

TESIS DOCTORAL



MICROMETÁSTASIS EN EL GANGLIO CENTINELA AXILAR
POR CÁNCER DE MAMA.

¿ES NECESARIA LA LINFADENECTOMÍA AXILAR COMPLETA?

Montserrat Solá

Barcelona, Febrero 2013



Departamento de Cirugía General y Servicio de Medicina Nuclear del

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

Directores de tesis:

Dr. Jaume Fernández-Llamazares

Dr. Manel Fraile

Dr. Juan Francisco Julián

Doctorando:

Montserrat Solá

JAUME FERNÁNDEZ-LLAMAZARES RODRÍGUEZ Catedrático
de Patología Clínica-Quirúrgica de la Universidad Autónoma de
Barcelona

CERTIFICA:

Que el trabajo de tesis doctoral 'Micrometástasis en el ganglio centinela axilar por cáncer de mama. ¿Es necesaria la linfadenectomía axilar completa?' del que es autora Montserrat Solá Suárez, ha sido realizado bajo su dirección y se encuentra en condiciones de ser presentado para su lectura ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos firma el presente certificado en Badalona, a 20 de Febrero de 2013.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Jaume Fernández-Llamazares', enclosed within a large, irregular oval scribble.

Dr. Jaume Fernández-Llamazares

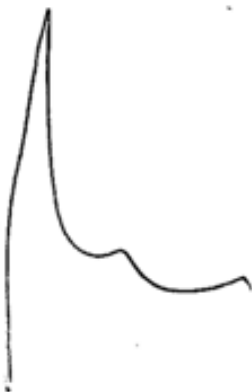
**MANEL FRAILE LÓPEZ-AMOR, Doctor en Medicina y Cirugía y
Jefe de Departamento de Medicina Nuclear del Hospital
Universitario Germans Triás i Pujol de Badalona**

CERTIFICA:

Que el trabajo de tesis doctoral 'Micrometástasis en el ganglio centinela axilar por cáncer de mama. ¿Es necesaria la linfadenectomía axilar completa?' del que es autora Montserrat Solá Suárez, ha sido realizado bajo su dirección y se encuentra en condiciones de ser presentado para su lectura ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos firma el presente certificado en Badalona, a 20 de Febrero de 2013.

Dr. Manel Fraile

A handwritten signature in black ink, consisting of a vertical line on the left, a sharp peak, and a series of smaller, connected loops and curves extending to the right.

**JUAN FRANCISCO JULIÁN IBÁÑEZ, Doctor en Medicina y
Cirugía , Profesor adjunto de la Universidad Autónoma de
Barcelona**

CERTIFICA:

Que el trabajo de tesis doctoral 'Micrometástasis en el ganglio centinela axilar por cáncer de mama. ¿Es necesaria la linfadenectomía axilar completa?' del que es autora Montserrat Solá Suárez, ha sido realizado bajo su dirección y se encuentra en condiciones de ser presentado para su lectura ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos firma el presente certificado en Badalona, a 20 de Febrero de 2013.

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes that form a stylized representation of the name 'Juan Francisco Julián'.

Dr. Juan Francisco Julián

Para Araceli y Armando,

mis padres.

Para Vicenç, Guillem y Manel,

mi familia, mi todo.

AGRADECIMIENTOS

Tras finalizar este estudio quiero agradecer el apoyo de todas las personas e instituciones que han participado y que han permitido desarrollarlo y concluirlo. Mi mayor agradecimiento ha de dirigirse a los investigadores principales y colaboradores, por su extenso e intenso trabajo, y también a las pacientes, por su ofrecimiento y la confianza que depositaron en el proyecto.

La presente investigación fue concebida en 1999 por un grupo de médicos del Hospital Universitario 'Germans Trias i Pujol' que participaban activamente en su Unidad de Mama y que conjuntamente habían iniciado la implantación de la técnica de la biopsia del ganglio centinela en 1996. Se trataba del Dr **Manel Fraile** (médico nuclear), del Dr **Agustí Barnadas** (oncólogo), de los Drs **Miquel Rull** y **Juan Francisco Julián** (cirujanos) y las Dras **Mariona Llatjós** y **Eva Castellà** (citopatólogas). La validación de la técnica y la obtención de resultados les hizo reconocer el hallazgo de un número significativo de pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela biopsiado, que en numerosas ocasiones no se acompañaba de mayor afectación axilar. Las mejoras técnicas citológicas parecían determinar una mayor probabilidad de estos hallazgos, mientras que por otro lado, las mejoras diagnósticas llevaban a incluir una población de pacientes en estadios iniciales de la enfermedad con menor carga tumoral axilar.

En esta coyuntura nació una pregunta de investigación: ¿qué valor tenía la micrometástasis hallada en el ganglio centinela? Para contestarla se plantearon la mejor metodología científica al alcance: un ensayo clínico aleatorizado. En ese momento me confiaron la tarea de diseñar y coordinar un estudio de carácter experimental que por la necesidad de número de pacientes debería contar con la participación de varios centros hospitalarios.

Mi agradecimiento a todos ellos, pero en especial a **Manel Fraile**, mi jefe de Medicina Nuclear, con el que comparto ciencia y trabajo, que me ha apoyado en ambos y en todo momento. Es también director de esta tesis.

Diseñamos un ensayo clínico que fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Científica del HUGTIP (Dr **Joan Costa**) y posteriormente por los CEICs de los centros participantes, y que fue validado por la agencia gubernamental, '**Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdica**', que nos concedió confianza y financiación. Desde el inicio nos dotamos de un comité de seguridad constituido por expertos externos, el Dr **Marc Antoni Broggi** (cirujano y actual presidente del Comité de Bioética de Catalunya), la Dra **Carme Balañà** (oncóloga) y el Dr **Miquel Prats** (profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona), que seguiría atentamente la evolución del estudio, tanto desde el punto de vista científico como ético. Sin la valiosa aportación de todos ellos, instituciones y expertos, no habría sido posible sustentar el estudio.

El trabajo de investigación ha sido extenso, en el espacio, puesto que establecimos contacto con múltiples centros hospitalarios con los que discutimos el protocolo de investigación, para felizmente consolidar su participación. También ha sido extenso en el tiempo, porque el periodo de estudio planteado inicialmente se amplió con el fin de reclutar más pacientes y seguir su evolución durante más tiempo del inicialmente estimado. Muchas gracias a todos, por su atención y colaboración.

Y ha sido intenso, ya que la labor de entrevistar y reclutar pacientes y de obtener resultados durante el periodo de estudio ha recaído sobre los **Investigadores Principales** de cada uno de los centros participantes, pero también sobre los **Investigadores Colaboradores** que no siempre se habrán sentido suficientemente considerados en las diversas oportunidades que hemos tenido para comunicar resultados. Parece oportuno, necesario y justo desde este escrito dar de nuevo mi agradecimiento a todos ellos.

También ha sido intenso para las **participantes**. Muchísimas más pacientes fueron entrevistadas aunque finalmente 233 cumplieran los criterios de aceptación y ofrecieron su participación. Todas ellas aportaron su desinteresado ofrecimiento y colaboración. Gracias a las 233 por tan gran generosidad.

Gracias a mis compañeros del **Servicio de Medicina Nuclear** en Can Ruti, que 'me han dado tanto, risas y llantos' y con los que he compartido 'dichas y quebrantos'. Gracias a todos, porque su empuje me ha ayudado a finalizar este trabajo. Y gracias a los compañeros de la **Unidad de Patología Mamaria**, por su aprecio, apoyo y por los intensos comités de mama de todos los lunes.

Finalmente, agradecer al Dr **Jaume Fernández-Llamazares** (catedrático de Patología y Clínica Quirúrgica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona) por haber aceptado dirigir esta tesis, por haber insistido en que se continuara y por haber consolidado su término.

Gracias a todos.

INDICE DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN	7
1.1 Cáncer de mama, epidemiología y factores de riesgo	7
1.2 Clínica y diagnóstico	9
1.3 Factores pronósticos.....	15
1.4 Tratamiento del cáncer de mama inicial	19
1.5 Biopsia del ganglio centinela.....	23
1.6 Micrometástasis en el ganglio centinela.....	30
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	35
3. OBJETIVOS	39
3.1 Objetivo principal.....	39
3.2 Objetivos secundarios.....	39
4. PACIENTES Y MÉTODOS	43
4.1 Tipo de diseño	43

4.2 Definición de micrometástasis.....	43
4.3 Selección de pacientes.....	44
4.4 Procedimientos.....	45
4.5 Recogida de datos.....	48
4.6 Tamaño de la muestra y análisis estadístico.....	49
5. RESULTADOS.....	53
5.1 Características de las pacientes incluidas.....	53
5.2 Resultados de la cirugía axilar.....	57
5.3 Seguimiento y supervivencia.....	59
5.4 Estudio de la morbilidad asociada a la cirugía axilar.....	63
5.5 Desarrollo del estudio.....	66
6. DISCUSIÓN.....	71
6.1 De los resultados de la cirugía axilar.....	71
6.2 De los resultados de supervivencia.....	73

6.3 De la morbilidad asociada a la cirugía axilar.....	74
6.4 De la calidad del ensayo.....	75
6.5 Comparación con la bibliografía.....	77
6.6 Significado actual y futuro próximo.....	79
7. CONCLUSIONES.....	87
8. ANEXOS.....	91
8.1 Consentimiento informado.....	91
8.2 Hoja de registro de paciente.....	94
8.3 Cuaderno de recogida de datos.....	95
8.4 Índice de tablas.....	100
8.5 Índice de figuras.....	101
9. BIBLIOGRAFÍA.....	105

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

I.1 CÁNCER DE MAMA, EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer de mama es una de las principales causas de muerte entre las mujeres de mediana edad en los países desarrollados. Su incidencia presenta una tendencia creciente, de manera que en la actualidad es una prioridad para la comunidad sanitaria. En España, el cáncer de mama es el más frecuente, así como la primera causa de muerte por cáncer. La incidencia ha aumentado de 54,8 casos por 100.000 mujeres-año en 1980-1984 a 83,1 en 2000-2004 ¹. La mortalidad ha mostrado una tendencia decreciente desde 1992 a 2005, pero todavía se halla en cifras de 27,4 por 100.000 mujeres ².

La aparición de un cáncer de mama es el resultado de un largo proceso de carcinogénesis en el que interfieren múltiples factores que pueden influir en la expresividad de un gen o un grupo de genes responsables de estimular o reprimir la proliferación celular.

La etiología del cáncer de mama no se conoce, pero los estudios epidemiológicos han permitido identificar el papel de diferentes factores de riesgo asociados a su aparición que se clasifican según su origen en genético, ambiental, hormonal o nutricional. Estos factores se identificarían en hasta un 25% de los casos de cáncer de mama.

FACTORES GENÉTICOS E HISTORIA FAMILIAR

Se ha podido identificar el papel de las mutaciones de los genes BCRA1 y BCRA2 en relación con el origen del cáncer de mama. En condiciones fisiológicas ambos son genes supresores del crecimiento tumoral de manera que su mutación supone la pérdida de esta supresión. Sin embargo, la existencia de mutaciones sólo se ha detectado en un 4% de todos los tumores de mama ³.

El gen BCRA1 se localiza en el cromosoma 12. Sus mutaciones se heredan de forma autosómica dominante y se ha asociado a cáncer de mama, ovario, próstata y colon. Se ha estimado que las pacientes portadoras de mutaciones en este gen tienen una probabilidad de hasta un 80% de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de su vida.

El gen BCRA2 se localiza en el cromosoma 13. Sus mutaciones se asocian a mayor probabilidad de neoplasia de mama y de ovario.

La mutación del gen p53 aparece en el síndrome de Li-Fraumeni con mayor aparición de sarcomas de partes blandas, leucemias y cáncer de mama ⁴.

La enfermedad de Cowden es un trastorno genético que se hereda de forma autosómica dominante que se asocia a lesiones miocutáneas. Estos pacientes presentan con alta frecuencia pólipos gastrointestinales, alteraciones del tiroides y cáncer de mama en las mujeres ⁵.

