernas S, Gil M, Benitez 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* 17:772-7, 2010

285. Hwang RF, Gonzalez-Angulo AM, Yi M, et al: Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer* 110:723-30, 2007
286. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al: The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 240:462-8; discussion 468-71, 2004
287. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al: Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 22:1736-47, 2011
288. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, et al: Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar* 27:43-53, 2014
289. Oliveira M, Cortes J, Bellet M, et al: Management of the axilla in early breast cancer patients in the genomic era. *Ann Oncol* 24:1163-70, 2013
290. Latosinsky S, Berrang TS, Cutter CS, et al: Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *Can J Surg* 55:66-9, 2012
291. Morrow M, Giuliano AE: To cut is to cure: can we really apply Z11 in practice? *Ann Surg Oncol* 18:2413-5, 2011
292. Caudle AS, Hunt KK, Kuerer HM, et al: Multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 study: a practice-changing trial. *Ann Surg Oncol* 18:2407-12, 2011
293. Gainer SM, Hunt KK, Beitsch P, et al: Changing Behavior in Clinical Practice in Response to the ACOSOG Z0011 Trial: A Survey of the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol*, 2012
294. Caudle AS, Hunt KK, Tucker SL, et al: American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011: Impact on Surgeon Practice Patterns. *Ann Surg Oncol*, 2012
295. Rao R, Euhus D, Mayo HG, et al: Axillary Node Interventions in Breast Cancer: A Systematic Review. *JAMA* 310:1385-1394, 2013
296. Ohi Y, Umekita Y, Sagara Y, et al: Whole sentinel lymph node analysis by a molecular assay predicts axillary node status in breast cancer. *Br J Cancer* 107:1239-43, 2012
297. Espinosa-Bravo M, Sansano I, Perez-Hoyos S, et al: Prediction of non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer by assessing total tumoral load in the sentinel lymph node by molecular assay. *Eur J Surg Oncol* 39:766-73, 2013
298. Peg V, Espinosa-Bravo M, Vieites B, et al: Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: a new predictor of axillary status in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 139:87-93, 2013.

ANEXOS

Anexo 1

WHO HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF TUMOURS OF THE BREAST

Epithelial tumours		Adenomas	
Invasive ductal carcinoma, not otherwise specified	8500/3	Tubular adenoma	8211/0
Mixed type carcinoma		Lactating adenoma	8204/0
Pleomorphic carcinoma	8022/3	Apocrine adenoma	8401/0
Carcinoma with osteoclastic giant cells	8035/3	Pleomorphic adenoma	8940/0
Carcinoma with choriocarcinomatous features		Ductal adenoma	8503/0
Carcinoma with melanotic features			
Invasive lobular carcinoma	8520/3	Myoepithelial lesions	
Tubular carcinoma	8211/3	Myoepitheliosis	
Invasive cribriform carcinoma	8201/3	Adenomyoepithelial adenosis	
Medullary carcinoma	8510/3	Adenomyoepithelioma	8983/0
Mucinous carcinoma and other tumours with abundant mucus		Malignant myoepithelioma	8982/3
Mucinous carcinoma	8480/3		
Cystadenocarcinoma and columnar cell mucinous carcinoma	8480/3	Mesenchymal tumours	
Signet ring cell carcinoma	8490/3	Haemangioma	8120/0
Neuroendocrine tumours		Angiolipoma	
Solid neuroendocrine carcinoma		Haemangiopericytoma	8150/1
Atypical carcinoid tumour	8249/3	Pseudoangiomatous stromal hyperplasia	
Small cell / oat cell carcinoma	8041/3	Myofibroblastoma	8825/0
Large cell neuroendocrine carcinoma	8012/3	Fibromatosis (aggressive)	8821/1
Invasive papillary carcinoma	8503/3	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Invasive micropapillary carcinoma	8507/3	Lipoma	8850/0
Apocrine carcinoma	8401/3	Angiolipoma	8861/0
Metaplastic carcinomas	8575/3	Granular cell tumour	9680/0
Pure epithelial metaplastic carcinomas	8575/3	Neurofibroma	9540/0
Squamous cell carcinoma	8070/3	Schwannoma	9560/0
Adeno-carcinoma with spindle cell metaplasia	8572/3	Angiosarcoma	9120/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Liposarcoma	8850/3
Mucoepithelioid carcinoma	8430/3	Rhabdomyosarcoma	8900/3
Mixed epithelial/mesenchymal metaplastic carcinomas	8575/3	Osteosarcoma	9180/3
Lipid-rich carcinoma	8314/3	Leiomyoma	8890/0
Secretory carcinoma	8502/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Oncocytic carcinoma	8290/3		
Adenoid cystic carcinoma	8200/3	Fibroepithelial tumours	
Acinic cell carcinoma	8550/3	Fibroadenoma	9010/0
Glycogen-rich clear cell carcinoma	8315/3	Phyllodes tumour	9020/1
Sebaceous carcinoma	8410/3	Benign	9020/0
Inflammatory carcinoma	8530/3	Borderline	9020/1
Lobular neoplasia		Malignant	9020/3
Lobular carcinoma in situ	8520/2	Periductal stromal sarcoma, low grade	9020/3
Intraductal proliferative lesions		Mammary hamartoma	
Usual ductal hyperplasia			
Flat epithelial atypia		Tumours of the nipple	
Atypical ductal hyperplasia		Nipple adenoma	8506/0
Ductal carcinoma in situ	8500/2	Syringomatous adenoma	8407/0
Microinvasive carcinoma		Paget disease of the nipple	8540/3
Intraductal papillary neoplasms			
Central papilloma	8503/0	Malignant lymphomas	
Peripheral papilloma	8503/0	Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Atypical papilloma		Burkitt lymphoma	9687/3
Intraductal papillary carcinoma	8503/2	Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of MALT type	9690/3
Intracystic papillary carcinoma	8504/2	Follicular lymphoma	9690/3
Benign epithelial proliferations			
Adenosis including variants		Metastatic tumours	
Sclerosing adenosis		Tumours of the male breast	
Apocrine adenosis		Gynaecomastia	
Bilum duct adenosis		Carcinoma	
Microglandular adenosis		Invasive	8500/3
Adenomyoepithelial adenosis		In situ	8500/2
Radial scar / complex sclerosing lesion			

