

TESIS DOCTORAL



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**GANGLIO SECUNDARIO COMO INDICADOR DE
LINFADENECTOMÍA AXILAR EN PACIENTES AFECTAS DE
CÁNCER DE MAMA**

Mireia Torres Cortada

BARCELONA, SEPTIEMBRE 2012



Germans Trias i Pujol
Hospital

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona

Departamento de Cirugía General y Servicio de Medicina Nuclear del
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

Directores de Tesis:

Dr. J. Fdez-Llamazares

Dr. J.F. Julián Ibáñez

Dr. M. Fraile López-Amor

Doctorando:

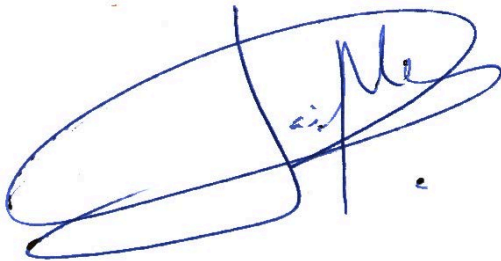
Mireia Torres Cortada

**JAIME FERNANDEZ-LLAMAZARES RODRIGUEZ Catedrático de Patología y
Clínicas Quirúrgicas de la Universidad Autónoma de Barcelona**

CERTIFICA:

Que el trabajo de tesis doctoral “GANGLIO SECUNDARIO COMO INDICADOR DE LA LINFADENECTOMÍA AXILAR EN PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA” del que es autora Mireia Torres Cortada, ha sido realizada bajo su dirección y se encuentra en condiciones de ser presentada para su lectura ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos firma el presente certificado en Badalona,
Septiembre del 2012



Dr. Jaime Fdez-Llamazares Rodriguez

**JUAN FRANCISCO JULIÁN IBÁÑEZ, Doctorado en Medicina y Cirugía y
Profesor Asociado de Patología y Clínicas Quirúrgicas de la Universidad
Autónoma de Barcelona.**

CERTIFICA:

Que el trabajo de tesis doctoral “GANGLIO SECUNDARIO COMO INDICADOR DE LA LINFADENECTOMÍA AXILAR EN PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA” del que es autora Mireia Torres Cortada, ha sido realizada bajo su dirección y se encuentra en condiciones de ser presentada para su lectura ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos firma el presente certificado en Badalona,
Septiembre del 2012

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes, positioned above a solid horizontal line.

Dr. Juan Francisco Julián Ibáñez

MANUEL FRAILE LÓPEZ-AMOR, Doctorado en Medicina y Cirugía, y Profesor Asociado de Patología y Clínicas Quirúrgicas de la Universidad Autónoma de Barcelona.

CERTIFICA:

Que el trabajo de tesis doctoral “GANGLIO SECUNDARIO COMO INDICADOR DE LA LINFADENECTOMÍA AXILAR EN PACIENTES AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA” del que es autora Mireia Torres Cortada, ha sido realizada bajo su dirección y se encuentra en condiciones de ser presentada para su lectura ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos firma el presente certificado en Badalona, Septiembre del 2012



Dr. Manuel Fraile López-Amor
Núm. Col: 12.715

Dr. Manuel Fraile López-Amor

Dedicado a mi marido, que una vez más ha sido mi fiel compañero de batallas. Gracias por tu apoyo, por ayudarme en los momentos complicados de la fase final de la tesis, por todo tu cariño y tu paciencia, por todo el tiempo robado... gracias por hacerlo posible.

AGRADECIMIENTOS:

Al **Dr. Jaime Fdez-Llamazares**, el jefe que me vio crecer de “niña a mujer”, por ser mi profesor, por despertar en mi la ilusión por la cirugía ya de estudiante, y sobretodo por ayudarme a crecer en esta hermosa profesión. Gracias por dejarme acompañarle en momentos complicados, por su calidad humana y su fortaleza. Pero sobretodo gracias por su insistencia, sin la cual este trabajo no se habría finalizado nunca. Gracias por todo su apoyo incondicional.

Al **Dr. Juan Francisco Julián Ibáñez**, por ser mi mentor quirúrgico, gran amigo y compañero. Por ayudarme a convertirme en lo que soy, a no dejarme caer y a animarme a levantarme una y otra vez durante toda mi formación como cirujana. Por ser el primero que puso un bisturí en mi mano, puedo recordar ese día como si fuera ayer. Por despertar en mi la pasión por la cirugía y en especial por la patología mamaria. Pero sobretodo, gracias por ser el motor de la idea y del entusiasmo de este largo proyecto. Ha sido el pilar fundamental de mi formación y de la realización de la tesis doctoral. Gracias por confiar en mí.

Al **Dr. Manel Fraile López-Amor**, mi tutor de tesis, por ayudarme en todo lo referente a la metodología, por su paciencia y su dedicación. Gracias por abrirme la puerta para facilitarme la información necesaria para que el estudio fuera completado.

Al **Dr. Antonio Alastrué Vidal**, por ser mi maestro, por creer en mí, por llenar mi profesión de grandes oportunidades de un valor incalculable, por ser mi amigo y compañero. Ha sido sin duda un pilar fundamental de mi formación, llena de adrenalina y emoción, gracias por ayudarme a crecer. Fue un placer caminar juntos, muchas veces nos divertimos, otras compartimos el sufrimiento de los pacientes y muchas otras nos superamos a nosotros mismos. Eternamente agradecida.

Al **Dr. Robert Cilveti Portillo**, por su apoyo incondicional y por su trabajo fundamental en el análisis estadístico, pero sobretodo por su paciencia y su disponibilidad incondicional.

A **mis padres**, Conchita y Arturo, por apoyarme siempre, por creer en mi, por hacer de mi una persona persistente y luchadora, pero sobretodo por todo su cariño, que ha sido el motor más importante en mi vida.

Al **Dr. Lluís Viladomiu Cata**, por todo su apoyo a lo largo de este último año, por su cariño y su valiosa amistad. Gracias por el tiempo robado y por sus últimas aportaciones en la fase final de la tesis.

Gracias a **todo el Servicio de Cirugía**, y muy especialmente a la **Dra. Botey**, la **Dra. Pascual**, y el **Dr. Navinés**, por animarme a seguir y a mejorar este proyecto. Siempre tuvieron palabras de apoyo y cariño para mí.

Gracias a todo el **Servicio de Medicina Nuclear**, **Dra. Solà**, **Dra. Vallejo** y **Dr. Fraile**, por aportar ideas interesantes para el proyecto y por estar siempre dispuestos para ayudarme y aclararme dudas del estudio.

Gracias al **Servicio de Radiología** de la Unidad de Patología Mamaria, **Dr. Mariscal** y **Dra. Vizcaya**, por establecer el protocolo de ecografía axilar sistemática y facilitarme toda esa información.

Gracias al **Servicio de Anatomía Patológica**, en especial a la **Dra. Castellà**, por facilitarme la información histológica relevante y por sus interesantes aportaciones.

Me faltan palabras y páginas para agradecer a todo el mundo que me ha apoyado. Han sido doce años en el *Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona*; empecé en tercero de medicina, dónde pronto descubrí mi pasión por la cirugía de la mano del Dr. Llamazares, del Dr. Julián y del Dr. Alastrué. Preparé el MIR en las salas de estudio del hospital hasta que conseguí la plaza de Residente en Cirugía General. Con ellos disfruté de los 5 años más intensos y duros de mi vida. Incluso inicié mi primera etapa de Médico Adjunta de Urgencias durante el primer año. Hace cuatro años, presenté mi trabajo de Suficiencia Investigadora y hoy después de un largo trabajo leeré la Tesis Doctoral. Para todos ellos, quienes fueron para mi una gran familia durante todos esos años, sólo tengo gratitud, cariño y elogios.

“Cuando crees que conoces todas las respuestas, llega el Universo y te cambia todas las preguntas”

Jorge Francisco Pinto

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN	7
1.1- Evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama	9
1.2- Cáncer de mama: epidemiología, factores de riesgo y presentación clínica	13
1.3- Clasificación histológica, factores pronósticos y estadificación del cáncer de mama	17
1.3.1- Clasificación histológica de los tumores malignos de la mama	17
1.3.2- Factores pronósticos	20
1.3.3- Estadificación en el cáncer de mama	24
1.4- Avances terapéuticos en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ...	29
1.5- Historia de la evaluación del ganglio centinela en el cáncer de mama	33
1.6- Anatomía y fisiología del sistema linfático: bases para la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama	41
1.7- Concepto, validación e indicación del ganglio centinela	45
1.7.1- Concepto de ganglio centinela. Desarrollo de la técnica.....	45
1.7.2- Técnicas de localización del ganglio centinela.....	47
1.7.3- Detección gammagráfica del ganglio centinela.....	56
1.7.4- Sondas de detección quirúrgica.....	57
1.8- Experiencia y resultados en la aplicación del ganglio centinela	59
1.9- Vaciamiento axilar. Indicación y morbilidad	65
1.9.1- Complicaciones derivadas del vaciamiento axilar.....	66
1.10- Concepto de ganglio secundario	75

2.- JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO	77
2.1- Justificación del trabajo	79
2.2- Planteamiento del Trabajo:	83
3.- HIPÓTESIS DE TRABAJO	85
4.- OBJETIVOS	89
5.- MUESTRA POBLACIONAL Y METODOLOGÍA	93
5.1- Muestra Poblacional	95
5.2- Metodología en la biopsia del ganglio centinela y del ganglio secundario	97
5.2.1- Técnica de inyección, gammagrafía y estudio histopatológico preoperatorio	
5.2.2- Metodología de la exéresis quirúrgica ganglionar	
5.3- Variables de estudio	99
5.4- Estudio estadístico	101
5.5-Aspectos éticos	103
6.- RESULTADOS	105
6.1- Resultados absolutos de la muestra para GC, GS y VAX	109
6.2- Representatividad de la muestra	111
6.3- Variables secundarias analizadas	113
6.4- Evaluación del Ganglio Secundario como prueba diagnóstica	115

7.- DISCUSIÓN	121
8.- CONCLUSIONES	131
9.- RELEVANCIA CIENTÍFICA Y APLICABILIDAD	135
10.- ANEXOS	139
10.1- TABLAS.....	141
10.2- FIGURAS.....	143
10.3- ABREVIATURAS.....	145
11.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	147

1.- INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN

1.1- EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA

La patología de la mama constituye un apartado cada vez más importante dentro de la patología quirúrgica en nuestro medio. La mama es un órgano fruto de la feminidad y de la maternidad, sin olvidar su papel trascendental desde el punto de vista de la sexualidad como forma determinante en la silueta de la mujer.

Sin embargo, este órgano está seriamente amenazado por las mutaciones celulares y en consecuencia al desarrollo del cáncer mamario, siendo el más temido entre las mujeres, ante la doble amenaza de la amputación mutilante y la posible pérdida de la vida por extensión de la enfermedad a otros órganos.

El cáncer de mama es una enfermedad tan antigua como la humanidad. Los primeros casos se recogen en el *Papiro de Edwin Smith* entre el año 3000 y el 2500 a.C.: Se habla en él del tratamiento de tumores mediante el hierro y el fuego.^{1,2}

En la época clásica¹, Galeno en el siglo II d. C. habla de la “*extirpación amplia de un tumor que se asemeja exactamente a un cangrejo (cancrum), hasta alcanzar el tejido sano*”. Posteriormente, en el siglo XVI fueron Ambroise Paré y Miguel Servet los primeros en intuir la importancia de los ganglios axilares en la progresión del cáncer de mama e indicar la necesidad de researlos.² Angelo Nannoni, cirujano del *Hospital de Santa María de Novella de Florencia*, fue el primero en hablar, en 1736, de la posibilidad de que el tumor pudiera difundirse a través de los vasos sanguíneos, y de ahí la importancia de su extirpación en bloque con amplios márgenes de piel y de la fascia pectoral subyacente. Le Dran tuvo el mérito de haber establecido en 1757 el papel del depósito de la enfermedad tumoral en el interior de los ganglios linfáticos y de la necesidad de su extirpación quirúrgica completa. Petit, en su *Traité des Opérations* (1774), fue el primero en discutir muchos de los principios básicos de la mastectomía: la escisión amplia, la resección en bloque, la disección axilar y la consideración de la importancia de la aponeurosis pectoral, aspectos que harían famosa la teoría de Halsted 100 años más tarde.

En la época moderna³, en 1867, Charles Moore, cirujano del *St. Bartholomew Hospital de Londres*, publica un trabajo en el que por primera vez se describe la técnica reglada de la mastectomía. Charles Moore debe ser considerado “el padre de la cirugía moderna del cáncer de mama”, al demostrar que la recidiva postoperatoria no era debida a una tara constitucional u orgánica, sino a una operación insuficiente.

En 1882, *William Stewart Halsted* (1852-1922),⁴ cirujano de *Johns Hopkins Hospital de Baltimore*, lleva a cabo la primera mastectomía radical. La intervención consistía inicialmente en la extirpación de la mama conjuntamente con el músculo pectoral mayor (posteriormente incluyó también el pectoral menor), con linfadenectomía completa de la axila y de las fosas supra e infraclaviculares.

Los tumores que por entonces sometía *Halsted* a cirugía eran frecuentemente muy avanzados de ahí que los resultados no fueran muy alentadores; sin embargo, en su publicación de 1901, comunicaba un 70% de supervivencia a los 3 años y un 34% a los 5 años, cifras que no han podido mejorar, sólo con cirugía, trabajos mucho más recientes.

Así pues, *William Stewart Halsted* (1852-1922) es, de entre todos los pioneros de la cirugía oncológica de la mama, el que más ha influido en el desarrollo de la misma.

La técnica de la mastectomía radical de Halsted (mastectomía con exéresis del músculo pectoral y linfadenectomía) fue una práctica rutinaria durante 75 años. Así que no fue hasta 1960 que *Urban y Veronesi*^{4,5} propusieron una cirugía más agresiva, de forma que a la mastectomía le añadían la linfadenectomía supraclavicular, de mamaria interna e incluso de pared costal con la finalidad de una mayor radicalidad y obtención de mejor supervivencia. Bastaron 5 años para evidenciar que dicha cirugía, como consecuencia de su agresividad, aumentaba la incidencia de la morbimortalidad postquirúrgica, además de no obtener mejores resultados a largo plazo en cuanto a la recidiva y a la supervivencia de la enfermedad, respecto a la cirugía aplicada por Halsted.

Fue en 1965^{4,5} cuando *Patey* inició un movimiento opuesto al de *Veronesi*, en el que planteaba una cirugía más conservadora que la de Halsted, promoviendo una mastectomía con linfadenectomía y preservación de los músculos pectorales.

Los resultados de *Patey* fueron alentadores, lo que llevó a tratamientos cada vez menos agresivos y conservadores; en 1970⁶ Crile, planteó por primera vez la indicación de tumorectomía en lesiones de pequeño tamaño sin necesidad de mastectomía, siempre que los márgenes estuviesen libres, con linfadenectomía asociada; y fue en 1997 cuando Krag habló por primera vez de la efectividad e indicación del ganglio centinela sin necesidad de vaciamiento axilar.⁷

Es de esta forma que progresivamente hemos llegado a una menor agresividad quirúrgica en el tratamiento del cáncer de mama. Hasta hace poco tiempo el cirujano debía justificar un tratamiento conservador; en la actualidad debe justificar una mastectomía, pero uno y otra mantienen su vigencia. La elección del procedimiento más adecuado para cada paciente es la responsabilidad con la que el cirujano debe enfrentarse cada día.

1.2- CÁNCER DE MAMA: EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre las mujeres del mundo industrializado, siendo la primera causa de muerte por cáncer. El cáncer de mama representa el 28% de todos los cánceres.⁸

La incidencia del cáncer de mama a nivel Europeo es de 60-90 casos/ 100.000 habitantes/ año, siendo la incidencia de casos en España inferior a la Europea (en el 2002: 51 casos/ 100.000 habitantes/ año). En los últimos años, la incidencia se ha incrementado a razón de un 1-2% anual.⁹

En nuestro medio existen 17.000 nuevos casos anuales de cáncer de mama.

A la luz de los resultados estadísticos obtenidos actualmente, una de cada 14 españolas desarrollará un cáncer de mama a lo largo de su vida.

El creciente número de casos anuales en nuestro medio se atribuye al envejecimiento poblacional (mayor supervivencia de la población femenina) y al diagnóstico precoz.

Gracias a los programas actuales de cribado, conseguimos una detección precoz de la enfermedad, lo que permite con mayor frecuencia una cirugía conservadora más temprana y por lo tanto un aumento en la supervivencia.¹⁰

El 78% de las pacientes tienen una supervivencia superior a los 5 años (tasa global sin considerar edad, tipo histológico y extensión tumoral). Gracias al diagnóstico precoz, en la última década se ha conseguido mejorar la supervivencia de forma significativa (en 1980-1985, la supervivencia más allá de los 5 años era del 64%).

Asimismo se ha observado una reducción del 2% anual en la tasa de mortalidad, siendo aun así, la primera causa de muerte por cáncer en mujeres.

El riesgo de padecer cáncer de mama está determinado por factores ambientales y de estilo de vida, lo que justifica las variaciones en su incidencia a nivel geográfico, étnico y cultural.

Los factores de riesgo conocidos asociados al cáncer de mama son múltiples, pero la mayor parte de ellos se asocian con un riesgo moderado. Por lo tanto, aunque los factores de riesgo no son, en sí mismos, causantes del cáncer de mama, es importante tenerlos en cuenta desde el punto de vista preventivo, puesto que aumentan la posibilidad de desarrollar la enfermedad.

Los factores de riesgo principales son: el *sexo*: el 99% casos son mujeres; la *edad*:¹¹ la incidencia máxima se sitúa entre los 45 y los 55 años; *los antecedentes familiares*:¹² sobretodo familiares de primer grado (existe asociación familiar solamente en el 15-25% de los casos diagnosticados, mientras que el 65-70% de los casos son esporádicos); *los antecedentes personales*: haber padecido un cáncer de mama previo o un cáncer de ovario, endometrio, próstata o colon; *los antecedentes de enfermedades proliferativas de la mama*: el diagnóstico histológico de hiperplasia epitelial típica puede malignizar hacia hiperplasia atípica y a su vez a carcinoma in situ (el desarrollo e involución natural del tejido mamario no condicionan aumento de riesgo de cáncer); *la menarquia precoz (< 12 años) y la menopausia tardía (> 50 años)*: que implican una mayor exposición hormonal del tejido mamario; *la paridad y la edad del primer embarazo*: la nuliparidad es un factor de riesgo para padecer cáncer de mama, mientras que la esterilidad es factor de protección.¹³

Otros factores menos importantes son: *los factores étnicos y raciales*: existe mayor riesgo para la raza blanca que para la de color, y asimismo existe mayor riesgo para la raza judía independientemente de otros factores de riesgo; *la lactancia materna*: no existen estudios definitivos que demuestren su papel como factor de protección; *tratamientos hormonales*: tales como anticonceptivos o el tratamiento hormonal sustitutivo (tampoco existen estudios concluyentes al respecto); *las radiaciones ionizantes*¹⁴ (como las mamografías periódicas): efecto directamente proporcional a la dosis e inversamente proporcional a la edad; *los hábitos y factores dietéticos*: existen estudios que señalan un aumento de riesgo para el alcohol, tabaco, estrés, dieta rica en grasas animales, y una disminución del riesgo con la realización del ejercicio físico moderado y con una dieta rica en verdura y fruta (aunque no parecen estudios concluyentes).

La forma de presentación clínica del cáncer de mama ha variado desde el uso sistemático de las técnicas de cribado. Por norma general no es un cáncer con una sintomatología relevante, lo que hace que la palpación de una tumoración detectada por la misma enferma, sea la manifestación inicial en un 75% de los casos⁹. Con el uso sistemático de la mamografía en los programas de detección precoz, ha aumentado considerablemente la detección de lesiones no palpables encontradas por el estudio radiológico.

Forma parte del estudio de detección precoz del cáncer de mama, el realizar una historia clínica exhaustiva que identifique posibles factores de riesgo relacionados, así como posibles síntomas y signos que, aunque poco frecuentes, pueden ser muy sugestivos: *nódulo mamario palpable* (mal definido y adherido a planos profundos); *secreción por el pezón* (telorragia unilateral: el papiloma intracanalicular es la causa más frecuente); *mastodinia* (generalmente implica patología benigna); *alteraciones del pezón* (retracción); *alteraciones en la piel* (retracción, edema, enrojecimiento).

1.3- CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA, FACTORES PRONÓSTICOS Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

En términos generales, los tumores epiteliales malignos de la mama se *clasifican en dos tipos histológicos*.¹⁵ a) lobulillar, que se origina en la unidad lobulillar de la estructura glandular, y b) ductal, que se origina en células epiteliales y mioepiteliales que revisten los ductos galactóforos de mediano y gran calibre, incluidos los senos galactóforos. A su vez, en función de su comportamiento de crecimiento, los tumores de mama se clasifican en “in situ” (localizado en la estructura ducto-lobulillar sin sobrepasarla) y en infiltrante, cuando se encuentra invadiendo las estructuras vecinas.

La *estadificación*¹⁵ de la enfermedad consiste en determinar su extensión anatómica en el momento del diagnóstico, y predecir su progresión en el tiempo, de forma que se pueda instaurar el tratamiento óptimo. Para realizar una adecuada estadificación tendremos que considerar variables o factores pronósticos de la enfermedad.

Se conocen como *factores pronósticos*¹⁵ aquellas características objetivas del tumor o del paciente, que influyen directamente en su evolución natural y, por tanto, pueden predecir su comportamiento. Además estos factores pueden influir en la respuesta a una determinada medida terapéutica.

1.3.1- CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES MALIGNOS DE LA MAMA

1.- CARCINOMA LOBULILLAR: Se origina en la unidad ducto-lobulillar y según el momento evolutivo de la lesión se reconocen dos formas: la *forma no infiltrante*, denominada habitualmente *carcinoma lobulillar “in situ”* o bien neoplasia lobulillar, y la *forma infiltrante*.

a) Carcinoma lobulillar no infiltrante o “in situ”. Se considera como una alteración que predispone al desarrollo de un posterior carcinoma infiltrante tras

un largo período de tiempo, de 15 años o más. Este tipo de lesión acostumbra a no ser palpable, carece de una traducción radiológica y suele diagnosticarse de forma incidental tras una biopsia mamaria por otro motivo. Tampoco se han descrito metástasis. Con frecuencia es multifocal y bilateral.

b) *Carcinoma lobulillar infiltrante*. Representa el 5-10% de todas las neoplasias de mama. Este tipo de tumor suele ser descubierto por la palpación y se caracteriza por ser multicéntrico tanto en la misma glándula como en la contralateral. Es frecuente que este tipo histológico se asocie con otros tumores de origen ductal (carcinoma ductal simple, comedocarcinoma, carcinoma mucinoso, carcinoma papilar).

2.- *CARCINOMA DUCTAL*: Se origina de las células epiteliales y mioepiteliales que revisten los conductos galactóforos de mediano y gran calibre, incluidos los senos galactofóricos. Se reconocen también dos formas. La no invasora, conocida como carcinoma ductal “in situ” o no infiltrante, y la forma infiltrante, en la que las células tumorales han sobrepasado la membrana basal e invaden el tejido conectivo y los vasos adyacentes.

a) *Carcinoma intraductal (CID) “in situ” o ductal no infiltrante*. Su incidencia está aumentando gracias al uso de la mamografía como técnica de diagnóstico temprano. Su presentación más común hoy día es como una 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 como un nódulo palpable. Con frecuencia son multifocales. Se han distinguido distintos tipos de carcinoma intraductal: cribiforme, sólido o de comedón, papilar y micropapilar.

b) *Carcinoma ductal infiltrante (CDI)*. Es la entidad que se presenta con mayor frecuencia. Puede presentar cuadros histológicos diversos debido a las características específicas de sus células atípicas o por tener varias formas de presentación. Cuando las células se agrupan únicamente en nidos y cordones pluricelulares, sin que existan necrosis centrales extensas, se trata del denominado carcinoma ductal infiltrante simple.

En su totalidad o en parte, los carcinomas de origen ductal pueden presentar una citodiferenciación específica (escamosa, mucosa, hidrosoadenoidea) o un patrón histológico especial (tubular, papilar, cribiforme quístico); otras veces existen áreas necrosadas (comedocarcinoma) o aparecen modificaciones especiales del estroma (infiltración linfoide, metaplasia cartilaginosa u ósea), que tienen implicaciones clínicas distintas, por lo que son consideradas entidades anatomoclínicas diversas.

- *Simple*. Conocido también como carcinoma escirro, fibrocarcinoma, carcinoma esclerosante, CDI con fibrosis productiva. Es la forma de carcinoma mamario más frecuente. Macroscópicamente se presenta bajo la forma de un nódulo muy duro, de contornos estrellados.
- *Tipo comedón* (o comedocarcinoma). Se trata de un nódulo duro, generalmente con una delimitación bastante precisa, a veces escirroso.
- *Tubular* (o adenocarcinoma mamario, carcinoma tubular). Cuando se descubre suele alcanzar un diámetro entre 10 y 20 mm. A menudo se hallan áreas con patrón tubular en los carcinomas intraductales cribiformes o en los lobulillares. Tiene gran tendencia a la multicentricidad (75%) y a la bilateralidad (15%).
- *Medular*. Macroscópicamente se trata de un nódulo bien delimitado, de escasa consistencia. Tiene un pronóstico favorable.
- *Papilar*. Su desarrollo es muy lento y muy tardía la aparición de metástasis. A su vez se distinguen tres formas: la papilar, la reticular y la cribosa.
- *Mucinoso*. Produce moco o sustancia coloide. Acostumbra a tener un lento crecimiento.
- *Otros: Microquístico, Apocrino, Carcinoma escamoso, Enfermedad de Paget.*

Los carcinomas ductales presentan con mayor frecuencia metástasis óseas, pulmonares, hepáticas o cerebrales, mientras que las metástasis producidas por los carcinomas lobulillares asientan con más frecuencia en las superficies serosas o meníngeas y en otras áreas poco comunes.¹⁶

A continuación se muestra un resumen de la clasificación del cáncer de mama (CM) propuesta por la Organización Mundial de la Salud (**Tabla 1.1**).

Tabla 1.1: Clasificación histológica del CM según la OMS (1981)

<p>TUMORES EPITELIALES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma LOBULILLAR <ul style="list-style-type: none"> o NO INFILTRANTE (IN SITU) o INFILTRANTE. Variantes: Tubulolobulillar, Alveolar, Sólido, Pleomórfico - Carcinoma DUCTAL <ul style="list-style-type: none"> o NO INFILTRANTE (INTRADUCTAL O IN SITU). Variantes: Cribiforme, Sólido, Comedocarcinoma, Papilar, Micropapilar, <i>Clinging</i> Variantes infrecuentes: con células apocrinas, claras, anillo de sello. o INFILTRANTE Variantes: Tubular, Medular, Papilar, Mucinoso, Micropapilar infiltrante, Cribiforme. <p>Carcinoma, TIPOS ESPECIALES:</p> <ul style="list-style-type: none"> • METAPLÁSICO <ul style="list-style-type: none"> o Carcinoma escamoso de origen ductal o Adenocarcinoma con diferenciación escamosa o Adenocarcinoma con metaplasia de células fusiformes o Adenocarcinoma con metaplasia condroide o Carcinoma con diferenciación ósea. • APOCRINO • HISTIOCITOIDE • RICO EN LÍPIDOS • CON CÉLULAS EN ANILLO DE SELLO • SECRETOR • RICO EN GLUCÓGENO • CON CÉLULAS GIGANTES “OSTEOCLÁSTICAS” • CON RASGOS CORIOCARCINOMATOSOS • ADENOIDE QUÍSTICO • CON DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA (CARCINOIDE) <ul style="list-style-type: none"> o Carcinoma MIXTO ductal y lobulillar o Enfermedad de Paget (con carcinoma subyacente o sin él) <p>TUMORES MESENQUIMATOSOS MALIGNOS: (fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, liposarcoma, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma,...)</p> <p>TUMORES MIOEPITELIALES MALIGNOS</p> <p>TUMOR FILODES MALIGNO</p> <p>LINFOMAS</p> <p>CARCINOSARCOMA</p>
--

1.3.2- FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos del cáncer de mama pueden clasificarse en factores dependientes del tumor y factores dependientes del paciente.

A. Factores pronósticos dependientes del tumor

- *Afectación ganglionar*: La invasión tumoral ganglionar es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama, tanto para la supervivencia global como para la supervivencia libre de enfermedad. Para estudiar su afectación linfática se precisa de la histología del ganglio centinela, seguida del vaciamiento ganglionar axilar en caso de estar invadido por tumor. De ello depende el pronóstico y la necesidad de QT y RT adyuvante. Son factores de mal pronóstico la afectación de más de 4 ganglios o la invasión ganglionar extracapsular, independientemente del número de ganglios afectados. En caso de existir afectación de ganglios de la mamaria interna, esto implicará la necesidad de RT y QT adyuvante.

- *Tamaño tumoral*: es el segundo factor pronóstico más importante después de la afectación ganglionar. Asimismo, el tamaño tumoral es directamente proporcional a la diseminación tumoral ganglionar.

- *Tipo histológico*: La variedad más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante, que tiene peor pronóstico por ser un tumor con mayor tendencia a la diseminación linfática y metastásica a distancia.

- *Diferenciación histológica celular*: Se basa en las características histopatológicas y estructurales, y se ha relacionado tanto con la supervivencia como con la tasa de recidiva de la enfermedad. El sistema de clasificación más aceptado es el de Scraff-Bloom-Richardson, en el que se evalúa la estructura tisular (formación o no de ductos), el grado de diferenciación celular y el índice mitótico. Podremos diferenciar los tumores en bien, moderadamente o pobremente diferenciados (peor pronóstico cuanto menos diferenciado).