Se conoce la existencia de mayor riesgo de padecer cáncer de mama en algunas familias sin que pueda determinarse asociación a las mutaciones de BCRA. Este riesgo aumenta según el grado de parentesco, la edad de aparición en el familiar y la afectación en ambas mamas ⁶.

ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS DE LA MAMA

La presencia de hiperplasia ductal y adenosis esclerosante, el hallazgo de atipias asociado a hiperplasia ductal o lobulillar y el carcinoma lobulillar in situ incrementan el riesgo de desarrollar un cáncer de mama. El riesgo aumenta si existe historia familiar y puede llegar a ser 11 veces mayor al compararlo con mujeres que no se asocian a ningún factor de riesgo.

ANTECEDENTE DE CÁNCER DE MAMA

El riesgo de un nuevo cáncer de mama está estimado en 0,5-1 % por cada año de vida desde el diagnóstico del cáncer de mama previo. También es mayor si el antecedente es de cáncer de ovario, endometrio o colon.

EXPOSICIÓN ESTROGÉNICA

Las mujeres con menarquia antes de los 12 años, menopausia antes de los 30 años, la nuliparidad o paridad después de los 35 años se asocian a un riesgo incrementado de cáncer de mama. Respecto a la exposición a hormonas en los tratamientos anticonceptivos o en el tratamiento hormonal sustitutivo en la actualidad persiste la controversia.

HÁBITOS DIETÉTICOS

El alcohol, las dietas ricas en grasas y la obesidad se han relacionado con el cáncer de mama.

EXPOSICIÓN A RADIACIONES IONIZANTES

La exposición a radiaciones nucleares en la segunda guerra mundial y a la radioterapia torácica en el tratamiento del linfoma se han objetivado como factores de riesgo del cáncer de mama.

1.2 CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El síntoma y signo que con mayor frecuencia refieren las mujeres con cáncer de mama es la presencia de una masa mamaria que en la mayoría de los casos es indolora. Pueden existir otros signos locales como la retracción de la piel o del pezón, la presencia de secreción sanguinolenta por el pezón, su ulceración y el dolor local. Si existe edema o enrojecimiento son signos de tumoración avanzada.

El diagnóstico de un cáncer de mama debe fundamentarse en su confirmación histológica, bien mediante el estudio citológico de una punción con aguja fina, o bien mediante una biopsia. Ante la detección de una masa a la exploración física debe realizarse estudio mamográfico y si es conveniente, ecográfico y por resonancia magnética para determinar sus características, y practicar dicha punción. El diagnóstico del cáncer de mama debe incluir la valoración del estado de receptores hormonales y de la sobreexpresión del oncogen erb-B2.

Sin embargo, las campañas de cribado han permitido detectar tumores con un menor tamaño, no apreciables a la exploración clínica o palpables por la paciente. La detección de estos casos precoces ha permitido ofrecer un tratamiento curativo a pacientes totalmente asintomáticas ⁷.

Una vez determinada la naturaleza del proceso y la valoración de la invasión metastásica regional a ganglios axilares, se realiza un estudio de extensión para determinar la presencia de metástasis a distancia. El estudio debería incluir historia clínica y exploración complementaria completa, hemograma, estudio de función hepática y renal, radiografía de tórax en dos proyecciones, y mamografía bilateral.

En los tumores avanzados se debe añadir una gammagrafía ósea y/o una ecografía abdominal.

La determinación de los marcadores tumorales no parece tener una gran utilidad en el estudio basal de la paciente.

Una vez realizado el estudio de extensión debe procederse a la estadificación de la enfermedad en base a la clasificación TNM propuesta por la UICC (Union for International Cancer Control) y que se presenta en la Tabla I en su 6ª Edición ⁸.

CLASIFICACIÓN DEL T**Clasificación clínica :**

Tx. Imposibilidad de determinar el tamaño del tumor primario.

T0. Tumor primario no evidente.

Tis.

Tis (CDIS) Carcinoma ductal in situ o carcinoma intraductal

Tis (CDIS) Carcinoma ductal in situ

Tis (CLIS) Carcinoma lobulillar in situ

Tis (Paget) Enfermedad de Paget sin tumor asociado. Si hay tumor asociado debe clasificarse acorde al tamaño del tumor

T1. Tumor de 2 cm o menos en su diámetro mayor.

T1mic Microinvación 0,1 cm o menos en su diámetro mayor

T1a Más de 0,1 cm pero no más de 0,5 cm en su diámetro mayor

T1b Mayor de 0.5 e inferior 1 cm

T1c Mayor de 1 e inferior a 2 cm

T2. Tumor mayor de 2 cm inferior a 5 cm en su diámetro mayor.

T3. Tumor mayor de 5 cm en su diámetro mayor.

T4. Tumor de cualquier medida con extensión a pared torácica o piel (la pared torácica incluye costillas, músculos intercostales y serrato anterior y no incluye músculo pectoral)

T4a Extensión a pared torácica

T4b Edema (incluye piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o nódulos dérmicos satélites confinados a la misma mama

T4c Ambos

T4d Carcinoma inflamatorio

Clasificación patológica: pT

Las categorías pT se corresponden con las categorías T.

CLASIFICACIÓN DE LA N

Clasificación anatómica:

1- Axilares.

Nivel I (base): ganglios hasta el borde externo del músculo pectoral menor. Incluye los ganglios intramamarios

Nivel II (intermedios): ganglios entre los bordes interno y externo del músculo pectoral menor. Incluye los ganglios interpectorales: Rotter

Nivel III (vértice) : ganglios por dentro del borde interno del pectoral menor

2- *Infraclavicular o subclavicular*

3- Mamarios internos: ganglios en los espacios intercostales a lo largo del borde del esternón

4- *Supraclavicular homolateral*

Los ganglios cervicales y mamarios internos contralaterales son considerados metástasis a distancia (M1)

Clasificación clínica:

Nx. Ganglios regionales no determinados (ej. removidos previamente).

N0. Ausencia de ganglios metastásicos.

N1. Metástasis en ganglios axilares homolaterales. Móviles.

N2.

N2a Metástasis en ganglios axilares homolaterales (fijos entre sí o a otras estructuras)

N2b Metástasis en ganglios mamarios internos clínicamente evidentes sin metástasis axilares clínicamente evidentes

N3.

N3a Metástasis en ganglios subclaviculares

N3b Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna y axila, ambos homolaterales y clínicamente evidentes

N3c Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales

Clínicamente evidentes: ganglios detectados por examen clínico o por imágenes (TAC y ecografía) excluida la linfogramagrafía.

Clasificación patológica de la N : pN

CLASIFICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

El Comité TNM de la UICC propone en su 6ª Edición que el estudio del ganglio centinela puede ser empleado para la clasificación patológica. Si no hay vaciamiento axilar asociado por tratarse de un ganglio centinela negativo deben emplearse las siguientes siglas:

pNx(sn) Ganglio centinela no determinado

pN0(sn) Ganglio centinela sin metástasis

pN1 (sn) Ganglio centinela con metástasis

pNx. Ganglios regionales indeterminados (removidos previamente o no extirpados).

pN0. Ganglios axilares sin metástasis.

pN0(i-) No metástasis histológicas y negativos por IHQ

pN0(i+) No metástasis histológicas pero positivos por IHQ, con grupos no mayores a 0,2 mm

pN0(mol-) No metástasis histológicas y negativas por técnicas moleculares (RT-PCR)

pN0(mol+) No metástasis histológicas pero positivas para técnicas moleculares (RT-PCR)

pN1.

pN1mi Micrometástasis (mayor de 0,2 mm y ninguna mayor 2 mm)

pN1a Metástasis en 1-3 ganglios axilares incluyendo al menos, uno mayor de 2 mm

pN1b Metástasis en ganglios mamarios internos (microscópicas no clínicamente evidentes)

pN1c Metástasis en 1-3 ganglios axilares e idem *pN1b*

pN2.

pN2a Metástasis en 4-9 ganglios axilares, incluyendo al menos, uno mayor de 2mm

pN2b Metástasis en ganglios cadena mamaria interna en ausencia de Metástasis axilares

pN3.

pN3a Metástasis en 10 ó mas ganglios axilares o en ganglios subclaviculares

pN3b Metástasis en ganglios mamarios internos y axilares

pN3c Metástasis en ganglios supraclaviculares

CLASIFICACIÓN DE LA M

Mx. No puede determinarse metástasis a distancia.

M0. Sin metástasis a distancia.

M1. Metástasis a distancia

ESTADIOS			
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
IIB	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
<i>IIIB</i>	<i>T4</i>	<i>N0,N1,N2</i>	<i>M0</i>
<i>IIIC</i>	<i>T</i>	<i>N3</i>	<i>M0</i>
IV	T	N	M1

Tabla I . Clasificación TNM del cáncer de mama.

Se presenta su 6ª edición de 2002. Los párrafos en cursiva son las modificaciones respecto a la 5ª Edición, 1997⁹

IHQ, inmunohistoquímica

RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction

I.3 FACTORES PRONÓSTICOS

La evolución del cáncer de mama es heterogénea. El curso evolutivo de la enfermedad puede ser muy lento y estas pacientes presentarán una expectativa de vida similar a la población normal. O puede mostrarse muy agresivo, con tumores de crecimiento rápido y rápida extensión metastásica, comportando una peor supervivencia.

Los factores pronósticos de la enfermedad son aquéllos que reflejan la agresividad de la neoplasia y que van a determinar su historia natural, de manera independiente al tratamiento adyuvante sistémico que seguirá la paciente. Entre los factores pronósticos reconocidos o convencionales, denominados así porque presentan una completa implantación se describen la edad de la paciente, el tamaño tumoral, el tipo histológico, la expresión de receptores de estrógeno y progesterona, el grado de diferenciación histológico, la invasión vascular y linfática, la sobreexpresión al oncogén HER-2/neu, y, considerado el más importante de todos, la afectación ganglionar. Entre los factores pronósticos reconocidos pero sin una completa implantación se describen la capacidad proliferativa celular, la angiogénesis, la expresión génica y la presencia de células tumorales circulantes o de células tumorales diseminadas.

EDAD

La edad en el diagnóstico y de manera relacionada el estado menopáusico se consideran todavía en actualidad factores pronósticos controvertidos. Diferentes estudios han encontrado una asociación con mejor o peor pronóstico e incluso una ausencia de asociación. Dos grandes estudios han analizado detalladamente este aspecto y han concluido que las pacientes con edad inferior a 35 años tienen un peor pronóstico ^{10, 11}.

TAMAÑO TUMORAL

El tamaño tumoral se considera un factor pronóstico independiente. Tras la afectación ganglionar axilar es el factor más relevante, de manera que en su ausencia el tamaño

tumoral se asocia con una mayor probabilidad de recidiva a distancia. En lesiones de un tamaño inferior a 1 cm el riesgo de recurrencia es de 10-12% a 20 años. Cuando el tamaño tumoral es inferior a 2 cm tienen un riesgo de 25% a 30 años^{12, 13}. El riesgo se incrementa a 35% en tamaños entre 2 y 3 cm, 45% entre 3 y 4 cm y 50% entre 4 y 5 cm.

TIPO HISTOLÓGICO

La mayoría de tumores de mama son de tipo ductal seguido del tipo lobular. De manera conjunta corresponden aproximadamente al 90 %. El restante 10% corresponde a un grupo heterogéneo de cánceres entre los cuales se han descrito los de 'histología favorable' que comprenden los subtipos tubular, papilar, mucinoso (coloide) y con alguna controversia el tipo medular^{14, 15}.

RECEPTORES HORMONALES

Los receptores hormonales son proteínas que se encuentran en el núcleo de muchas células del epitelio glandular de la mama y en las células transformadas que componen el tumor. Se han identificado dos tipos de receptores hormonales: los de estrógeno y los de progesterona, que modulan el efecto de dichas hormonas. Su presencia es marcador de diferenciación celular y acostumbra a estar presentes en la mayoría de tumores bien diferenciados que presentan un bajo índice de proliferación y se asocian a mejor pronóstico.

Así, la expresión de los receptores hormonales se ha asociado a una menor agresividad a la vez que a una buena respuesta a la terapia hormonal. Por otro lado en ausencia de afectación ganglionar axilar la no expresividad de estos receptores se ha asociado a un mayor riesgo de metástasis¹⁶.