Anexo 2.



Complejo Hospitalario A (antiguo Hospital de Navarra)

Tel. 848 422 100
Fax. 848 422 303

C/ Irunlarrea, 3 31008 - Pamplona

Sevicio de Cirugia General (HN)

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MASTECTOMÍA TOTAL Y EXTIRPACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

Nº Historia:

D./Dña.: de años de edad, con domicilio en y D.N.I. nº.....

D./Dña: de años de edad,
(Nombre y dos apellidos)
con domicilio en y D.N.I. nº

.....
en calidad de..... de
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)

DECLARO:

Que el/la Doctor/a D./Dña.:.....me ha explicado que es conveniente proceder, en mi situación, al tratamiento quirúrgico **CON MASTECTOMÍA TOTAL Y EXTIRPACIÓN DEL GANGLIO/S CENTINELA/S**

1.- Mediante este procedimiento se pretende la extirpación de la mama enferma y evitar su extensión a los tejidos de alrededor y a distancia.

2.- El médico me ha advertido que el procedimiento requiere la administración de anestesia, de cuyos riesgos me informará el servicio de anestesia y reanimación.

3.- Como parte del tratamiento se me ha informado que se debe practicar la extirpación del (los) ganglio (os) centinela (as) marcado tras la inyección de un isótopo/colorante o ambos horas antes de la intervención. Igualmente se me ha informado que el objeto de esta exploración es evitar la extirpación de todos los ganglios de la axila y por tanto reducir las secuelas que de ello se derivan. También se me ha informado que esta técnica puede presentar un resultado falso negativo en un reducido número de casos (en torno al 5%). En caso que el ganglio centinela estuviese afectado deberá ser sometida a extirpación de los ganglios de la axila.

También sé que cabe la posibilidad que durante la intervención haya que realizar modificaciones del procedimiento por los hallazgos intraoperatorios para proporcionarme el tratamiento más adecuado.

4.- Comprendo que a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento; **poco graves y frecuentes**: infección o sangrado de herida quirúrgica, colección de líquido en la herida, flebitis, edema transitorio del brazo, cicatrices retráctiles, dolor prolongado en la zona de la operación, o **poco frecuentes y graves**: necrosis cutánea, reproducción de la enfermedad, sangrado importante, inflamación del brazo, alteraciones locales de los nervios. El médico me ha explicado que estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.) pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, incluyendo un riesgo mínimo de mortalidad.

5.- El médico me ha indicado que para la realización de ésta técnica puede ser necesaria una preparación previa, en ocasiones con peculiaridades como.....
(aunque puede ser posible su realización sin una preparación completa).

También me ha indicado a necesidad de advertir de mis posibles alergias medicamentosas,

alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia.