- *Expresión de receptores hormonales*: Su importancia radica en que el carcinoma de mama sea o no hormono-dependiente. La expresión de receptores hormonales por el tumor, además de un claro factor pronóstico, es el ejemplo más claro de factor predictivo de respuesta al tratamiento, ya que condiciona una alta tasa de respuesta a terapia hormonal antiestrogénica.

- *Localización del tumor*: Su importancia radicaría en la asociación que establecen algunos autores entre los tumores que afectan a los cuadrantes

internos de la mama y su posibilidad de diseminación a la cadena linfática de la mamaria interna.

- *Angiogénesis*: Es posible determinar y cuantificar la vascularización y la neovascularización propia del tumor mediante inmunohistoquímica (CD31), así como la detección de células tumorales endoluminales con riesgo de embolizar a otros tejidos. Su importancia radica en la mayor probabilidad de metastatizar por diseminación hematológica

- *Ploidía*: Consiste en cuantificar el material genético de las células tumorales. Se puede determinar por citometría de flujo o por citofotometría estática. La aneuploidía se asocia a peor pronóstico, sobretodo cuando se asocia a la fase S del ciclo celular (síntesis de ADN).

- *Índice de proliferación*: Es posible cuantificar la proliferación tumoral por inmunohistoquímica, empleando antígenos dependientes de la proliferación celular, como el ki67, el MIB-1 y el antígeno nuclear de las células proliferativas (PCNA). Un elevado índice de proliferación celular se ha relacionado con un peor pronóstico.

- *Índice de apoptosis*: Las alteraciones en la muerte celular programada o apoptosis pueden interferir con el crecimiento celular e influir en la diferenciación del tumor. Así, la expresión de bcl-2 favorece un crecimiento lento y formas más diferenciadas, y se ha relacionado con fenotipos tumorales de mejor pronóstico (de menor tamaño, con expresión de receptores estrogénicos, e inversamente proporcional a la expresión de c-erb2).

- *Expresión de EGFR*: Expresión de receptores de factor de crecimiento epidérmico. La sobreexpresión de estos receptores se correlaciona con tumores de alto grado histológico, mal diferenciados, negativos para receptores estrogénicos y progestágenos, y resistentes a hormonoterapia. La sobreexpresión del oncogén HER-2-NEU también resulta un factor predictivo de respuesta al tratamiento con un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente contra él (trastuzumab), que ha demostrado eficacia en el tratamiento adyuvante de estas pacientes.

- *Enzimas proteolíticos* de la matriz extracelular. Son enzimas que degradan la matriz extracelular, favoreciendo la migración y diseminación celular tumoral. Destacan la catepsina D (fundamentalmente por los niveles de la molécula inhibidora de esta PAI-1) y el activador del plasminógeno tipo urocinasa. Las metaloproteasas, concretamente la estromelina (MMP-11) y la colagenasa 3 (MMP-13), se han relacionado con tumores malignos de peor pronóstico.

- *Moléculas de adhesión*: Permiten la cohesión intercelular y se han propuesto como factores de buen pronóstico. La expresión de E-cadherina es factor de buen pronóstico, mientras que los tumores que expresan P-cadherina tienden a ser de alto grado, con receptores estrogénicos negativos y asociados a afectación ganglionar.

- *Reguladores del ciclo celular*: En general, su expresión implica peor pronóstico. La proteína p-53 es un regulador de la transcripción genómica, que actúa como el “guardián del genoma”, se ha relacionado con mayor índice de recurrencia y menor supervivencia. Las ciclinas son moléculas reguladoras del ciclo celular y la proliferación, y su expresión (ciclina D1) se asocia a una menor supervivencia global.

B. Factores pronósticos dependientes del paciente

- *Sexo*: Peor pronóstico en hombres por el diagnóstico tardío dada la baja sospecha de cáncer en este sexo.

- *Edad*: En mujeres menores de 40 años, los tumores son de mayor agresividad, con perfiles de diferenciación e inmunohistoquímicos que favorecen una mayor tasa de recaídas y una menor supervivencia. Tras la menopausia existe una correlación importante entre la expresión de receptores hormonales y una mejor respuesta a hormonoterapia.

- *Índice de masa corporal*: la relación parece medirse por efectos hormonales pero, en la actualidad, no existen resultados concordantes al respecto.

- *Situación hormonal*: Tras la menopausia existe una correlación importante con la expresión de receptores hormonales y una mejor respuesta a hormonoterapia.

- *Situación inmunológica*: la situación inmunológica y las poblaciones linfocitarias que componen el infiltrado inflamatorio que presentan algunos tumores se están valorando como factores pronósticos.
- *Factores psicológicos*: por su influencia sobre el sistema neuroendocrino. No existen estudios concluyentes.

1.3.3- ESTADIFICACIÓN EN EL CÁNCER DE MAMA

Para el carcinoma de mama, la clasificación del estadio evolutivo basada en el sistema TNM es la más utilizada. Recoge datos referentes al tamaño del tumor primario (T), a la afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) y a la presencia de metástasis a distancia (M). De la combinación de estos datos resultan los cuatro estadios clínicos evolutivos.

Como consecuencia de la aplicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela (GC), como técnica estándar en el manejo de tumores en estadio precoz, el creciente empleo de técnicas de inmunohistoquímica y de biología molecular para la detección de metástasis, la presencia de micrometástasis, y la importancia de metástasis axilares en el nivel III (infraclaviculares) o fuera de la axila (supraclaviculares, mamaria interna), surge la necesidad de incluir nuevas modificaciones en la clasificación del TNM del cáncer de mama publicado por la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) en el 2002¹⁷ (aplicadas a partir de Enero del 2003).

Recientemente, en el año 2010, se ha publicado la 7ª edición del TNM del cáncer de mama por la AJCC¹⁸ (**Tabla 1.2**). En esta revisión se incluye una definición más precisa de los conceptos de invasión linfática por células aisladas N0 (i+) y de invasión linfática por micrometástasis N1mi. Se define como células aisladas, a grupos de células menores de 0,2 mm y/o menos de 200 células no confluentes, y se incluye dentro del grupo N0. Por otro lado, se define como micrometástasis cuando presenta invasión por grupos de células mayores de 0,2 mm y/o más de 200 células, pero en ningún caso mayores de 2mm; se incluye dentro del grupo N1. Esto implica una subclasificación del estadio I, en IA (T1N0M0) y en IB (T0N1miM0 ó T1N1miM0). **Tabla 1.3**.

Tabla 1.2: Resumen de la clasificación TNM en el carcinoma de mama¹⁸

A. Clasificación clínica (TN)

TUMOR PRIMARIO (T)

TX:	No se puede evaluar el tumor primario.
T0:	Sin evidencia de tumor primario.
Tis:	Carcinoma <i>in situ</i> : Tis (DCIS) carcinoma ductal (intraductal) <i>in situ</i> . Tis (LCIS) carcinoma lobular <i>in situ</i> . Tis (Paget): enfermedad de Paget del pezón sin tumor subyacente. (nota: La enfermedad de Paget asociada a un tumor se clasifica en función del tamaño del tumor).
T1:	Tumor invasivo de diámetro máximo menor o igual a 2,0 cm.
T1mi:	Microinvasión de 0,1 cm o menos de dimensión máxima. La microinvasión es la extensión de las células cancerosas más allá de la membrana basal en los tejidos adyacentes, sin que ningún foco tenga más de 0,1 cm de dimensión máxima. Cuando hay múltiples focos de microinvasión, para clasificarla sólo se utiliza la medida del foco de mayor tamaño.
T1a:	Tumor invasivo de diámetro máximo mayor de 0,1 cm, pero menor o igual a 0,5 cm.
T1b:	Tumor invasivo de diámetro máximo mayor de 0,5 cm, pero menor o igual a 1,0 cm.
T1c:	Tumor invasivo de diámetro máximo mayor de 1,0 cm, pero menor o igual a 2,0 cm.
T2:	Tumor invasivo de diámetro máximo mayor de 2,0 cm, pero menor o igual a 5,0 cm.
T3:	Tumor invasivo de diámetro máximo mayor de 5,0 cm.
T4:	Tumor invasivo de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica (a) o a la piel (b). La pared torácica incluye las costillas, los músculos intercostales y el músculo serrato mayor, pero no los músculos pectorales.
T4a:	Con extensión a la pared torácica, sin incluir al músculo pectoral.
T4b:	Con edema, infiltración o ulceración de la piel de la mama (incluida la piel de naranja), o presencia de nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama.
T4c:	T4a+T4b.
T4d:	Carcinoma inflamatorio de mama.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)

NX:	Ganglios linfáticos regionales que no puedan ser evaluados (ej. Resecados previamente).
N0:	Sin evidencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1:	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) axilar móvil ipsilateral.
N2:	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos o agrupados, o en los ganglios de la mamaria interna ipsilaterales clínicamente aparentes en ausencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares.
N2a:	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales agrupados o fijos a otras estructuras.
N2b:	Metástasis sólo en ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente aparentes y en ausencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares.
N3:	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales, o en los ganglios de la mamaria interna ipsilateral y en presencia de metástasis clínica en los ganglios linfáticos axilares; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares o de la mamaria interna.
N3a:	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales y en ganglios linfáticos axilares homolaterales.
N3b:	Metástasis en ganglios linfáticos de la mamaria interna ipsilaterales y en ganglios linfáticos axilares homolaterales.
N3c:	Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales.

B. *Clasificación anatómo-patológica (pTN)*

CLASIFICACIÓN ANATOMO-PATOLÓGICA (pTN)

pT: Tumor primario: Requiere la exploración del carcinoma primario sin tumor macroscópico en los márgenes de resección. Las categorías pT se corresponden con las categorías T. El tamaño es una medida del componente invasivo. Si existe un componente in situ grande y un componente invasivo pequeño, el tumor se clasifica según este último.

pTx:	(no evaluable) pTis: (carcinoma in situ) pTmic: (< 1 mm)
pT1a:	(>1-5 mm) pT1b (>5-10 mm) pT1c (>10-20 mm)
pT2:	(>20 - 50 mm)
pT3:	(>50 mm)
pT4:	(invasión piel o pared torácica)
pT4a:	(invasión pared torácica, no músculo pectoral)
pT4b:	(edema, incluyendo piel de naranja o nódulos satélites en la piel de la mama)
pT4c:	(pT4a+pT4b)
pT4d:	Carcinoma inflamatorio

pN: Ganglios linfáticos regionales: Está basada en la resección y exploración de los ganglios linfáticos axilares con o sin la biopsia del ganglio centinela. La clasificación basada solamente en la biopsia del ganglio centinela se designará como (sn) para ganglio centinela.

pNX:	Ganglios linfáticos regionales que no puedan ser evaluados (ej.: no resecados para su estudio o previamente resecados).
pN0:	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología. Sin examen adicional para células tumorales aisladas.
pN0 (i-):	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología. IHC negativa.
pN0 (i+):	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología. IHC positiva, pero sin un clúster de células tumorales aisladas mayor de 0,2 mm
pN0(mol-):	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pN0(mol+)	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR).
pN1 mi:	Micrometástasis (mayor de 0,2 mm, pero ninguna mayor de 2,0 mm).
pN1:	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, y/o en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por la biopsia del GC, pero no clínicamente aparentes.
pN1a:	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares.
pN1b:	Metástasis en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por la biopsia del GC, pero no aparente clínicamente
pN1c:	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en los ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por la biopsia del GC, pero no aparentes clínicamente.
pN2:	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o en ganglios mamarios internos clínicamente aparentes en ausencia de metástasis en los ganglios axilares.

pN2a:	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm).
pN2b:	Metástasis en ganglios mamaros internos clínicamente aparentes en ausencia de metástasis en los ganglios axilares.
pN3:	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en los ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente aparentes y en presencia de 1 o más metástasis en los ganglios linfáticos axilares; o en más de 3 ganglios axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativas en los ganglios de la mamaria interna; o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales
pN3a:	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm), o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares.
pN3b:	Metástasis en los ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente aparentes y en presencia de 1 ó más metástasis en los ganglios linfáticos axilares; o en más de 3 ganglios axilares y en ganglios de la mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por la biopsia del GC pero no clínicamente aparente.
pN3c:	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

C. Metástasis a distancia

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

MX:	Metástasis a distancia que no pueden ser evaluadas.
M0:	Sin metástasis a distancia.
M1:	Metástasis a distancia.

Tabla 1.3: Grupos de estadificación TNM para el carcinoma de mama¹⁸

ESTADIFICACIÓN	
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio IA	T1* N0 M0
Estadio IB	T0 N1mi M0
	T1* N1mi M0
Estadio IIA	T0 N1 M0
	T1* N1 M0
	T2 N0M0
Estadio IIB	T2 N1 M0
	T3 N0M0
Estadio IIIA	T0 N2 M0
	T1* N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T3 N2 M0
Estadio IIIB	T4 N0M0
	T4 N1 M0
	T4 N2 M0
Estadio IIIC	Cualquier T N3 M0
Estadio IV	Cualquier T cualquier N M1

T1* incluye T1mi: Microinvasión de 0,1 cm o menos de dimensión máxima.

1.4- AVANCES TERAPÉUTICOS EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA

Actualmente se da preferencia a los tratamientos asociados a una menor morbilidad y mejor calidad de vida.

El tratamiento del cáncer de mama comprende dos aspectos: por un lado, el tratamiento locorregional que va dirigido a conseguir un control local de la enfermedad y a conocer el riesgo de recidiva local; y por otro lado, el tratamiento complementario sistémico y radioterápico que busca evitar la recidiva del tumor y su diseminación metastásica.

El tratamiento conservador es la técnica de elección en los estadios iniciales I y II.¹⁹ Con ello se consigue erradicar la enfermedad locorregional sin tener que extirpar toda la glándula mamaria, con resultados estéticos satisfactorios y con unas supervivencias libre de enfermedad y global similares a las obtenidas con las técnicas quirúrgicas mutilantes.²⁰ La mastectomía estaría indicada en las pacientes con carcinoma multicéntrico (en diferente cuadrante) o multifocal (en el mismo cuadrante) que presenten un componente intraductal extenso con afectación de los márgenes de resección, una persistencia de los bordes quirúrgicos afectados tras la ampliación de la excisión y/o si existiera alguna contraindicación para el tratamiento coadyuvante radioterápico.

Desde la técnica quirúrgica mutilante de Halsted en 1894, hasta la fecha, han sido técnicas cada vez más conservadoras las que han dominado en el tratamiento del cáncer de mama. Los últimos avances terapéuticos giran alrededor de una cirugía mínimamente invasiva en lesiones no palpables, detectadas por técnicas de cribado precoz, y hacia una cirugía de preservación areolar en la mastectomía completa que, lejos de implicar menor radicalidad tumoral (como se pensaba hasta hace poco), permita unos mejores resultados estéticos en la reconstrucción mamaria.

Por primera vez, en 1999 el grupo del Instituto Europeo de Oncología de Milán,²¹ describió la técnica de localización radioguiada de lesiones ocultas no palpables, conocida como ROLL (*Radioguided Occult Lesion Localization*). Posteriormente, en el 2000, un grupo de autores pertenecientes al *Netherlands Cancer Institute* de

Amsterdam²², adaptó la inyección intralesional de radiocoloides de la técnica ROLL para la biopsia del ganglio centinela (BGC).

El tratamiento quirúrgico conservador del cáncer de mama requiere de la exéresis completa de la lesión primaria con márgenes de seguridad, además de la BGC o, en su caso, de la linfadenectomía axilar completa. Si la lesión no es palpable, se debe recurrir a métodos radiológicos de localización durante las horas previas a la cirugía, como son el marcaje con carbono micronizado²³ o la colocación de distintos tipos de guías metálicas, que pueden insertarse mediante el uso de ecografía o de estereotaxia.²⁴

Un método alternativo para la correcta exéresis de las lesiones no palpables es la técnica conocida como ROLL.^{22,25,26,27} La aplicación de la técnica ROLL es simple, ya que consiste en inyectar un radiotrazador no difusible en la lesión, preferiblemente mediante ecografía o bien por estereotaxia. Con la radiolocalización es posible abordar directamente la lesión a través del trayecto más corto, cosa que no siempre puede conseguirse mediante las guías metálicas insertadas por estereotaxia. Asimismo, la inyección intralesional permite, gracias a la utilización de la sonda gamma intraoperatoria, determinar el centro geométrico de la exéresis. Si además tenemos en cuenta la morfología de la propia lesión, podremos conseguir que la pieza de resección quede bien centrada y con unos márgenes correctos. Estas características operativas pueden explicar por qué, prácticamente sin tener que superar una fase de aprendizaje, no se constatan diferencias significativas en cuanto a la efectividad entre la exéresis lesional por radiotrazador y las guías metálicas.^{26,28} Por otro lado, en opinión de una mayoría de cirujanos que trabajan en cáncer de mama, la facilidad de exéresis de la lesión es mayor en el grupo de la técnica ROLL que en el grupo de guía metálica.²⁹

La técnica ROLL fue inicialmente descrita sin relación directa con la BGC; sin embargo, recientemente han aparecido diversos trabajos que avalan el uso combinado de la técnica de ROLL con la BGC.^{30,31,32,33} En nuestra experiencia, la técnica ROLL³⁴ también aparece como una alternativa válida a la guía metálica en la exéresis de las lesiones no palpables, aplicada conjuntamente con la BGC. En definitiva, mediante la utilización de técnicas adecuadas (tipo de radiocoloide,

método de inyección y sondas gamma), es factible combinar la técnica ROLL con la BGC, evitando una punción adicional para la introducción de la guía, con la consiguiente simplificación del proceso; ello redundaría en una mayor facilidad de exéresis de la lesión para el cirujano y en una mayor comodidad para la paciente.²⁹

También forma parte de los últimos avances terapéuticos quirúrgicos, la ampliación en la indicación de la cirugía de preservación de la piel areola-pezón en la mastectomía subdérmica.³⁵

Numerosos autores utilizan múltiples factores predictivos para decidir si el complejo areola-pezón puede preservarse en la mastectomía por neoplasia mamaria. Estos factores incluyen la distancia del tumor al complejo areola-pezón, el tamaño tumoral, el estado de los ganglios linfáticos axilares y la invasión linfovascular. Teniendo en cuenta todos estos parámetros, resultan muy limitados los casos candidatos para la cirugía de preservación del complejo areola-pezón.

En las últimas publicaciones se presentan largas series de casos que demuestran que siempre que el tejido glandular mamario y todos los conductos galactóforos puedan separarse completamente de la piel de la areola pezón durante la mastectomía subcutánea, será posible su preservación sin que implique menor radicalidad oncológica.³⁵

En los casos de cáncer de mama donde se requiera una mastectomía, una opción es la reconstrucción inmediata. La mastectomía ahorradora de piel (MAP) es el procedimiento que conserva la máxima cantidad de piel y el surco submamario, facilita la reconstrucción inmediata y consigue mejor simetría y aspecto natural de la mama, consiguiendo una mayor satisfacción de la paciente. En múltiples estudios se compara la mastectomía estándar con la MAP, mostrándose esta última oncológicamente segura en tumores invasivos (T1-T2), multicéntricos o carcinomas ductales in situ. La MAP con conservación del complejo areola-pezón también parece oncológicamente segura en tumores alejados del pezón y con tejido retroareolar libre de tumor. La MAP estaría contraindicada en tumores inflamatorios o con amplia afectación de la piel. La radioterapia adyuvante no representa una contraindicación absoluta para la MAP, pero se debería tener precaución pues puede empeorar el resultado reconstructivo final de la mama.³⁶

1.5- HISTORIA DE LA EVALUACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

La biopsia del ganglio centinela (BGC) es una técnica mínimamente invasiva. Para comprender la importancia de la técnica, y sus ventajas y desventajas, es menester describir la fisiología de la circulación linfática mamaria.

Sobre la base teórica de *Virchow*, que describía que los ganglios filtraban toda partícula de la linfa, en 1892 Halsted³⁷ comenzó a indicar la mastectomía radical con vaciamiento axilar en un solo bloque.

Diversos investigadores demostraron la función barrera tumoral de los ganglios linfáticos en animales³⁸⁻³⁹, reforzando una hipótesis sistémica del cáncer. Según esta hipótesis, el cáncer de mama debe entenderse como un espectro de enfermedad que tiende a la metástasis, como función del crecimiento y la progresión tumoral.⁴⁰ De esta forma, la metástasis en un ganglio linfático podría ser el único sitio de diseminación, en especial en los tumores pequeños, o bien un marcador de enfermedad a distancia.

Por medio de estudios linfográficos, Chiappa y col.⁴¹ postularon en 1996 la existencia de centros linfáticos testiculares primarios y dieron origen así a otras investigaciones sobre sitios ganglionares metastásicos mediante exploración quirúrgica e histopatológica. A partir de estos estudios, se llegó a consensuar que el objetivo de la estadificación patológica del cáncer debía basarse en el conocimiento de las vías de diseminación linfática y, sobre todo, en los primeros sitios con afección ganglionar, denominados centinela.⁴²

Kett y col.⁴³ fueron los primeros en administrar un medio de contraste en los linfáticos mamarios, visualizados por medio de una inyección areolar de colorante azul, y notaron la existencia de flujo desde el ganglio aislado, denominado ganglio de Sorgius, hacia los ganglios y los vasos linfáticos del sistema colector situados en torno de la vena axilar.

El concepto de ganglio centinela, tal como se entiende actualmente, fue enunciado por el médico oncólogo paraguayo Ramón Cabañas⁴⁴ en 1976, en un trabajo sobre el drenaje linfático del carcinoma del pene, presentado ante la Sociedad de Cirugía Oncológica de Nueva York y publicado en 1977;^{44,45} los objetivos de ese trabajo eran a) presentar evidencias de un centro linfático específico, denominado ganglio centinela, en el drenaje linfático del pene, b) recomendar la práctica sistemática de la biopsia del ganglio centinela en el tratamiento del cáncer de pene, pues consideraba que el procedimiento era capaz de determinar si la linfadenectomía total era necesaria, y c) describir el procedimiento de la biopsia del ganglio centinela.

En este trabajo, Cabañas⁴⁴ observó que los cánceres peneanos con frecuencia *no* presentan metástasis regionales en la cirugía y que, después del tratamiento que comprendía la resección inguinal bilateral, casi siempre se registraba una alta tasa de morbilidad. En 1977, este autor presentó su tesis en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay, en la que expuso los resultados de un estudio de 250 linfogramas realizados entre 1965 y 1968, con evaluación de diferentes tipos de tumores primarios, que incluían cánceres peneanos, testiculares, mamarios, melanomas, carcinomas anales, rectales y linfomas.

En busca de un procedimiento diagnóstico capaz de definir las indicaciones precisas de la extensión de la cirugía, Cabañas había observado que la linfografía, realizada en la cara dorsal del pene, oscurecía un grupo limitado de ganglios localizados en la superficie de la región inguinal. Mediante linfoangiografía demostró el patrón de las metástasis ganglionares regionales, donde el ganglio centinela sería el primero en alojar metástasis, descubriendo que, a menudo, sólo este primer ganglio estaba afectado tras comprobarlo con la linfadenectomía radical.^{46,47} En consecuencia, pasó a recomendar la modificación de la estadificación del carcinoma de pene, con la adopción del ganglio centinela como factor pronóstico importante de este tipo de cáncer.⁴⁴

Después de la publicación de los resultados de Cabañas, otros investigadores continuaron explorando métodos de localización del ganglio centinela. En 1998 Flett y col.⁴⁸ iniciaron estudios en perros, en los que usaron un colorante azul patente y coloides radiactivos para mapear *in Vitro* los patrones de drenaje

mamario. Estos investigadores informaron que por medio de una gammacámara lograban detectar el 90-100% de los ganglios linfáticos más radiactivos.

Morton y col.³⁹ demostraron la posibilidad de aplicación de los principios del ganglio centinela en otros tipos de cáncer. Desarrollaron un método de mapeo intraoperatorio para resear de forma selectiva ganglios linfáticos localizados en la vía de drenaje directa de melanomas primarios, que dio comienzo a uno de los desarrollos más interesantes de la cirugía oncológica.⁴⁹ La exactitud de la biopsia del ganglio centinela en la estadificación ganglionar del melanoma y el bajo índice de falsos negativos demostrados por Morton y col.³⁹ con este método, se confirmaron en estudios posteriores.⁵⁰⁻⁵¹⁻⁵²

Los primeros en obtener resultados compatibles con la aplicación del concepto del ganglio centinela en el cáncer de mama fueron Krag y col.⁵³ en 1993 y Giuliano⁵⁴ en 1996.

Krag y col.⁵³ después de efectuar la inyección peritumoral de una solución coloide ligada al tecnecio (^{99m}Tc), utilizaron un detector de rayos gamma e identificaron el ganglio centinela en 18 de las 22 pacientes estudiadas (81%), obteniendo una exactitud del 100% en la predicción del estado de los ganglios axilares. En 1993, Krag y col.⁵³ y Alex⁵⁵ publicaron resultados a cerca de la capacidad de los marcadores radioactivos para identificar el ganglio centinela. En felinos, ambos grupos de investigadores observaron: a) una concordancia del 100% entre la localización del ganglio centinela con un colorante azul, que con un marcador radioactivo, b) la posibilidad de localización precisa del ganglio centinela con una sonda gamma portátil, antes de iniciar la incisión quirúrgica, c) una absorción rápida (inferior a 30 minutos) del marcador radioactivo por parte del ganglio centinela, d) la retención del marcador en el ganglio centinela por un tiempo superior a 8h, y e) la ausencia de migración del marcador fuera del ganglio centinela.

Desde 2003 quedó establecido un consenso internacional sobre el concepto del ganglio centinela y la importancia de su biopsia; ese acuerdo se basó en dos principios: la existencia de un patrón ordenado y previsible de drenaje linfático hacia el territorio de un ganglio regional y la función del primer ganglio como la

primera estación de drenaje de las células tumorales,^{56·57·58·59·60} condiciones que motivaron el perfeccionamiento de los métodos de identificación intraoperatoria del ganglio centinela. Con la popularización del uso de la biopsia del ganglio centinela pudieron obtenerse datos suficientes para asegurar que la diseminación linfática secuencial y la infiltración de las células tumorales ocurrían en el primer ganglio de la vía de drenaje. Este concepto del ganglio centinela, fundado en la teoría de Halsted³⁷ de que la diseminación tumoral se hace paso a paso a partir de un cáncer locorregional, refuerza también la hipótesis de que la afección del ganglio centinela es un indicador de enfermedad a distancia y, por esa razón, su biopsia es una herramienta de estadificación importante en la selección de pacientes para un tratamiento sistémico adyuvante.⁶⁰

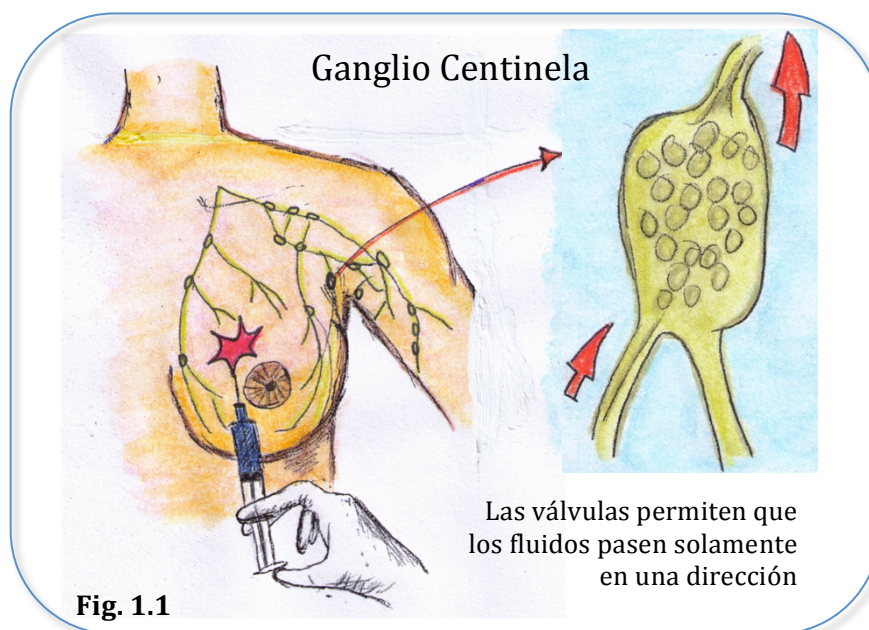
Turner y col.⁶¹ informaron, a partir de diversos exámenes anatomopatológicos de ganglios centinela y no centinela en el cáncer de mama, que si el ganglio centinela estaba libre de tumor, la probabilidad de afección del no centinela era prácticamente despreciable (1/1087), dato que contribuyó a dar mayor seguridad al uso de este método, tanto con colorante azul como con radiocoloide.

Se pudo constatar, con fundamentos anatómicos y el uso de colorantes vitales o marcadores radioactivos, que el drenaje del cáncer primario no fluye de manera exclusiva –o incluso no fluye- en la dirección esperada. Así, ninguna regla establece que el cáncer de mama evoluciona con metástasis exclusivamente en la región axilar.⁴⁹ En realidad, aunque hay una variedad de lugares hacia los cuales el cáncer mamario tiende a presentar metástasis, es un hecho comprobado que las cadenas linfáticas siguen a los vasos sanguíneos, y que cuanto mayor es el vaso sanguíneo, mayor es la posibilidad de presentar más de un ganglio centinela.^{62·63·64·65·66·67·68·69·70·71}

Por esta razón, desde 1999 se ha generado un considerable interés en el estudio de las metástasis de los ganglios de la cadena de la mamaria interna. En pacientes con cáncer mamario primario, la cadena ganglionar de la mamaria interna es el sitio de drenaje más importante fuera de la axila. En 2001, Van der Ent y col.⁷² informaron que, con el uso de radiocoloide para localizar el ganglio centinela del cáncer mamario, hallaron metástasis en la cadena de la mamaria interna en el 27% de las pacientes. El 7% de los casos presentaban metástasis

exclusivamente en el ganglio centinela de la mamaria interna. Este hallazgo adquirió importancia histórica pues coincidió con el estudio de Cserni y Szekeres,⁷³ que demostró que las pacientes con metástasis en la cadena de la mamaria interna se benefician de la radioterapia postmastectomía, hecho que estimuló los estudios del ganglio centinela en esa localización.