SOBREEXPRESIÓN DE HER-2

El protooncogen humano Erb2 o HER-2 codifica la síntesis de un receptor transmembrana que tiene actividad tirosín-quinasa y estimula la proliferación celular de las células que lo expresan. En el cáncer de mama se ha observado una amplificación de dicho gen entre el 15 y 30% de los casos ^{17, 18} asociándose a un peor pronóstico con mayor afectación ganglionar axilar.

GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICO

De los diferentes sistemas de gradación de la diferenciación celular, probablemente la escala de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) sea la más consolidada ¹⁹. Se basa en la apreciación subjetiva de tres variables morfológicas: la formación de túbulos, el grado de pleomorfismo nuclear y citoplasmático, y el índice mitótico. Cada variable toma un valor comprendido entre 1-3, hallándose la puntuación final con su sumatorio. Se definen tres grados: grado I, puntuación entre 3-5; grado II, puntuación entre 6-7; y grado III, entre 8-9.

La escala de Fisher ²⁰ valora la estructura, la forma del núcleo, la presencia de nucleolo y el índice mitótico. La escala de Nottingham es una modificación de la escala de Bloom-Richardson (MSBR) que incluye la extensión de pleomorfismo y el índice mitótico como grado de diferenciación citoplasmática y divide los tumores en cinco grupos. Se trata de una escala revisada que ha mostrado valor pronóstico independiente ²¹.

Varias publicaciones ^{22,23} han demostrado el valor pronóstico de estos sistemas de gradación. Sin embargo, en la actualidad todavía se aprecia un porcentaje de informes no despreciable en los que no se incluye la descripción del grado tumoral.

INVASIÓN VASCULAR Y LINFÁTICA

La presencia de permeación a los vasos sanguíneos y linfáticos se ha establecido como variable de interés en los pacientes que no presentan afectación axilar ²⁴. Respecto a la capacidad invasora de los vasos linfáticos, ésta dará lugar en razón a la agresividad y al

tiempo a la diseminación de células tumorales aisladas, micrometástasis o macrometástasis en los ganglios de drenaje (Figura 1).

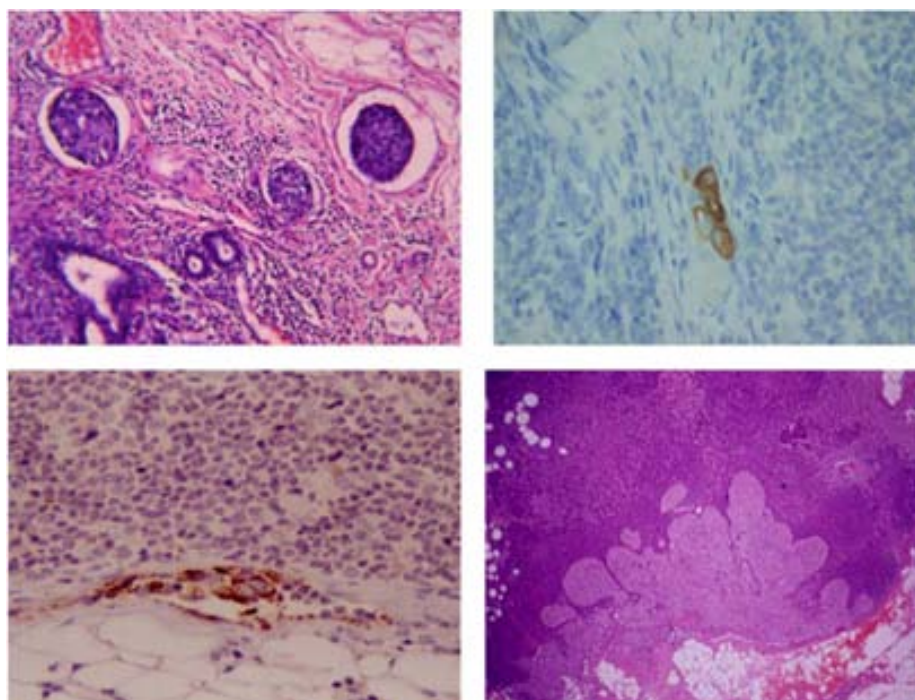


Figura 1 . Diseminación tumoral linfática

De izquierda a derecha y de superior a inferior se puede observar la invasión tumoral de los vasos linfáticos (hematoxilina-eosina, x100), la presencia de un grupo de células tumorales aisladas en tejido ganglionar (inmunohistoquímica, x400), una micrometástasis ganglionar (inmunohistoquímica, x400) y la invasión ganglionar por macrometástasis (hematoxilina-eosina, x40).

AFECTACIÓN GANGLIONAR

La presencia de invasión metastásica en la axila es la variable pronóstica más importante. La probabilidad de recurrencia o de mortalidad empeora a medida que aumenta el número de ganglios axilares invadidos. Por el contrario, la ausencia de metástasis axilares se asocia a un mejor pronóstico. De una manera global, las enfermas con metástasis axilares tienen una probabilidad de recaída de la enfermedad del 63 % si no reciben tratamiento adyuvante ²⁵.

El vaciamiento ganglionar axilar de como mínimo 10 ganglios se preconizaba hasta hace algunos años como sistema de estadiaje axilar. En la actualidad la biopsia del ganglio

centinela es una técnica validada y aceptada como procedimiento diagnóstico ²⁶. Sus resultados son más precisos al permitir un análisis más detallado de uno o pocos ganglios, y menos agresivo, al evitar la linfadenectomía completa en caso de negatividad.

I.4 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA INICIAL

El cáncer de mama debe ser considerado como una enfermedad sistémica por su alta capacidad de producir metástasis a distancia. En la actualidad se dispone de varias estrategias terapéuticas con diferentes alternativas que pueden combinarse en diferentes secuencias. Las distintas estrategias están dirigidas a diferentes momentos evolutivos de la enfermedad. En el cáncer de mama inicial contemplan el tratamiento loco-regional mediante cirugía de la mama, mastectomía o cirugía conservadora, y el tratamiento complementario sistémico mediante hormonoterapia o quimioterapia y el tratamiento complementario con radioterapia.

MASTECTOMÍA

Tradicionalmente, en el pasado, la cirugía de la mama contemplaba la extirpación completa de la glándula asociada a una linfadenectomía axilar completa y con extirpación de los dos músculos pectorales para asegurar el control de las cadenas de drenaje linfático (técnica de Halsted) o sólo del pectoral menor (técnica de Patey). Se entendía que el cáncer de mama se diseminaba desde su localización primaria hacia el territorio ganglionar siguiendo un orden establecido. Con el tiempo se redujeron esas cirugías tan extensas sustituyéndose por la técnica de Madden (mastectomía radical modificada) que preservaba los músculos pectorales ²⁷.

En la actualidad se emplean tratamientos quirúrgicos menos mutilantes que intentan conservar la mama, así como la axila. En este segundo aspecto la técnica de la biopsia del ganglio centinela permite evitar la linfadenectomía completa cuando éste es negativo.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO CONSERVADOR

Consiste en la extirpación del tumor con unos márgenes de seguridad de tejido sano, tumorectomía, o en la extirpación de todo el cuadrante donde se localiza el tumor, cuadrantectomía. Ambas se asociarían a radioterapia del resto de la mama. En la actualidad este tipo de tratamiento se puede aplicar a las pacientes con tumores de pequeño tamaño (no superior a 4 cm)²⁸.

Como en el caso de la mastectomía, en la cirugía de la axila debe valorarse la posibilidad de realizar la biopsia del ganglio centinela, y en caso contrario efectuar la linfadenectomía.

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO SISTÉMICO

En el momento del diagnóstico e incluso habiéndose descartado mediante las pruebas complementarias la diseminación a distancia, es posible la existencia de células tumorales diseminadas que hayan formado pequeños nidos tumorales en otros órganos y que serán responsables de la recurrencia en el tiempo. El tratamiento complementario o adyuvante tiene como objetivo disminuir esta posibilidad.

El tratamiento complementario sistémico se ha fundamentado tradicionalmente en la hormonoterapia y en la quimioterapia. Recientemente existen nuevos fármacos biológicos que se han incorporado al tratamiento adyuvante del cáncer de mama en algunos subgrupos de pacientes.

La hormonoterapia con tamoxifeno ha demostrado su efecto en las pacientes cuyos tumores expresan receptores hormonales, de manera independiente a su edad y afectación axilar²⁹, o a la administración de quimioterapia previa. Por el contrario no se ha observado ningún beneficio en las pacientes con receptores negativos. La duración del tratamiento es de 5 años. En pacientes postmenopáusicas, los inhibidores de la

aromatasa han pasado a ser el estándar de tratamiento, ya sea en secuencia tras 2 años de tamoxifeno, o como agente único durante 5 años³⁰.

Los esquemas de tratamiento quimioterápico actuales tienen su base en los estudios de la década de 1970, en los que se demostraron los beneficios de la combinación CMF (ciclofosfamida, metrotexate, 5-fluorouracilo) por parte de los grupos de trabajo del Instituto de Cáncer de Milán y del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)³¹. Con posterioridad en 1985 el EBCTCG realizó un metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados publicados al respecto³². Posteriormente, en los años 80 las antraciclinas demostraron un beneficio superior al CMF³³. En los años 90, la introducción de los taxanos en combinación con antraciclinas consiguió mejorar los resultados, convirtiéndose en el estándar de tratamiento en pacientes con o sin afectación ganglionar³⁴.

Los esquemas actuales de tratamiento distinguen grupos de riesgo según la edad de la paciente, el tamaño tumoral, el grado histológico y la afectación ganglionar. La Tabla 2 ejemplifica esta consideración en las pacientes sin enfermedad ganglionar. Los grupos de bajo riesgo y de riesgo intermedio podrían beneficiarse de un tratamiento con tamoxifeno o incluso descartar el tratamiento adyuvante.

FACTOR	BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
Tamaño	<1cm	>1-2 cm	>2 cm
RE y/o RP	+	+	-
Grado	I	I-II	II-III
Edad	>35 años		<35 años

Tabla 2 . Clasificación por grupos de riesgo en las pacientes sin afectación axilar

Para la consideración de bajo riesgo sería necesario la coincidencia de los cuatro factores, mientras que para alto riesgo sería suficiente uno de ellos.

En los últimos años ha adquirido importancia la selección del tratamiento adyuvante basada no sólo en las características pronósticas de la paciente, sino también en las características biológicas del tumor. Así, el tratamiento hormonal en función de la expresividad de receptores estrogénicos y progesterónicos, y más recientemente el tratamiento con trastuzumab adyuvante en las pacientes con sobreexpresión de HER-2.

Un posible esquema ajustado a los consensos actuales se describe en la Tabla 3.

ESTADO RECEPTORES HORMONALES	SOBREEXPRESIÓN HER-2	TRATAMIENTO
RH (+)	HER-2 (+)	HT, QT + HT + H
RH (+)	HER-2 (-)	HT, QT + HT
RH (-)	HER-2 (+)	QT + H
RH (-)	HER-2 (-)	QT

Tabla 3 . Esquema de tratamiento sistémico adyuvante.

Para pacientes con ganglios negativos:

HT= Hormonoterapia, en premenopáusicas tamoxifeno y en postmenopáusicas inhibidores de la aromatasa +/- tamoxifeno.

QT= Quimioterapia que incluya antraciclinas.

H= Trastuzumab.

Para pacientes con ganglios positivos:

HT= en pacientes en las que el tratamiento con quimioterapia está contraindicado. En premenopáusicas tamoxifeno, y en postmenopáusicas inhibidores de la aromatasa +/- tamoxifeno.

QT= quimioterapia que incluya antraciclinas + taxanos.

Sin embargo, hoy sabemos que existe un amplio grupo de pacientes que no se va a beneficiar de la quimioterapia. Por ello, en la actualidad los esfuerzos se dirigen a identificarlos mediante el estudio de sus firmas genéticas, con plataformas como MammaPrint^{35, 36} y Oncotype^{37, 38}, aunque su elevado coste ha dificultado su generalización en la práctica diaria.

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO CON RADIOTERAPIA

La radioterapia es un tratamiento local que consigue la erradicación de las células tumorales en el volumen de tejido diana.