Por mi situación vital actual (diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada...) puede aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos o complicaciones como

6.- El médico me ha explicado que en mi caso la mejor alternativa terapéutica es la cirugía, y el tratamiento posterior puede incluir quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia.

7.- Autorizo el procesamiento en laboratorio de muestras de sangre y de la pieza quirúrgica, así como de los datos clínicos, exclusivamente para el estudio científico de la enfermedad.

8.- La realización del procedimiento puede ser filmada con fines científicos o didácticos, con la condición que las imágenes no desvelen mi identidad.

AUTORIZO NO AUTORIZO

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.
Y en tales condiciones

CONSIENTO

que se me realice tratamiento quirúrgico de **MASTECTOMÍA TOTAL Y EXTIRPACIÓN DEL GANGLIO/S CENTINELA/S**

Cirugía General

Fdo.: El Paciente

Fdo.: El representante legal,
familiar o allegado

Pamplona, a de..... de 20

NO AUTORIZO

A pesar de haber recibido toda la información anteriormente expuesta no autorizo la intervención.

Fdo.: El/la Médico

Fdo.: El Paciente

Fdo.: El representante legal,
familiar o allegado

REVOCACIÓN

D../Dña: de años de edad,
(Nombre y dos apellidos del paciente)
con domicilio en..... y D.N.I. n°.....

D../Dña: de años de edad,
(Nombre y dos apellidos)
con domicilio en..... y D.N.I. n°.....

Servicio de Cirugía General (HN)

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA MASTECTOMÍA CONSERVADORA (PARCIAL) Y EXTIRPACIÓN DEL
GANGLIO CENTINELA**

Nº Historia:

D./Dña.: de años de edad, con domicilio en y D.N.I. nº

D./Dña.: de años de edad,
(Nombre y dos apellidos)
con domicilio en y D.N.I. nº

.....
en calidad de de
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)

DECLARO:

Que el/la Doctor/a D./Dña.: me ha explicado que es conveniente proceder, en mi situación, al tratamiento quirúrgico **MASTECTOMÍA CONSERVADORA (PARCIAL) Y EXTIRPACIÓN DE GANGLIO/S CENTINELA/S**

1.- Mediante este procedimiento se pretende la extirpación de mi lesión evitando su extensión a los tejidos vecinos o a distancia.

2.- El médico me ha advertido que el procedimiento requiere la administración de anestesia, de cuyos riesgos me informará el servicio de anestesia y reanimación.

3.- Mediante este procedimiento se me va a extirpar la lesión de la mama con un margen suficiente de tejido sano. El médico me ha advertido que tras el estudio anatomopatológico, si la extirpación no es completa, es posible que sea necesario la ampliación de la resección o la extirpación de toda la mama de forma diferida.

4.- Como parte del tratamiento se me ha informado que se debe practicar la extirpación del (los) ganglio (os) centinela (as) marcado tras la inyección de un isótopo/colorante, o ambos, horas antes de la intervención. Igualmente se me ha informado que el objeto de esta exploración es evitar la extirpación de todos los ganglios de la axila y por tanto reducir las secuelas que de ello se derivan. También se me ha informado que esta técnica puede presentar un resultado falso negativo en un reducido número de casos (en torno al 5%). En caso que el ganglio centinela estuviese afectado deberá ser sometida a extirpación de los ganglios de la axila.

5.- Comprendo que a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento; **poco graves y frecuentes:** infección o sangrado de herida quirúrgica, colección líquida en la herida, flebitis, cicatrices retráctiles, disminución del volumen de la mama, dolor prolongado en la zona de la operación, o **poco frecuentes y graves:** recidiva de la enfermedad, sangrado importante, inflamación del brazo, alteraciones locales de los nervios. El médico me ha explicado que estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.) pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, incluyendo un riesgo mínimo de mortalidad.

6.- El médico me ha indicado que para la realización de ésta técnica puede ser necesaria una preparación previa, en ocasiones con peculiaridades como (aunque puede ser posible su realización sin una preparación completa).

También me ha indicado a necesidad de advertir de mis posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia.

Por mi situación vital actual (diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada...) puede aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos o complicaciones como

7.- El médico me ha explicado que en mi caso la mejor alternativa terapéutica es la cirugía más radioterapia postoperatoria, y en ocasiones seguida de quimioterapia u hormonoterapia.

8.- Autorizo el procesamiento en laboratorio de muestras de sangre y de la pieza quirúrgica, así como de los datos clínicos, exclusivamente para el estudio científico de la enfermedad.