El acceso al ganglio centinela puede lograrse mediante dos procedimientos. Uno de los métodos consiste en la introducción de un radiocoloide marcado con ^{99m}Tc en el tumor o en la región peritumoral; esta sustancia difundirá hacia la porción linfática del primer nivel de la axila y su recorrido podrá rastrearse con una sonda que emita una señal al detectar la presencia del ^{99m}Tc en un ganglio centinela, que puede estar afectado o no.⁷⁴⁻⁷⁵⁻⁷⁶ El otro método utiliza el azul patente (Figura 1.1) que indica el ganglio centinela por la concentración del color azul.⁶¹⁻⁷⁷⁻⁷⁸



El método de utilización de radiocoloide fue desarrollado contemporáneamente con el método del colorante azul patente y se usa para la localización del ganglio centinela en diversas localizaciones.⁴⁵⁻⁵²⁻⁷⁹⁻²⁶⁻⁸⁰⁻⁸¹⁻⁸²

Cuando se compara la evaluación histológica del ganglio centinela con el vaciamiento linfático completo, se nota una alta correlación con sólo el 1-10% de falsos negativos.⁴⁸⁻⁵³⁻⁵⁵⁻⁶⁴⁻⁷⁵⁻⁸³⁻⁸⁴⁻⁸⁵⁻⁸⁶⁻⁸⁷⁻⁸⁸⁻⁸⁹⁻⁹⁰⁻⁹¹⁻⁹²

Estos resultados demostraron que la biopsia del ganglio centinela, guiada por un detector gamma después de la administración de ^{99m}Tc (método radioguiado) o mediante el uso de colorante azul, puede identificar una axila libre de enfermedad con gran exactitud. Este método es capaz de ahorrar a las pacientes con ganglio centinela negativo una disección axilar y la comorbilidad que ésta conlleva.⁹²⁻⁹³⁻⁹⁴

La situación actual de a la biopsia del ganglio centinela como alternativa respecto del vaciamiento axilar está representada en los resultados de los trabajos publicados que se enuncian en las **Tablas 1.4, 1.5 y 1.6.**

a) en la **Tabla 1.4** elaborada por Cody III,⁹⁴ del período 1993-1999, para demostrar la exactitud y la tasa de falsos negativos de 16 estudios en los que se usó el método radioguiado, 11 en los que se usó colorante azul y 12 en que se aplicó el método combinado, es decir, radioguiado más colorante azul, b) en la **Tabla 1.5**, adaptada de Zerwes⁶⁵ correspondiente al período 1994-2003, donde se detalla el procedimiento, el porcentaje de éxito del método y la tasa de concordancia entre ganglio centinela (GC) y estado ganglionar, determinado mediante examen histopatológico, y c) finalmente, en **Tabla 1.6**, Cox y col.⁹⁰ comparan las ventajas y desventajas de los métodos de detección del ganglio centinela.

Tabla 1.4: Resultados acumulados de estudios de GC. Período 1993-99

	Número de GC hallados		Falsos Negativos		Exactitud	
	Relación	%	Relación	%	Relación	%
Radioguiado	2.112/2.292	92	54/799	7	1942/1996	97
Colorante azul	714/886	81	23/245	9	691/717	96
Combinado	1.071/1.155	93	21/417	5	1042/1063	98
Total	3.897/4.333	90	98/1441	7	3676/3776	97

Fuente: Adaptado de Cody III.⁹⁴

Tabla 1.5: Resultados del GC como predictor del estado ganglionar axilar

Referencia	Año	Procedimiento	% de casos en que fue identificado el GC	% de casos en el que el GC pronosticó el estado ganglionar
Estourgie y col.	2003	Radioguiado	95,2 (565/606)	98,6 (557/565)
Zavagno y col.	2000	Radioguiado	91,3 (115/126)	95,6 (110/115)
Veronesi y col.	1999	Radioguiado	98,7 (371/376)	95,5 (359/371)
Krag y col.	1998	Radioguiado	91,4 (405/433)	96,8 (392/405)
Veronesi y col.	1997	Radioguiado	98,2 (1601/163)	97,5 (156/160)
Zavagno y col.	1002	Radioguiado + colorante	90 (90/100)	86,7 (78/90)
Cox y col.	1998	Radioguiado + colorante	94 (440/446)	97,7 (439/440)
Albertini y col.	1996	Radioguiado + colorante	92 (57/62)	100 (57/57)
Albertini	1995	Radioguiado + colorante o colorante solamente	95 (20/21)	100 (20/20)
Mignotte y col.	2002	Radioguiado + colorante	96,2 (277/288)	100 (277/277)
Xavier y col.	2002	Radioguiado + colorante	96,6 (85/88)	97,6 (83/85)
Giuliano y col.	1997	Colorante	93,4 (100/107)	100 (100/100)
Statman ⁷⁷	1996	Colorante	93 (93/100)	100 (93/93)
Giuliano y col.	1994	Colorante	65,5 (1 141/174)	95,6 (109/114)
Beitsch y col.	1994	Colorante	66,5 (128/193)	95,3 (122/128)

Nota: El tamaño de la muestra de cada estudio está entre paréntesis. Fuente: adaptado de Zerwes C: ganglio centinela.⁶⁵

Tabla 1.6: Ventajas y desventajas de los métodos de detección del ganglio centinela

Método	Ventajas	Desventajas
Azul Patente	Seguro Económico No Necesita medicina nuclear Localización visual del ganglio linfático Localización rápida	La localización depende únicamente del cirujano Ausencia de localización preoperatoria con linfocentellografía Curva de aprendizaje mayor que en el método autoguiado El color azul puede pasar a través del ganglio si el intervalo entre el momento de inyección y la cirugía fuere prolongado Reacciones alérgicas
Radioguiado	Proceso interdisciplinario Permite la localización preoperatoria Permite medir cuantitativamente cuál ganglio capta más Permite orientar la disección hacia el área que capta más Curva de aprendizaje menor	Reducción aparente de la saturación de O ₂ y alteración del color de la orina El tatuaje puede enmascarar la visualización No detecta la cadena de la mamaria interna Proceso interdisciplinario Normas de seguridad para manipulación de sustancias radiactivas
Combinado (radioguiado más azul patente)	Eficacia mayor Curva de aprendizaje reducida Localización preoperatoria Localización visual Permite medir cuantitativamente y orientar la disección Detección en la cadena de la mamaria interna Localización rápida	Preparación de los radiocoloides Ausencia de localización visual Alto costo económico La inyección en la mama puede obstaculizar la detección en la axila (<i>shine through</i> ; marcación continua) Se desconoce aún el tiempo ideal que debe transcurrir para la cirugía después de la inyección Reacción alérgica Reducción aparente de la saturación de O ₂ y alteración del olor de la orina

Fuente: Adaptado de Cox y col.⁹⁰

Aunque han sido muchos los trabajos publicados sobre la técnica de administración del trazador (subareolar, intratumoral o peritumoral), ninguno de ellos ha conseguido mostrar unos resultados estadísticos suficientemente significativos como para concluir que una técnica sea mejor que otra.

En nuestro grupo se ha optado por la utilización de radiocoloide con punción intratumoral o peritumoral, basándonos en el concepto de que la inyección del trazador cercana al tumor seguiría con mayor fidelidad el camino de drenaje linfático de las células tumorales.

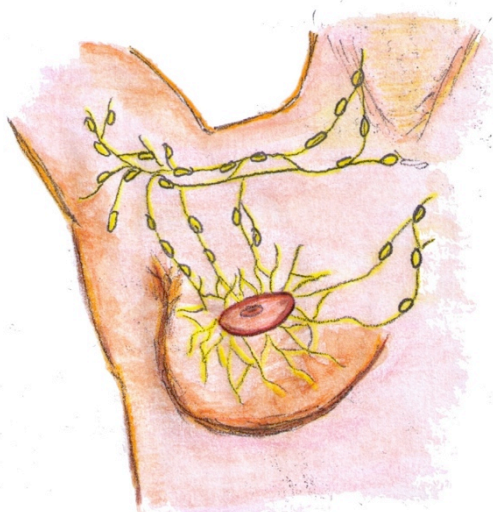
La preservación de la salud en el cáncer de mama requiere de un diagnóstico precoz, de la extirpación de los ganglios metastásicos y del seguimiento de la paciente en virtud del riesgo de recidivas. El diagnóstico precoz reduce el sufrimiento de la paciente, economiza los recursos destinados a la salud con menores estancias hospitalarias y métodos menos complejos, y disminuye la morbilidad derivada de la enfermedad.

El ganglio centinela, cuando histológicamente está libre de neoplasia, evita la ejecución de un procedimiento quirúrgico de gran magnitud como el vaciamiento axilar.

1.6- ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA LINFÁTICO: BASES PARA LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA

La circulación linfática de la mama tiende a acompañar a sus principales vasos sanguíneos, es decir el axilar y el mamario interno, y en menor proporción a las ramas perforantes de los vasos intercostales. En primer lugar, la mayoría de la linfa drena a los ganglios axilares. En segundo lugar predomina el drenaje a los ganglios de la cadena mamaria interna y, en menor medida a los ganglios intercostales.⁸²

La mama deriva embriológicamente del ectodermo, por lo que en realidad es un órgano de la piel y de ahí que exista una interconexión entre los linfáticos de la piel y de la glándula mamaria. La mama está situada entre los linfáticos de la dermis que la recubre y los linfáticos colectores profundos del plano posterior, estando ambos íntimamente anastomosados entre sí. Su estructura valvular es parecida por lo que existiría flujo en una sola dirección, de la superficie a la profundidad. De esta forma la linfa fluiría desde el plexo subareolar, por medio de los linfáticos de los conductos galactóforos, hasta los plexos perilobular y subcutáneo profundo. Los estudios realizados mediante inyección refutan el antiguo concepto de que la linfa fluye en sentido centrípeto al plexo subareolar.⁸² Fluye de la superficie a la profundidad y de ahí a los ganglios regionales.



La red linfática y la distribución de las cadenas ganglionares de la glándula mamaria (**Fig. 1.2**) ha sido estudiada desde hace años, constituyendo un tema de conocimiento básico de cara a comprender mejor el curso natural del carcinoma de mama, así como diversos aspectos relacionados con la técnica y localización del GC

Figura 1.2:
Red linfática de la glándula mamaria

Fernández Cid y colaboradores⁹⁵ describen de forma detallada la anatomía del sistema linfático de la glándula mamaria:

- *Red linfática de la mama*: existen dos redes linfáticas de situación superficial y profunda, respectivamente, íntimamente anastomosadas entre sí. El flujo linfático circula por los vasos cutáneos y parenquimatosos y es unidireccional. Los vasos linfáticos cutáneos se unen a los profundos (**Figura 1.2**).
- *Vías de drenaje linfático*: los conductos eferentes de esta red linfática intramamaria drenan a las cadenas ganglionares axilares, a la mamaria interna o a ambas. Los principales linfáticos atraviesan la fascia axilar por la prolongación axilar de la glándula y los músculos intercostales cerca de su borde esternal. El drenaje linfático tiene lugar de forma predominante hacia la axila, aunque sigue vigente el concepto de Turner-Warwick, según el cual cualquier cuadrante mamario puede drenar en las dos estaciones ganglionares principales, la axilar y la de la mamaria interna.⁸²
- *Estaciones ganglionares*: La distribución ganglionar sigue muy cerca la distribución de los vasos arteriales y venosos de la mama.

A continuación, se va a repasar con detalle las cadenas ganglionares principales y de mayor constancia, para hacer referencia después a las posibles localizaciones ganglionares menos constantes.

a) **GANGLIOS AXILARES**: incluidos en la grasa del hueco axilar, constituyen el mayor número de ganglios en consonancia con la predominancia del flujo linfático de la mama hacia esta zona. Se han establecido variadas clasificaciones según su localización anatómica. En la clasificación primitiva de Rouviere,⁹⁶ modificada posteriormente por Haagensen³ se consideran siete agrupaciones ganglionares en la axila, distribuidas de la siguiente manera:

- *Ganglios mamarios externos o torácicos*: en número promedio de 1,7; de pequeño tamaño. Situados por debajo del borde inferior del pectoral mayor en la pared lateral del tórax, encima del músculo serrato mayor, entre las costillas II a VI.
- *Ganglios (sub)escapulares*: Su número promedio se estima en 5,8. Están situados en el trayecto de los vasos homónimos, desde la vena axilar hasta el músculo dorsal ancho y la pared lateral del tórax. Recogen la linfa procedente de la espalda, la cara posterior del hombro y la nuca.

- *Ganglios centrales*: promedio, 12,1. Constituyen el grupo más importante y numeroso. Son también los invadidos con mayor frecuencia por la difusión neoplásica. Están incluidos en el tejido adiposo del centro de la cavidad axilar. Recogen la linfa que proviene de los ganglios braquiales, subescapulares y pectorales.
- *Grupo pectoral*: Son los ganglios axilares del nivel I de Berg, situados en el borde inferior del músculo pectoral menor. Recogen la linfa de la pared anterolateral del tronco hasta el ombligo y de las porciones central y lateral de las mamas.
- *Ganglios interpectorales*: Se describen de 2 a 3 ganglios de pequeño tamaño. Son los ganglios del nivel II de Berg. Están situados entre el pectoral mayor y el menor. Inicialmente descritos por Grossman,⁹⁷ son universalmente designados como ganglios de Rotter.⁹⁸ Recogen la linfa de la mama y drenan hacia los ganglios apicales o del nivel III de Berg.
- *Ganglios subclaviculares o grupo apical*: en número promedio de 2 a 4. Son los ganglios del nivel III de Berg. Son el grupo más alto o más medial. Se extienden desde el borde superior del músculo pectoral menor, mediales a la vena axilar, hasta el vértice de la axila. Recogen la linfa de la porción súpero-lateral de la mama y del resto de ganglios linfáticos axilares. Los del lado izquierdo, como el tronco subclavio, drenan en el conducto torácico o en la vena subclavia, y los del lado derecho directamente en la vena subclavia o en su confluencia con el tronco yugular.
- *Ganglios de la vena axilar o grupo braquial*: son bastante numerosos (10,7 de promedio); situados a lo largo de la porción lateral de la vena axilar, en sus dos tercios medio y externo, desde el músculo dorsal ancho hasta más allá del origen de la vena toracoacromial.

b) GANGLIOS DE LA CADENA MAMARIA INTERNA. Siguen el trayecto de los vasos en un espacio limitado, por delante por los cartílagos costales, medialmente por el borde esternal, y en la profundidad por la fascia pretorácica que lo separa de la pleura parietal.

Se sitúan en los seis primeros espacios intercostales, con franca preferencia en número por los tres más craneales. Es característico su pequeño tamaño, cuyo diámetro oscila

entre 2 y 6 mm. La mayoría de autores coincide en aceptar la posibilidad de interconexión de los elementos linfáticos de cada lado, que se verifica preferentemente por detrás del manubrio esternal, a nivel del I espacio intercostal.

c) GANGLIOS MENOS FRECUENTES: aparte del carácter excepcional de presentación de los ganglios interpectorales, existen otras dos localizaciones ganglionares de gran rareza y escasa significación patológica. *Ganglio prepectoral de Haggensen*, situado en el tejido céluloadiposo subcutáneo premamario, en el sector súperoexterno de la glándula; presente en menos de un 1% de los casos. *Ganglios retromamarios*, también excepcionales, situados entre la fascia retromamaria y el pectoral mayor; no pueden incluirse en el grupo de ganglios axilares, dada su situación por encima de la fascia que recubre al músculo pectoral mayor.

Desde el punto de vista oncológico y para valorar los resultados del examen histopatológico de las piezas operatorias, en la práctica quirúrgica se fijan tres niveles: I, II y III (niveles o clasificación de Berg) que agrupan las adenopatías en tres zonas: con respecto a su situación por fuera, por detrás o por dentro del músculo pectoral menor, respectivamente.⁹⁹

También son de importancia los siguientes grupos ganglionares:

1. *De la zona supraclavicular.* Se consideran, cuando están invadidos por cáncer de mama, como metástasis a distancia en la clasificación TNM.
2. *De la cara lateral del cuello:* ganglios de la base de la cara lateral del cuello. Su invasión también se considera como M1.
3. *Del parénquima mamario (intramamarios):* se detectan con cierta frecuencia. Presentan la misma significación clínica y de pronóstico que las metástasis de los ganglios axilares.

1.7- CONCEPTO, VALIDACIÓN E INDICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

La biopsia selectiva del ganglio centinela constituye en la actualidad la técnica quirúrgica más estudiada y con más interés por parte de los muchos profesionales dedicados al cáncer de mama. Los resultados obtenidos por diversos grupos americanos, europeos y nacionales permiten establecer que constituye un elemento útil en la selección de enfermas en quienes la linfadenectomía axilar (LDNA) podría ser omitida.¹⁰⁰

1.7.1- CONCEPTO DE GANGLIO CENTINELA. DESARROLLO DE LA TÉCNICA

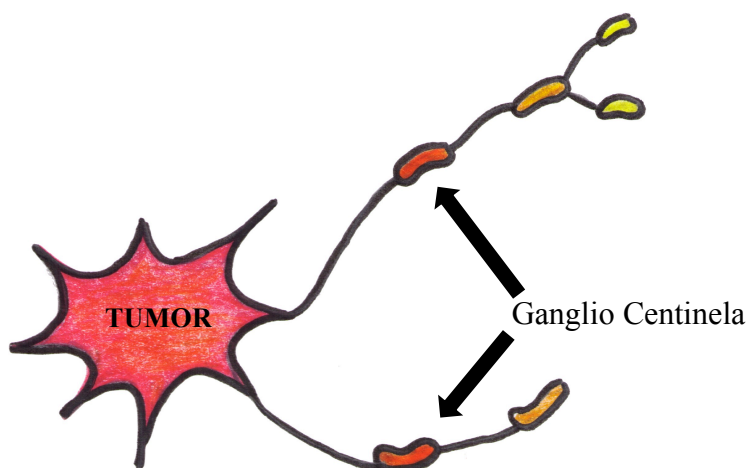


Fig. 1.3: Representación esquemática del concepto de Ganglio Centinela: primer ganglio linfático en recibir de forma directa el drenaje linfático del tumor.

Conceptualmente, se define como *ganglio centinela* al ganglio linfático que recibe de forma directa y en primer lugar el drenaje linfático de una determinada lesión tumoral (**Figura 1.3**).

Esta idea de ganglio centinela se fundamenta en la idea original de Halsted sobre la diseminación secuencial de las células tumorales a través de los vasos linfáticos, en la que concibe que un tumor maligno primario drena inicialmente, de forma ordenada y predecible, hacia un ganglio linfático determinado, designado ganglio centinela, situado en el conjunto ganglionar tributario de una región concreta. Así, cuando ocurre la diseminación metastásica, las células tumorales alcanzarán

primeramente este ganglio linfático y en un estadio posterior a los otros ganglios secundarios.¹⁰¹

En 1960, Gould y cols.¹⁰² del Washington Hospital Center, definen por primera vez el ganglio centinela en tumores de parótida, como un ganglio anatómicamente constante situado en la unión de la vena facial anterior y posterior; el análisis de este ganglio durante la cirugía del cáncer de parótida determinaba si el paciente sería sometido o no a una disección radical del cuello.

En 1963, Oliver Cope mencionaba al *Delphian node* refiriéndose al ganglio linfático que pronosticaría el proceso natural de la enfermedad en cuanto a la afectación de un órgano próximo.⁸⁷

Tal y como se ha descrito anteriormente, Ramón Cabañas en 1977 propagó el concepto del ganglio centinela mediante sus estudios del drenaje linfático del cáncer de pene⁴⁴. Al igual que Gould, Cabañas afirmaba que el ganglio centinela presentaba un lugar fijo anatómicamente en el cáncer de pene. Se situaba en la unión de la vena epigástrica superficial y la safena en la región inguinal. Cabañas lo definió como el primer ganglio linfático de un territorio o lecho linfático que recibía las células cancerosas procedentes de un tumor primario a través de sus canales linfáticos aferentes.

Posteriormente a Cabañas, Morton y cols. aplicaron este principio al manejo del melanoma maligno, especialmente en los localizados en el tronco, en los que el drenaje linfático podía ser variable. Inyectaron azul de isosulfán alrededor del melanoma o de la cicatriz de extirpación de la lesión, buscando después un linfático teñido que llevara hasta un ganglio azul, el ganglio centinela. La publicación de Morton fue asimismo importante ya que fue el primero en mencionar la importancia de la curva de aprendizaje en esta nueva técnica quirúrgica.³⁹ Con la publicación de los trabajos de Krag en 1993 y de Giuliano 1996, la biopsia del ganglio centinela empezó a aplicarse en el cáncer de mama, primeramente utilizando colorantes⁸³ y posteriormente trazadores isotópicos coloidales.⁵³

En el cáncer de mama, el objetivo fundamental de la aplicación del ganglio centinela es reducir la morbilidad asociada a la práctica habitual de la LDNA.^{103,104,105,106} Como ya se ha mencionado, el estado anatomo-patológico de los ganglios axilares constituye el factor pronóstico más importante. Su afectación

disminuye hasta en un 40% la supervivencia a los 5 años de los pacientes,^{84,107,92} lo que condiciona la importancia de la linfadenectomía axilar total, la cual no está exenta de morbilidad y de importantes costes sociosanitarios.^{108-109,110} Por definición, si se produce la diseminación linfática del tumor primario, el ganglio centinela será el primero de la estación ganglionar de drenaje que presentará las células metastásicas. El ganglio centinela predecirá el estado histológico del resto de ganglios linfáticos regionales. El diagnóstico cada vez más precoz del cáncer de mama obtenido por las campañas de cribaje condiciona una menor afectación de los ganglios axilares. Ello, unido a la tendencia actual al tratamiento conservador, plantea la necesidad de técnicas diagnósticas alternativas. En el cáncer de mama, el ganglio centinela pasa a ser el mejor tejido de referencia para tomar una biopsia de forma selectiva y analizarlo histopatológicamente mediante técnicas apropiadas.

La localización y biopsia selectiva del ganglio centinela permite prescindir de la LDNA convencional en el caso de que aquél sea negativo. Cuando el ganglio centinela está libre de tumor, se acepta que los demás ganglios linfáticos tampoco contendrán metástasis, al considerarse mínimas las posibilidades de metástasis “en salto”. Cuando el ganglio centinela presenta células tumorales hay un riesgo elevado de que los ganglios linfáticos secundarios también las contengan y entonces la disección linfática regional está indicada.¹⁰¹ Se han realizado numerosos estudios en el cáncer de mama referentes a esta técnica quirúrgica avanzada con resultados prometedores. Algunos utilizando solamente colorante azul, otros usando solamente radioisótopos y otros combinando ambas técnicas. Hay autores que apoyan el hecho de que la combinación del colorante azul y el radioisótopo es la que ofrece los mejores resultados.⁹⁰

1.7.2- TÉCNICAS DE LOCALIZACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

Se han utilizado distintos métodos para la localización intraoperatoria del ganglio centinela.

Colorantes vitales

Se han descrito numerosos colorantes, como el Azul de Metileno, el Verde Indocianina o el Carmín Índigo. No todos son adecuados en la cirugía del ganglio

centinela, ya que algunos, como el Azul de Metileno,³⁹ presentan una pobre difusión por vía linfática. Los marcadores linfáticos fidedignos deberían ser apolares, poco hidrosolubles, como el Azul de Isosulfán y Azul Vital (Patent-Blue-V[®]), que son los más empleados. Morton utilizó el Azul de Isosulfán (Linfazurín[®]) en pacientes con melanoma.³⁹ En general, en la biopsia del ganglio centinela, la tasa de detección (o eficacia técnica) que se consigue con el uso exclusivo de colorantes vitales no alcanza niveles óptimos, situándose alrededor del 85%. Sin embargo esta cifra puede mejorarse con un mayor aprendizaje de la técnica, tal y como describe Giuliano en sus trabajos.⁸³ El uso de colorantes vitales presenta una serie de inconvenientes. Por un lado, dado que debe identificarse la vía linfática aferente y llegar al ganglio centinela a través de una disección amplia de tejidos, en ocasiones se precisa de una cirugía agresiva que excede la que persigue en sí el concepto del ganglio centinela. Por otro lado, en ocasiones durante la cirugía se requiere la inyección repetida de colorante, al menos cada 20 minutos, ya que el colorante no siempre queda bien fijado al ganglio. Giuliano afirma que el uso de una técnica combinada de colorantes y radiotrazadores es un progreso relevante en la biopsia del ganglio centinela.¹¹¹

Radiofármacos

La utilidad de los coloides en la linfogammagrafía se conoce desde hace años. En 1969, Kazem y cols.¹¹² informaron del interés de esta técnica para la visualización y el valor pronóstico del estado de los ganglios paraesternales en pacientes con cáncer de mama y, posteriormente, en 1977 Ege¹¹³ confirmó su rendimiento en una serie amplia de pacientes, estableciendo que la técnica permitía el estudio simultáneo de la función linfática y de la anatomía de regiones no accesibles por otras técnicas diagnósticas. En 1993, Krag y cols. fueron los pioneros de esta nueva década en la utilización de trazadores isotópicos para la localización del ganglio centinela en el cáncer de mama.⁵³ Introdujeron el uso de estas pequeñas sustancias coloides constituidas por partículas neutras y biológicamente inertes, marcadas con ^{99m}Tc, las cuales, tras ser inyectadas en el espacio intersticial era absorbidas en pequeña proporción por los vasos linfáticos, alcanzando rápidamente los ganglios linfáticos, donde eran atrapadas por los macrófagos por un proceso de fagocitosis que ocurría en el seno marginal.¹¹⁴

El término coloide se aplica a aquellas preparaciones cuyo tamaño de partícula va de

un nanómetro hasta cien nanómetros. Las disoluciones con partículas de tamaño superior a 100 nm son denominadas más correctamente como suspensiones. Sin embargo, dado que biológicamente tanto los verdaderos coloides como las suspensiones de partículas con tamaño de hasta 3µm de diámetro sufren el mismo proceso de fagocitosis, desde el punto de vista clínico se refieren colectivamente a ellos con el término común de “coloides”

Comportamiento biológico de los coloides

El comportamiento biológico de los coloides radiactivos y su disponibilidad para ser fagocitados está determinado por factores físico-químicos (dependientes del propio coloide, como son: las características de superficie, el número y el tamaño de las partículas), factores biológicos (dependientes del organismo al que son administrados: opsoninas, cambios in vivo de las partículas, activación de macrófagos) y factores técnicos (metodología empleada: lugar y vía de inyección, tiempo transcurrido desde la inyección del coloide y volumen inyectado).

Se revisa a continuación algunos de estos factores:

- *Propiedades físico-químicas:*

- Tamaño de partícula.

Influye en el comportamiento de los coloides inyectados por vía intersticial.

Después de la inyección intersticial, los coloides radiactivos son aclarados por el drenaje linfático, a una velocidad inversamente proporcional al tamaño de la partícula. Así pues, en primer lugar las partículas de menor tamaño (con diámetros del orden de algunos nanómetros) son aclaradas del lugar de inyección con mayor rapidez, atraviesan los capilares sanguíneos y acceden a la circulación sistémica; a continuación drenan las de diámetro intermedio (del orden de decenas de nanómetros) que atraviesan los capilares linfáticos y quedan atrapadas en el ganglio; mientras que las partículas mayores (del orden de centenas de nanómetros) incluso pueden permanecer largo tiempo retenidas en el lugar de inyección, con un aclaramiento mucho más lento hacia los canales linfáticos.¹¹⁵

- Número de partículas inyectadas.

Influye tanto en la tasa de absorción desde el lugar de inyección como en la

fagocitosis por los macrófagos de los ganglios,¹¹⁶ atribuyéndose este hecho a una mayor ocupación de los receptores macrofágicos disponibles o también a un descenso de las opsoninas séricas.¹¹⁷

- *Factores biológicos:*

- Activación de los macrófagos.

Está ligada a numerosos estímulos (inmunoglobulinas, factores del complemento, endotoxinas, partículas coloidales). En ciertos estados, como la infección o la invasión tumoral temprana, el aclaramiento se ha visto incrementado debido posiblemente a una activación de macrófagos, lo que se traduce en un aumento en la captación del radiotrazador. Sin embargo, cuando existe una depresión de la actividad fagocítica, como ocurre en la invasión tumoral tardía o posteriormente a la radioterapia, se reduce la captación del radiotrazador.¹¹⁷

- Opsoninas.

Son promotoras de la actividad fagocitaria, de modo que un descenso de las mismas se acompaña de una depresión de la función reticuloendotelial.¹¹⁸

- *Factores técnicos*

- Lugar y vía de inyección.

El lugar de inyección es de los factores más importantes a la hora de obtener un resultado óptimo. Un lugar anatómico apropiado permitirá visualizar de forma reproducible los ganglios linfáticos de la región a estudiar. Además, el aclaramiento de la actividad en la zona de inyección y su distribución con el tiempo, varían según la región anatómica.¹¹⁹ Referente a la vía de inyección, el tejido linfático es más abundante en las capas superficiales de la piel, por lo que la distribución es mejor en la vía intradérmica. Por lo tanto, el flujo linfático y, en consecuencia, la distribución del coloide es relativamente lenta en el parénquima mamario si se compara con la rapidez en el tejido intradérmico.

Radiofármaco ideal

Las características que debe reunir el radiotrazador ideal para la detección selectiva del ganglio centinela son: una rápida y casi completa reabsorción linfática desde el sitio de inyección, una acumulación selectiva en el ganglio centinela y mínima en

los ganglios linfáticos secundarios, que sea económico y fácilmente asequible, y que no produzca alergias ni irritación.¹²⁰

El tamaño de partícula ha de ser lo suficientemente pequeño para que permita su paso a la circulación linfática y lo suficientemente grande para ser atrapada y retenida por el ganglio linfático.