Las pacientes que han sido sometidas a un tratamiento conservador deben recibir radioterapia externa sobre el lecho tumoral y sobre la mama conservada. En los casos de afectación ganglionar axilar, especialmente cuando el número de ganglios afectados es superior a 4, se debe realizar radioterapia sobre las cadenas de drenaje linfático. De esta manera se consigue disminuir el riesgo de recurrencia local.

1.5 BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

El ganglio centinela es aquel ganglio que recibe el flujo linfático directamente de un tumor sólido invasor, flujo que luego progresa hacia ganglios linfáticos secundarios y terciarios. A pesar de que anatómicamente el sistema linfático constituye una red vascular más o menos compleja, desde el punto de vista funcional se produce un determinado orden direccional en el flujo tumoral eferente que se traduce en una “progresión ordenada” de las metástasis linfáticas tumorales cuando se inicia la invasión a distancia (Figura 2).

Por definición, si se produce una diseminación linfática, este ganglio centinela será el ganglio en la cadena que albergará los primeros implantes metastásicos; en otras palabras, es capaz de predecir la histología de diseminación ganglionar global. Por tanto, su localización y consiguiente biopsia selectiva nos permitiría prescindir del vaciamiento linfático convencional en caso de negatividad histológica.

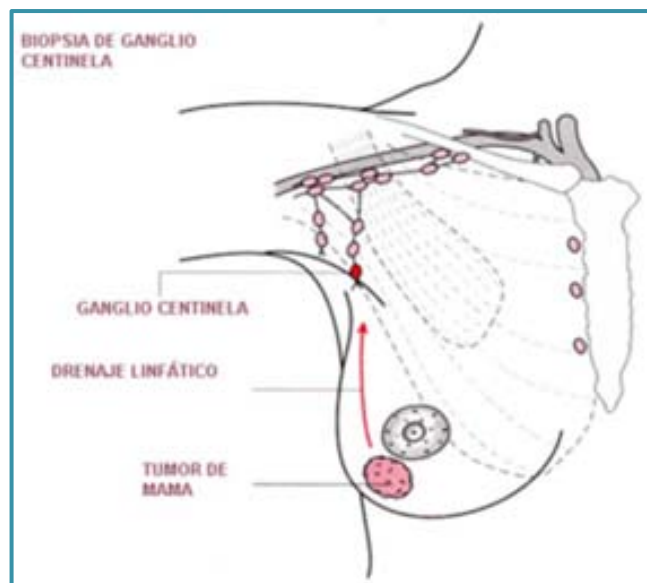


Figura 2 . Drenaje linfático de la mama

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.

Para la realización de la técnica de la biopsia del ganglio centinela se utiliza un radiofármaco consistente en un coloide marcado con Tecnecio-99m (Figura 3). La administración del mismo se lleva a cabo mediante una inyección intersticial peri o intratumoral del producto guiados mediante imagen ecográfica o por estereotaxia mamográfica. Se recomienda obtener una linfogammagrafía previa al acto quirúrgico, donde se visualiza el drenaje hacia los territorios ganglionares. Una vez detectado el ganglio centinela se procede al marcado cutáneo de su área de proyección, con el fin de facilitar la incisión quirúrgica y acotar el campo del rastreo intraoperatorio.

El tipo de cirugía previsto para el tratamiento de la lesión de mama primaria es totalmente independiente de la biopsia del ganglio centinela, pudiéndose tratar de mastectomía, mastectomía segmentaria o tumorectomía. El rastreo y la detección quirúrgica del ganglio centinela, mediante una sonda de detección portátil, se realiza preferiblemente por un médico nuclear experto que se desplaza al quirófano. Tras la biopsia se rastrea la cavidad quirúrgica para verificar la caída de los contajes de actividad a valores de fondo. El ganglio centinela se puede analizar peroperatoriamente, de manera que un resultado positivo dirige al vaciado axilar subsecuente en el mismo acto

quirúrgico (Figura 4). Para el análisis peroperatorio del ganglio centinela se sigue la técnica convencional de bisección del ganglio y tinción con hematoxilina-eosina. Si el resultado es negativo se aplica el procedimiento definitivo en el que se obtienen diferentes secciones que se tiñen alternativamente con hematoxilina-eosina y con anticuerpos anticitoqueratina. En la actualidad, algunos centros han incorporado la técnica molecular de cuantificación de la citoqueratina 19 denominada OSNA (One-step nucleic acid amplification)³⁹ para la valoración peroperatoria del ganglio centinela.



Figura 3 . Aspectos técnicos de la biopsia del ganglio centinela

De izquierda a derecha y de superior a inferior se presenta: la administración del radiocoloide por inyección intraparenquimatosa guiada por imagen ecográfica; la linfogramafía en proyección oblicua sobre la región axilar, donde el punto de actividad representa el ganglio centinela; la sonda portátil de radiación gamma con dos cabezales detectores, recto y oblicuo; el rastreo quirúrgico de la cavidad axilar; las incisiones practicadas para la tumorectomía y la biopsia del ganglio centinela.

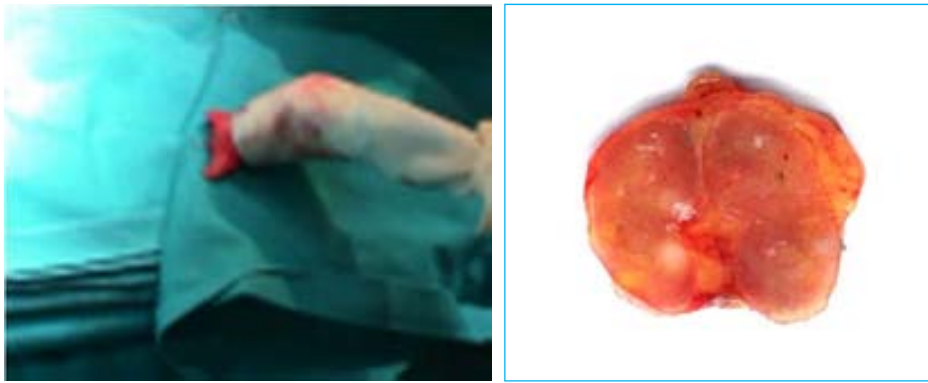


Figura 4. Detección intraoperatoria del ganglio centinela axilar.

La detección de una macrometástasis en el análisis peroperatorio del ganglio centinela biopsiado determina la linfadenectomía axilar completa.

La efectividad de la técnica se ha demostrado tras la publicación de diversos ensayos clínicos iniciados en la década de 1990 en Estados Unidos y en Europa, que comparan la biopsia del ganglio centinela con el vaciado axilar. Entre ellos, el NSABP-B-32^{40, 41} (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-32, 49 hospitales en Estados Unidos y Canadá, coordinado por David N. Krag); y el ALMANAC⁴² (Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance, Gran Bretaña con fondos públicos, coordinado por R. Mansel).

Su implementación se hizo extensiva durante la década de 1990 y se puede decir que a partir de 2000 ha sustituido a la linfadenectomía como método de estadificación axilar, tanto en un ámbito internacional como en nuestro medio. De esta manera han surgido multitud de trabajos que describen su capacidad diagnóstica en términos de exactitud y sensibilidad. Estos estudios han sido objeto de un metaanálisis⁴³ que confirma la validez de la técnica, con una sensibilidad global de 0,91 (IC95%:0,89-0,93). Más recientemente, en el trabajo publicado por NSABP-B-32⁴⁴ en el año 2009 se establecen unas indicaciones y se incluyen unas recomendaciones de carácter general, técnico, quirúrgico y patológico, a la vez que se aconseja una fase de aprendizaje o entrenamiento previo. Todo ello con la finalidad de conseguir un mejor índice de detección y una menor tasa de falsos negativos.

La incorporación sistemática de la ecografía axilar en los protocolos de estudio de biopsia del ganglio centinela ha permitido detectar la afectación axilar clínicamente no evidente. Los signos ecográficos sospechosos de metástasis son el engrosamiento cortical, la alteración de la grasa hiliar y/o del flujo vascular cortical no hiliar y la relación del diámetro longitudinal/transverso menor de 1,5 ofreciendo una apariencia redondeada del ganglio⁴⁵ (Figura 5). El engrosamiento cortical se ha mostrado como el principal factor predictivo en la afectación metastásica⁴⁶. La sensibilidad del estudio ecográfico axilar es de 56-72% y la especificidad de 70-90%^{47,48}. Si se realiza la punción aspiración con aguja fina en los ganglios de sospecha, la especificidad y el valor predictivo positivo alcanzan el 100%^{49, 50, 51}. De esta manera la ecografía axilar evita la realización de una biopsia del ganglio centinela en 14-17% de las pacientes^{46, 51}.

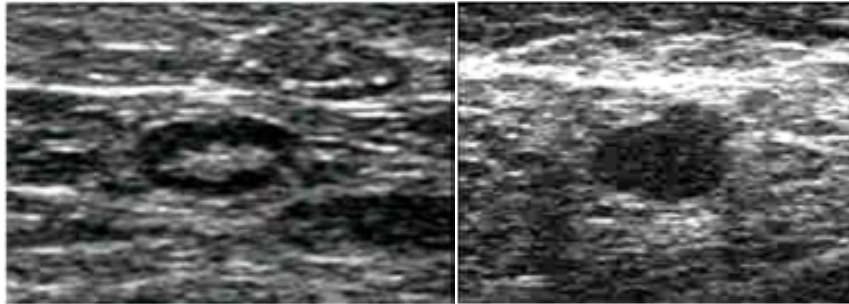


Figura 5. Ecografía ganglionar axilar.

La imagen ganglionar de la izquierda reúne las características consideradas de normalidad, mientras que el ganglio de la derecha muestra los signos ecográficos de sospecha de infiltración metastásica.

No menos relevante es la influencia de la ecografía axilar sobre los resultados de la propia técnica de la biopsia del ganglio centinela. La determinación de los ganglios denominados 'bloqueados' por la ocupación de la metástasis en su seno pueden impedir la llegada del trazador y desviarlo hacia otro linfático, con la posibilidad de detectar un falso ganglio centinela y un probable resultado falso negativo⁵².

Otra ventaja de la biopsia del ganglio centinela es su valor como instrumento de reestadificación^{53, 54, 55}, ya que se consiguen reconversiones de N0 a N1 en un porcentaje considerable de pacientes, debido a la presencia de ganglios centinela en localizaciones atípicas y a la detección de micrometástasis, de manera que, en realidad puede considerarse superior a la linfadenectomía axilar como factor de estadificación. En

1995, Giuliano et al ⁵³ demostraron la capacidad de la estadificación axilar en el cáncer de mama mediante biopsia selectiva del ganglio centinela. En ese estudio se compararon prospectivamente dos grupos, el primero compuesto por 134 pacientes sometidas a linfadenectomía axilar convencional y el segundo por 162 pacientes sometidas a la técnica del ganglio centinela. En el primero se aplicó el protocolo histopatológico clásico de bisección y estudio con hematoxilina-eosina. En el segundo grupo se aplicaron cortes seriados que se estudiaron mediante hematoxilina-eosina y mediante inmunohistoquímica para citoqueratinas. Ambos grupos eran perfectamente comparables en cuanto a las variables clínico-epidemiológicas. La frecuencia de metástasis axilares fue del 29% en el grupo de linfadenectomía y del 42% en el grupo del ganglio centinela. La diferencia más importante se observó en la aparición de micrometástasis (< 2mm), que fue del 3% en el primer grupo y del 16% en el segundo.

Esta capacidad de re-estadificar a las pacientes mediante el ganglio centinela también fue confirmada por otros autores. En el estudio de Schreiber et al ⁵⁶ se incluyeron 210 pacientes. Observaron treinta pacientes positivas de entrada con hematoxilina-eosina, mientras que de las 180 restantes, el estudio inmunohistoquímico reveló micrometástasis en 17 (9,4%). La capacidad de esta 'microre-estadificación' mostró una relación inversa con el tamaño tumoral, de manera que fue mucho más importante en los tumores pequeños (T1). Este hecho también fue remarcado en una publicación de Dowlatshahi et al ⁵⁷ en una serie de 52 pacientes.