9.- La realización del procedimiento puede ser filmada con fines científicos o didácticos, con la condición que las imágenes no desvelen mi identidad.

AUTORIZO

NO AUTORIZO

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.
Y en tales condiciones

CONSIENTO

que se me realice tratamiento quirúrgico de **MASTECTOMÍA CONSERVADORA (PARCIAL)
Y EXTIRPACIÓN DEL GANGLIO/S CENTINELA/S**

Cirugía General

Fda.: El Paciente

Fdo.: El representante legal,
familiar o allegado

Pamplona, a de..... de 20

NO AUTORIZO

A pesar de haber recibido toda la información anteriormente expuesta no autorizo la intervención.

Fdo.: El/la Médico

Fdo.: El Paciente

Fdo.: El representante legal,
familiar o allegado

REVOCACIÓN

D../Dña: deaños de edad,
(Nombre y dos apellidos del paciente)
con domicilio en..... y D.N.I. nº.....

D../Dña: deaños de edad,
(Nombre y dos apellidos)
con domicilio en..... y D.N.I. nº.....

Anexo 4
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

INFORMACION PARA EL PACIENTE:

DETECCION DEL GANGLIO CENTINELA EN MAMA
(ESTUDIO MORFOFUNCIONAL)

Ud. nos ha sido remitida por su médico especialista para un estudio mediante trazadores radiactivos (radiotrazadores) de localización de ganglios linfáticos relacionados con su lesión.

Los trazadores radiactivos son sustancias denominadas también "radiofármacos" que permiten la visualización de cómo son y como funcionan determinados órganos del cuerpo, mediante unos aparatos denominados gammacámaras. Las imágenes se denominan gammagrafías.

Para la realización de su gammagrafía, le inyectarán una dosis del radiofármaco (microcoloides de sulfuro de renio marcados con Tc^{99m}) en la lesión mamaria o zona periférica de la lesión, directamente o a través de catéter bajo control radiológico. A la media hora se tomarán una serie de imágenes en la gammacámara, que se repetirán en intervalos de tiempo que dependen de los hallazgos (entre media hora y 3 horas), que se le irán comunicando, hasta obtener los resultados buscados. Una vez localizado el ganglio "centinela" se marcará su situación en piel, con un rotulador, para que el cirujano tenga una referencia lo más exacta posible de su situación.

Cualquier duda que tenga, no dude en consultarla.

ii Si está embarazada o en periodo de lactancia, no olvide indicarlo antes de inyectarle el radiotrazador !!

Dada la mínima cantidad de radiactividad inyectada y el tipo de radiotrazador empleado, no es necesario que guarde ningún tipo de precaución especial al salir de este Servicio.¹

¹ Hospital de Navarra. Servicio de Medicina Nuclear (848422151)
Información al paciente (Última revisión: Julio 2010)

Anexo 5

INFORMACION GENERAL DE LAS EXPLORACIONES MORFOFUNCIONAL Y/O TRATAMIENTOS EN MEDICINA NUCLEAR

¿QUE ES LA MEDICINA NUCLEAR?

Es la especialidad médica que realiza **DIAGNÓSTICOS POR IMAGEN, ANÁLISIS DE SANGRE Y TRATAMIENTOS** mediante la utilización de radiofármacos

¿QUÉ SON LOS RADIOFÁRMACOS?

Son compuestos que permiten estudiar la morfología y el funcionamiento de los órganos, incorporándose a ellos y emitiendo una pequeña cantidad de radiación que es detectada por unos aparatos llamados gammacámaras.

Esta señal radiactiva es amplificada y posteriormente transformada en una señal eléctrica que es analizada mediante un ordenador y representada como una imagen, en escala de grises o en color, cuya intensidad es proporcional a la energía recibida. De esta forma se puede estudiar la llegada del radiofármaco al órgano, su distribución y posteriormente su eliminación.

¿CUÁNTO TIEMPO DURA UNA PRUEBA?

Depende de la prueba solicitada. Generalmente entre **30 y 60 minutos**. Hay pruebas que requieren varias exploraciones durante el mismo día y otras en diferentes días. Se le informará puntualmente cuando sea necesario efectuar varias exploraciones. El tiempo de espera dependerá de la exploración que se vaya a realizar. **No todos los pacientes tienen que esperar el mismo tiempo**, por lo que a veces pasarán antes que usted pacientes que han llegado más tarde.

¿ES DOLOROSA O MOLESTA LA EXPLORACIÓN?