Radiofármacos utilizados

En la localización del ganglio centinela se utilizan diversos grupos de radiotrazadores linfáticos, cuyas diferencias de comportamiento biológico en humanos radican principalmente en el tamaño de la partícula:^{101,121}

- *Pequeños nanocoloides*, con diámetros entre 2 y 30 nm, entre los cuales se engloban compuestos tecneciados de seroalbúmina humana (SAH), dextrano o trisulfuro de antimonio. Estos presentan una gran posibilidad de difusión, lo que permite la rápida visualización de los canales linfáticos, así como la aparición de múltiples ganglios de drenaje además del primario.
- *Coloides de tamaño intermedio*, entre 5 y 100 nm. Son los más utilizados. Incluyen la albúmina nanocoloidal, el sulfuro coloidal de tecnecio filtrado, el sulfuro de renio y el sulfuro de tecnecio estabilizado con gelatina. Muestran una buena delimitación de los ganglios de drenaje. La mayoría de los autores europeos han utilizado Nanocoll[®]. Se trata de seroalbúmina humana en la que el 95% de las partículas tienen un tamaño < 80 nm.⁹²
- *Coloides de tamaño de partícula superior a los 100 nm*, entre las que se contempla el sulfuro coloidal de tecnecio no filtrado y la albúmina microcoloidal de tecnecio. Este grupo de partículas mayores permiten observar menor número de ganglios primarios y secundarios, por lo que facilitan la selección del verdadero ganglio centinela, aunque con el inconveniente de que queda retenido en el punto de inyección.

En la **Tabla 1.7** se resumen las características de los radiotrazadores más frecuentemente utilizados en la detección del GC.

Tabla 1.7: Características de los radiotrazadores más utilizados

RADIOTRAZADOR	Tamaño de partícula estimado (nm)
Albumina (SAH)	2-30
Trisulfuro de antimonio	3-30
Albúmina nanocoloidal	5-100
Sulfuro coloidal filtrado	5-50
Sulfuro coloidal (no filtrado)	100-400
Albúmina microcoloidal	200-2000/3000

Como puede apreciarse, para cada coloide hay un intervalo amplio de diámetros de partícula, por lo que para seleccionar las partículas adecuadas se recurre al sistema de filtración de algunos de estos productos.^{84,122}

El radionúclido utilizado para el marcaje de los coloides es el ^{99m}Tc, isótopo frecuentemente empleado en medicina nuclear por sus características idóneas, como la de ser un emisor gamma puro y tener un período de semidesintegración corto (6h), lo que conlleva ventajas prácticas como la escasa exposición a la radiación del paciente y del personal sanitario. Poco tiempo después de su administración, el trazador se localiza y permanece en el ganglio centinela, lo que permitirá posteriormente su detección hasta incluso 24 horas después.

No existe un consenso establecido referente al tamaño de partícula que debe utilizarse. Paganelli y cols. utilizaron tres tamaños distintos de partículas coloidales (< 50 nm, 50-80 nm y 200-1000 nm) para la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama, obteniendo mejores resultados con las partículas de

diámetro mayor.¹¹⁵ Por otra parte, en una revisión realizada por Vázquez y Piera¹¹⁷ se aconseja utilizar en la detección del ganglio centinela partículas, ya sean de sulfuro coloidal o de albúmina coloidal, con tamaños próximos a los 100 nm, opinión que se comparte en los resultados derivados de un test realizado a más de una centena de médicos nucleares europeos.¹²³

A la misma conclusión llegan Fernández y Vidal,¹²⁴ utilizando partículas de tamaño medio (*Lymphoscint*®, *Nanocoll*®) en el melanoma y en la mama. Tamaños de partícula superior (200 nm, *Albures*®), consiguen visualizar un menor número de ganglios linfáticos regionales, aunque con el inconveniente de no observar los canales linfáticos. Respecto a este último punto existen controversias entre los diversos autores.⁷⁶⁻¹²⁵

Administración del radiofármaco

Tampoco existe un consenso establecido en cuanto a la dosis a administrar, al volumen total de inyección y al lugar de administración. Estos tres parámetros están bastante relacionados, siendo probablemente el sitio de inyección el que condiciona la elección de los otros.

- *Dosis* Se ha usado desde dosis tan pequeñas¹²⁶ como 0,2 mCi (7 MBq) hasta dosis de 10 mCi (370 MBq),¹²⁷ dependiendo del lugar de inyección. Se utilizan dosis más altas cuando se administra por vía intratumoral. Esto es debido a que la fracción de radiocoloide que se incorporará por el drenaje linfático del tumor será menor. En general la dosis más frecuentemente utilizada varía entre 0,5 -1 mCi.
- *Volumen de inyección.* También hay diversidad de opiniones. Un volumen de 0,4 ml es suficiente según algunos autores.¹¹⁵ Se postula que volúmenes elevados (3-4 ml) pueden causar altas presiones en el lugar de inyección (intersticio) que colapsen los canalículos linfáticos, ocasionando un enlentecimiento del drenaje.¹²⁸ No obstante, en la práctica se ha visto que al aumentar el volumen de inyección, aumenta el porcentaje de ganglios detectados, presentando además los mismos mayor actividad, lo que facilita su detección intraoperatoria.¹²⁹ Así, en otros trabajos,¹³⁰ la mayor tasa de localización se produjo incluso utilizando un mayor volumen de

radiotrazador (4-8 ml). Sin embargo, hay que considerar que un volumen demasiado elevado de trazador también puede producir un enmascaramiento de los ganglios más próximos al ápex mamario en tumores de cuadrantes externos de la mama. La detección intraoperatoria de estos ganglios es también dificultosa debido a la radiación dispersa detectada en relación con la proximidad al punto de inyección. Según *Fernández y Vidal*, volúmenes de 2-3 ml mantienen un equilibrio adecuado entre volumen de trazador inyectado y tamaño del área de inyección.¹²⁴

- *Lugar de inyección.* Existen varias formas de aplicar el radiofármaco (**Figura 1.4**): la profunda (peritumoral e intratumoral) y la superficial (intra/subdérmica y periareolar). Aunque no hay un acuerdo general sobre cuál es la mejor forma de aplicar el radiofármaco, la más utilizada es la aplicación intersticial peritumoral.¹³¹

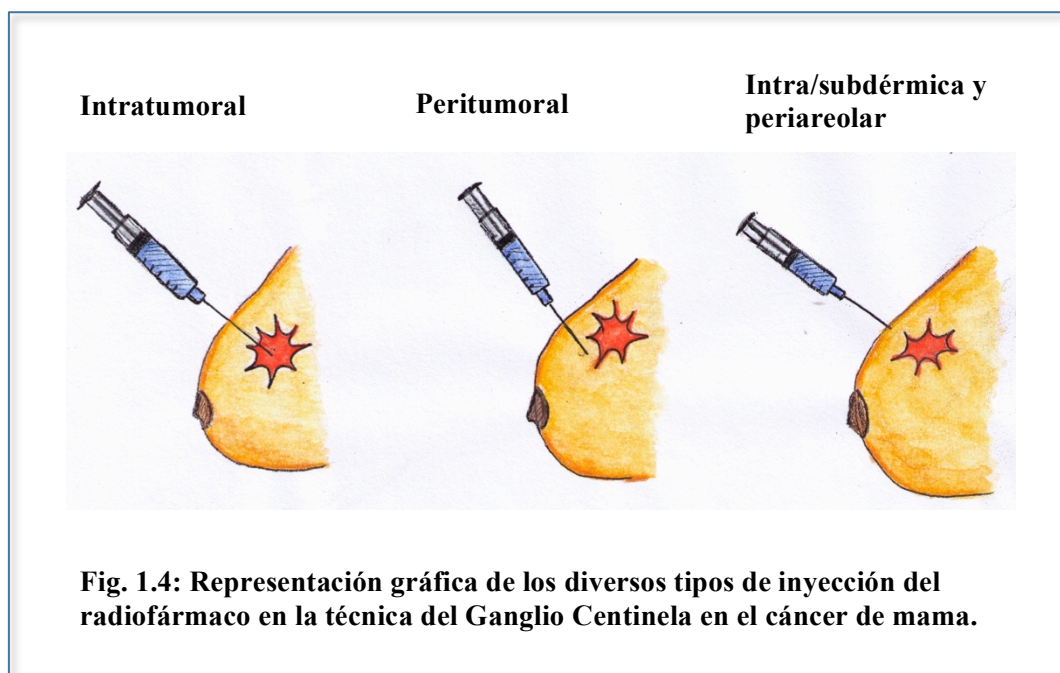


Fig. 1.4: Representación gráfica de los diversos tipos de inyección del radiofármaco en la técnica del Ganglio Centinela en el cáncer de mama.

- *Profunda:* La mayoría de los autores realizan la linfogammagrafía mediante la inyección del trazador repartido en 2-4 puntos del tejido mamario *peritumoral*.^{86·127·132} Independientemente del cuadrante en el que se localice el tumor, la administración peritumoral del radiocoloide produce una alta tasa de visualización de la cadena mamaria interna,

hasta en un 30%.¹³³

La inyección *intratumoral* es, para algunos autores, la mejor técnica para visualizar el drenaje linfático del tumor.²² Utilizan generalmente grandes volúmenes (al menos 4 ml) y altas dosis (hasta 10 mCi) de radiocoloide. El fin de utilizar volúmenes elevados es aumentar la presión intratumoral y forzar el flujo linfático desde el tumor, aumentando así la probabilidad de visualizar las vías linfáticas y ganglio(s). La fracción de radiocoloide inyectado intratumoralmente que abandona el tumor a través del sistema linfático alterado es mínima debido a la virtual ausencia de sistema linfático dentro del tumor, lo que exige la utilización de altas dosis. Entre las desventajas de esta técnica está la lentitud con que se visualizan las vías y ganglio(s) linfático(s) y la posible extensión de células tumorales a lo largo del tracto de la inyección (tema controvertido y no demostrado).

- *Superficial*: Otra vía es la administración *intradérmica* / *subdérmica* del trazador en la piel sobreyacente al tumor.¹³⁴⁻¹³⁵⁻¹³⁶ La posibilidad de visualizar un vaso linfático y un ganglio aumenta con esta técnica de inyección, debido a que el drenaje linfático desde la piel es más rico y más rápido que el drenaje desde el resto del parénquima mamario. Con esta técnica, el ganglio centinela puede visualizarse tan rápido como en 20-30 minutos, lo cual facilita y agiliza el estudio. Se administra una única dosis variable entre 0,3 – 0,6 mCi (11-22 MBq) en 0,15-0,3 ml de volumen en la piel adyacente al tumor. Como ventajas destacan su facilidad de realización, el bajo volumen inyectado en una dosis única, la rápida visualización de las vías de drenaje linfático y la baja dosis administrada. Como inconveniente, la inyección subdérmica, por sí sola, subestima la visualización de ganglios linfáticos fuera de la axila, con una incidencia baja (< 2%) de visualización de la cadena mamaria interna.

Con la inyección del trazador en la región *periareolar*¹³⁷ se consigue también la localización del ganglio centinela. Sin embargo, esta vía de administración puede mostrar zonas de drenaje del tejido mamario sano más que un drenaje específico del tumor.

Algunos estudios comparan las dos vías de administración más aceptadas actualmente, la peritumoral y la intra/subdérmica. Aunque ambas presentan resultados similares en cuanto a sensibilidad para detectar el ganglio centinela,^{128,138,139,140} la peritumoral ofrece un mayor porcentaje de detección de los ganglios de la cadena mamaria interna.^{22,133,141} Cuando el objetivo es valorar el estado de la axila con el fin de indicar o no linfadenectomía axilar, la inyección superficial (intradérmica o subdérmica) identifica adecuadamente el ganglio centinela en este territorio linfático. Si se pretende estadificar a la paciente en función de la presencia o ausencia de metástasis ganglionares para planificar correctamente su tratamiento global, la inyección peritumoral sería la indicada, ya que sólo de esta manera podremos garantizar que la ausencia de drenajes infrecuentes (mamaria interna, supraclavicular,...) realmente refleja la ausencia de drenaje del tumor en esos territorios y no supone un falso negativo de la técnica.

En la **Tabla 1.8** se resume de manera esquemática la zona de drenaje del tumor según el lugar de inyección utilizado.

Tabla 1.8: Esquema de la zona de drenaje linfático según el lugar de inyección

LUGAR DE INYECCIÓN	ZONA DE DRENAJE (detección GC)	
	AXILA	MAMARIA INTERNA
SUPERFICIAL	+++	+/-
PROFUNDO	+++	+++

1.7.3- DETECCIÓN GAMMAGRÁFICA DEL GANGLIO CENTINELA

Hay autores que ponen en duda la importancia de practicar una linfogammagrafía prequirúrgica,⁵¹ afirmando que su rendimiento es escaso y añade cierta complicación a la técnica. A pesar de ello, la mayoría de los autores la recomiendan sin lugar a dudas porque proporciona un mapa del drenaje linfático específico de cada paciente, con la posibilidad de detectar un ganglio centinela en territorios inesperados.¹⁴²

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

Referente a los procedimientos de detección del ganglio centinela, estos deben orientarse a la identificación del primer ganglio linfático en recibir el drenaje desde el lugar de la inyección alrededor del tumor primario. Para este propósito la linfogammagrafía debería ser secuenciada, con imágenes obtenidas a diversos intervalos. La rapidez con que se detecta el ganglio(s) centinela(s) variará según el tipo de administración utilizado. La administración peritumoral del radiofármaco va acompañada habitualmente de visualización tardía de los ganglios linfáticos,⁷⁶⁻¹⁴³ realizándose por ello la adquisición de las imágenes a las 2 ó 3 horas de la inyección del radiotrazador. Tanto la administración subdérmica¹²⁸ como la intratumoral¹⁴⁴ ofrecen un porcentaje significativo de visualización temprana, lo que hace necesario la obtención de imágenes precoces (a partir de los 30 minutos de la administración del trazador). Cualquiera que sea la vía de administración, la importancia de la linfogammagrafía mamaria no sólo radica en la diferenciación entre el ganglio centinela y los ganglios linfáticos secundarios, sino también en la capacidad para visualizar el drenaje linfático extraaxilar. La adquisición de las imágenes es aconsejable hacerla con la paciente en posición supina y con el brazo elevado, en proyección anterior y lateral. En situaciones dudosas, se añade la proyección oblicua con la mama retirada de la zona axilar, a efectos de facilitar la identificación del ganglio centinela. La obtención de imágenes de transmisión simultánea, utilizando una fuente plana de ^{57}Co , proporciona referencias anatómicas útiles para la interpretación del estudio gammagráfico. También puede utilizarse un lápiz de ^{57}Co ó ^{99m}Tc .

1.7.4- SONDAS DE DETECCIÓN QUIRÚRGICA

Son equipos portátiles diseñados para detectar radiaciones ionizantes, de gran uso en el ámbito de la cirugía radioguiada. Existen numerosos modelos en el mercado. Zanzonico y Heller¹⁴⁵ ofrecen una visión general de las sondas actualmente

disponibles. Se componen de dos elementos: el analizador y la sonda detectora. 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 forma de impulsos o cuentas por segundo.

Las características básicas que deben valorarse en estos equipos son la sensibilidad (o eficiencia de contaje), el blindaje, la resolución energética y la resolución espacial,¹⁴⁶⁻¹⁴⁷ además de la ergonomía.¹⁴⁸ Otros aspectos a tener en cuenta son su fácil manejo y transporte, su facilidad para trabajar en espacios pequeños y el tener un coste razonable.

1.8- EXPERIENCIA Y RESULTADOS EN LA APLICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

La biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama fue introducida en el *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona* en Octubre de 1997, dónde fue acogida con gran comprensión y entusiasmo por todo el personal implicado. El aprendizaje no fue extraordinariamente difícil porque ya contábamos con meses de experiencia en la biopsia del ganglio centinela en el melanoma cutáneo.

Se realizó un estudio prospectivo de 132 pacientes afectas de cáncer de mama, en las que se estudió el ganglio centinela y el vaciamiento axilar sucesivo. Con este estudio se pudo validar el uso de la biopsia del ganglio centinela como predictor del vaciamiento axilar. Los resultados fueron publicados en el año 2000, con resultados alentadores y estadísticamente muy significativos (sensibilidad del 96% y VPP 97.3%, con una tasa de FN 4%), en la Tesis Doctoral del Dr. Fraile López-Amor¹⁴⁹ (Jefe de Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol).

Desde entonces, gracias a la colaboración en equipo del Servicio de cirugía (Dr. Julián Ibáñez, Dr. Rull, Dr. Navinés y Dra. Pascual), del Servicio de ginecología (Dr. Fusté y Dr. Luna), del Servicio de medicina nuclear (Dr. Fraile, Dra. Vallejos y Dra. Solà), del Servicio de anatomía patológica (Dra. Llatjós y Dra. Castellà) y del servicio de radiología de la Unidad de Patología Mamaria (Dr. Mariscal, Dra. Vizcaya), hemos implementado la técnica de la biopsia selectiva peroperatoria del ganglio centinela (BSGC) como predictora de la diseminación linfática, en todas las pacientes afectas de cáncer de mama.

Los avances en el conocimiento del cáncer de mama han posibilitado que su diagnóstico sea cada vez más temprano y que la proporción de tratamientos conservadores haya aumentado de tal forma que, en la actualidad, éstos sean la norma. La invasión ganglionar de la axila en los pacientes con carcinoma de mama continúa siendo el indicador pronóstico más importante y un factor decisivo para establecer la indicación de un tratamiento adyuvante.¹⁵⁰ Por ello, frente a la linfadenectomía axilar radical (LAR), técnica universalmente utilizada para determinar la posible afectación ganglionar pero que conlleva una morbilidad importante,¹⁵¹ se está imponiendo la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). Sin embargo, uno de los puntos críticos

para introducir esta técnica es el disponer de un servicio de medicina nuclear (SMN) que haya realizado un período de validación que garantice unos resultados fiables. En su defecto, una opción eficiente podría ser la utilización de un SMN externo al centro donde se realiza la cirugía, siempre y cuando éste centro dispusiera cirujanos especialistas en patología mamaria y experiencia en linfadenectomía.

En nuestro centro, se realizó un segundo estudio prospectivo¹⁵² en una cohorte de pacientes con cáncer de mama a partir de la implantación en nuestro centro de la técnica de la BSGC gracias a la colaboración de un SMN externo que realizaba la linfogammagrafía y la detección del ganglio centinela (GC), en tanto que su identificación intraoperatoria se llevaba a cabo mediante una sonda portátil. Se analizó la viabilidad del proyecto y su impacto clínico tomando como objetivos finales la disminución del número de linfadenectomías y la estancia hospitalaria.

Se trataron a 196 pacientes, con 201 carcinomas de mama. Las intervenciones mayoritarias fueron la tumorectomía (TC) con BSGC en 124 casos (62%), y la TC con BSGC y LAR en 62 casos (31%). La visualización del GC en la linfogammagrafía se obtuvo en 187 de 201 casos (93,1%) y se detectó el GC durante la intervención en 182 de los 187 (97,4%) casos. La detección de GC en la cadena mamaria interna se produjo en 23 de los 201 casos (11,4%). Se pudo evitar la LAR en 131 de los 201 casos (65%). La diferencia en la estancia hospitalaria según se realizase o no LAR fue de 1,8 días (3,1 frente a 1,3 respectivamente; $p < 0,001$).¹⁵²

La implementación de la técnica de la BSGC (inyección del radiotrazador, migración y detección del GC) necesita de un período de validación para asegurar que se biopsia el ganglio o ganglios que tienen las máximas probabilidades de estar afectados en caso de que el tumor haya desarrollado las metástasis regionales, evitando así los falsos negativos.

Es por ello que hospitales con un especial interés en la patología mamaria e importante casuística, pero sin un SMN propio o que todavía no hayan validado la técnica, puedan utilizar la experiencia del SMN de otros centros con la técnica ya validada, y beneficiar así a sus pacientes evitándoles una LAR innecesaria. Ello es especialmente relevante en nuestro hospital donde tenemos un elevado porcentaje de casos susceptibles de

tratamiento conservador, al ser el centro de referencia del cribaje del cáncer de mama procedente del cribado de 4 barrios de Barcelona.

La experiencia de los especialistas de medicina nuclear que han colaborado con nuestro centro es amplia y ha sido publicada con anterioridad.¹⁵³⁻¹⁵⁴ La tasa de detección de este grupo es del 96%, superior al 90% exigible.

La idea de incorporar un SMN externo no solamente ha dado resultado en nuestro centro, sino que posteriormente se ha aplicado a otros centros de nuestra comunidad autónoma, que tampoco disponían de SMN propio. Esta innovación ha posibilitado que un mayor número de pacientes se haya beneficiado de la técnica de la BSGC, que de que de otra forma no hubiera sido posible.

Respecto al marcaje, algunos grupos utilizan de forma sistemática un colorante además del radiocoloide. En la experiencia de nuestro SMN, el uso combinado de ambas técnicas con respecto al uso de un único radiotrazador, apenas mejora en el porcentaje de localización del GC.¹⁵⁴ No obstante, algunos grupos utilizan el marcaje combinado con notable éxito, llegando en algunos trabajos al 100% de identificaciones.¹⁵⁵ En nuestro centro, sólo se ha realizado en algunos casos como complemento cuando el trazador no ha migrado de forma clara. En cuanto al lugar de inyección, siempre se intenta la administración de radiocoloide intra y peritumoral. En el caso de tumores extensos con microcalcificaciones, se realiza una inyección subareolar dada su menor dificultad y al hecho de que hay una alta concordancia entre el GC que marca una u otra técnica, superior al 90%.¹³⁹⁻¹⁴⁰⁻¹⁵⁶⁻¹⁵⁷⁻¹⁵⁸⁻¹⁵⁹

En lo que respecta a la técnica quirúrgica, nuestro grupo, con amplia experiencia en la cirugía mamaria, ha realizado un período de evaluación, en el que ha probado su capacidad para localizar el ganglio centinela que el equipo de medicina nuclear previamente marcaba. Así, en 15 casos se consiguió la identificación y la exéresis del GC, a los que seguidamente se realizó la LAR, confirmándose el diagnóstico histológico del primero. La técnica de BSGC se viene realizando de forma sistemática desde abril del 2001.

La estrategia de nuestro grupo ha sido introducir la BSGC con unas indicaciones conservadoras,¹⁶⁰ aunque es posible que se éstas puedan ampliarse en el futuro, como ha sido sugerido en recientes estudios con indicaciones de esta técnica en tumores

multicéntricos y multifocales,¹⁵⁰ tumores presentes en proporciones que van del 13 al 65% según las series.¹⁶¹ Sin embargo, es posible que ello contribuya a aumentar los falsos negativos de la técnica de BSGC, como han sugerido Veronesi et al.⁹² Por otra parte, también es posible que en un futuro se puedan incluir aquellos carcinomas en estadios II y III que hayan sido tratados con terapéutica adyuvante preoperatoria,¹⁵⁴ aunque hasta el momento suelen excluirse debido a un aumento de los falsos negativos.¹⁵⁴ En estos pacientes se sugiere que el efecto citotóxico podría no ser uniforme dando una desigual regresión tumoral entre las adenopatías afectadas.¹⁶² Aunque otros autores argumentan un índice de falsos negativos inferior, 0-12%,¹⁶³⁻¹⁶⁴ nuestra opinión es que dado que ello influiría negativamente en un déficit de tratamiento, sea no realizando exéresis de ganglios afectados o no realizando una nueva terapia adyuvante postoperatoria, es mejor no someter a los pacientes a este riesgo hasta contar con mayor evidencia.

Algunos falsos negativos (FN) de la técnica del GC obtenidos en nuestro estudio podrían explicarse por el fenómeno de saturación metastásica del GC. Cuando un ganglio macroscópicamente infiltrado por tumor ha podido diagnosticarse correctamente por palpación, es conocido que la saturación del GC por metástasis del tumor puede evitar que el trazador sea captado por ese ganglio y difunda a un segundo ganglio que podría estar indemne¹⁶⁵. La importancia de este hecho ha sido recalcada por otros autores que han presentado similares hallazgos¹⁵⁰. En la mayoría de estos casos, una palpación cuidadosa y reglada de la región axilar a través de la herida realizada, permite descubrir ganglios de consistencia aumentada que no se palpaban en la exploración clínica previa, que pueden extirparse, y remitirse para estudio anatomopatológico peroperatorio. Asimismo, también se ha sugerido la gran utilidad de practicar un rastreo ecográfico sistemático prequirúrgico de la axila, lo que ayudaría a evitar estos falsos negativos del GC.¹⁶⁶ Este hecho ya ha sido corroborado, al observar que la utilización de la ecografía sistemática axilar en todas las pacientes (establecida en nuestra área sanitaria a partir del 2004-2005, según el centro), consigue reducir a casi a la mitad, el número de FN detectados con la BSGC (de un 4% a un 2,8%).

La BSGC tiene otras ventajas como son la detección de metástasis en adenopatías de la cadena mamaria interna y en los ganglios intramamarios.¹⁶⁷

Finalmente, cabe destacar el beneficio evidente de la BSGC en cuanto a acortar las estancias hospitalarias, ya que al evitar la linfadenectomía radical, las intervenciones del CM pueden realizarse fácilmente dentro de un programa de cirugía menor ambulatoria (CMA). En un futuro próximo, la mentalización de la población y las mejoras técnicas harán posible universalizar la cirugía del cáncer de mama en programas de CMA, como hacen ya algunos grupos que incluyen casos de tratamiento conservador con linfadenectomía de forma ambulatoria.¹⁶⁸

Así pues, con el estudio realizado en nuestro centro¹⁵² ha podido concluirse que es factible implantar la técnica de la BSGC mediante la utilización de un SMN externo, y que ello ha posibilitado el ahorro del 65% de las LAR en los casos de neoplasia de mama en que se hubiera indicado. Además, ha supuesto otros beneficios añadidos como la reducción significativa de la estancia hospitalaria y la implementación de un programa de CMA en este tipo de pacientes.

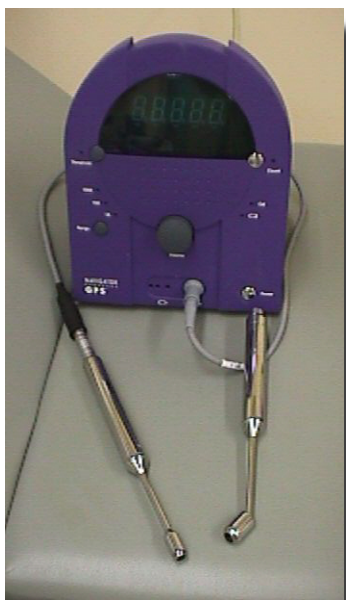


Figura 1.5: Detalle de una de las sondas isotópicas empleadas en nuestro servicio



Figura 1.6: Detalle de la detección intraoperatoria mediante sonda isotópica del GC axilar

1.9- VACIAMIENTO AXILAR. INDICACIÓN Y MORBILIDAD

El papel de la disección axilar en el manejo del carcinoma mamario fue descubierta por el cirujano alemán Lorenz Heister, en el siglo XVIII.¹⁶⁹ En el siglo siguiente, se progresó en el entendimiento del drenaje linfático de la mama. En 1875, Richard Wonforman propuso la disección del espacio axilar después de observar la comunicación de los linfáticos mamarios con los ganglios axilares a través de la fascia pectoral.¹⁷⁰

El estado de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico más importante y simple de la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama. Durante muchas décadas, el estado de los ganglios axilares han tenido un papel capital en la determinación del tratamiento adyuvante y el pronóstico. Una estadificación patológica acertada de la axila se considera parte integral en el manejo del cáncer invasor de la mama.

La disección axilar es obligatoria para prevenir las complicaciones locales del crecimiento incontrolado del tumor. Varios estudios han demostrado una recidiva local del 12 al 29% en pacientes con axila clínicamente positiva cuando se trataron con radioterapia axilar respecto de las sometidas a disección de los ganglios linfáticos, de modo que la resección quirúrgica es obligatoria en este grupo de pacientes.^{60,171}

El protocolo NSABP-B04 informa de hasta el 17,8% de recidiva axilar, cuando ésta no fue tratada en pacientes con axila clínicamente negativa.¹⁷² Cuando se lleva a cabo la disección axilar, la recidiva no es común, ni en pacientes con ganglios positivos ni con ganglios negativos.¹⁷³ La recidiva axilar aislada se observó sólo en el 1.4% de las pacientes con axila negativa y en el 1% de las pacientes con axila positiva en el protocolo NSABP-B04.¹⁷²

La disección de la axila comienza con la elaboración de colgajos a expensas del subcutáneo a partir de la incisión inicial para favorecer un acceso amplio hacia la axila. Se incide la fascia clavi-pecto-axilar y se separa de las fibras del músculo pectoral mayor; se continúa la disección hasta debajo de este músculo para proveer una exposición mejor del área. Los límites anatómicos empleados para una correcta

dissección axilar son: Vena Axilar en su margen superior, nervio torácico largo sobre músculo serrato en su margen medial, paquete vásculo-nervioso del músculo dorsal en el plano profundo y tejido celular subcutáneo en margen externo.

Aunque la dissección axilar es un componente esencial en el manejo del cáncer de mama, este procedimiento conlleva un amplio porcentaje de complicaciones, tal y como se describe en la **Tabla 1.9**.

Tabla 1.9: Morbilidad asociada con la dissección de los ganglios axilares

<i>Complicación</i>	<i>Frecuencia</i>
MAYOR	
Lesión o trombosis de la vena axilar	Rara
Lesión del nervio motor de la axila	Rara
MENOR	
Pérdida de sensación del nervio intercostobraquial	78-81
Dolor	16-30
Edema del brazo	15-20
Disfunción del hombro	10-20

1.9.1- COMPLICACIONES DERIVADAS DEL VACIAMIENTO AXILAR

1.- LINFEDEMA

Se define como linfedema a la acumulación de líquidos, electrolitos y proteínas en los espacios intersticiales, que causa aumento de peso, alteraciones estéticas y disminución de la capacidad funcional del miembro comprometido.