Además, la implementación de la técnica lleva de inmediato a una sustancial mejora en la calidad de vida de las pacientes, ya que la morbilidad asociada a la biopsia del ganglio centinela es muy inferior en comparación con la morbilidad del vaciado axilar ^{58, 59}. En la actualidad son excepcionales las lesiones vasculares o del plexo nervioso de las extremidades superiores, sin embargo persiste un cierto porcentaje de linfedema (Figura 6) y son relativamente comunes los síntomas disfuncionales asociados a la linfadenectomía axilar completa.



Figura 6. Linfedema de la extremidad superior.

De esta manera, la linfadenectomía axilar, basada en los conceptos clásicos de Halstead, y considerada paradigmática en el tratamiento quirúrgico primario del carcinoma de mama, ha sido sustituida por la biopsia del ganglio centinela.

I.6 MICROMETÁSTASIS EN EL GANGLIO CENTINELA

La clasificación TNM de la JCC en su 6ª edición estableció la definición de micrometástasis como la presencia de agrupaciones de células tumorales de tamaño entre 0,2 mm y hasta 2 mm, denominándose pN1 mi.

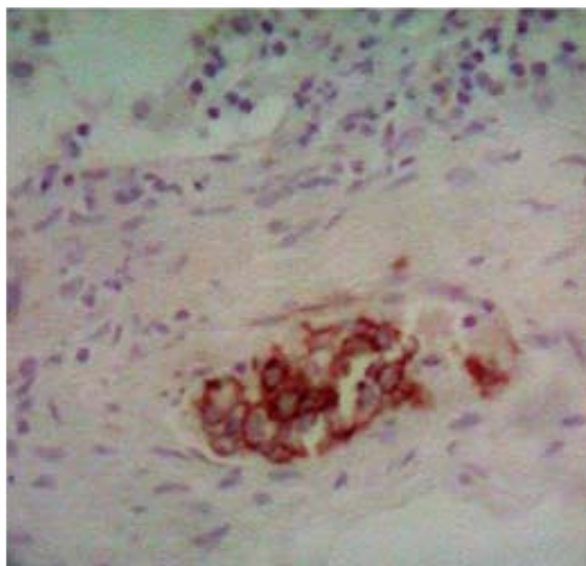


Figura 7 . Micrometástasis ganglionar.

Tinción inmunohistoquímica, x400.

La información disponible sobre la importancia de la detección de micrometástasis linfáticas en relación a la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad era relativamente escasa a finales de la década de 1990 y se basaba en estudios de carácter observacional.

Desde una perspectiva histórica ⁶⁰, se había observado que el tamaño tumoral y la afectación linfática en el momento del diagnóstico de las pacientes había disminuido significativamente. Más adelante, el establecimiento de las campañas de “screening” masivo del cáncer de mama ha contribuido al incremento del diagnóstico de la enfermedad más temprana, en términos de estadificación, a un incremento en la proporción de tumores no invasivos, de tamaños T1 y de pacientes N0. Probablemente apoyados en esta observación se propuso inicialmente abandonar la linfadenectomía

axilar convencional sistemática en muchas de estas pacientes ⁶¹. Como consecuencia directa, se pudo constatar que en pacientes con tumores pequeños no sometidos a linfadenectomía axilar, la recidiva linfática era muy baja. Greco et al ⁶² describieron una tasa de recidiva ganglionar igual o inferior al 2% en tumores de hasta 1 cm e inferior al 10% en tumores de hasta 2 cm. Estos autores argumentaron que las pocas pacientes que recidivaban podrían ser rescatadas quirúrgicamente sin problemas.

Por otro lado, los nuevos avances técnicos en la seriación de cortes y en la aplicación de tinciones de inmunohistoquímica en el ganglio centinela a partir de los inicios de la década de los años 90 permitieron conocer que la tasa de micrometástasis era significativa ^{53, 56, 57}. En ese contexto emergía la cuestión de si, tras la detección de micrometástasis en el ganglio centinela podría evitarse la linfadenectomía axilar, al menos en la pacientes con tumores de pequeño tamaño. Esta pregunta fue el motivo de la publicación de Reynolds et al ⁶³, basada en un estudio sobre 222 pacientes, de las cuales el 27% mostraron afectación del ganglio centinela. De ellas, más de la mitad tenían afectación sólo de este ganglio. Ninguna de las 18 pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela y tamaño tumoral inferior o igual a 2 cm mostraron afectación de los ganglios no centinela y por tanto, se proponía prescindir del vaciado axilar en este subgrupo de pacientes. A la misma conclusión llegaron Chu et al ⁶⁴ en un estudio retrospectivo en el John Wayne Cancer Institute sobre 157 pacientes.

Respecto al significado pronóstico de la micrometástasis axilar, la mayoría de series publicadas antes del año 2000 demostraban un impacto pronóstico estadísticamente significativo tras su determinación mediante revaloración inmunohistoquímica de los especímenes. Así, de Mascarel et al ⁶⁵ demostraron el significado pronóstico de las metástasis ocultas en 120 de una serie de 1.680 pacientes seguidas a 7 años de promedio. Datos parecidos fueron publicados por Hainsworth et al ⁶⁶ y McGuckin et al ⁶⁷.

Especial relevancia merece el estudio de micrometástasis llevado a cabo por el grupo multicéntrico internacional para el estudio del cáncer de mama IBCSC (International (Ludwig) Breast Cancer Study Group), cuyos resultados se publicaron en Lancet en 1990

y 1991^{68,69}. En este estudio, los especímenes axilares correspondientes a un grupo prospectivo de 921 pacientes de distinta procedencia, en diferentes estadios pero N0, fueron analizados en un laboratorio central, donde se aplicaron técnicas especiales de seriación de cortes e inmunohistoquímica. Las pacientes re-estadificadas a N1 por micrometástasis (10%) mostraron diferencias significativas en cuanto a recidiva y supervivencia global en comparación con las pacientes no reconvertidas. Con posterioridad, este mismo grupo reincidió en el valor pronóstico de las micrometástasis en pacientes con cáncer de mama⁷⁰.

Estos resultados sugerían que la detección de micrometástasis linfáticas aportaba información válida sobre el fenotipo invasor del tumor mamario, información que debía tenerse en cuenta en el momento de proponer el tratamiento complementario.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El significado de la micrometástasis en el ganglio centinela en el control de la enfermedad en las pacientes con cáncer de mama en estadio inicial se plantea como cuestión emergente desde finales de los años 90.

Varias observaciones contribuyen a ello:

- 1) por un lado, grupos de pacientes seleccionadas que no han sido sometidas a vaciado axilar no parecen tener un peor pronóstico;
- 2) además, se observa que tras la determinación de una micrometástasis, ésta no se acompañaba de mayor afectación axilar pudiéndose evitar la linfadenectomía axilar;
- 3) por otro lado, se constata que un porcentaje significativo de pacientes sin afectación ganglionar presentan metástasis ocultas tras la revaloración mediante técnicas inmunohistoquímicas, entre ellas micrometástasis.
- 4) Sin embargo, la determinación de estas metástasis ocultas, y en concreto de las micrometástasis tienen un impacto pronóstico significativo cuando se valora retrospectivamente la supervivencia libre de enfermedad y global de las pacientes.

Todas estas observaciones permiten adivinar un escaso valor predictivo de la micrometástasis en la enfermedad axilar pero un probable impacto pronóstico en la evolución de la enfermedad loco-regional, a distancia y en la supervivencia de las pacientes. No obstante, la pregunta de investigación permanece y es necesario un enfoque experimental para darle respuesta.

Aproximadamente en el año 2000, se plantea el diseño de un ensayo clínico aleatorizado con seguimiento de las pacientes que permita verificar la siguiente hipótesis:

'En estadios iniciales del cáncer de mama, la detección de micrometástasis en el ganglio centinela axilar mediante su biopsia selectiva, puede aportar la misma información que la linfadenectomía axilar total, sin que ello condicione un decremento en los parámetros de salud de las pacientes, entendiendo como tales el control loco-regional de la enfermedad, la supervivencia y la morbilidad asociada a la cirugía axilar'.

El presente trabajo expone el diseño, desarrollo y resultados de este estudio.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Responder a la pregunta: ¿ Es necesaria la práctica de una linfadenectomía axilar completa en las pacientes con cáncer de mama en estadio inicial a las que se determina la presencia de una micrometástasis en el ganglio centinela axilar ?

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Conocer la supervivencia en el grupo de pacientes con micrometástasis tras una biopsia selectiva del ganglio centinela a las que no se realiza una posterior linfadenectomía axilar completa.
2. Determinar las diferencias al comparar con el grupo de pacientes que en las mismas circunstancias son sometidas a una linfadenectomía axilar completa. Para ello:
3. Describir los resultados de la cirugía axilar en ambos grupos.
4. Comparar los resultados de recidiva loco-regional, a distancia y muerte por enfermedad en ambos grupos.
5. Valorar los hallazgos de morbilidad de la cirugía axilar en ambos grupos.

PACIENTES Y MÉTODOS

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 TIPO DE DISEÑO

Se realizó un ensayo clínico aleatorio, abierto y multicéntrico.

El grupo control estaba constituido por pacientes a las que se les detectaba micrometástasis en el ganglio centinela y posteriormente se realizaba una linfadenectomía axilar completa.

El grupo experimental estaba integrado por pacientes a las que en las mismas condiciones no se realizaba linfadenectomía axilar completa.

Se llevó a cabo un seguimiento de 5 años de duración, en el que se recogieron los parámetros que informaban sobre la salud de las pacientes, como la calidad de vida, control o recidiva de la enfermedad y la supervivencia global.

4.2 DEFINICIÓN DE MICROMETÁSTASIS

En el diseño inicial del estudio la definición de micrometástasis se estableció según los criterios de la clasificación TNM propuesta por la UICC (Union for International Cancer Control) en su 5ª Edición de 1997 ⁹ como la presencia en el ganglio axilar de células tumorales con diámetro no superior a 2 mm. Por este motivo, inicialmente se admitieron los casos con células tumorales aisladas, definidas como grupos de dos o más células individuales o pequeños acúmulos celulares identificados mediante técnicas de inmunohistoquímica.

A partir de 2003 con el establecimiento de las nuevas definiciones del TNM en su 6ª edición ⁸ (Tabla 1), se excluyeron las células tumorales aisladas definidas como agrupaciones celulares tumorales inferiores a 0,2 mm evidenciadas por técnicas de

inmunohistoquímica. La micrometástasis quedó definida como acumulaciones celulares en diámetro superior a 0,2 mm y no superior a 2 mm.

4.3 SELECCIÓN DE PACIENTES

Para la selección de las pacientes se establecieron unos criterios de inclusión y exclusión. Así mismo se tuvieron en cuenta las posibles pérdidas por abandono o retirada del estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los sujetos deberían cumplir todos los criterios siguientes:

-pacientes con neoplasia de mama en estadio inicial (T< 3,5 cm, N0, M0) atendidas por los servicios médicos o quirúrgicos de los centros seleccionados para su tratamiento, desde el 1 de Abril de 2001 hasta el 31 de Diciembre de 2008. La selección se haría a partir de una biopsia selectiva del ganglio centinela, sin linfadenectomía inmediata, que demostrase la presencia de micrometástasis.

- firmar, tras información verídica y completa, la hoja de consentimiento para la participación en el estudio.

- confirmar la intención de cumplir el protocolo de estudio con el fin de asegurar la asistencia a las visitas clínicas de seguimiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los sujetos que presentasen alguno de los siguientes criterios no sería incluidos en el estudio:

- edad superior a 75 años
- embarazo o lactancia
- pacientes con características clínicas o personales que dificultasen su seguimiento: adicción a drogas o alcohol, pacientes con alteraciones psicológicas o psiquiátricas que impidiesen su colaboración.
- pacientes que no estuvieran dispuestas a aceptar la posibilidad de ser incluidas en cualquiera de los dos grupos.

CRITERIOS DE ABANDONOS Y PÉRDIDAS

Se consideró 'abandono' del paciente cuando una vez firmado el consentimiento, registrada la inclusión, efectuada la aleatorización y conocido el grupo asignado la paciente declinaba su participación. Se consideró 'pérdida' cuando se contabilizó la no comparecencia durante el seguimiento.