No, en absoluto. Se le administrará la dosis del producto necesario mediante inyección endovenosa (igual que en una extracción de sangre) Ésta no le producirá **ningún efecto ni le impedirá hacer su vida normal**. El único inconveniente es que durante el tiempo de la exploración deberá permanecer muy quieto.

¿HACE FALTA ALGUNA PREPARACIÓN?

Generalmente **NO**; cuando así fuera, se le indicará. Debe informar de la medicación que está usted tomando por si fuera necesario suspenderla.

¿HAY QUE HACER ALGO ESPECIAL DESPUÉS DE LA EXPLORACIÓN?

Puede ser oportuno beber agua o zumos en mayor cuantía de lo habitual y orinar con frecuencia para facilitar la eliminación del agente inyectado. Generalmente no tendrá que tener ningún cuidado adicional.

¿QUE EFECTOS ADVERSOS POR LA RADIACIÓN TIENEN ESTAS EXPLORACIONES?

La irradiación que recibirá en una exploración de Medicina Nuclear es **muy pequeña y similar o incluso menor a la recibida en una exploración de Rayos X convencional**. Dadas las características de los productos utilizados es extraordinariamente **infrecuente** la aparición de efectos secundarios y adversos.

¿PUEDEN VENIR ACOMPAÑANTES?

Sí, pero es conveniente que **no vengan niños pequeños o mujeres embarazadas**.

¿QUE PRECAUCIONES HAY QUE TENER CON LOS NIÑOS PEQUEÑOS?

Después de efectuarse la exploración de Medicina Nuclear, es conveniente **no tener muy cerca (en los brazos o sobre las rodillas) niños pequeños durante el resto del día**.

¿QUÉ OCURRE SI ESTOY EMBARAZADA?

No se le debe realizar ninguna exploración ó tratamiento con isótopos radiactivos. Por favor díganos si está embarazada o piensa que puede estarlo (¿ha tenido alguna falta de regla?) En caso afirmativo es **importante** que nos lo comunique antes de que se le ponga cualquier inyección (en situaciones especiales se pueden realizar exploraciones a embarazadas previo consentimiento)

¿PUEDO DAR DE MAMAR?

Si usted está dando de mamar, díganoslo antes de cualquier inyección. Hay sustancias que se eliminan a través de la leche materna y pueden ser perjudiciales para el lactante.

!! Esta hoja contiene una información general sobre la Medicina Nuclear. En cada tipo de exploración o tratamiento se adjuntará una reseña más detallada y ajustada a cada caso !!*

* Hospital de Navarra.Servicio de Medicina Nuclear (848422151). Información al paciente.

TRABAJOS ORIGINALES PUBLICADOS EN RELACIÓN CON LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA

- Ganglio centinela en cáncer de mama: biopsia selectiva comparada con linfadenectomía axilar. Seguimiento a largo plazo. Goñi E, Martínez Lozano ME, Estébanez C et al. *An Sist Sanit Navar*. 2009, vol 32, Nº 3, 385-396.
- Evaluación de la eficacia en la detección del ganglio centinela en el cáncer de mama: evolución cronológica e influencia de la incorporación de una gammacámara portátil intraoperatoria. Goñi Gironés E, Vicente García F, Serra Arbeloa P et al. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013;32(6):343-349.
- Análisis de los factores relacionados con la sobreestadificación y la positividad del ganglio centinela en las pacientes con diagnóstico inicial de carcinoma ductal in situ. Goñi Gironés E, Córdoba Iturriagoitia A, Vicente García F et al. *Rev Senol Patol Mamar*. 2014;27:19-26.

PREMIO OTORGADO POR LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE SENOLOGÍA Y PATOLOGÍA MAMARIA

XXXI Congreso de la
Sociedad Española de
Senología y Patología Mamaria

Sede: Universitat Internacional de Catalunya

VII Reunión de la Sección de Enfermería y
Técnicos de Senología

En Barcelona, a 20 De Octubre De 2012

PREMIO PÓSTER SESPM:

***“Evaluación de la eficacia en la detección del ganglio centinela: evolución
cronológica e influencia de la incorporación de una minigammacamara
intraoperatoria”***

Autores: Elena Goñi Gironés, Francisco Vicente, Patricia Serra, Ana Calvo, Carmen Estébanez, Alicia Camarero,
M. Eugenia Martínez

T. M.º Serra i Renom

Prof. Dr. José Maria Serra Renom
Presidente del Congreso

Carlos Vázquez

Dr. Carlos Vázquez Albaladejo
Presidente de la SESPM