El linfedema produce una discapacidad permanente que requiere atención diaria, a pesar de que no es una complicación frecuente, que según los distintos autores varía entre el 2 y el 32% de las pacientes tratadas.^{174,175}

El linfedema afecta gravemente la calidad de vida de las pacientes, con aumento de la posibilidad de infecciones y dificultad en la movilización del miembro afectado, lo que representa alteraciones relevantes tanto a nivel de su función,

como a nivel de prejuicios estéticos, ya que en ocasiones el tamaño del miembro llega a multiplicar de manera ostensible el tamaño del opuesto (**Figura 1.7**)



Figura 1.7: Detalle de un linfedema del brazo Izquierdo en una paciente intervenida de LAR por CM

Tras practicarse el procedimientos de extirpación de la masa ganglionar, el tiempo de aparición del linfedema es muy variable, oscilando desde los pocos meses (10 a 12) hasta muchos años (20-30) después de la linfadenectomía axilar.

Por último, debe recordarse que las pacientes portadoras de linfedema pueden llegar a desarrollar el síndrome de Stewart-Treves, un linfangiosarcoma de difícil resolución y que lleva a la muerte de las pacientes a pesar de los tratamientos instituidos. Su incidencia varía entre el 0,07% y el 0,45%, con un tiempo promedio de aparición desde la linfadenectomía de 10 años.

Después de la linfadenectomía normalmente se desarrolla fibrosis en la axila, lo cual puede causar obstrucción venosa y linfática. Ese tejido fibroso causa compresión de las estructuras linfáticas y venosas principales de la axila y actúa

esclerosando la regeneración de los vasos linfáticos y venosos colaterales. Esto influye sobre los afluentes que se encuentran en el sistema superficial en el hombro y el tórax, junto con las venas subescapular y cefálica y en su capacidad para formar un sistema colateral de drenaje. Estudios recientes han demostrado un flujo aferente arterial¹⁷⁶ y un flujo venoso aumentado en la extremidad del lado afectado. Svensson y col. demostraron que si el lado de la mastectomía tenía linfedema, el flujo de sangre era el 68% más alto que en el normal contralateral.

En pacientes con carcinoma de mama se describen tres tipos de linfedema: linfedema del brazo, del tronco y, en pacientes que han recibido tratamiento conservador, linfedema de la mama. El linfedema del brazo es el que se describe más a menudo, aunque el de la mama es la complicación más frecuente en el tratamiento conservador. El linfedema del tórax, que afecta la parte posterior de la axila, es infrecuente.¹⁷⁷

La forma más común de determinar la presencia de linfedema es la medición de la circunferencia del brazo y el antebrazo respecto al contralateral, y la presencia de edema en el dorso de la mano. La discrepancia se debe a la masa muscular dominante en los brazos; una diferencia de 2 a 2,5 cm ó una diferencia del 20% en la medida de las dos manos, suelen considerarse indicativas de linfedema.¹⁷⁸ El linfedema aparece de forma tardía (2 años o más después de la disección axilar) se asocia con enfermedad recidivante y es probable que represente la invasión de los niveles superiores de los linfáticos o de los ganglios axilares y que se asocie con la evidencia de diseminación dentro de los seis meses después de su aparición. La patogenia del linfedema del brazo se ha relacionado con estasis linfática y disminución del retorno venoso, así como con la deficiencia de las anastomosis de los linfáticos en el brazo. Se origina bien por una deficiencia intrínseca del conducto linfático (linfedema primario), o bien por un daño en la parte externa del sistema linfático, como ocurre tras la resección de los ganglios axilares (linfedema secundario) (**Tabla 1.10**).¹⁷⁹

Tabla 1.10: Daños en el drenaje linfático

MECANISMO			
<i>Reducción del trayecto linfático</i>	<i>Hipertrofia o hiperplasia de los vasos linfáticos</i>	<i>Daño funcional</i>	<i>Obstrucción linfática</i>
CAUSAS POSIBLES			
<i>Aplasia o hipoplasia de los vasos Obliteración de la luz del linfático</i>	<i>Linfangiomas Malformación linfática Megalinfático</i>	<i>Falla valvular Trastorno contráctil</i>	<i>Fibrosis Cicatriz de la cirugía, radioterapia Infección</i>

Entre los factores que se relacionan con la aparición de linfedema se describen la edad, la obesidad, las infecciones posoperatorias y el procedimiento quirúrgico utilizado.

En algunos trabajos se describe un incremento en la incidencia de linfedema en relación con la edad de la paciente; la frecuencia del linfedema es del 25% en pacientes mayores contra el 7% de las jóvenes.¹⁷⁸ Sin embargo, en otros estudios no han demostrado que la edad de la paciente tenga alguna incidencia.¹⁷⁹⁻¹⁸⁰

La obesidad también se ha asociado con un riesgo alto y significativo de desarrollar linfedema.¹⁸⁰ Asimismo, también se ha intentado relacionar con la movilización precoz del brazo en el postoperatorio inmediato, sin hallarse efecto alguno sobre el desarrollo de linfedema.¹⁸⁰

En el 89% de las pacientes con una historia de múltiples infecciones en el brazo homolateral se desarrolla linfedema, según algunas series;¹⁸⁰ en cambio en otras, la presencia de infecciones postoperatorias en la herida incrementa la frecuencia de linfedema en un 10%.

La incidencia de linfedema es similar cuando la axila se trata con cirugía como con radioterapia por separado. Sin embargo, su incidencia se incrementa de tres a siete veces cuando las dos modalidades se emplean en combinación; asimismo, la extensión del linfedema se correlaciona con la extensión de la cirugía. Veronesi y col.¹⁸¹ indicaron el 6,6% de frecuencia e incidencia después de la mastectomía radical en comparación con el 3,1% de las que recibieron tratamientos conservadores, es decir, lumpectomía con disección axilar.

La incidencia no se relacionó con el número de ganglios extirpados, pero fue significativamente mayor en las pacientes con metástasis ganglionares axilares macroscópicas que en aquellas con metástasis microscópicas. En otros estudios no se encontró ninguna asociación.

En relación con la agresividad de la cirugía, la incidencia de linfedema varía del 0 al 3% cuando la axila no se trata y alcanza aproximadamente el 2,7% cuando sólo se efectúa un muestreo axilar; con la disección axilar en los niveles I y II es del 9,4% y cuando la disección axilar se realiza en los tres niveles, la frecuencia varía del 4,8 al 16%.

La técnica de la linfadenectomía también afecta a la incidencia de linfedema. Así, la disección completa de la vena axilar y la división del músculo pectoral menor también incrementan la incidencia de linfedema; la lesión quirúrgica puede causar obstrucción de pequeños vasos linfáticos directamente o por efectos cicatrizantes sobre ellos y muchos la consideran el factor más importante en el desarrollo de linfedema del brazo. También lo es la radiación directa sobre la axila; en cambio, la radiación sobre la mama, la zona supraclavicular y los nódulos paraesternales no afecta la frecuencia de linfedema en el brazo.¹⁸²

En la **Tabla 1.11** se muestran los resultados de Schüneman H, et al. comparando la incidencia de linfedema según el tipo de cirugía y el empleo de radioterapia.¹⁸⁰

Tabla 1.11: Frecuencia de linfedema en relación con el tipo de cirugía y la radioterapia

<i>Tipo de cirugía</i>	<i>Mastectomía radical (%)</i>	<i>Mastectomía radical modificada (%)</i>	<i>Tratamiento conservador (%)</i>
Sin radioterapia axilar	22	19	7
Con radioterapia axilar	44	29	10 (RT en la mama)

En dos estudios, la frecuencia de linfedema fue del 4% cuando la radiación se aplicó sólo a la axila y este porcentaje aumentó al 5-6% cuando la radiación de la axila se combinó con disección de los niveles I y II. Es de suma importancia que el cirujano y el radioterapeuta tengan presente que no debe efectuarse la radiación de la axila si la disección axilar se realizó correctamente. Por otra parte, el riesgo de linfedema en relación con la extensión de la disección axilar en pacientes que no reciben radioterapia sobre la axila permanece en controversia.¹⁷⁷

El muestreo axilar por sí mismo no comporta un riesgo de linfedema relevante. La linfadenectomía parcial o total conlleva un riesgo de linfedema del 22%, riesgo que tiende a incrementarse en relación a la agresividad de la cirugía.¹⁸⁰

En la serie del Instituto Nacional del Cáncer, que contempla el uso de radioterapia sobre la axila disecada en pacientes que realizaron tratamiento conservador, la incidencia de linfedema (aumento de la circunferencia del brazo de 2 cm ó más) es del 33-50%, dependiendo de la extensión del seguimiento.¹⁸³ El linfedema que se desarrolla después de la radioterapia en la axila, sin disección axilar, es de aparición más tardía que el que se presenta después de la combinación de vaciamiento axilar y radioterapia.¹⁸⁴

El linfedema, debido al aumento de peso del brazo afectado y la alteración física, modifica negativamente la calidad de vida de la paciente, causa perturbaciones psicológicas, depresión, inhibición social y repercute en su vida sexual.

El linfedema mamario es la complicación más frecuente de la radioterapia sobre la mama y depende de la extensión de la disección axilar; varía del 8 al 25% en las pacientes con disección axilar de los niveles I y II, y del 15 al 80% en aquellas con vaciamiento axilar completo. El riesgo de edema en la glándula mamaria en pacientes con tratamiento conservador y que no recibieron radioterapia fue del 5%.¹⁷⁷

2.- *SEROMA*

La presencia de un seroma en la axila se relaciona con la disección de los linfáticos en el momento de la cirugía, causa malestar en la paciente, retrasa la cicatrización de la herida y puede predisponer a la infección. El seroma por lo general se acumula dentro de las dos semanas posteriores a la cirugía y después comienza a reabsorberse.

3.- *INFECCIONES DE LA HERIDA*

La incidencia de infecciones de la herida después de la disección axilar varía del 5,6 al 14,2%.¹⁸⁵ La profilaxis antibiótica ha conseguido disminuirla.

4.- *HOMBRO CONGELADO. DISMINUCIÓN DE LA MOVILIZACIÓN DEL HOMBRO*

La congelación del hombro es una complicación rara, se previene con la movilización temprana y en ocasiones puede precisar fisioterapia. Su frecuencia es menor al 10%.¹⁸⁶ En general, se ha encontrado que en las pacientes que se someten a radiación, el porcentaje de disminución de movilidad aumenta a medida que se incrementa la dosis de radiación.¹⁸⁵

5.- *SINDROME DE DOLOR CRÓNICO, NEUROPATÍA*

El síndrome de dolor crónico se describe como un dolor establecido de larga duración que comienza tras la cirugía. Ocurre entre el 4 y el 22% de las pacientes después de la cirugía axilar y se cree que se produce por una lesión del nervio intercostal durante la disección axilar.¹⁸⁵

En muchas pacientes, el dolor se exagera con el movimiento y no decrece con el tiempo. Esto conduce a una inmovilización del brazo reactiva al dolor, que a su vez, facilita el establecimiento del hombro congelado.

La neuropatía del plexo braquial se observa solamente en pacientes tratadas con radioterapia externa (1,3% al 5,6% de los casos), independientemente de la cirugía, y su frecuencia se incrementa cuando la radioterapia se asocia a quimioterapia.

6.- OCLUSIÓN LINFÁTICA DOLOROSA

Se trata de un dolor extremo al movilizar el hombro y el codo, con la aparición de bandas tendinosas palpables en axila que limitan el movimiento del hombro. Aparece a las 4 ó 6 semanas posteriores a la disección axilar y puede deberse a la estasis linfática posterior a la cirugía axilar.

7.- OTRAS COMPLICACIONES

La tromboflebitis de la vena axilar y la flebitis superficial son otras complicaciones de la cirugía axilar, aunque pueden afectarse otras venas menores. Su incidencia es del 0 al 3% en todas las pacientes, frecuencia que se incrementa cuando no se visualiza la vena axilar en el momento de la cirugía.

1.10- CONCEPTO Y DEFINICIÓN DEL GANGLIO SECUNDARIO (GS)

Partiendo de las dos premisas que surgen a partir de la validación del uso del ganglio centinela como predictor de a diseminación tumoral: a) el 66% de las pacientes que presentan ganglio centinela positivo presentaron un vaciamiento axilar negativo; b) existe una incidencia considerable de pacientes con linfedema secundario a vaciamiento axilar completo; surge la inquietud por encontrar una estación linfática secundaria de las células tumorales (más allá del ganglio centinela), que fuera buen predictor de la diseminación tumoral al resto de ganglios axilares (**Figura 1.8**).



Figura 1.8: Detalle gráfico del concepto de ganglio secundario (GS)

Se entiende por ganglio secundario al primer ganglio en recibir drenaje de células tumorales al metastatizar el ganglio centinela, y que refleja el estado metastásico del resto de la red linfática (**Figura 1.9**).

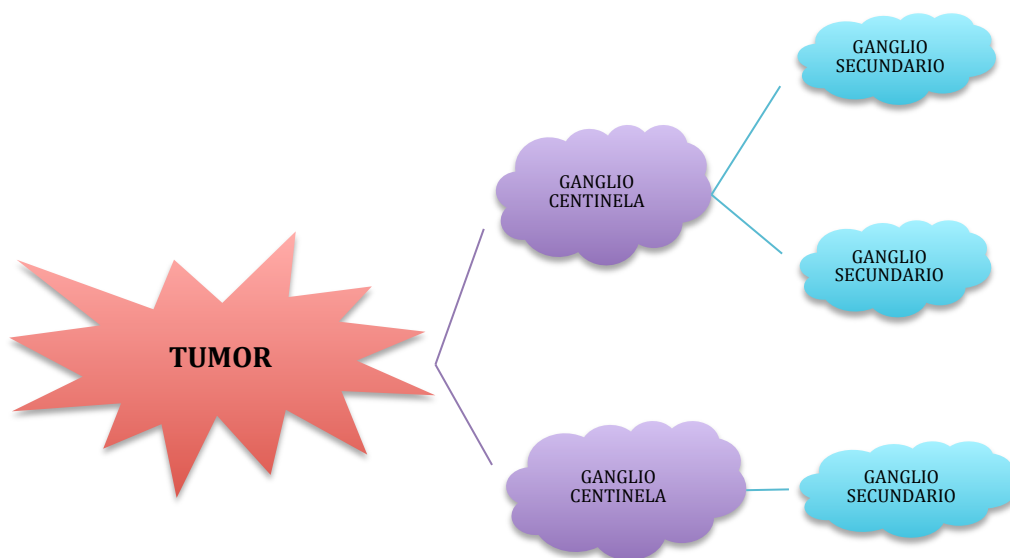


Figura 1.9: El esquema muestra la diseminación ordenada de la células tumorales hacia el ganglio centinela, en primer lugar, y luego hacia ganglios linfáticos secundarios.

Al igual que venimos observando en el ganglio centinela, no conseguiremos detectar el ganglio secundario en todas las enfermas. Con la metodología usada actualmente (colorantes y coloides radioactivos), en un número no despreciable de pacientes, es probable que únicamente detectemos un ganglio centinela sin llegar a descubrir el ganglio secundario. Esto hace que el estudio del ganglio secundario quede limitado evidentemente a aquellas pacientes a las que sea posible su detección con las técnicas actuales.

2.- JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

2.- JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

2.1- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La afectación de los ganglios axilares es el principal factor predictivo del riesgo de recidiva y de supervivencia en el cáncer de mama¹⁸⁷. La diseminación linfática desde la lesión sigue un orden de afectación ganglionar que se ha descrito como diferentes niveles o estaciones ganglionares. Se entiende como ganglio centinela aquel que tiene mayor probabilidad de estar infiltrado en el supuesto de que exista diseminación linfática regional, es decir, el ganglio centinela es la primera estación de drenaje de la diseminación tumoral. Técnicamente correspondería a aquellos ganglios que en el mapeo linfático de marcadores radioactivos con ^{99m}Tc a través de sondas especiales, emiten una radioactividad aumentada de 2 a 3 veces la basal in “vivo” y todos aquellos ganglios que presenten una radioactividad superior al 30% de la radiactividad del ganglio más caliente.

Son muchos los estudios publicados hasta la fecha acerca de los resultados obtenidos con la aplicación del ganglio centinela como factor predictivo para la diseminación linfática tumoral.^{37·38·88·188} Se establece una sensibilidad y especificidad superior al 90% en todas las series publicadas, así como un porcentaje de falsos negativos inferior al 5%, por lo que se asume que el estudio del ganglio centinela es una técnica válida y segura para la detección de la diseminación linfática tumoral.

Por todo ello, el estudio del ganglio centinela (GC) se presenta como una alternativa a la linfadenectomía axilar sistemática de todas las pacientes con cáncer de mama.

El problema actual se nos plantea cuando en estudios retrospectivos, amplios y multicéntricos, se evidencia que en más del 60% de los casos con ganglio centinela positivo, el resto de ganglios estudiados tras el vaciamiento axilar completo, resultan ser negativos. Lo que implica un considerable número de vaciamientos axilares (VAX) innecesarios desde el punto de vista oncológico con la consecuente morbilidad asociada que supone la cirugía axilar radical.

Recientemente se han publicado varios artículos^{189·190·191} en los que se pretende identificar factores asociados al tumor que pudieran predecir aquellos casos en los

que, a pesar de tener un ganglio centinela positivo, la probabilidad de diseminación más allá de ese ganglio fuera tan baja como para no indicar la extirpación ganglionar axilar completa. Se han establecido nomogramas con tablas de puntuación según tamaño tumoral, tipo histológico, edad, localización tumoral, etc. y se han hallado asociaciones favorables para algunos factores relacionados, pero dichos resultados no parecen ser suficientes como para determinar su aplicabilidad clínica segura.¹⁹²⁻¹⁹³

Una de las aportaciones más relevantes en relación a la cirugía conservadora del vaciamiento axilar, ha sido el estudio publicado recientemente por Giuliano et al.^{194,195} En este estudio, a partir de una selección de 891 pacientes con tumores de mama T1-T2 sin adenopatías palpables, y en las que la biopsia del ganglio centinela resultaba positiva, establece una randomización aleatoria en dos grupos a tratar: Grupo 1: realiza Vaciamiento Axilar (VAX) y Grupo 2: No realiza Vaciamiento Axilar (no-VAX); aplicando radioterapia tangencial axilar en ambos grupos. En el seguimiento prospectivo multicéntrico, no halló diferencias significativas en cuanto a la supervivencia a los 5 años y a la recidiva locorregional entre ambos grupos. Con estos resultados, Giuliano concluye que la realización del vaciamiento axilar no mejora el pronóstico ni la supervivencia del cáncer de mama en axilas positivas.

El estudio de Giuliano, ha sido un estudio revolucionario, y sin duda ha tocado el tema clave de la preocupación extendida de que la indicación sistemática del vaciamiento axilar cuando el GC es positivo pudiera ser oncológicamente innecesario.

Sin embargo, han sido muchas las críticas metodológicas que ha recibido este estudio, puesto que nos llena de dudas razonables que limitan su aplicabilidad clínica.

En primer lugar, Giuliano utiliza como criterio de selección de las pacientes la no palpabilidad clínica de adenopatías axilares, por considerarlas como de baja probabilidad de afectación axilar tumoral. Sin embargo, es conocido que aunque el examen clínico es el más antiguo y simple, su exactitud es limitada, ya que el 10% del 50% de las axilas clínicamente positivas no contienen tumor, mientras que el 15% del 40% de las axilas clínicamente negativas tienen metástasis¹⁹⁶. Desde hace muchos años, es universal la utilización de la ecografía axilar sistemática para

detectar ganglios patológicos, así como la realización de PAAF de los mismos para detectar ganglios metastásicos con red linfática saturada de tumor. Así pues, uno de los problemas radicaría en la inexactitud de la metodología clínica para detectar ganglios bloqueados (sin diseminación linfática del radiotrazador) por la misma infiltración tumoral.¹⁶⁵

En segundo lugar, en el trabajo de Giuliano no describe si existe afectación del ganglio centinela de la cadena mamaria interna en los casos recogidos, hecho que ha sido criticado por otros autores, puesto que su afectación precisaría de tratamiento con RT guiada sobre la cadena mamaria interna. El desconocimiento de la afectación de la cadena mamaria interna y la no realización de RT implicaría un aumento de la tasa de recidiva para estos casos, lo cual requeriría de un estudio a parte de este grupo de pacientes.

Si bien valora la recidiva local o supervivencia a los 5 años, los tumores con receptores estrogénicos positivos (que corresponde al 82% de los casos de la serie publicada) presentan un mayor riesgo de recidiva más allá de los 7 años, motivo por el que el seguimiento durante un período inferior a 7 años no sería suficiente para descartar recidiva para estos casos.

Las metástasis a distancia podrían ser secundarias a haber dejado enfermedad en la axila a pesar de que la RT tangencial hubiera sido suficiente para tratar la axila; hecho que ignoramos desde el momento en el que desconocemos si había diseminación tumoral más allá del ganglio centinela en los casos “No VAX”.

Asimismo, en los casos con ganglio centinela positivo sería fundamental determinar, qué porcentaje de los mismos contenían células aisladas, micrometástasis o macrometástasis, puesto que las diferencias en la carga tumoral para cada caso suponen diferencias en la probabilidad de diseminación axilar.

Y finalmente, la realización sistemática de RT tangencial axilar en todos los casos no está exenta de complicaciones, tales como linfedema; lo cual lo convertiría en “RT innecesaria” en los casos que hubiéramos obtenido VAX negativo.

Así pues, aunque el trabajo de Giuliano et al.¹⁹⁵ supone un acercamiento hacia el tratamiento conservador de la diseminación axilar en el cáncer de mama, no ofrece unos resultados suficientemente seguros para su correcta aplicabilidad clínica.

Por lo tanto, aceptado universalmente el ganglio centinela como primera estación de diseminación linfática tumoral, seguimos estancados en la necesidad de indicar un vaciamiento axilar completo para los casos de ganglio centinela positivo, a pesar de que en un elevado número de casos se trate del único ganglio axilar afectado.

2.2- PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

En consecuencia, planteamos la posibilidad de la identificación de un Ganglio Secundario al Ganglio Centinela, como segunda estación de diseminación tumoral, que pueda identificable de forma fiable por la misma técnica y que sirva como indicador de la diseminación tumoral más allá del Ganglio Centinela. Por lo tanto, proponemos la posibilidad de que el análisis del Ganglio Secundario pudiera ser un buen indicador de la realización o la no realización del vaciamiento axilar radical, limitando esta cirugía para los casos en que se demuestre diseminación tumoral más allá del Ganglio Centinela.

3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Si el 60% de casos con ganglio centinela positivo presentan un vaciamiento axilar libre de diseminación tumoral, el estudio del ganglio secundario podría predecir la afectación del resto de ganglios linfáticos axilares.

De este modo, conseguiríamos la preservación ganglionar axilar para todas aquellas pacientes que, aun teniendo un ganglio centinela positivo, presentaran un ganglio secundario libre de enfermedad.

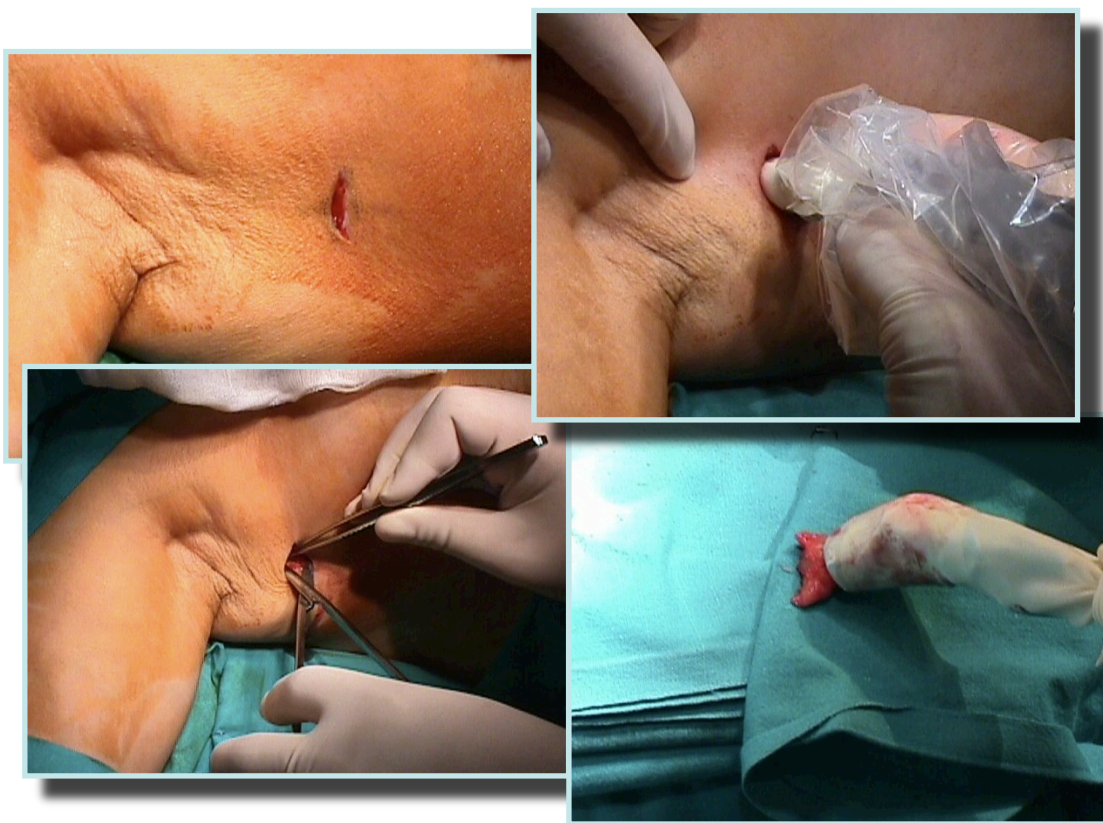


Figura 3.1: Secuencia de la técnica de la exéresis intraoperatoria del GS

4.- OBJETIVOS

4.- OBJETIVOS

Primario

- Determinar si el estudio histológico sistematizado del Ganglio Secundario (GS) en pacientes con Ganglio Centinela (GC) positivo puede predecir la afectación metastásica del resto de ganglios axilares con suficiente exactitud.

Secundarios

- Valorar si el uso del Ganglio Secundario (GS) permite minimizar el porcentaje de vaciamientos totales indicados en la actualidad por tener un Ganglio Centinela (GC) positivo.
- Comprobar si el uso del Ganglio Secundario permite reducir el número de vaciamientos innecesarios (es decir, aquellas pacientes con GC+, pero con VAX-).
- Evaluar si en aquellas pacientes con GC-, el hecho de tener también un GS- mejora la predicción de tener una axila libre de enfermedad.
- Determinar si el uso del Ganglio Secundario permite detectar, y por tanto minimizar, los falsos negativos del Ganglio Centinela.
- Evaluar si la aplicación sistemática de la ecografía axilar permite minimizar los FN obtenidos con el GS, al igual que ocurre con los FN del GC al detectar los ganglios bloqueados por la infiltración tumoral.
- Valorar si existe alguna variable secundaria capaz de explicar los resultados obtenidos con el estudio del GS. Se analizarán las variables secundarias: edad, variables clínicas (palpabilidad tumoral, localización cuadrantal del tumor y la forma radiológica de presentación) y variables tumorales (tamaño tumoral, tipo histológico del tumor, invasión linfática y vascular y receptores hormonales tumorales/crb2).

5.- MUESTRA POBLACIONAL Y MÉTODOLÓGÍA

5.- MUESTRA POBLACIONAL Y METODOLOGÍA

5.1- MUESTRA POBLACIONAL

Se parte de una población de 2273 pacientes procedentes de diferentes hospitales del área sanitaria de Barcelona (**Tabla 5.1**), diagnosticados de cáncer de mama y con estudio de ganglio centinela (desde octubre de 1997 a octubre del 2010) centralizado en el *Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol*. De forma retrospectiva se revisan por orden alfabético las 2273 historias clínicas con el fin de registrar aquellos casos en los que durante el proceso diagnóstico, de forma exploratoria y no sistemática se había analizado adicionalmente el ganglio secundario. De este análisis, se obtiene una muestra válida de 285 pacientes con análisis de ganglio centinela, de ganglio secundario y de vaciamiento axilar.

Tabla 5.1: Hospitales de origen de la población de pacientes afectas de Carcinoma de mama con estudio de Ganglio Centinela (GC) centralizado en el *Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Germans Trias i Pujol*

<i>Hospital Germans Trias i Pujol</i>	863 (38%)	<i>Hospital de Camils</i>	45 (2%)
<i>Hospital de Mataró</i>	371 (16,3%)	<i>Hospital Sagrada Familia</i>	30 (1,3%)
<i>Hospital St. Joan de Déu de Manresa</i>	275 (12,1%)	<i>Clínica del Pilar</i>	19 (0,8%)
<i>Hospital de Calella</i>	182 (8%)	<i>Clínica St. Josep Manresa</i>	14 (0,6%)
<i>Hospital de Granollers</i>	159 (7%)	<i>Hospital de Berga</i>	6 (0,3%)
<i>Hospital Municipal de Badalona</i>	113 (5%)	<i>Otros hospitales</i>	4 (0,2%)
<i>Hospital de l'Esperit Sant</i>	94 (4,1%)		
<i>Hospital de Manresa</i>	50 (2,2%)		
<i>Hospital de Mollet</i>	48 (2,1%)		

5.2- METODOLOGÍA EN LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA Y DEL GANGLIO SECUNDARIO

5.2.1- TÉCNICA DE INYECCIÓN, LINFOGAMMAGRAFÍA Y ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO PREOPERATORIO

Se utilizó como trazador la albúmina microcoloide marcada con ^{99m}Tc , con un tamaño de partícula superior a 1000 nanómetros como primera opción. También se utilizó nanocoloides de albúmina (partículas de unos 100 nanómetros) en pacientes de mayor edad (>70 años) o en paciente obesas, por presentar peor drenaje linfático.