4.4 PROCEDIMIENTOS

Se desarrolló un ensayo clínico prospectivo aleatorizado, en el que las pacientes con cáncer de mama en estadio inicial ($T < 3,5$ cm, N0, M0) sometidas a cirugía como tratamiento primario (tumorectomía o mastectomía) y portadoras de una micrometástasis en el ganglio centinela, fueron aleatorizadas a uno de los dos brazos del estudio: el grupo control (linfadenectomía axilar completa) y el grupo experimental (observación clínica).

El estudio se inició en enero de 2001, la etapa de reclutamiento de pacientes finalizó en diciembre de 2008 y la de seguimiento en diciembre de 2010. Se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de todos los centros participantes y todas las pacientes reclutadas ofrecieron su consentimiento informado. Adicionalmente, se

consideró oportuno añadir un Comité de Seguridad formado por 3 especialistas de diferentes centros y especialidades.

Como requerimiento a los centros participantes se solicitó un compromiso de seguimiento de las pacientes. Además, se solicitó un procedimiento histopatológico específico para el análisis patológico del ganglio centinela que incluyera cortes seriados y tinciones de inmunohistoquímica para citoqueratinas, aconsejando obtener bloques parafinados de 1 a 2 milímetros de espesor y de ellos secciones a distintos niveles, con el fin de teñirlos alternativamente con hematoxilina-eosina y con anticuerpos anticitoqueratina. El diagnóstico intraoperatorio sería, sin embargo, opcional.

El procedimiento del estudio se esquematiza en la Figura 8.

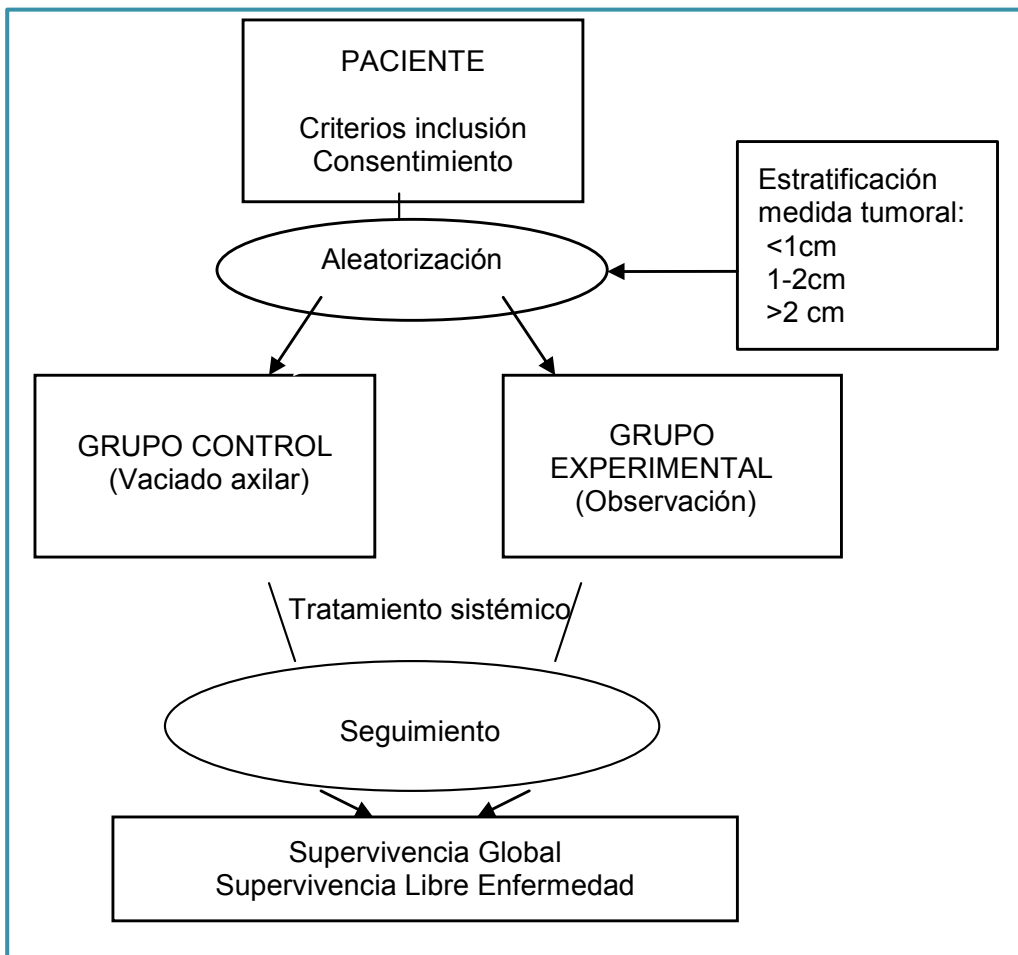


Figura 8 . Procedimiento del estudio.

Tras el reconocimiento de una paciente candidata su idoneidad era discutida en el comité de mama del hospital. Una vez informada a la paciente, obtenido su consentimiento (Anexo 1) y registrada en el estudio (Anexo 2), la participante era aleatorizada a uno de los dos brazos.

La tabla de aleatorización incluía dos parámetros de estratificación. Para controlar la posible interferencia del tamaño de la tumoración se estableció una estratificación en el sistema de aleatorización, según 3 estratos: tamaño inferior a 1 cm, entre 1 y 2 cm, y entre 2 y 3 cm. Para controlar el efecto en los resultados del tamaño de la micrometástasis, inicialmente y hasta la aparición de la 6ª Edición del TNM, se estratificó por células tumorales aisladas y micrometástasis tal como se definieron en el protocolo de estudio.

Las pacientes aleatorizadas al grupo control siguieron el tratamiento protocolizado del vaciamiento ganglionar axilar. Las pacientes aleatorizadas al grupo experimental no recibieron más cirugía axilar y pasaron a observación clínica.

Tras el tratamiento quirúrgico, todas las pacientes recibieron quimioterapia complementaria. En las pacientes con 70 años o menos, se administraba 6 ciclos de FAC a dosis de 600/60/600 mg/m² cada 21 días o bien 6 ciclos de FEC a dosis 600/75/600 mg/m² cada 21 días. En las pacientes de más de 70 años se administraba 4 ciclos de AC, 60/600 mg/m² cada 21 días a las pacientes. Todas las pacientes en las que el tumor expresaba receptores hormonales recibirían Tamoxifeno a dosis de 20 mg/día durante 5 años. El tratamiento complementario debería iniciarse antes de las 6 semanas tras la cirugía. En cada ciclo de quimioterapia se realizaría una visita clínica.

Todas las pacientes tratadas conservadoramente recibieron tratamiento radioterápico externo sobre toda la glándula residual y en el lecho quirúrgico. Con el fin de no introducir un parámetro de confusión en la experimentación, no se llevaría a cabo radioterapia sobre cadenas ganglionares, en ninguno de los dos grupos de estudio.

Con posterioridad, el seguimiento clínico se llevó a cabo cada 3 meses durante los 2 primeros años y cada 6 meses los 3 años siguientes. En la visita clínica se incluía exploración física, con especial atención a la exploración de las cadenas ganglionares axilar y supraclavicular.

Además, al menos una vez al año durante los 5 años del estudio se realizaría radiografía de tórax y mamografía.

4.5 RECOGIDA DE DATOS

Para cada paciente se disponía de un cuaderno de recogida de datos (Anexo 3) que se centralizaba en la unidad de coordinación. La confidencialidad de la identidad de las pacientes así como de las variables de estudio recogidas fue preservada.

Al inicio del estudio y tras la cirugía primaria se recogieron las variables clínico-radiológicas y los resultados anatomo-patológicos de interés para determinar las diferencias entre las pacientes del grupo control y experimental, y las variables que podían determinar la afectación ganglionar axilar. Estas fueron la edad, la palpabilidad de la lesión y su método diagnóstico, el tamaño tumoral, el tipo y grado histológico, la presencia de invasión linfo-vascular y de componente in situ asociado a la tumoración, marcadores de expresividad hormonal de la misma, el tamaño de la micrometástasis, y en su caso, el resultado de la linfadenectomía.

Durante los tiempos de seguimiento (1º, 3º, 6º, 9º, 12º mes, y posteriores controles anuales) se recogieron los posibles eventos relacionados con la enfermedad.

Para valorar la calidad de vida de las pacientes se estudió la morbilidad postquirúrgica durante el primer año tras la cirugía. Se tomaron medidas antropométricas de la extremidad superior (circunferencia del brazo, antebrazo y mano medidas a 15 cm por encima, 10 cm por debajo del epicóndilo lateral y en la primera comisura de la mano, respectivamente), se valoró la presencia de linfedema o de edema (comparación con la extremidad contralateral, grados nulo, leve, moderado y severo), aparición de dolor (escala de 0 a 10), efecto sobre la fuerza muscular de la extremidad (escala 0 a 5), efecto sobre la movilidad de la articulación del hombro (escala de 0 a 3), efecto sobre la sensibilidad cutánea según grado de sensibilidad (parestesia, disestesia) en las diferentes regiones y efectos sobre la actividad de la vida diaria.

4.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el cálculo del tamaño de la muestra se consideró en la hipótesis nula una supervivencia libre de enfermedad del 48% a los 5 años tras la detección de micrometástasis en ganglios axilares, en pacientes con neoplasia de mama en estadios iniciales de la enfermedad ⁶⁹. Se estableció como clínicamente significativo, una diferencia máxima del 15% en el valor de la supervivencia en el grupo experimental.

Asimismo, se fijó inicialmente como probabilidad de cometer un error de tipo I un valor de α de 0,05 (bilateral) y de cometer un error de tipo II un valor de β de 0,20.

Con estos criterios en el análisis de dos curvas de supervivencia con el método Log-Rank, se obtuvo un tamaño de muestra requerido por grupo de 176 sujetos, usando el estadígrafo z para comparar proporciones de variables dicotómicas. La cifra total de 352 pacientes sería alcanzable con una previsión inicial de incorporación de 20 pacientes-año en un periodo de 2 años en cada uno de los centros participantes. Adicionalmente, se consideró un 10 % de posibles abandonos y pérdidas durante la fase de seguimiento.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables. Las variables cualitativas se describieron mediante tablas de frecuencias de las diferentes categorías. Las variables cuantitativas se describieron según su media y rango. En el caso de comparación entre variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado. Para la comparación entre una variable cuantitativa y una cualitativa se utilizó el test de la T de Student. En caso de no cumplirse las condiciones de aplicación, se utilizaron pruebas no paramétricas.

El análisis de supervivencia se realizó respecto a la supervivencia libre de enfermedad y a la aparición de recidiva como variable de desenlace (método de Kaplan-Meier, análisis con el test Log rank). Se calculó el riesgo relativo de recidiva según el brazo de estudio y se estimó un modelo de predicción de la recidiva mediante un análisis de regresión logística.

Para determinar la calidad de los resultados obtenidos se realizó un estudio de su potencia estadística. Así mismo se realizó una estimación del tiempo y número de pacientes necesarios para alcanzar parámetros de suficiencia estadística.

Para las pruebas de hipótesis se utilizó el concepto de bilateralidad, nivel de significación de 0,05 y potencia de 90%. Las variables de estudio fueron analizadas mediante el paquete estadístico SPSS v.15.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES INCLUIDAS

Entre enero de 2002 y diciembre de 2008 se reclutaron un total de 247 pacientes evaluadas por los comités de mama de los 18 centros participantes (Tabla 4). La progresiva incorporación de centros en el estudio a lo largo de los 7 años activos de reclutamiento permitió un ritmo de inclusión de pacientes de aproximadamente 35 por año (Figura 9).

CENTRO Y PROCEDENCIA	AÑO	PACIENTES
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona (centro coordinador)	2001	55
Instituto Oncológico de San Sebastián	2001	55
Hospital Universitario de Salamanca	2001	21
Hospital Clínic de Barcelona	2001	8
Hospital del Mar de Barcelona	2001	8
Altaia, Xarxa Assistencial de Manresa	2002	10
Hospital de l'Esperit Sant de Santa Coloma de Gramenet	2002	4
Hospital de Mataró	2002	4
Instituto Universitario Dexeus de Barcelona	2002	11
Hospital Mutua de Terrassa	2003	3
Hospital Municipal de Badalona	2004	4
Hospital de la Ribera de Alzira	2004	9
Hospital Sant Pau de Barcelona	2005	11
Hospital Sant Jaume de Calella	2005	8
Hospital de Txagorritxu de Vitoria	2005	7
Hospital Ramón y Cajal de Madrid	2005	6
Hospital General de Vic	2006	2
Fundació Hospital Assil de Granollers	2008	7

Tabla 4 . Centros que participaron en el estudio.