Entre un mínimo de 3 horas y un máximo de 20 horas antes de la cirugía, se inyectaron 3 dosis de 11MBq del trazador peritumoral/ intratumoral en un volumen total aproximado de 6 mililitros. La punción fue simple en los tumores palpables, empleándose agujas subcutáneas de 25G. En los tumores no palpables, la punción se guió a través de ecografía o de las proyecciones cráneocaudal y mediolateral de la mamografía, utilizándose agujas de punción lumbar de 25G. Se realizó el cálculo de las coordenadas, de dosis e incluso se utilizaron sistemas estereotáxicos con dicha finalidad. Los estudios mamográficos se utilizaron fundamentalmente en los casos de microcalcificaciones.

La linfogammagrafía preoperatoria se practicó entre las 2 y las 24h previas a la cirugía, con la intención de identificar los ganglios centinela y su localización. En la proyección anterior, ideada para detectar ganglios en la cadena mamaria interna, o en la proyección oblicua anterior a 30°, más idónea para explorar la región axilar, se marcó con tinta la proyección cutánea del o de los eventuales ganglios centinelas para facilitar la búsqueda intraoperatoria posterior.

Las piezas de biopsia del ganglio centinela, del ganglio secundario y del vaciamiento axilar fueron remitidas al Servicio de anatomía patológica donde se siguió el protocolo habitual de procesamiento de las muestras quirúrgicas: el tumor mamario primitivo y el vaciado axilar fueron tratados

de forma rutinaria, incluyendo bisección y tinción con hematoxilina-eosina para los ganglios axilares no centinela; los ganglios centinela y los ganglios secundarios fueron incluidos en su totalidad, realizándose secciones de aproximadamente 1 milímetro de grosor y de cada bloque parafinado se obtuvieron 3 laminillas con diversos cortes realizados a distintos niveles; las muestras fueron teñidas con hematoxilina-eosina y analizadas independientemente por 2 patólogos. En caso de duda, se practicó inmunohistoquímica. Se definió como micrometástasis la presencia en los ganglios de grupos de células neoplásicas epiteliales con un diámetro $>$ de 0.2 mm pero $<$ 2 milímetros (7ª edición, clasificación TNM).¹⁸

5.2.2- METODOLOGÍA DE LA EXÉRESIS QUIRÚRGICA GANGLIONAR

Con la información previa de las imágenes gammagráficas, en quirófano se procedió sucesivamente a la exéresis tumoral, a las biopsias de los ganglios centinelas y ganglios secundarios y, finalmente, al vaciamiento axilar convencional. La indicación para la exéresis del ganglio secundario se realizó de forma exploratoria. Los médicos del Servicio de Medicina Nuclear de referencia, participaron activamente en los procedimientos intraoperatorios de todos los pacientes, asistiendo al cirujano en la búsqueda de los ganglios centinelas y secundarios. Para ello se utilizó una sonda detectora gammaportátil (Navigator, USSC, USA) con la que se realizó el rastreo cuidadoso de las zonas de interés, previamente identificadas en la linfogammagrafía prequirúrgica. Durante el rastreo se consideró indicativo de ganglio centinela una relación mínima de cuentas por segundo de 10 a 1 respecto del tejido graso vecino (fondo); y se consideró ganglio secundario, todo aquel ganglio que tenía una captación del 10-25% del identificado como ganglio centinela.

5.3- VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables principales del estudio del ganglio fueron dicotomizadas según la positividad/negatividad histológica del ganglio centinela, del ganglio secundario y del vaciamiento axilar. De acuerdo con lo descrito en la literatura,¹⁴⁹ el resultado anatomopatológico del vaciamiento axilar (VAX +/-) se estableció como el patrón oro o *gold standard* de comparación para las pruebas diagnósticas, Ganglio Centinela (GC) y Ganglio Secundario (GS).

Se recogieron las otras variables secundarias relevantes para el estudio, y que se muestran en la **Tabla 5.2**

Tabla 5.2: Variables secundarias en el estudio

- *Edad*

 - *Variables clínicas: palpabilidad tumoral, localización cuadrantal del tumor, forma de presentación radiológica*

 - *Variables histológicas tumorales:*
 - *Tamaño tumoral*
 - *Tipo histológico del tumor*
 - *Invasión linfática/vascular*
 - *Receptores hormonales tumorales/crb2*
-

5.4- ESTUDIO ESTADÍSTICO

Tipo: Estudio observacional multicéntrico retrospectivo, estudio de prueba diagnóstica

Se realizó un estudio observacional multicéntrico y retrospectivo con recogida de datos desde Octubre de 1997 a Octubre del 2010, a partir de una población de 2273 pacientes y obteniéndose una muestra válida de 285 pacientes.

En primer lugar, dado que se trata de un análisis observacional retrospectivo, se calculó del tamaño muestral requerido para obtener unos resultados significativos. Teniendo en cuenta que la variable dependiente principal es la presencia de vaciamiento axilar patológico y que, a partir de los datos de la población de las 2273 historias clínicas, la prevalencia encontrada de vaciamiento axilar patológico en pacientes con cáncer de mama y GC+ se sitúa en el 30,4%, el procedimiento para el cálculo del tamaño muestral fue el siguiente:

$$n \geq (Z_{1-\alpha/2})^2 \times ((p \times (1-p))/d^2)$$

donde: n = tamaño mínimo de la muestra
 p = prevalencia de vaciamiento axilar patológico [30,4%]
 d = precisión [0.06]
 $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$, teniendo en cuenta un error de tipo 1 (α) de 0,05

Por tanto, se precisaría una muestra mínima de 226 pacientes para alcanzar una significación del 0,05 (grado de confianza del 95%), con una precisión del 6%.

En segundo lugar, se comprobó la representatividad de la muestra (análisis de GC y GS, 285 casos) respecto a su población de origen de 2273 casos.

En tercer lugar, se llevó a cabo el estudio descriptivo de las variables secundarias para comprobar que los grupos de estudio (GC+ y GS+/-) eran homogéneos y estadísticamente comparables.

Finalmente, para la validación del ganglio secundario como prueba predictora de la diseminación tumoral ganglionar axilar en los 285 pacientes afectados de cáncer de mama con estudio de ganglio centinela, se formularon los siguientes parámetros:

- Capacidad del Ganglio Secundario para detectar biopsias axilares patológicas: Probabilidad que la biopsia axilar patológica tenga un ganglio Secundario positivo. (SENSIBILIDAD) [$S=VP/(VP+FN)$]
- Capacidad del Ganglio Secundario para detectar biopsias axilares no patológicas: Probabilidad que la biopsia axilar no patológica tenga un ganglio Secundario negativo. (ESPECIFICIDAD) [$E=VN/(VN+FP)$]
- Probabilidad que un caso con ganglio Secundario positivo, la biopsia axilar sea patológica (VALOR PREDICTIVO POSITIVO) [$VPP=VP/(VP+FP)$]
- Probabilidad que un caso con ganglio Secundario negativa, la biopsia axilar sea normal (VALOR PREDICTIVO NEGATIVO) [$VPN=VN/(VN+FN)$]
- Tener un ganglio Secundario positivo cuántas veces es más probable en una mujer con biopsia axilar patológica que en una mujer con biopsia axilar normal (RAZON DE VEROSIMILITUD POSITIVA) [$LR(+)= S/(1-E)$]
- Tener un ganglio Secundario negativo, cuántas veces es más probable en una mujer con biopsia axilar normal que en una mujer con biopsia axilar patológica (RAZON DE VEROSIMILITUD NEGATIVA) [$LR(-)= (1-S)/E$]
- Con qué probabilidad el ganglio Secundario tiene resultados correctos (EXACTITUD) [$EXACTITUD=(VP+VN)/(VP+VN+FP+FN)$]

Para todos estos parámetros se calcularon los intervalos de confianza del 95% ($IC_{95\%}$) de acuerdo con la aproximación de Diamond al método exacto para proporciones.^{197,198}

Para la realización de los cálculos se emplearon dos paquetes estadísticos. En el contraste de hipótesis se utilizó la versión 17 del SPSS® para Windows. En los cálculos epidemiológicos de las pruebas diagnósticas se empleó el programa Excel de Microsoft® Office 2007 y la versión 3.1 del programa EPIDAT®, financiado por la Organización Panamericana de la Salud y la OMS.

5.5- ASPECTOS ÉTICOS

En todo momento se ha conservado la confidencialidad de la información contenida en las historias clínicas de las pacientes. Asimismo, la identidad de los pacientes en la matriz de datos fue en todo momento codificada.

Todas las pacientes fueron debidamente informadas de la necesidad de realizar la punción del trazador y el estudio gammagráfico para la realización del procedimiento con la autorización mediante consentimiento informado de riesgos y beneficios.

6.- RESULTADOS

6.- RESULTADOS

A partir de las historias clínicas de la población de 2273 pacientes con cáncer de mama, a los que se les había realizado el estudio del ganglio centinela y que habían sido unificados por el análisis gammagráfico preoperatorio del *Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol*, se ha obtenido una prevalencia estimada de vaciamiento axilar positivo del 30,4%. Esta prevalencia constituye la probabilidad pre-test de vaciamiento axilar positivo en la población.

Los resultados se describen en los siguientes apartados:

- 6.1- Resultados absolutos de la muestra para Ganglio Centinela (GC), Ganglio Secundario (GS) y Vaciamiento Axilar (VAX)
- 6.2- Representatividad de la muestra
- 6.3- Variables secundarias analizadas
- 6.4- Evaluación del Ganglio Secundario como prueba diagnóstica

6.1- RESULTADOS ABSOLUTOS DE LA MUESTRA PARA GC, GS Y VAX

De las 2273 historias revisadas, se obtuvo una muestra válida de 285 casos [12,5%], a los que se les había realizado el estudio del ganglio centinela (GC) según protocolo habitual y del ganglio secundario (GS) de forma exploratoria. En 99 de los 285 casos [35%], se dispuso del resultado histológico del vaciamiento axilar completo (VAX), que es el *gold standard* para valorar la afectación axilar más allá del GC y del GS. Se obtuvieron los resultados absolutos de las biopsias de los ganglios centinela (GC), de los ganglios secundarios (GS) y del vaciamiento axilar completo (VAX), detallados en la **Tabla 6.1**.

Tabla 6.1: Resultados absolutos de la población en relación a la variable dependiente (VAX) y a las variables independientes principales (GC y GS)

<i>Muestras obtenidas en 7 hospitales diferentes del área sanitaria de Barcelona: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, Hospital de Mataró, Hospital Municipal de Badalona, Hospital Sant Joan de Déu de Manresa, Hospital de Calella, Clínica Sagrada Família y Hospital del Esperit Sant de Santa Coloma de Gramanet</i>	
- Historias cáncer de mama revisadas entre octubre '97 y octubre '10	2273
- Ganglios Centinelas positivos	488 [21,5%]
- Ganglios Centinelas negativos	1324 [58,2%]
- Ganglios Centinelas perdidos	461 [20,3%]
- Ganglios Secundarios positivos	28 [1,2%]
- Ganglios Secundarios negativos	258 [11,4%]
- Ganglios Secundarios perdidos	1987 [87,4%]
- Vaciados Axilares positivos	201 [8,8%]
- Vaciados Axilares negativos	461 [20,3%]
- Vaciados Axilares no realizados	1257 [55,3%]
- Vaciados Axilares perdidos	354 [15,6%]

Se consideraron resultados ‘positivos’ de GC, GS y VAX, cuando se hallaron infiltrados por tumor en el estudio histológico, y ‘negativos’ cuando se hallaron libres de enfermedad. Los GC y los GS se consideraron valores ‘perdidos’ cuando fueron detectados en la gammacámara en el estudio preoperatorio pero después no se extrajeron en la cirugía, o en los casos en los que a pesar de extraerse no disponíamos del resultado histológico. Asimismo los VAX se consideraron ‘perdidos’ cuando a pesar de realizarse el procedimiento, no se dispuso del resultado anatomopatológico. Mientras que se consideraron VAX ‘no realizados’ cuando no se realizó el procedimiento del vaciamiento axilar quirúrgico.

Considerando que el resultado del cálculo del tamaño muestral era de 226 pacientes válidos, la muestra de casos recogidos en este estudio (285) superó el número mínimo de sujetos requeridos.

6.2- REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA

Con la muestra constituida en 285 casos, a la premisa de si dicha muestra era representativa de la población general, los resultados indicaron que la edad de la muestra seleccionada (285 casos) era de $56,7 \pm 12,6$ años, mientras que la de la población de referencia (2273) era de $58,4 \pm 19$ años, sin hallarse diferencias significativas entre las edades de la muestra y las de la población, con una $p < 0,15$. Igualmente, el diámetro tumoral de la muestra tuvo una media de $1,84 \pm 0,84$ cm y en la población de $1,75 \pm 0,81$ cm, presentando unas diferencias que tampoco resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,12$).

Al analizar el resultado del GC de la muestra seleccionada (285) obtuvimos un 32,6% de resultados positivos (93 casos) y un 67,4% de resultados negativos (192 casos), lo cual equivalía a los resultados obtenidos para la población de referencia con resultado de GC+ del 27% (488 casos) y un resultado de GC- del 73% (1324 casos) con una $p < 0,06$. Con todo ello podemos afirmar que la muestra obtenida era representativa de la población de referencia y que los resultados obtenidos no se explicarían por otras causas diferentes al azar.

Las características de las variables secundarias de los pacientes y del tumor para los 285 casos de la muestra seleccionada, se muestran en la **Tabla 6.2**.

Tabla 6.2: Características de los Pacientes y de los Tumores de la muestra

Características	N (285)
Edad (media y rango)	56,7 años (30 - 86)
Diámetro Tumoral (media y rango)	1,84 cm (0,3 - 7)
Centros Participantes	
H Germans Trias i Pujol (Badalona)	151 (53,0%)
H Mataró	53 (18,6%)
H Municipal de Badalona	18 (6,3%)
H Esperit Sant (Sta. Coloma G)	18 (6,3%)
H SJD de Mataró	17 (6,0%)
H Calella	16 (5,6%)
H Granollers	5 (1,8%)
H Manresa	3 (1,1%)
H Sagrada Familia (Barcelona)	3 (1,1%)
H Mollet	1 (0,4%)
Lesión palpable al diagnóstico	159 (55,8%)
Diagnóstico Preoperatorio	
Ca Infiltrante	220 (77,2%)
Ca in situ	43 (15,1%)
Perdidos	22 (7,7%)
Localización del Primario	
cuadrante supero-externo (cse)	108 (37,9%)
unión cuadrantes superiores (ucs)	35 (12,3%)
unión cuadrantes externos (uce)	33 (11,6%)
retro-areolar (ra)	24 (8,4%)
cuadrante supero-interno (csi)	23 (8,1%)
unión cuadrantes inferiores (uci)	21 (7,4%)
cuadrante ífero-externo (cie)	16 (5,6%)
cola axilar (ca)	8 (2,8%)
Otros	9 (3,2%)
Perdidos	8 (2,8%)
Foco Tumoral: Unifocal	234 (82,1%)
Tipo Histológico	
Cdi	203 (71,2%)
Cdis	40 (14,0%)
Lobulillar	22 (7,7%)
Tubular	5 (1,8%)
Medular	4 (1,4%)
Papilar	4 (1,4%)
Otros	7 (2,5%)
Drenaje Linfático	
Axilar	235 (82,5%)
Mamaria Interna	41 (14,4%)
Intramamaria	7 (2,5%)
Perdidos	2 (0,7%)
Invasión Linfática/ Vascular	46 (16,1%)
Número de Ganglios Centinela (GC)	
1	113 (39,6%)
2	134 (47,0%)
3	27 (9,5%)
>4	11 (3,9%)
Número de Ganglios Secundarios (GS)	
1	232 (81,4%)
2	38 (13,3%)
3	11 (3,9%)
>4	4 (1,4%)
Micro-metástasis	38 (13,3%)
Marcadores	
R Hormonal+	199 (69,8%)
crb2+	76 (26,7%)

6.3- VARIABLES SECUNDARIAS ANALIZADAS

Una vez confirmado que la muestra obtenida era representativa de la población de estudio, el siguiente paso consistía en conocer si existía homogeneidad entre los grupos a comparar, en relación a las variables secundarias.

En la **Tabla 6.3** se recoge el análisis de las variables secundarias consideradas relevantes en este estudio. Se muestran los resultados obtenidos mediante la comparación estadística de dichas variables en relación al grupo establecido por el resultado (+/-) del estudio del ganglio secundario. Para todas las variables secundarias se confirmó su homocedasticidad en ambos grupos (prueba de Levene para la igualdad de varianzas).

Todos los casos válidos recogidos fueron mujeres entre 30 y 86 años (edad promedio $56,7 \pm 12,6$ años). Para el grupo de pacientes de la muestra con GC+ se compararon los resultados obtenidos en los subgrupos GS+ y GS-, sin hallarse diferencias significativas en cuanto a la variable edad, con una $p < 0,41$.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables secundarias clínicas: palpabilidad del tumor, localización cuadrantal ni de presentación radiológica.

Tampoco se hallaron diferencias en cuanto al número de ganglios secundarios biopsiados, ni en el número de ganglios centinelas analizados.

En relación a las variables secundarias relacionadas con el tumor, tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al tipo histológico del tumor, siendo el tipo carcinoma ductal infiltrante el 100% de los tumores hallados en el grupo de ganglio secundario positivo. Tampoco se hallaron diferencias significativas en relación a la presencia de receptores crb2 o de receptores hormonales entre el grupo del ganglio secundario positivo y el negativo. En la variable invasión linfática/vascular tampoco obtuvimos diferencias significativas entre los grupos, aunque debe tenerse en cuenta que para esta variable el porcentaje de valores ‘perdidos’ fue superior al 10%.

A partir de estos resultados podemos afirmar que existe homogeneidad en todas las variables secundarias entre los grupos GS+ y GS-, dentro de la muestra GC+ (91/285, 32,6%), y por lo tanto los grupos son estadísticamente comparables.

Tabla 6.3: Resultados de las variables secundarias para el grupo GC positivo

		Ganglio Secundario		Sig.	
		+	-		
	Edad	Media:	53,80	56,38	$p < 0,41$
		SD:	11,22	14,04	
		n:	25	68	t NS
Clínicas	Palpabilidad (n= 90)	Palpable:	84,0%	75,4%	$p < 0,57$
		No Papl.:	16,0%	24,6%	X^2 NS
	Loc. cuadrantal (n= 90)	Ext	72,0%	72,3%	$p < 1$
		Int	28,0%	27,7%	X^2 NS
	Presentación Rx (n= 91)	nódulo	88,0%	80,3%	$p < 0,54$
		Otras	12,0%	19,7%	X^2 NS
GS	Número	Media:	1,28	1,35	$p < 0,63$
		SD:	0,54	0,68	
		n:	25	68	t NS
GC	Número	Media:	2,20	1,88	$p < 0,13$
		SD:	0,87	0,91	
		n:	25	68	t NS
Tumor	Ø tumoral	Media:	2,18	2,06	$p < 0,54$
		SD:	0,8	0,76	
		n:	21	62	F NS
	Tipo histológico (n= 93)	Cdi	100%	88,2%	$p < 0,1$
		Otros	0%	11,8%	X^2 NS
	Invasión linfática/vascul (n= 65)	No	56,2%	51,0%	$p < 0,78$
		Sí	43,8%	49,0%	X^2 NS
	Crb2 (n= 87)	-	66,7%	66,1%	$p < 1$
+		33,3%	33,9%	X^2 NS	
Recep hormonales (n= 88)	RH -	20,8%	21,9%	$p < 1$	
	RH +	79,2%	78,1%	X^2 NS	

Nomenclatura Tabla 6.3: GC: ganglio centinela. GS: ganglio secundario. Sig.: contraste empleado (t de Student, X^2 Chi-cuadrado y Estadístico exacto de Fisher según proceda), con su significación estadística. **Localización cuadrantal:** Ext: EXTERNOS (CSE: cuadrante superior externo; CIE: cuadrante inferior externo; UCE: uniones de cuadrantes externos; CUA: cola mamaria; UCS: unión cuadrantes superiores) Int: INTERNOS (CSI cuadrante superior interno UCI: unión de cuadrantes internos; RA: Retroareolares; CII: Cuadrante inferointerno). **Representación Rx:** Nódulo \pm micrometástasis; Otros (μ : microcalcificaciones, distorsión \pm microcalcific, Paget). **Tipo histológico:** Cdi: carcinoma ductal infiltrante; Otros (Cdis: Carcinoma ductal in situ, lobulillar, tubular o mixto). **Receptores cbr2:** -: negativo; +: positivo. **Receptores Hormonales:** RH-: Negativos; RH+: Positivos.

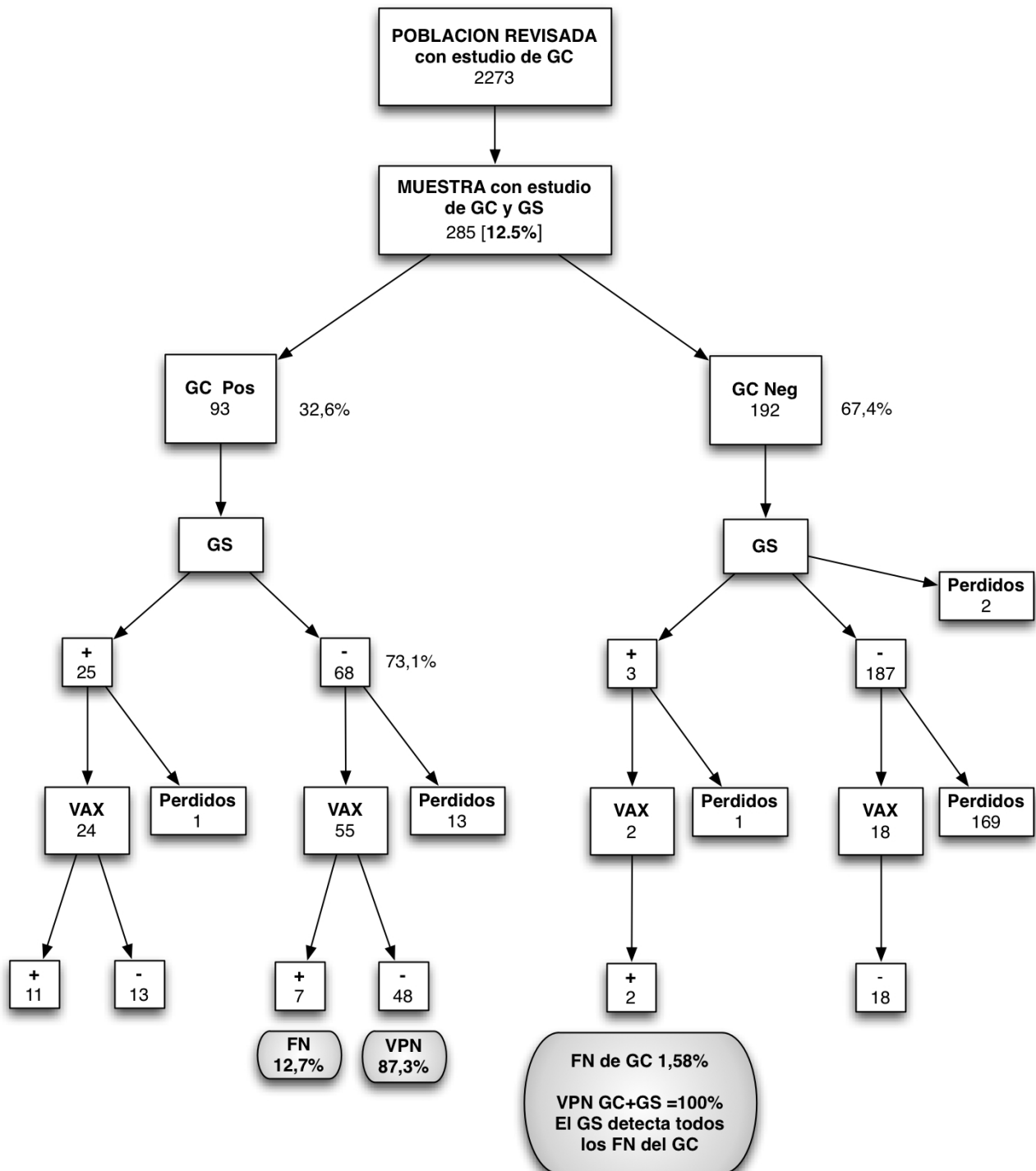
6.4- EVALUACIÓN DEL GANGLIO SECUNDARIO COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA

Evaluamos el Ganglio Secundario como prueba diagnóstica, utilizando como *gold standard* el resultado anatomopatológico del vaciamiento axilar completo.

En el esquema general de la **Figura 6.4**, se describen los resultados dicotómicos (+/-) de Ganglio centinela (GC), Ganglio Secundario (GS) y Vaciamiento Axilar (VAX), según el resultado histológico. En este esquema se diferencian cuatro grupos:

1. En el grupo en que tanto el GC como el GS eran positivos (25/93; 26,9%), observamos que la afectación más allá del secundario ocurría en 11/24 (45,8%), mientras que no existía diseminación más allá del secundario en 13/24 (54,2%), que correspondería a los vaciamientos innecesarios en caso de aplicarse la prueba del ganglio secundario.
2. En el grupo de GC positivo (93/285; 32,6%), obtuvimos un resultado negativo del GS en 68/93 (73,1%). Cuando comparamos el grupo GS- con el resultado del VAX, que es el *gold standard*, detectamos que el ganglio secundario era capaz de predecir el resultado del resto de ganglios axilares en un 87,3% de los casos 48/55 (teniendo en cuenta los 13 casos perdidos), mientras que no los detectaba en 7/55, es decir, que la prueba del GS se equivocaba en un 12,7% de estos casos.
3. En el grupo de GC negativo (192/285; 67,4%) observamos que el GS era positivo en 3/190 (1,58%), que correspondería a los falsos negativos (FN) del GC en nuestra muestra. Cuando valoramos el resultado del VAX para el grupo GC- y GS+, en todos los casos en los que se dispuso del resultado histológico del VAX (2/3), el vaciamiento axilar completo fue positivo, y por tanto auténticos falsos negativos del GC detectados en todos los casos por el GS. La asociación de ambas pruebas diagnósticas GC y GS, detectaba todos los falsos negativos del GC.
4. Finalmente, en el grupo en el que tanto el GC como el GS eran negativos (187/192; 97,4%), al compararlos con el resultado del VAX, hallamos que el 100% de los casos que tenían GC- y GS- también tenían una axila libre de enfermedad, por lo que con la asociación de ambas pruebas diagnósticas se conseguía alcanzar un VPN del 100%.

Figura 6.4: Esquema general de la muestra según los resultados del estudio del Ganglio Centinela (GC), del Ganglio Secundario (GS) y del Vaciamiento Axilar (VAX)



En las **Tablas 6.4 y 6.5** se muestran los cálculos para la validación de la biopsia del ganglio secundario como indicador de la linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama.

En la **Tabla 6.4** se presentan los resultados de ganglio secundario (GS) estratificados para el valor positivo del ganglio centinela (GC). En relación con el vaciamiento axilar (VAX), que es el *gold standard*, la biopsia del ganglio secundario obtuvo 11 verdaderos positivos (VP), 48 verdaderos negativos (VN), 7 falsos negativos (FN) y 13 falsos positivos (FP). Por lo tanto, cuando el ganglio centinela era positivo, la sensibilidad (S) del ganglio secundario alcanzaba el 61,1%, la especificidad (E) el 78,7%, el valor predictivo positivo (VPP) el 45,8% y el valor predictivo negativo (VPN) el 87,3%. En todos los casos se calcularon los correspondientes intervalos de confianza del 95%. Las razones de verosimilitud positiva (LR+) y negativa (LR-) fueron respectivamente 2,87 (IC_{95%} 1,56-5,26) y 0,49 (IC_{95%} 0,27-0,41). Las razones de verosimilitud fueron consideradas significativas al no contener la unidad en su intervalo de confianza.

Una razón de verosimilitud positiva de 2,87 obtenida, significa que en el grupo de pacientes con VAX+ la probabilidad de encontrar un GS+ era 2,87 veces mayor que en el grupo de pacientes con VAX-. Análogamente, una razón de verosimilitud negativa de 0,49 indica que un resultado negativo del GS se encontraba el doble de veces ($1/0,49 = 2,04$) con más frecuencia en pacientes con VAX- que en aquellos con VAX+.

La prevalencia observada de presentar un VAX+ cuando GC+ para nuestra muestra fue del 39,2%. En cambio, cuando se aplicó la prueba del ganglio secundario, observamos que la prevalencia observada de presentar un VAX+ cuando GC+ y GS+ en la muestra analizada fue del 22,8%.

Para valorar el efecto de la aplicación del Ganglio Secundario sobre la probabilidad de tener una axila positiva cuando el GC+, se calcularon las probabilidades postprueba mediante el Teorema de Bayes.

Para una probabilidad preprueba estimada de VAX+ cuando GC+ de 39,2%, la probabilidad postprueba cuando GS+ se incrementó al 64,9% (IC_{95%} 45%-80,7%). Para una probabilidad preprueba estimada de VAX- cuando GC+ del 60,8%, la probabilidad postprueba cuando obtenemos un GS- aumentó al 81,6% (IC_{95%} 62,2%-92,3%), mientras que cuando el GS+ la probabilidad postprueba de VAX- disminuyó al 43,4% (IC_{95%} 31,2%-56,5%).