Se describe el año de incorporación y el número de pacientes reclutadas.

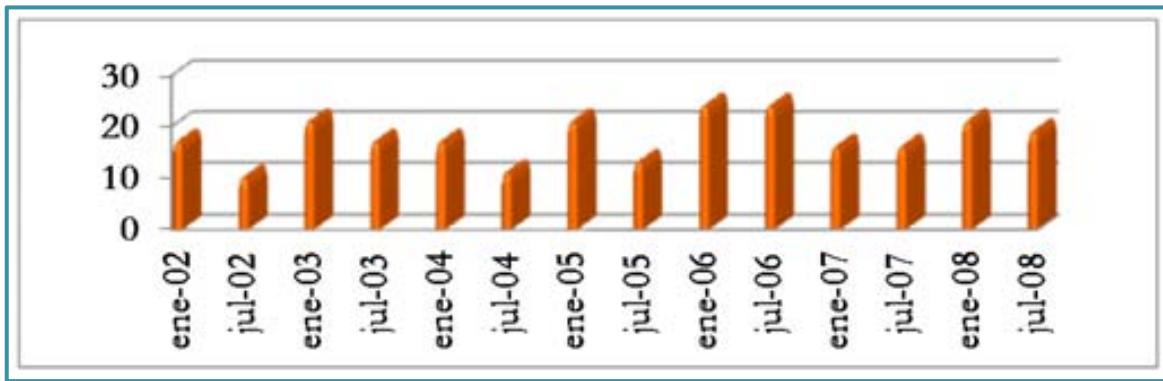


Figura 9 . Ritmo de inclusión de pacientes en el estudio.

Todas las pacientes reclutadas cumplían los criterios de aceptación y consintieron en participar en el estudio.

La Tabla 5 presenta un resumen de los resultados de la técnica de la biopsia del ganglio centinela en el conjunto de pacientes.

TRAZADOR			
Tamaño			
>200nm	37%		
20-200nm	63%	Dosis media	2,8 mCi
Vía administración			
Intratumoral	53%		
Peritumoral	46%		
Subdérmico /periareolar	1%	Colorante isosulfan	7%
DETECCIÓN LINFOGAMMAGRÁFICA			
Ganglios detectados	1,7 (1-4)	Tiempo hasta cirugía	3,2 h (2-20h)
CIRUGÍA AXILAR			
Ganglios centinela biopsiados	1,6 (1-4)	Ganglios no centinela biopsiados	0,27 (0-4)
Ganglios en vaciado axilar	15,4 (4-32)		

Tabla 5. Metodología y resultados de la técnica de detección y biopsia del ganglio centinela.

La estratificación por tamaño tumoral incluida en el proceso de aleatorización determinó una distribución homogénea de las pacientes respecto a esta variable en los grupos de estudio: 1^{er} estrato (< 1cm) 15 vs 14 pacientes, 2^o estrato (1-2 cm) 74 vs 76 pacientes, 3^{er} estrato (>2 cm) 35 vs 33 pacientes; en los grupos experimental y control, respectivamente ($p= 0,944$). La Figura 10 ofrece un esquema de los resultados del estudio.

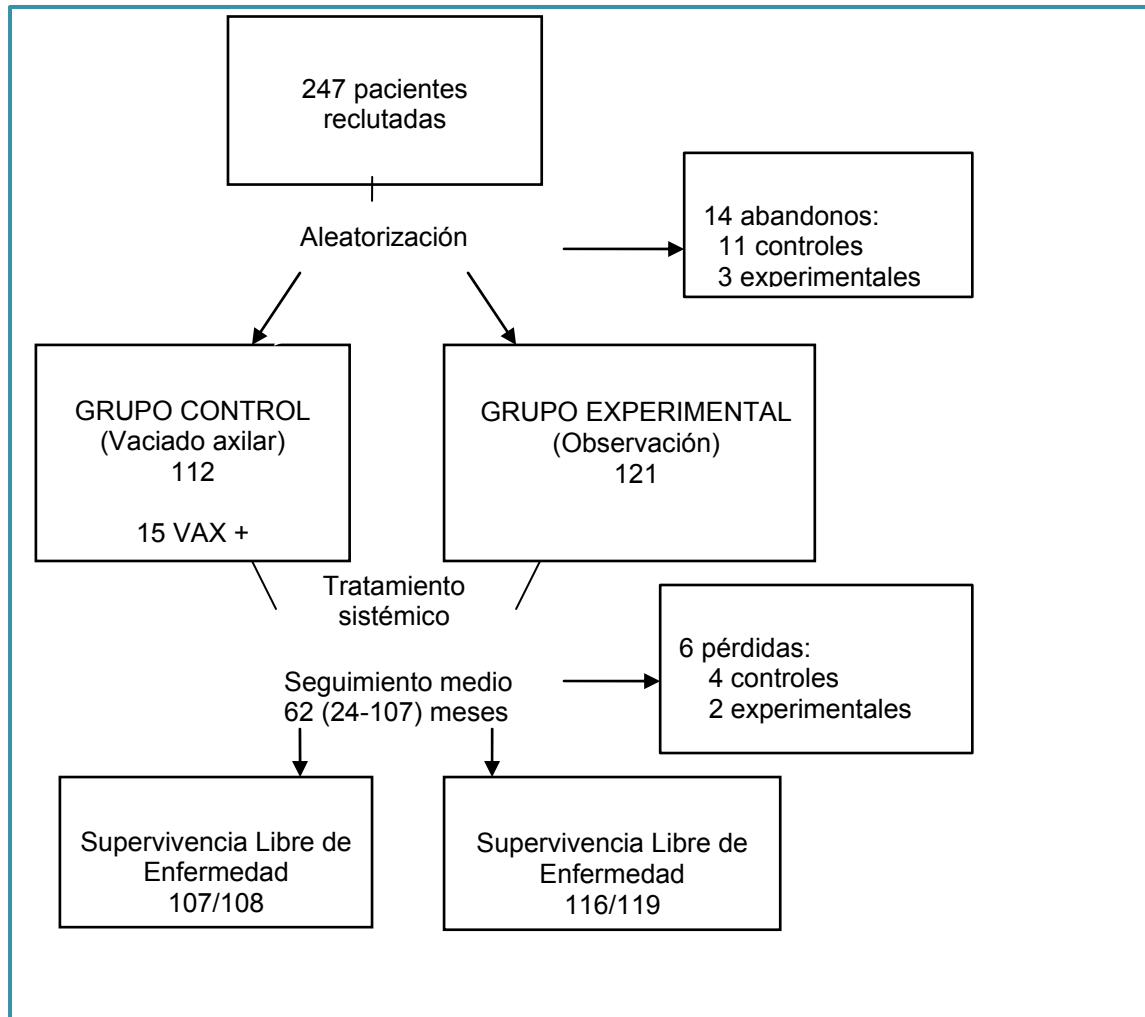


Figura 10 . Resultados del estudio

Tras conocer el resultado de la aleatorización 14 participantes abandonaron el estudio: 3 experimentales y 11 controles. No se describieron diferencias entre este subgrupo de pacientes y el conjunto que permaneció en el estudio, en cuanto a edad (57,6 vs 54,2 años, $p=0,276$) y tamaño tumoral (1,78 vs 1,68 cm, $p=0,762$), respectivamente.

	EXPERIMENTAL (n=121)	CONTROL (n=112)	
Edad (años)			
Media (min- max)	53,2 (33- 75)	55,3 (29- 75)	ns (p=0,144)
Pérdidas	0	1	
Palpabilidad	45 (42,1%)	43 (46,7%)	ns (p=0,301)
Pérdidas	14	20	
Método diagnóstico			
Exploración	28 (26,4%)	35 (39,8%)	* p=0,034
Mamografía	76 (71,7%)	52 (59,1%)	
Ecografía	2 (1,9%)	1 (1,1%)	
Pérdidas	15	24	
Tamaño tumoral (cm)	1,78 (0,10-3,50)	1,57 (0,15-3,50)	ns (p=0,205)
Pérdidas	0	0	
Tipo histológico			
Ductal	105 (89,0%)	103 (92,8%)	ns** (p=0,302)
Lobulillar	6 (5,1%)	4 (3,6%)	
Otros	7 (5,9%)	4 (3,6%)	
Pérdidas	3	1	
Grado histológico II/III	87 (79,8%)	73 (68,2%)	ns (p=0,066)
Pérdidas	12	5	
Invasión linfo-vascular	25 (20,7%)	25 (22,3%)	ns (p=0,440)
Pérdidas	0	0	
Presencia de <i>carcinoma in situ</i>	40 (44,0%)	51 (56,0%)	ns (p=0,168)
Pérdidas	35	19	
Receptores estrogénicos positivos	88 (83,0%)	86 (85,1%)	ns (p=0,410)
Pérdidas	15	10	
Receptores progesterónicos positivos	82 (78,8%)	74 (73,3%)	ns (p=0,220)
Pérdidas	17	10	
Tamaño micrometástasis	0,93 mm	0,98 mm	ns (p=0,632)
Pérdidas	27	29	

Tabla 6 . Parámetros clínicos de interés y significación estadística.

Se ha empleado el Test de Student para comparación de medias y la prueba de Chi-cuadrado / prueba exacta de Fisher para comparación de proporciones.

* en el análisis se ha comparado la 'exploración clínica' respecto al resto de pruebas diagnósticas .

** en el análisis se ha comparado el tipo histológico 'ductal' respecto al resto.

Finalmente los dos brazos del estudio fueron constituidos por un total de 233 pacientes: 121 en el grupo experimental y 112 en el grupo control. La distribución de las variables clínicas, radiológicas y patológicas fue uniforme entre los grupos experimental y control (Tabla 6). Únicamente la exploración clínica como método de diagnóstico inicial fue significativamente más frecuente en el grupo control, en concordancia con la palpabilidad de la tumoración (no significativo), pero no así con el verdadero tamaño tumoral.

5.2 RESULTADOS DE LA CIRUGÍA AXILAR

La linfadenectomía completa se realizó en todos los pacientes del grupo control. Se encontraron 15/112 (13%) vaciados axilares positivos. De ellos, 13 presentaron únicamente un único ganglio afectado, de los cuales en 6 fue por micrometástasis. En los otros dos casos se objetivó afectación de ganglios no centinelas de tamaño inferior a 1 cm (no objetivables por estudio ecográfico) con presencia de pequeñas macrometástasis (no superior a 4 mm).

De las variables de interés, únicamente la edad menor determinó una diferencia estadísticamente significativa en el subgrupo de pacientes con una linfadenectomía positiva (Tabla 7). Las pacientes con linfadenectomía positiva presentaban tumores de mayor tamaño, más frecuentemente palpables y con mayor frecuencia diagnosticados por exploración clínica. Respecto a las características patológicas del tumor, en las pacientes con un vaciado axilar positivo se observó un mayor grado histológico y con más frecuencia la presencia de invasión linfovascular, mientras que menor expresión de receptores estrogénicos. Sin embargo, no se hallaron diferencias respecto al tamaño de la micrometástasis del ganglio centinela que no resultó diferente ni en su tamaño medio, ni tampoco comparando un tamaño pequeño (< 1 mm) respecto al grande (1-2 mm).