Tabla 6.4: Evaluación del Ganglio Secundario (GS) para los GC POSITIVOS

		Vaciamiento Axilar		
		Positivo	Negativo	
GS +		11	13	24
GS -		7	48	55
		18	61	79
		IC 95%		
	Sensibilidad	61,1%	38,6%	a 79,7%
	Especificidad	78,7%	66,9%	a 87,1%
	Valor predictivo positivo	45,8%	27,9%	a 64,9%
	Valor predictivo negativo	87,3%	76%	a 93,7%
	Exactitud	74,7%	64,1%	a 83%
	Odds ratio diagnóstica	5,80	1,88	a 17,94
	Razón de verosimilitud + (LR+)	2,87	1,56	a 5,26
	Razón de verosimilitud - (LR-)	0,49	0,27	a 0,91
	Prevalencia observada (VAX+, GC+ y GS+)	22,8%		
PROBABILIDADES POST-PRUEBA (Teorema de Bayes)				
		Probabilidad pre-prueba estimada de VAX+ en GC+	39,2%	
			IC 95%	
	Probabilidad post-prueba GS positiva (PPPP)	64,9%	45%	a 80,7%
	Probabilidad post-prueba GS negativa (PPPN)	24,2%	14,8%	a 36,9%
		Probabilidad pre-prueba estimada de VAX- en GC+	60,8%	
			IC 95%	
	Probabilidad post-prueba GS positiva (PPPP)	43,4%	31,2%	a 56,5%
	Probabilidad post-prueba GS negativa (PPPN)	81,6%	62,2%	a 92,3%

En la **Tabla 6.5** se presentan los resultados del ganglio secundario (GS) estratificados para el valor negativo del ganglio centinela (GC). Se valoraron únicamente aquellos casos en los que a pesar de tener un GC negativo se realizó VAX (solamente 20 de 190 casos, puesto que en la mayoría de ellos no se indicó el VAX por considerarse válido el resultado del GC). Para este grupo tan reducido, detectamos 2/20 casos de VAX+ a pesar de tener un GC- lo que corresponde a los FN del GC. El resultado del GS para estos dos casos resultó ser positivo, y por lo tanto el GS detectó todos los FN del GC (sensibilidad 100%). Cuando GC- y GS-, en los pocos casos a los que se les indicó realizar el VAX (18/187) el resultado del VAX fue siempre negativo (18/18), lo que supone que para el valor negativo de ambas pruebas la especificidad fue del 100%.

Tabla 6.5: Evaluación del Ganglio Secundario (GS) para los GC NEGATIVOS

		Vaciamiento Axilar		
		Positivo	Negativo	
GS +		2	0	2
GS -		0	18	18
		2	18	20
				IC 95%
	Sensibilidad	100%		34,2% a 100%
	Especificidad	100%		82,4% a 100%
	Valor predictivo positivo	100%		34,2% a 100%
	Valor predictivo negativo	100%		82,4% a 100%
	Exactitud	100%		83,9% a 100%
	Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	10%		

7.- DISCUSIÓN

7.- DISCUSIÓN

La creciente demanda por disponer de procedimientos menos agresivos en las pacientes con cáncer de mama, ha conducido a aceptar la biopsia del ganglio centinela (GC) sin la práctica rutinaria del vaciamiento axilar. En manos expertas es una alternativa a la disección axilar completa. Para ello es necesario que el equipo quirúrgico cuente con, por lo menos, una exactitud documentada del 90%, un porcentaje de localizaciones no inferior al 90% y haber realizado por lo menos 30 biopsias de ganglio centinela seguidas de disección axilar completa (VAX), para validar dicha técnica.¹⁹⁹

Con la validación de la técnica del ganglio centinela (GC), solamente se indica el vaciamiento axilar completo (VAX) en aquellas pacientes en las que el estudio anatomopatológico intraoperatorio o definitivo del ganglio centinela resulte positivo para células malignas.

En nuestro trabajo, se revisó retrospectivamente una población de referencia de 2273 casos con estudio previo de ganglio centinela en el cáncer de mama, hallándose 488 casos con ganglio centinela positivo. Teniendo en cuenta los valores “perdidos” del VAX, sabemos que se realizó vaciamiento axilar en 410 de los 488 de GC positivo (84%). En estos 410 casos de ganglio centinela positivo en los que se indicó el vaciamiento axilar completo, resultaron libres de tumor 273 casos (66,6%). Así pues, en 2/3 de los casos de la población, el GC era el único ganglio afectado y por tanto resultaron vaciamientos axilares innecesarios. El número de VAX oncológicamente innecesarios de nuestra población se correspondió con lo descrito en la literatura para otras series.²⁰⁰⁻²⁰²

Recientemente se han publicado diversos trabajos sobre nomogramas diagnósticos,^{189,190,191} en los que se pretende identificar factores asociados al tumor que pudieran predecir aquellos casos en los que, a pesar de tener un ganglio centinela positivo, la probabilidad de diseminación más allá de ese ganglio fuera tan baja como para no indicar la extirpación ganglionar axilar completa. Se han establecido nomogramas a partir de asociaciones favorables para algunos factores relacionados con el tumor, pero los resultados publicados no parecen ser suficientes como para determinar su aplicabilidad clínica segura.^{192,193}

Paralelamente, Giuliano et al.^{194,203} han publicado un estudio en el que pretenden demostrar que la realización del VAX cuando el GC es positivo no mejora el índice de recurrencia de enfermedad ni de la mortalidad a los 5 años, aplicado en grupos de bajo riesgo (tumorectomía con T1-2, RT tangencial desde el hueco axilar y adenopatías axilares no palpables). Ha sido un estudio revolucionario y ampliamente criticado, pero que sin duda abre las puertas hacia un tratamiento del cáncer de mama más conservador.

Siguiendo con la línea de una cirugía menos agresiva y a la vista de las complicaciones descritas tras el vaciamiento axilar, en nuestro grupo de trabajo, surgió la inquietud de encontrar una segunda estación de drenaje linfático más allá del GC, que detectase esos casos en los que el único ganglio afectado fuera el ganglio centinela. De este modo, conseguiríamos minimizar el número de indicaciones de vaciamiento axilar completo, oncológicamente innecesario. Se desarrolló un nuevo concepto de segunda estación de drenaje linfático axilar al que denominamos ‘Ganglio Secundario’ (GS), considerado como aquél o aquellos ganglios que, con una captación de radioisótopo del 10-25% de la captación del ganglio centinela, eran detectados en la gammacámara y extraídos en el acto quirúrgico junto con el GC. Se analizó el valor y las implicaciones de este nuevo concepto de GS como un posible predictor de la afectación ganglionar axilar más allá del Ganglio Centinela.

Se realizó un análisis retrospectivo con la intención de valorar la posibilidad de detectar esta segunda estación de drenaje linfática denominada GS utilizando las técnicas habituales para la detección de GC, evaluar su resultado histológico y su relación con el resultado final del VAX. La finalidad principal radicaba en identificar los casos en los que el único ganglio axilar afectado era el GC y que por tanto no precisaba de un VAX completo (que como habíamos observado, ocurría en el 66,6% de los casos de nuestra población).

Obtuvimos una muestra válida de 285 sujetos a los que se les analizó el GC y GS. En el análisis de la muestra obtuvimos un porcentaje de VAX negativos cuando GC+ (VAX innecesarios) del 60,8%, respecto a lo obtenido para la población de referencia (66,6%), también en acorde con lo publicado en la literatura (60-67%).^{149,200,201}

El primer punto destacable de nuestro trabajo hace referencia a los resultados obtenidos en la validación de ganglio secundario (GS). Así, el valor predictivo negativo (VPN) del ganglio secundario fue del 87,3%, lo que significa que de los 55 pacientes que tenían

ganglio centinela positivo y ganglio secundario negativo, 48 pacientes tenían un vaciamiento axilar negativo y en 7 casos había una afectación axilar positiva. Esto supone una proporción de falsos negativos para el GS del 12,7%. A la vista de estos falsos negativos, cabe destacar que se encuentran discretamente por encima de la proporción de falsos negativos aceptados para el GC en la mayoría de las series (FN 5-10%).^{90,204} Sin embargo, esta diferencia podría explicarse al tener en cuenta el posible sesgo de selección introducido en nuestra muestra al partir de pacientes con GC+. Los resultados del VPN se corresponden con los obtenidos de la aplicación del Teorema de Bayes, con una probabilidad postprueba del 81,6% de VAX- cuando el GC+ y el GS-. Con esto podemos afirmar que con la aplicación de ambas pruebas (GC y GS), se consigue mejorar la probabilidad de tener un VAX- cuando el GC+, pasando de una probabilidad preprueba del 60,8% (aplicando solamente el GC) a una probabilidad postprueba cuando el GS- del 81,6% (aplicando ambas pruebas, GC y GS).

Nuestros resultados revelan que con la aplicación del estudio del GS evitaríamos la realización del VAX en el 73,1% (68/93) de los casos en los que indicaríamos un VAX por tener GC+, lo que favorecería una cirugía conservadora en un mayor número de pacientes, pero asumiendo un error de FN del 12,7%.

De todos los VAX indicados al aplicar exclusivamente la técnica del GC, observamos que el vaciamiento no era necesario en el 60,8%, al tener únicamente afectado el GC y el resto de ganglios del VAX libres de enfermedad. Cuando añadimos el estudio del GS al GC+, el vaciamiento resultaría innecesario en el 16,5% de los casos, lo que supondría una reducción del 44,3% de los VAX innecesarios con la asociación de ambas pruebas (GC y GS).

Otro resultado potencialmente relevante se refiere al elevado VPN alcanzado cuando se obtienen valores negativos en ambas pruebas (GC- y GS-). Así observamos, que en todos los casos en los que ambos ganglios (GC y GS) fueron negativos el VAX fue también negativo (VPN del 100%). Sin embargo, este resultado debe interpretarse con cautela por el elevado número de VAX ‘perdidos’, al no estar indicado el vaciamiento cuando el GC es negativo. Este resultado podría tener interés como doble comprobación para asegurar la negatividad del vaciamiento axilar.

También merece la pena comentar aquellos casos en los que ambas pruebas resultaron positivas. Observamos que cuando el GC+ y el GS+, la axila se encontraba afectada

(VAX+) en 11/24 casos y libre de enfermedad en 13/24 casos. Luego la probabilidad de tener afectación axilar cuando GC+ y GS+ ocurría en el 45,8% (a diferencia de lo que ocurre con el GC+ que la probabilidad de tener una axila afectada es del 39,2%).

Otro punto relevante y que genera controversias son los falsos negativos (FN) del ganglio centinela (GC). Hasta la fecha, en la mayoría las series publicadas es bien aceptado un FN del GC de un 5-10%.^{90,204} En nuestra población encontramos un valor de FN del GC del 3%, siendo menor en la muestra estudiada con un valor de FN del 1,58%. Aunque fueron muy pocos los casos a los que se les realizó VAX (3/190), en todos los casos en que se dispuso del resultado histológico, el vaciamiento axilar fue positivo, y por tanto auténticos falsos negativos del GC detectados por el GS. Con las precauciones que merecen tan escaso numero de vaciamentos, la asociación de ambas pruebas diagnósticas GC y GS, detectaba todos los falsos negativos del GC. Luego la aplicación del GS permitiría mejorar la sensibilidad del GC.

Nuestros resultados deberían interpretarse con las precauciones y las limitaciones que corresponden a un estudio retrospectivo con un análisis del ganglio secundario realizado de forma exploratoria y no sistemática.

Se llevó a cabo un estudio exploratorio de valoración del ganglio secundario respecto al *gold standard*, que es el vaciamiento axilar. Se pretendía estimar si los resultados obtenidos apoyaban la propuesta de realizar un estudio prospectivo que permitiera la validación definitiva de la prueba del ganglio secundario, confirmando su utilidad en la práctica clínica. De aquí la insistencia en comprobar la homogeneidad de los grupos y la representatividad de la muestra respecto a la población para minimizar los sesgos de selección.

Consecuentemente, en el análisis sistemático de los 2273 casos detectamos algunos casos en los que, aunque el ganglio secundario se identificó en la gammacámara, éste no se extrajo sistemáticamente en el acto quirúrgico, quedando su resultado como 'perdido' al no disponer de su resultado anatomopatológico.

Para el control de los parámetros que afectan a la validez interna del estudio se revisó la literatura sobre la idoneidad del resultado histológico del vaciamiento axilar como verdadero *gold standard*.²⁰⁵⁻²⁰⁹ Asimismo, se tomaron algunas precauciones para neutralizar los posibles sesgos de información (enmascaramiento con análisis estadístico

independiente) y de selección. El sesgo de selección podría haber quedado minimizado al haber revisado todas las historias clínicas (2273) recogidas desde Octubre del 1997 hasta Octubre del 2010, en orden alfabético del primer apellido y seleccionando todos aquellos pacientes en los que se disponía de resultado del GC y adicionalmente del GS, independientemente de los resultados anatomopatológicos.

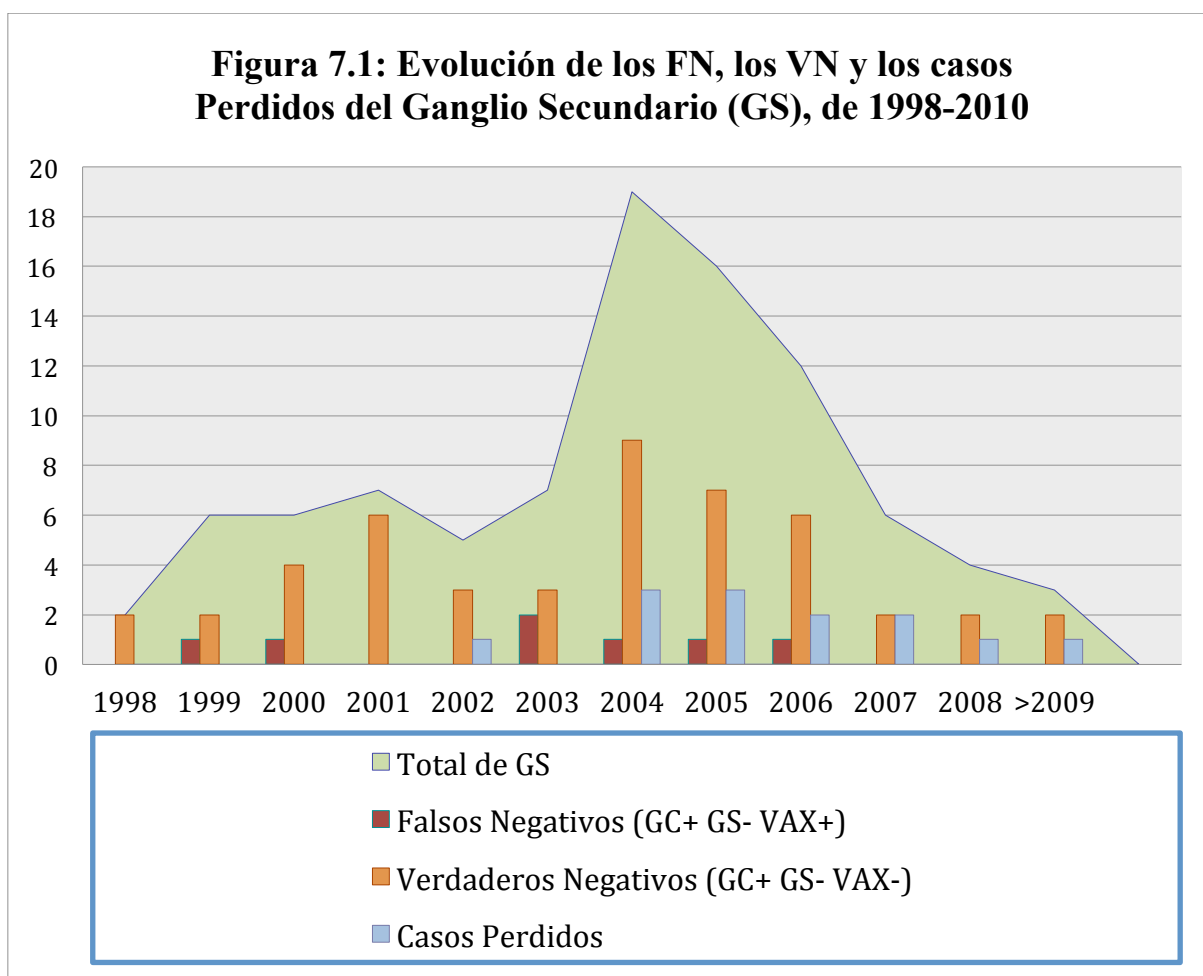
Desde el punto de vista de la validez externa, la metodología de inyección de trazador fue intra y peritumoral para todos los casos. Por lo que los resultados de este estudio no serían extrapolables a otros grupos dónde la metodología de inyección de trazador se realiza por vía subareolar.

La larga experiencia en el estudio del ganglio centinela a lo largo de estos últimos 14 años, nos ha permitido una reducción progresiva de los FN del GC. Por un lado utilizando trazadores con moléculas de menor tamaño para aquellas mujeres con peor drenaje linfático (pacientes añosas o pacientes obesas) y por otro lado con el uso sistemático de la ecografía axilar permitiendo la detección de los GC saturados de tumor.²¹⁰ La explicación de este hecho radica en que cuando el ganglio centinela se encuentra saturado de células metastásicas, su drenaje linfático puede quedar bloqueado por la misma infiltración tumoral. En estos casos, el drenaje linfático adoptaría una vía alternativa, hallando un falso ganglio centinela que podría estar libre de enfermedad y llevarnos a un falso negativo del GC.^{150,160} Estos ganglios bloqueados por tumor suelen encontrarse aumentados de tamaño, siendo palpables en la exploración física o en el estudio ecográfico axilar.¹⁶⁶

La incorporación sistemática de la ecografía axilar²¹⁰⁻²¹² en los protocolos del estudio de ganglio centinela de todas las pacientes (a partir del año 2003-2005, según el centro) tiene la finalidad de detectar aquellos casos que, pese a tener una exploración física normal, presentaban una exploración ecográfica patológica (irregulares, aumentados de tamaño, etc.). La realización de la PAAF de estos ganglios ecográficamente patológicos puede detectar los ganglios centinelas metastásicos con drenaje linfático bloqueado por infiltración tumoral.

La incorporación de la ECO axilar sistemática, ha permitido disminuir un 15% de las pacientes candidatas al estudio del ganglio centinela, pero lo que es más importante, ha permitido reducir el número de falsos negativos del ganglio centinela.

El efecto del bloqueo del ganglio centinela por células tumorales, también podría suceder a nivel del ganglio secundario, incrementando también su número de falsos negativos. Para estudiar este posible efecto del bloqueo del GS por células tumorales, primero se analizó la distribución por año de los falsos negativos obtenidos en nuestro trabajo (**Figura 7.1**). A partir del año en el que la mayoría de los hospitales adoptaron la ecografía axilar en sus protocolos (año 2004), se dividió la muestra en dos períodos: período preECO, en el que no se utilizaba la ecografía axilar sistemática; y el período postECO en el que la mayoría de los hospitales de nuestro estudio utilizaban de forma sistemática la ecografía axilar para la detección de ganglios patológicos. A continuación se analizaron los resultados de los falsos negativos del ganglio secundario en cada uno de los dos periodos. Al analizar el periodo PostECO (2004-2010) se obtuvo una muestra válida de 173 pacientes con GC, GS y VAX.



En la **Tabla 7.1**, se presenta la distribución de los GS, los FN y los VN, para el periodo PreECO y para el período PostECO. De los 60 pacientes con GC positivo (34,7%) en esta muestra, 43 tenían GS negativo (71,7%). Teniendo en cuenta que del total de VAX tenemos 12 casos perdidos, podemos afirmar que la proporción de FN del GS en el periodo PostECO es de 9,7% que estaría dentro de lo aceptado en la literatura para el GC. Igualmente, observamos que en 28 de los 43 casos con GS negativo, el vaciamiento es también negativo, dando un VPN de la prueba del GS del 90,3%. Así pues, una buena parte de los falsos negativos podrían ser explicados por la ausencia de realización de ecografía axilar sistemática durante el período PreECO (1997-2004); destacando que los FN del GS en el periodo PreECO aumentaban hasta un 16,7%.

En conclusión, con el uso de la ecografía axilar sistemática como predictora de ganglios metastásicos bloqueados o saturados de tumor, se consigue reducir el número de VAX en un 71,7% de los VAX indicados por tener GC+, mejorando el VPN al 90,3% y reduciendo los FN del GS al 9,7%.

Tabla 7.1: Distribución de los GS, los FN y los VN, según se trate del periodo PreECO ó PostECO

Periodo	Total de GS	GS Negativos	%GS Negativos	FN (GC+ GS-VAX+)	VN (GC+ GS-VAX-)	Perdidos	%FN	VPN
PreECO (1997-2003)	33	25	75,8%	4	20	1	16,7%	83,3%
PostECO (2004-2010)	60	43	71,7%	3	28	12	9,7%	90,3%
GLOBAL	93	68	73,1%	7	48	13	12,7%	87,3%

Finalmente, se evaluó si la presencia de micrometástasis en el GC podría afectar a los resultados. Se analizó si las pacientes con micrometástasis en el GC tenían una menor probabilidad de diseminación hacia los ganglios axilares y en consecuencia hacia el GS. Se detectaron GC positivos para micrometástasis en 41/93 (45,5%) de los 285 casos de la muestra seleccionada. Curiosamente, tras analizar el comportamiento del GS se observó que el VPP de 87,5% y los FN del 12,5% eran prácticamente los mismos que los obtenidos para la totalidad de la muestra. Los resultados del GS eran los mismos en

los pacientes con macrometástasis que en los con micrometástasis. Así pues, en nuestro trabajo, la presencia de micrometástasis en el GC de las pacientes analizadas en nuestra muestra no representó un incremento de VAX oncológicamente innecesarios (21/30; 70%). Por lo tanto, la presencia de micrometástasis en el GS no varía la probabilidad de diseminación ganglionar respecto a la presencia de macrometástasis, como cabría esperar de forma lógica según lo publicado recientemente.²¹³

A partir de los resultados de nuestro trabajo resultaría alentador promover un estudio prospectivo en busca de una muestra de casos que permitiera confirmar definitivamente la validez del estudio del ganglio secundario como factor predictivo de la afectación ganglionar axilar.

8.- CONCLUSIONES

8.- CONCLUSIONES

- El estudio sistemático del Ganglio Secundario (GS) en los pacientes con Ganglio Centinela (GC) positivo puede predecir la afectación metastásica del resto de los ganglios axilares con un VPN de 87,3%.
- Con la aplicación del Ganglio Secundario conseguiríamos evitar un 73,1% de los Vaciamiento Axilares (VAX) de todas las pacientes a las que indicamos su realización por tener un GC+. Asumiendo un error de FN del 12,7%.
- Con la aplicación de la nueva prueba del Ganglio Secundario pasaríamos a realizar un 16,5% de VAX innecesarios, lo que supone una reducción del 44,3% de los que se indicaban al utilizar exclusivamente la técnica del Ganglio Centinela (60,8%).
- La asociación de ambas pruebas GC- y GS- asegura una axila libre de enfermedad para todos los casos de la muestra seleccionada.
- El estudio del Ganglio Secundario permite identificar todos los FN del Ganglio Centinela de nuestra muestra (1,57%). Con la asociación del estudio del GC y GS se consigue un VPN del 100% y un valor de FN del GC del 0%.
- El uso de ecografía axilar sistemática consigue mejorar los resultados obtenidos con la aplicación del Ganglio Secundario, aumentando el VPN al 90,3% y reduciendo los FN del GS al 9,7%.
- Los resultados obtenidos en el estudio del Ganglio Secundario no pueden explicarse por ninguna de las variables secundarias incluidas, al no encontrarse diferencias significativas entre los grupos. Las variables secundarias estudiadas fueron: edad, variables clínicas (palpabilidad tumoral, localización cuadrantal y forma de presentación radiológica) Y variables del tumor (tamaño, tipo histológico, invasión linfática y vascular y receptores hormonales tumorales/crb2).

- El VAX tiene numerosas complicaciones a corto y largo plazo, luego la utilización del Ganglio Secundario implicaría una menor agresividad quirúrgica con la misma radicalidad oncológica.

9.- RELEVANCIA CIENTÍFICA Y APLICABILIDAD CLÍNICA

9.- RELEVANCIA CIENTÍFICA Y APLICABILIDAD CLÍNICA

En un intento de disminuir la agresividad quirúrgica en el cáncer de mama, el estudio del ganglio secundario tiene una gran relevancia clínica y científica, ya que su implantación supondría reducir el número de vaciamientos axilares en un 68% de los que se realizan actualmente.

Si tenemos en cuenta la creciente incidencia del cáncer de mama en nuestra población (1 de cada 8 mujeres Europeas y 17.000 nuevos casos anuales en España) y las complicaciones que conlleva un vaciamiento axilar completo, es fácil deducir las numerosas ventajas que comportaría la aplicación de esta nueva técnica.

Consecuentemente estos resultados supondrían una disminución del tiempo quirúrgico, una optimización de los recursos logísticos, una disminución del coste individual y global del cáncer de mama, una considerable reducción en la estancia hospitalaria de las pacientes con una incorporación laboral temprana y una más que considerable disminución de las complicaciones secundarias a la cirugía.

Se requerirá de un estudio prospectivo para la validación definitiva del ganglio secundario como predictor de la afectación metastásica del resto de ganglios axilares y que permita una aplicabilidad clínica segura.

10.- ANEXOS

10. ANEXOS

10.1- TABLAS

Tabla 1.1	Clasificación histológica según la OMS (1981)	16
Tabla 1.2	Resumen de la clasificación TNM en el carcinoma de mama	21
Tabla 1.3	Grupos de Estadificación TNM para el carcinoma de mama	24
Tabla 1.4	Resultados acumulados de estudios de GC. Período 1993-99	34
Tabla 1.5	Resultados del GC como predictor del estado ganglionar axilar	35
Tabla 1.6	Ventajas y desventajas de los métodos de detección del GC	35
Tabla 1.7	Características de los radiotrazadores más utilizados	48
Tabla 1.8	Esquema de la zona de drenaje linfático según lugar de inyección..	52
Tabla 1.9	Morbilidad asociada con la disección de los ganglios axilares	62
Tabla 1.10	Daños en el drenaje linfático	65
Tabla 1.11	Frecuencia de linfedema según el tipo de cirugía y la radioterapia..	67
Tabla 5.1	Hospitales de origen de la población de pacientes afectas de CM con estudio de Ganglio Centinela (GC)	91
Tabla 5.2	Variables secundarias en el estudio	95
Tabla 6.1	Resultados de la población en relación a la variable dependiente VAX y a las variables independientes principales, GC y GS.....	105
Tabla 6.2	Características de los Pacientes y de los Tumores de la muestra....	108
Tabla 6.3	Resultados de las variables secundarias para el grupo GC positivo.	111
Tabla 6.4	Evaluación del GS para los GC POSITIVOS	116
Tabla 6.5	Evaluación del GS para los GC NEGATIVOS	117
Tabla 7.1	Distribución de los GS, los FN y los VN, según se trate del periodo PreECO ó PostECO	126

10.2- FIGURAS

Figura 1.1	Ganglio Centinela. Difusión linfática con Azul Patente	33
Figura 1.2	Red linfática de la glándula mamaria	37
Figura 1.3	Representación esquemática del concepto de GC	41
Figura 1.4	Representación gráfica de los tipos de inyección del radiofármaco..	50
Figura 1.5	Detalle de una de las sondas isotópicas empleadas	59
Figura 1.6	Detalle de la detección mediante sonda isotópica del CG	59
Figura 1.7	Detalle de un linfedema en paciente intervenida de LAR por CM ...	63
Figura 1.8	Detalle gráfico del concepto de GS	71
Figura 1.9	Esquema de la diseminación ordenada de las células tumorales	72
Figura 3.1	Secuencia de la técnica de la exéresis intraoperatoria del GS	83
Figura 6.1	Esquema general de la muestra según el resultado del GC, GS y del VAX	114
Figura 7.1	Evolución de los FN, los VN y los casos Perdidos del Ganglio Secundario (GS), de 1990-2010	125

10.3- ABREVIATURAS

BGC	Biopsia del Ganglio Centinela
BSGC	Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela
CDI	Carcinoma Ductal Infiltrante
CID	Carcinoma Intraductal
CM	Cáncer de Mama
CMA	Cirugía Mayor Ambulatoria
GC	Ganglio Centinela
GS	Ganglio Secundario
E	Especificidad
FN	Falsos Negativos
FP	Falsos Positivos
IC	Intervalo de Confianza
LAR	Linfadenectomía Axilar Radical
LDNA	Linfadenectomía Axilar
LR+	Razón de Verosimilitud Positiva
LR-	Razón de Verosimilitud Negativa
MAP	Mastectomía Ahorradora de Piel
MI	Mamaria Interna
PAAF	Punción Aspiración con Aguja Fina
PCNA	Antígeno Nuclear de Células Proliferativas

QT	Quimioterapia
ROLL	<i>Radioguided Occult Lesion Localization</i>
RT	Radioterapia
S	Sensibilidad
SAH	Seroalbúmina Humana
SMN	Servicio de Medicina Nuclear
^{99m}Tc	Tecnecio ⁹⁹ marcado
TC	Tumorectomía
VAX	Vaciamiento Axilar
VN	Verdaderos Negativos
VP	Verdaderos Positivos
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

11.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

11.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz-Faes J. Evolución Histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Guías clínicas de la asociación española de cirujanos. 2006;22:202–210.
2. Zimmerman L, Veith I. Great ideas in the history of surgery. Baltimore: Williams & Wilkins; 1961.
3. Haagensen C. Enfermedades de la mama. Buenos Aires: Beta; 1977.
4. Fisher B. The revolution in breast cancer surgery: science or anecdotalism? World J Surg. 1985;9(5):655–666.
5. Tejerina F, Tejerina A. Tratamiento del cáncer de mama. Barcelona: Salvat Editores SA; 1986.
6. Álvarez E, Alvarado J. Cáncer de mama. Buenos Aires: Librería «El Ateneo» Editorial; 1987.
7. Díaz-Faes J. Principios de cirugía oncológica. En: Onología médica. Guía de presentaciones. tomo II. Madrid: ENE publicidad; 1997:1–23.
8. Zanetti R, Micheli A, Rosso S, Sant M. The prevalence of cancer: a review of the available data. Tumori. 1999;85(5):408–413.
9. Ramos-Boyer M. Cáncer de mama: epidemiología, factores de riesgo y presentación clínica. Guías clínicas de la asociación española de cirujanos. 2006;23:214–210.
10. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. JAMA. 1995;273(2):149–154.
11. Parkin DM, Iscovich J. Risk of cancer in migrants and their descendants in Israel: II. Carcinomas and germ-cell tumours. Int. J. Cancer. 1997;70(6):654–660.
12. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am. J. Hum. Genet. 1998;62(3):676–689.

13. Magnusson CM, Persson IR, Baron JA, et al. The role of reproductive factors and use of oral contraceptives in the aetiology of breast cancer in women aged 50 to 74 years. *Int. J. Cancer*. 1999;80(2):231–236.
14. Goldberg MS, Labrèche F. Occupational risk factors for female breast cancer: a review. *Occup Environ Med*. 1996;53(3):145–156.
15. Piñero-Madróna, A, Merk-Navarro B, Parrilla-Paricio P. Factores pronósticos y estadificación del cáncer de mama. *Cirugía de la mama. Guías clínicas de la asociación española de cirujanos*. 2006;24:221–233.
16. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. *Pathol Annu*. 1980;15(Pt 1):239–251.
17. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2002;20(17):3628–3636.
18. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. New York London: Springer; 2010.
19. Vázquez-Albaladejo C, Sancho-Merle M, Campos-Mañez J, Llopis-Martínez F. Tratamiento conservador en el cáncer de mama. Análisis de 451 pacientes con seguimiento mínimo de 5 años. *Oncología*. 2000;23(2):41–48.
20. Vaquero-Pérez M, Pérez-Robledo J, Rodríguez-Montes J, Grandado de la Fuente. Cirugía conservadora del cáncer de mama. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. *Cirugía Española*. 1998;64:531–535.
21. Luini A, Zurrída S, Paganelli G, et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg*. 1999;86(4):522–525.
22. Valdés-Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, et al. Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection for sentinel node identification. *J. Nucl. Med*. 2000;41(9):1500–1506.
23. Rose A, Collins JP, Neerhut P, Bishop CV, Mann GB. Carbon localisation of impalpable breast lesions. *Breast*. 2003;12(4):264–269.

24. Homer MJ, Smith TJ, Safaii H. Prebiopsy needle localization. Methods, problems, and expected results. *Radiol. Clin. North Am.* 1992;30(1):139–153.
25. Gennari R, Galimberti V, De Cicco C, et al. Use of technetium-99m-labeled colloid albumin for preoperative and intraoperative localization of nonpalpable breast lesions. *J. Am. Coll. Surg.* 2000;190(6):692–698; discussion 698–699.
26. De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifirò G, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects. *Q J Nucl Med.* 2002;46(2):145–151.
27. Buonomo O, Cabassi A, Guadagni F, et al. Radioguided-surgery of early breast lesions. *Anticancer Res.* 2001;21(3C):2091–2097.
28. Galimberti V, Cassano E, Viale G, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects. *Q J Nucl Med.* 2002;46(2):145–151.
29. Paganelli G, Luini A, Veronesi U. Radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation. *Ann. Oncol.* 2002;13(12):1839–1840.
30. Gray RJ, Giuliano R, Dauway EL, Cox CE, Reintgen DS. Radioguidance for nonpalpable primary lesions and sentinel lymph node(s). *Am. J. Surg.* 2001;182(4):404–406.
31. Feggi L, Basaglia E, Corcione S, et al. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(11):1589–1596.
32. Barros A, Cardoso MA, Sheng PY, Costa PA, Pelizon C. Radioguided localisation of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node mapping. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2002;29(12):1561–1565.
33. Rönkä R, Krogerus L, Leppänen E, von Smitten K, Leidenius M. Radio-guided occult lesion localization in patients undergoing breast-conserving surgery and sentinel node biopsy. *Am. J. Surg.* 2004;187(4):491–496.

34. Fraile M, Mariscal A, Lorenzo C, et al. Radiolocalización de lesiones mamarias no palpables combinada con la biopsia del ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama. *Cir Esp.* 2005;77(1):36–39.
35. Paepke S, Schmid R, Fleckner S, et al. Subcutaneous mastectomy with conservation of the nipple-areola skin: broadening the indications. *Ann. Surg.* 2009;250(2):288–292.
36. Ramos Boyero M. [Skin-sparing mastectomy: an alternative to conventional mastectomy in breast cancer]. *Cir Esp.* 2008;84(4):181–187.
37. Halsted W. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp Bul.* 1894;4:297–323.
38. Bethune DC, Chiu RC, Mulder DS, Rosenthal L. In vivo mapping of pulmonary lymphatic pathways: a new technique. *J. Surg. Res.* 1979;26(5):513–518.
39. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392–399.
40. Zippel HH, Hardt M, Citoler P. Criteria for the definition of early cancer of the breast. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1981;106(19):605–609.
41. Chiappa S, Uslenghi C, Bonadonna G, Marano P, Ravasi G. Combined testicular and foot lymphangiography in testicular carcinomas. *Surg Gynecol Obstet.* 1966;123(1):10–14.
42. Edwards JM, Kinmonth JB. Lymphovenous shunts in man. *Br Med J.* 1969;4(5683):579–581.
43. Kett K. [Direct breast lymphography]. *Langenbecks Arch Chir.* 1970;327:514–515.
44. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39(2):456–466.
45. Terui S, Kato H, Hirashima T, Iizuka T, Oyamada H. An evaluation of the mediastinal lymphoscintigram for carcinoma of the esophagus studied with ^{99m}Tc rhenium sulfur colloid. *Eur J Nucl Med.* 1982;7(3):99–101.

46. Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer J Sci Am.* 1997;3(6):336–340.
47. Sayegh E, Brooks T, Sacher E, Busch F. Lymphangiography of the retroperitoneal lymph nodes through the inguinal route. *J. Urol.* 1966;95(1):102–107.
48. Flett MM, Going JJ, Stanton PD, Cooke TG. Sentinel node localization in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 1998;85(7):991–993.
49. Haagensen C. Anatomía da glándula mamária. En: *Doenças da mama.* 3a ed. Sao Paulo: Roca; 1989:47–.
50. Kelemen PR. Comprehensive review of sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Clin. Breast Cancer.* 2000;1(2):111–125; discussion 126.
51. 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.* 2000;18(13):2560–2566.
52. Tanabe KK, Reintgen D. The role of sentinel lymph node mapping for melanoma. *Adv Surg.* 1997;31:79–103.
53. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2(6):335–339; discussion 340.
54. Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in primary breast carcinoma: an alternative to routine axillary dissection. *J Surg Oncol.* 1996;62(2):75–77.
55. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol.* 1993;2(3):137–143.
56. Barros A. Linfonodo-sentinela no câncer de mama: tarde para ignorar, cedo para concluir. *Rev Bras Mastol.* 2000;10(2):53–4.
57. Jakub JW, Pendas S, Reintgen DS. Current status of sentinel lymph node mapping and biopsy: facts and controversies. *Oncologist.* 2003;8(1):59–68.

58. Koller M, Barsuk D, Zippel D, et al. Sentinel lymph node involvement--a predictor for axillary node status with breast cancer--has the time come? *Eur J Surg Oncol.* 1998;24(3):166–168.
59. Sociedade Brasileira de Mastología. 8a Reuniao Nacional de Consenso. 2001.
60. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N. Engl. J. Med.* 1985;312(11):674–681.
61. Turner RR, Giuliano AE, Hoon DS, Glass EC, Krasne DL. Pathologic examination of sentinel lymph node for breast carcinoma. *World J Surg.* 2001;25(6):798–805.
62. Gaglia P, Bussone R, Caldarola B, et al. The correlation between the spread of metastases by level in the axillary nodes and disease-free survival in breast cancer. A multifactorial analysis. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1987;23(6):849–854.
63. Jin Kim H, Heerdt AS, Cody HS, Van Zee KJ. Sentinel lymph node drainage in multicentric breast cancers. *Breast J.* 2002;8(6):356–361.
64. Breitsch P, Kirgan M, Guenther J. Improved microstaging of axillary nodes in breast cancer. *Res Treat.* 1994;32:94.
65. Zerwes F. Identificação do linfonodo-sentinela em mulheres com cancer de mama. Dissertação de Mestrado. 2000.
66. Carcoforo P, Basaglia E, Soliani G, et al. Sentinel node biopsy in the evaluation of the internal mammary node chain in patients with breast cancer. *Tumori.* 2002;88(3):S5–7.
67. Chao C, Edwards MJ, Abell T, et al. Palpable breast carcinomas: a hypothesis for clinically relevant lymphatic drainage in sentinel lymph node biopsy. *Breast J.* 2003;9(1):26–32.
68. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, et al. Eight false negative sentinel node procedures in breast cancer: what went wrong? *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(4):336–340.

69. Manji MF. Internal mammary lymphoscintigraphy in breast carcinoma: possible significance in relation to current treatment. *J Can Assoc Radiol.* 1982;33(1):10–14.
70. Rutgers EJT, Nieweg OE. Finding lymph node metastases in invasive breast cancer: sampling or sentinel node procedure? *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(6):569–570.
71. Sappey P. Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques considérés chez l’homme et les vertébrés. En: Vol 18. Paris: Delahaye A, Lecrosnier E; 1917:85.
72. Van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, et al. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann. Surg.* 2001;234(1):79–84.
73. Cserni G, Szekeres JP. Internal mammary lymph nodes and sentinel node biopsy in breast cancer. *Surg Oncol.* 2001;10(1-2):25–33.
74. Giuliano AE. Current status of sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2001;8(9 Suppl):52S–55S.
75. Iovino F, Salmon RJ, Lo Schiavo F. Sentinel node biopsy for breast cancer: a critical analysis. *Chir Ital.* 2001;53(6):849–852.
76. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J. Nucl. Med.* 1997;38(3):366–368.
77. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer.* 1998;83(7):1362–1368.
78. Wells JS. Minimal access surgery for staging regional lymph nodes: the sentinel node concept. *Cur Prob Surg.* 1998;35(11):56.
79. Bush R, Sayegh E. Roentgenographic visualization of human testicular lymphatics: a preliminary report. *J Urol.* 1963;89:106–10.

80. Doting MH, Jansen L, Nieweg OE, et al. Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients. *Cancer*. 2000;88(11):2546–2552.
81. Gardiner RA, Fitzpatrick JM, Constable AR, et al. Improved techniques in radionuclide imaging of prostatic lymph nodes. *Br J Urol*. 1979;51(6):561–564.
82. Turner-Warwick R. The lymphatics of the breast. *British Journal of Surgery*. 1959;46:574.
83. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann. Surg.* 1994;220(3):391–398; discussion 398–401.
84. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996;276(22):1818–1822.
85. Giuliano A, Jones R, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997;15(6):2345–2350.
86. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J. Am. Coll. Surg.* 1998;186(3):275–283.
87. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999;91(4):368–373.
88. Zavagno G, Meggiolaro F, Bozza F, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: the GIVOM experience in Veneto, Italy. *Tumori*. 2002;88(3):S52–54.
89. Basegio D, Grazziotin R. Biopsia de linfonodo-sentinela no estdiamento do cancer de mama. *Go Atual*. 1999;VII(11/12):19–22.
90. Cox CE, Pendas S, Cox JM, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann. Surg.* 1998;227(5):645–651; discussion 651–653.

91. Statman R. Sentinel lymphadenectomy. A technique to eliminate axillary dissection in node-negative breast cancer. *Proc Am Soc CLin Oncol.* 1996;15:197.
92. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet.* 1997;349(9069):1864–1867.
93. Canavese G, Gipponi M, Catturich A, et al. Sentinel lymph node mapping opens a new perspective in the surgical management of early-stage breast cancer: a combined approach with vital blue dye lymphatic mapping and radioguided surgery. *Semin Surg Oncol.* 1998;15(4):272–277.
94. Cody HS. Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res.* 2001;3(2):104–108.
95. Fernandez-Cid. *Mastología.* 2a ed. Masson; 2000.
96. Rouviere H. *Anatomia humana: descriptiva, topografica y funcional.* Salud. Buenos Aires; 1938.
97. Grossman F. Ueber die axillaren lymphdruesen. *Inaug dissert.* Berlin: Vogts; 1896.
98. Rotter J. Topographie des mamma-carcinoms. *Arch F Klin Chir.* 1899;58:346–356.
99. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer.* 1955;8(4):776–778.
100. M Ramos Boyero, González-Orus J, Gómez Alonso M. Linfadenectomía axilar y biopsia del ganglio centinela en el tratamiento del cáncer de mama. *Cir Esp.* 1999;66:333–338.
101. Valdés Olmos RA, Jansen L, Muller SH, Hoefnagel CA, Nieweg O. [Contribution of nuclear medicine to lymphatic mapping and sentinel node identification in oncology]. *Rev Esp Med Nucl.* 1999;18(2):111–121.
102. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a «sentinel node» in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960;13:77–78.

103. Kuehn T, Klauss W, Darsow M, et al. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients--clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res. Treat.* 2000;64(3):275–286.
104. Miguel R, Kuhn AM, Shons AR, et al. The effect of sentinel node selective axillary lymphadenectomy on the incidence of postmastectomy pain syndrome. *Cancer Control.* 2001;8(5):427–430.
105. Sener SF, Winchester DJ, Martz CH, et al. Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer.* 2001;92(4):748–752.
106. Ververs JM, Roumen RM, Vingerhoets AJ, et al. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 2001;37(8):991–999.
107. Bonadonna G, Valagussa P. Combined modality approach for high-risk breast cancer. The Milan Cancer Institute experience. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 1995;4(4):701–714.
108. Assa J. The intercostobrachial nerve in radical mastectomy. *J Surg Oncol.* 1974;6(2):123–126.
109. Hladiuk M, Huchcroft S, Temple W, Schnurr BE. Arm function after axillary dissection for breast cancer: a pilot study to provide parameter estimates. *J Surg Oncol.* 1992;50(1):47–52.
110. Tobin MB, Lacey HJ, Meyer L, Mortimer PS. The psychological morbidity of breast cancer-related arm swelling. Psychological morbidity of lymphoedema. *Cancer.* 1993;72(11):3248–3252.
111. Giuliano A. See one, do twenty-five, teach one: the implementation of sentinel node dissection in breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 1999;6(6):520–521.
112. Kazem I, Brady LW, Croll MN, Faust DS, Wolferth CC. The parasternal lymph-node scan as a prognostic test in breast carcinoma. *Radiology.* 1969;92(3):617–620.

113. Ege GN. Internal mammary lymphoscintigraphy in breast carcinoma: a study of 1072 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1977;2(7-8):755–761.
114. Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG, Krag DN. Gamma probe guided sentinel node biopsy in breast cancer. *Q J Nucl Med.* 1997;41(3):251–261.
115. Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M, et al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med.* 1998;42(1):49–53.
116. Griffin FM, Griffin JA, Leider JE, Silverstein SC. Studies on the mechanism of phagocytosis. I. Requirements for circumferential attachment of particle-bound ligands to specific receptors on the macrophage plasma membrane. *J. Exp. Med.* 1975;142(5):1263–1282.
117. Vázquez López A, Piera Peña C. [Colloids in lymphoscintigraphy: application to the sentinel lymph node]. *Rev Esp Med Nucl.* 1999;18(6):457–464.
118. Saba TM, Di Luzio NR. Reticuloendothelial blockade and recovery as a function of opsonic activity. *Am. J. Physiol.* 1969;216(1):197–205.
119. Bronskill MJ. Radiation dose estimates for interstitial radiocolloid lymphoscintigraphy. *Semin Nucl Med.* 1983;13(1):20–25.
120. Vera DR, Wisner ER, Stadalnik RC. Sentinel node imaging via a nonparticulate receptor-binding radiotracer. *J. Nucl. Med.* 1997;38(4):530–535.
121. Wilhelm AJ, Mijnhout GS, Franssen EJ. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection - an overview. *Eur J Nucl Med.* 1999;26(4 Suppl):S36–42.
122. Winchester DJ, Sener SF, Winchester DP, et al. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: experience with 180 consecutive patients: efficacy of filtered technetium 99m sulphur colloid with overnight migration time. *J. Am. Coll. Surg.* 1999;188(6):597–603.
123. Bongers V, Borel Rinkes IH, Sie-Go DM, et al. Detection of malignant breast tumours in dense breast tissue: results of 99mTc-tetrofosmin scintimammography related to surgery. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25(2):152–156.

124. Fernández A, Vidal-Sicart S. [The sentinel node. Concepts and clinical applications in neoplasms of the breast and melanoma]. *Rev Esp Med Nucl.* 2000;19(5):371–390.
125. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF. Metastatic disease in the internal mammary lymph nodes has an adverse effect on patient prognosis and survival, regardless of axillary node status. *Ann. Surg. Oncol.* 2000;7(10):790.
126. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 2001;37(4):454–458.
127. Van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, Hoofwijk AG. Sentinel node biopsy in 70 unselected patients with breast cancer: increased feasibility by using 10 mCi radiocolloid in combination with a blue dye tracer. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25(1):24–29.
128. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J. Nucl. Med.* 1998;39(12):2080–2084.
129. Krag DN. Minimal access surgery for staging regional lymph nodes: the sentinel-node concept. *Curr Probl Surg.* 1998;35(11):951–1016.
130. Krag DN, Harlow S, Weaver D, Ashikaga T. Radiolabeled sentinel node biopsy: collaborative trial with the National Cancer Institute. *World J Surg.* 2001;25(6):823–828.
131. Mariscal A, Balliu E, Solá M, et al. [Comparison between intratumoral and peritumoral injection of radiotracer for locating and biopsying the sentinel lymph node in nonpalpable breast cancer]. *Radiologia.* 2008;50(4):309–316.
132. Glass EC, Essner R, Giuliano AE. Sentinel node localization in breast cancer. *Semin Nucl Med.* 1999;29(1):57–68.
133. Alazraki NP, Styblo T, Grant SF, et al. Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe. *Semin Nucl Med.* 2000;30(1):56–64.

134. Casalegno PS, Sandrucci S, Bellò M, et al. Sentinel lymph node and breast cancer staging: final results of the Turin Multicenter Study. *Tumori*. 2000;86(4):300–303.
135. Cody HS. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Breast Cancer*. 1999;6(1):13–22.
136. Rink T, Heuser T, Fitz H, et al. Lymphoscintigraphic sentinel node imaging and gamma probe detection in breast cancer with Tc-99m nanocolloidal albumin: results of an optimized protocol. *Clin Nucl Med*. 2001;26(4):293–298.
137. Kern KA, Rosenberg RJ. Preoperative lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: improved sentinel node imaging using subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid. *J. Am. Coll. Surg*. 2000;191(5):479–489.
138. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph-node in breast cancer. *Lancet*. 1997;349(9066):1668–1669.
139. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann. Surg*. 2000;232(1):81–89.
140. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, et al. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann. Surg*. 1999;229(6):860–864; discussion 864–865.
141. Roumen RM, Geuskens LM, Valkenburg JG. In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25(4):347–351.
142. Paradelo C, Fraile M, Ferrándiz C, Alastrué A, Bigatà X. [Lymphoscintigraphy in the study of lymphatic drainage patterns in patients with melanoma]. *Med Clin (Barc)*. 1999;113(8):281–284.
143. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, et al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J. Nucl. Med*. 1995;36(10):1775–1780.

144. Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Nieweg OE, et al. Lymphoscintigraphy in oncology: a rediscovered challenge. *Eur J Nucl Med.* 1999;26(4 Suppl):S2–S10.
145. Zanzonico P, Heller S. The intraoperative gamma probe: basic principles and choices available. *Semin Nucl Med.* 2000;30(1):33–48.
146. Schneebaum S, Even-Sapir E, Cohen M, et al. Clinical applications of gamma-detection probes - radioguided surgery. *Eur J Nucl Med.* 1999;26(4 Suppl):S26–35.
147. Tiourina T, Arends B, Huysmans D, et al. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med.* 1998;25(9):1224–1231.
148. Keshtgar MR, Ell PJ. Sentinel lymph node detection and imaging. *Eur J Nucl Med.* 1999;26(1):57–67.
149. Fraile López-Amor M. Biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en estados iniciales. 2001. Available at: <http://www.tdx.cat/TDX-1026101-103033>. Accedit agost 9, 2009.
150. Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *J. Am. Coll. Surg.* 2003;197(4):529–535.
151. Van der Veen P, De Voogdt N, Lievens P, et al. Lymphedema development following breast cancer surgery with full axillary resection. *Lymphology.* 2004;37(4):206–208.
152. Segura M, Juncà V, Solsona J, et al. [Impact of the availability of an external nuclear medicine service in the application of sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery]. *Cir Esp.* 2006;80(2):96–100.
153. Fraile M, Rull M, Julián FJ, et al. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. *Ann. Oncol.* 2000;11(6):701–705.
154. Zanón G, Vidal-Sicart S, Ortega M, et al. Ganglio centinela en el carcinoma de mama. Estudio de 175 casos. *Prg Obstet Ginecol.* 2002;45:280–286.

155. Acea-Nebril B, Pais-Silva P, Uriarte-Uriarte I, et al. Biopsia del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. Resultados de la fase de validación y efecto de la técnica de marcaje combinado en la identificación ganglionar y la concordancia histológica. *Cirugía Española*. 2002;72:23–27.
156. Tuttle TM, Colbert M, Christensen R, et al. Subareolar injection of ^{99m}Tc facilitates sentinel lymph node identification. *Ann. Surg. Oncol.* 2002;9(1):77–81.
157. Beitsch PD, Clifford E, Whitworth P, Abarca A. Improved lymphatic mapping technique for breast cancer. *Breast J.* 2001;7(4):219–223.
158. Bauer TW, Spitz FR, Callans LS, et al. Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2002;9(2):169–176.
159. Kern KA. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium ^{99m} sulfur colloid. *J. Am. Coll. Surg.* 2002;195(4):467–475.
160. Reintgen D, Giuliano R, Cox C. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy for breast cancer. *Cancer J.* 2002;8 Suppl 1:S15–21.
161. Vlastos G, Rubio IT, Mirza NQ, et al. Impact of multicentricity on clinical outcome in patients with T1-2, N0-1, M0 breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2000;7(8):581–587.
162. Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2000;89(11):2187–2194.
163. Julian TB, Patel N, Dusi D, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am. J. Surg.* 2001;182(4):407–410.
164. Tafra L, Verbanac KM, Lannin DR. Preoperative chemotherapy and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am. J. Surg.* 2001;182(4):312–315.
165. Boolbol SK, Fey JV, Borgen PI, et al. Intradermal isotope injection: a highly accurate method of lymphatic mapping in breast carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2001;8(1):20–24.

166. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KGA, et al. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 2003;39(8):1068–1073.
167. Rull M, Fraile M, Alastrué A, et al. Histologically invaded intramammary sentinel node, but no metastases found on axillary dissection. *Eur J Surg.* 1999;165(11):1100–1102.
168. Gracia-Villanueva A, Rojo-Blanco R, Collado-Guirao M, Ferreiro-Pozuelo N, Samaranch-Palero N. Tratamiento quirúrgico conservador del cáncer infiltrante de mama, en régimen de cirugía mayor ambulatoria. *Cirugía Española.* 2002;72:255–260.
169. Meyer KK, Beck WC. Mastectomy performed by Lawrence Heister in the eighteenth century. *Surg Gynecol Obstet.* 1984;159(4):391–394.
170. Thorek M. Surgery of the breast. En: *Modern surgical technich.* 2a ed. Philadelphia: JB Lippinkott; 1949.
171. Osborne MP, Ormiston N, Harmer CL, et al. Breast conservation in the treatment of early breast cancer. A 20-year follow-up. *Cancer.* 1984;53(2):349–355.
172. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gebhardt M. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;152(6):765–772.
173. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur. J. Cancer.* 1992;28A(8-9):1415–1418.
174. Hayes SC, Johansson K, Stout NL, et al. Upper-body morbidity after breast cancer. *Cancer.* 2012;118(S8):2237–2249.
175. McLaughlin SA. Lymphedema: separating fact from fiction. *Oncology (Williston Park, N.Y.).* 2012;26(3):242–249.

176. Svensson WE, Mortimer PS, Tohno E, Cosgrove DO. Increased arterial inflow demonstrated by Doppler ultrasound in arm swelling following breast cancer treatment. *Eur. J. Cancer.* 1994;30A(5):661–664.
177. Petrek J, Leiner R. Lymphedema. En: *Diseases of the breast.*; 1996:896–900.
178. Pezner RD, Patterson MP, Hill LR, et al. Arm lymphedema in patients treated conservatively for breast cancer: relationship to patient age and axillary node dissection technique. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986;12(12):2079–2083.
179. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer.* 1995;76(9):1491–1512.
180. Segerström K, Bjerle P, Graffman S, Nyström A. Factors that influence the incidence of brachial oedema after treatment of breast cancer. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1992;26(2):223–227.
181. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N. Engl. J. Med.* 1981;305(1):6–11.
182. Schünemann H, Willich N. [Lymphedema after breast carcinoma. A study of 5868 cases]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1997;122(17):536–541.
183. Gerber L, Lampert M, Wood C, et al. Comparison of pain, motion, and edema after modified radical mastectomy vs. local excision with axillary dissection and radiation. *Breast Cancer Res. Treat.* 1992;21(2):139–145.
184. Pierquin B, Mazon JJ, Glaubiger D. Conservative treatment of breast cancer in Europe: report of the Groupe Européen de Curiethérapie. *Radiother Oncol.* 1986;6(3):187–198.
185. Petrek JA, Blackwood MM. Axillary dissection: current practice and technique. *Curr Probl Surg.* 1995;32(4):257–323.
186. Siegel RJ. Surgical pathology of lymph nodes in cancer staging: routine and specialized techniques. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 1996;5(1):25–31.

187. Takei H, Kurosumi M, Yoshida T, et al. Current Trends of Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer. *Breast Cancer*. 2007;14(4):362–370.
188. Alkhatib W, Connor C, Fang F. Solitary positive sentinel lymph node accompanied by negative sentinel lymph node(s) is predictive of a negative completion axillary lymph node dissection. *Am. J. Surg*. 2007;194(6):856–858; discussion 858–859.
189. Unal B, Gur AS, Kayiran O, et al. Models for predicting non-sentinel lymph node positivity in sentinel node positive breast cancer: the importance of scoring system. *Int. J. Clin. Pract*. 2008;62(11):1785–1791.
190. Coutant C, Rouzier R, Olivier C, et al. [Models to predict non sentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph node]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2009;37(2):160–166.
191. Houvenaeghel G, Nos C, Giard S, et al. A nomogram predictive of non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a sentinel lymph node micrometastasis. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(7):690–695.
192. Van Deurzen CHM, De Boer M, Monninkhof EM, et al. Non-sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. *J. Natl. Cancer Inst*. 2008;100(22):1574–1580.
193. Jinno H, Sakata M, Asaga S, et al. Predictors to assess non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastasis. *Breast J*. 2008;14(6):551–555.
194. 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. *Transactions of the ... Meeting of the American Surgical Association*. 2010;128:12–21.
195. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary Dissection Vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2011;305(6):569–575.
196. Kinne DW. Controversies in primary breast cancer management. *Am. J. Surg*. 1993;166(5):502–508.

197. Diamond GA. Limited assurances. *Am. J. Cardiol.* 1989;63(1):99–100.
198. Diamond GA. Correlation, causation and agreement. *Am. J. Cardiol.* 1989;63(5):392.
199. Sociedad Española de Cirujanos, Sociedad Española de Medicina Nuclear, Sociedad Española de Anatomía Patológica. Ganglio Centinela y Cáncer de Mama. Reunión Nacional de Consenso de Salamanca. 2001. Available at: http://www.aecirujanos.es/secciones/patologiadela mama/Consenso_Salamanca.pdf.
200. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy With Metastasis: Can Axillary Dissection Be Avoided in Some Patients With Breast Cancer? *JCO.* 1999;17(6):1720–1720.
201. Scow JS, Degenim AC, Hoskin TL, Reynolds C, Boughey JC. Assessment of the performance of the Stanford Online Calculator for the prediction of nonsentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast cancer patients. *Cancer.* 2009;115(18):4064–4070.
202. Nitsche M, Hermann R. Axillary Irradiation as an Imperative Alternative to Axillary Dissection in Clinically Lymph Node-Negative but Sentinel Node-Positive Breast Cancer Patients? *Breast Care.* 2011;6(5):353–358.
203. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary Dissection Vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2011;305(6):569–575.
204. Cody HS 3rd, Hill AD, Tran KN, Brennan MF, Borgen PI. Credentialing for breast lymphatic mapping: how many cases are enough? *Ann. Surg.* 1999;229(5):723–726; discussion 726–728.
205. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer.* 2006;106(1):4–16.

206. Tan LK, Giri D, Hummer AJ, et al. Occult axillary node metastases in breast cancer are prognostically significant: results in 368 node-negative patients with 20-year follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(11):1803–1809.
207. Alvarez-Ruiz, S, Tobalina Larea, I, Serra, P, Añorbe, E, et al. Evidencias en Medicina Nuclear. Selección de publicaciones entre enero y junio de 2009. 2010;29(1):42–9.
208. Alvarez-Ruiz, S, Tobalina Larea, I, et al. Réplica: ¿es la linfadenectomía el gold standard de la biopsia de ganglio centinela? ¿Las bajas dosis de radiación tienen efectos? *Rev Esp Med Nucl.* 2010;29(4):223–4.
209. Suárez Fernández JP. [In reference to: is the axillary lymph node dissection the gold standard of the sentinel node biopsy? Do low doses of radiation have effects?]. *Rev Esp Med Nucl.* 2010;29(6):322–323.
210. García Fernández A, Fraile M, Giménez N, et al. Use of Axillary Ultrasound, Ultrasound-Fine Needle Aspiration Biopsy and Magnetic Resonance Imaging in the Preoperative Triage of Breast Cancer Patients Considered for Sentinel Node Biopsy. *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2011;37(1):16–22.
211. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer.* 2002;95(5):982–988.
212. Kuru B, Gulcelik MA, Topgul K, et al. Application of sentinel node biopsy in breast cancer patients with clinically negative and positive axilla and role of axillary ultrasound examination to select patients for sentinel node biopsy. *J BUON.* 2011;16(3):454–459.
213. Solá 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.* 2012.