	Linfadenectomía positiva (15 casos)	Linfadenectomía negativa (97 casos)	
Edad (años)			
Media (min, máx)	50,3 (29- 64)	56,1 (29-75)	p=0,022
Pérdidas	0	1	
Palpabilidad	9 (60,0%)	34 (44,2%)	ns (p=0,238)
Pérdidas	0	20	
Método diagnóstico			
Exploración	6 (42,9%)	29 (39,2%)	ns* (p=0,510)
Mamografía	7 (50,0%)	45 (60,8%)	
Ecografía	1 (7,1%)	0 (0%)	
Pérdidas	1	23	
Tamaño tumoral (cm)	1,65 (0,50-2,80)	1,55 (0,15-3,50)	ns (p=0,596)
Pérdidas	0	0	
Tipo histológico			
Ductal	14 (93,3%)	89 (92,7%)	ns** (p=0,650)
Lobulillar	0 (0%)	4 (4,2%)	
Otros	1 (6,7%)	3 (3,1%)	
Pérdidas	0	1	
Grado histológico II/III	11 (73,3%)	62 (67,4%)	ns (p=1)
Pérdidas	0	5	
Infiltración linfo-vascular	5 (33,3%)	20 (20,6%)	ns (p=0,216)
Pérdidas	0	0	
Presencia de <i>carcinoma in situ</i>	8 (53,3%)	43 (84,3%)	ns (p=0,544)
Pérdidas	1	18	
Receptores estrogénicos positivos	11 (78,6%)	75 (85,2%)	ns (p=0,344)
Pérdidas	1	9	

Receptores progesterónicos			
positivos	11 (78,6%)	63 (72,4%)	ns (p=0,452)
Pérdidas	1	9	
Tamaño micrometástasis			
Inferior a 1 mm	7 (63,6%)	46 (63,9%)	ns (p=0,579)
Superior a 1 mm	4 (36,4%)	26 (36,1%)	ns (p=0,617)
Pérdidas	4	25	

Tabla 7 . Comparación de los parámetros clínicos de interés según el resultado de la linfadenectomía axilar completa en el grupo control.

Se ha empleado el Test de Student para comparación de medias y la prueba exacta de Fisher para comparación de proporciones.

* en el análisis se ha comparado la 'exploración clínica' respecto al resto de pruebas diagnósticas .

** en el análisis se ha comparado el tipo histológico 'ductal' respecto al resto.

5.3 SEGUIMIENTO Y SUPERVIVENCIA

Todas las pacientes recibieron tratamiento sistémico, quimioterapia u hormonoterapia, y se realizó radioterapia sobre la mama en los casos de tumorectomía. La Tabla 8 describe el tratamiento quirúrgico, sistémico y radioterapéutico de las pacientes. No se establecieron diferencias en el tratamiento de las pacientes en los dos grupos de estudio.

	EXPERIMENTAL (n=121)	CONTROL (n=112)	
Tipo de cirugía			
Cirugía conservadora	113 (93,4%)	102 (91,1%)	ns (p=0,508)
Mastectomía	8 (6,6%)	10 (8,9%)	
Pérdidas	0	0	
Tratamiento sistémico adyuvante			
Quimioterapia	42 (36,8%)	41 (40,2%)	ns (p=0,318)
Quimioterapia más hormonoterapia	65 (57,0%)	51 (50,0%)	
Hormonoterapia	7 (6,2%)	10 (9,8%)	
Pérdidas	7	10	

Radioterapia			
Sí	111(93,3%)	98 (90,7%)	ns (p=0,480)
No	8 (6,7%)	10 (9,3%)	
Pérdidas	2	4	

Tabla 8 . Tratamiento quirúrgico, tratamiento sistémico adyuvante y radioterapia de las pacientes.

El tiempo medio de seguimiento fue de 62 meses (rango de 24 a 107). El 52,4 % de las pacientes fueron seguidas entre 2 y 5 años, mientras que el resto más de 5 años. Seis pacientes (4 del grupo control y 2 del experimental) no completaron el seguimiento, se consideraron pérdidas y se eliminaron de esta fase del estudio. De esta manera permanecieron 227 pacientes: 119 en el grupo experimental y 108 en el control.

Se describieron 4 recidivas de la enfermedad, 3/119 (2,5%) en el grupo experimental y 1/108 (1%) en el grupo control, resultando una supervivencia libre de enfermedad de 98,2% y sin hallar diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos (p=0,348).

Una paciente del grupo experimental desarrolló una metástasis pulmonar (a los 54 meses de seguimiento) y las otras 3 presentaron recidivas a nivel loco-regional: una adenopatía axilar en una paciente del grupo experimental que obligó a linfadenectomía sin más afectación ganglionar (a los 8 meses de seguimiento); una recidiva loco-regional en una paciente del grupo experimental (a los 20 meses) que determinó la práctica de una mastectomía más linfadenectomía con afectación ganglionar; y finalmente una recidiva cutánea axilar que requirió exéresis quirúrgica en una paciente del grupo control (transcurridos 80 meses).

Durante el periodo de seguimiento, el tiempo de supervivencia libre de enfermedad medio en los pacientes que recidivaron en el grupo experimental fue discretamente menor respecto al grupo control (104,6 vs 106,2 meses) si bien esta diferencia no resultó significativa (Log rank test, p=0,325) (Figura 11).

No se observaron muertes relacionadas con la enfermedad, pero sí se comunicó una muerte no relacionada con la enfermedad.

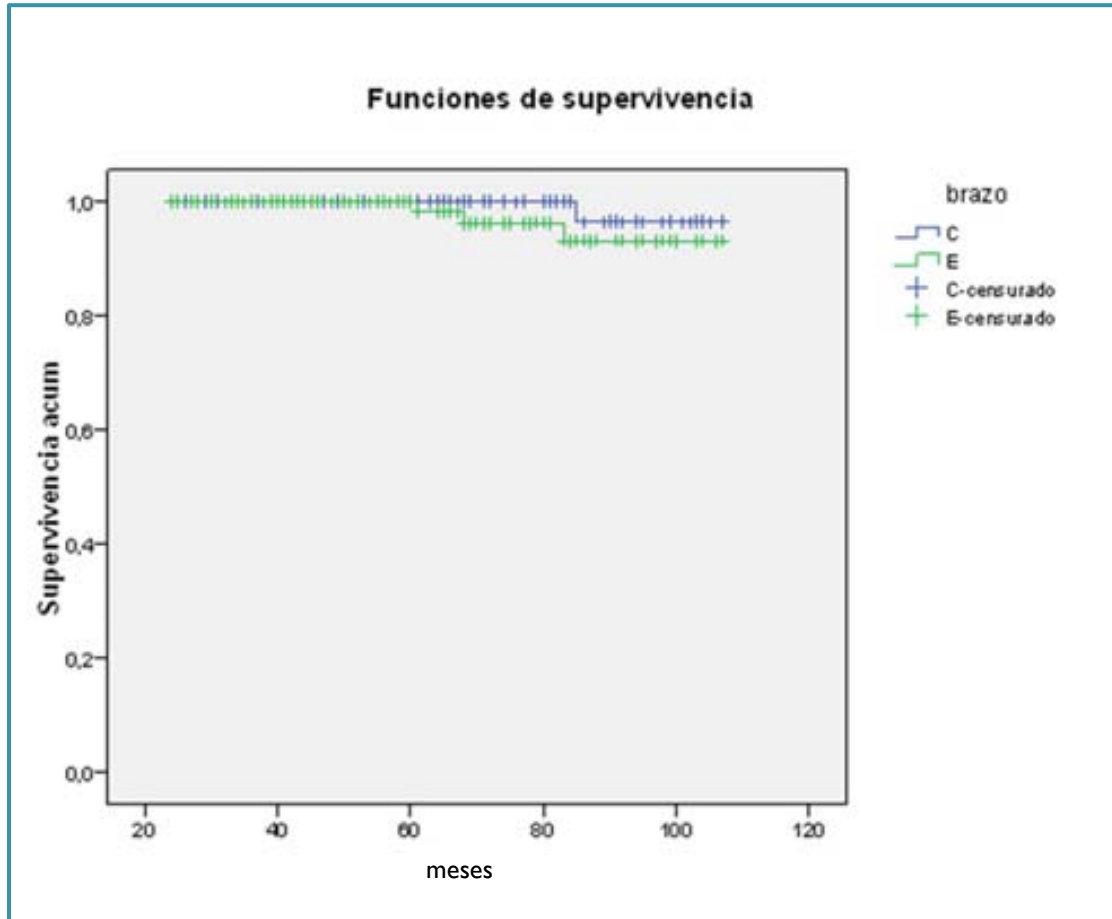


Figura 11 . Curvas de supervivencia libre de enfermedad

La Tabla 9 describe las características de las pacientes que presentaron una recidiva de la enfermedad durante el seguimiento. En este subgrupo de pacientes, la edad fue menor y el tumor fue más grande y presentaba parámetros clínico-patológicos de mayor agresividad, si bien ninguna de estas variables alcanzó significación estadística en el análisis bivalente ni en el modelo de predicción de recidiva mediante análisis de regresión logística (Tabla 10).

	RECIDIVA (n=4)	NO RECIDIVA (n=223)	
Edad (años)			
Media (min- max)	48,5 (38- 66)	54,5 (29- 75)	ns (p=0,250)
Pérdidas	0	1	
Palpabilidad	3 (75,0%)	84 (44,6%)	ns (p=0,234)
Pérdidas	1	32	
Método diagnóstico			
Exploración	2 (50,0%)	61 (32,8%)	ns* (p=0,060)
Mamografía	1 (25,0%)	123 (66,1%)	
Ecografía	1 (25,0%)	2 (1,1%)	
Pérdidas	0	24	
Tamaño tumoral (cm)	1,95 (1,00-2,50)	1,67 (0,10-3,50)	ns (p=0,247)
Pérdidas	0	0	
Tipo histológico			
Ductal	4 (100,0%)	199 (90,5%)	ns** (p=0,672)
Lobulillar	0 (0%)	10 (4,5%)	
Otros	0 (0%)	11 (5,0%)	
Pérdidas	0	3	
Grado histológico II/III	4 (100,0%)	152 (73,4%)	ns (p=0,296)
Pérdidas	0	16	
Invasión linfo-vascular	0 (0%)	50 (22,4%)	ns (p=0,367)
Pérdidas	0	0	
Presencia de <i>carcinoma in situ</i>	2 (100,0%)	84 (48,8%)	ns (p=0,243)
Pérdidas	2	51	
Receptores estrogénicos positivos	2 (50,0%)	168 (84,8%)	ns (p=0,119)
Pérdidas	0	25	
Receptores progesterónicos positivos	2 (50,0%)	150 (76,5%)	ns (p=0,244)
Pérdidas	0	27	

Tamaño micrometástasis	0,93 mm	1,11 mm	ns (p=0,554)
Pérdidas	1	54	

Tabla 9 . Comparación de los parámetros clínicos de interés según la Supervivencia Libre de Enfermedad.

Se ha empleado la prueba U-Mann-Whitney para comparación de medias y la prueba exacta de Fisher para comparación de proporciones.

*en el análisis se ha comparado la 'exploración clínica' respecto al resto de pruebas diagnósticas .

** en el análisis se ha comparado el tipo histológico 'ductal' respecto al resto.

	SIGNIFICACIÓN	EXP B	I.C 95%
Grupo (experimental vs control)	0,478	2,494	0,199-31,173
Tamaño micrometástasis (mm)	0,235	2,737	0,519-14,429
Edad (años)	0,240	0,935	0,835-1,046
Tamaño tumor (cm)	0,695	1,125	0,623-2,030
Histología (ductal vs otros)	0,999	0,000	0,0
Grado histológico (II/III vs I)	0,997	0,000	0,0
Receptores estrogénicos (- vs +)	0,214	8,447	0,292-244,207
Receptores progesterónicos (- vs +)	0,657	2,077	0,082-52,399
Técnica quirúrgica (mastectomía vs tumorectomía)	0,119	12,889	0,517-320,261

Tabla 10 . Variables introducidas en el modelo de predicción de recidiva mediante análisis de regresión logística.

5.4 ESTUDIO DE LA MORBILIDAD ASOCIADA A LA CIRUGÍA AXILAR

El estudio de la morbilidad postquirúrgica se completó en 61 pacientes del grupo experimental y en 62 del grupo control. No se observó ningún caso de linfedema en la extremidad ipsilateral a la cirugía, aunque sí varios casos de edema tras vaciado axilar. En este sentido, las medidas circunferenciales tomadas en brazo, antebrazo y mano fueron sensiblemente mayores en las pacientes del grupo control, si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Figura 12).

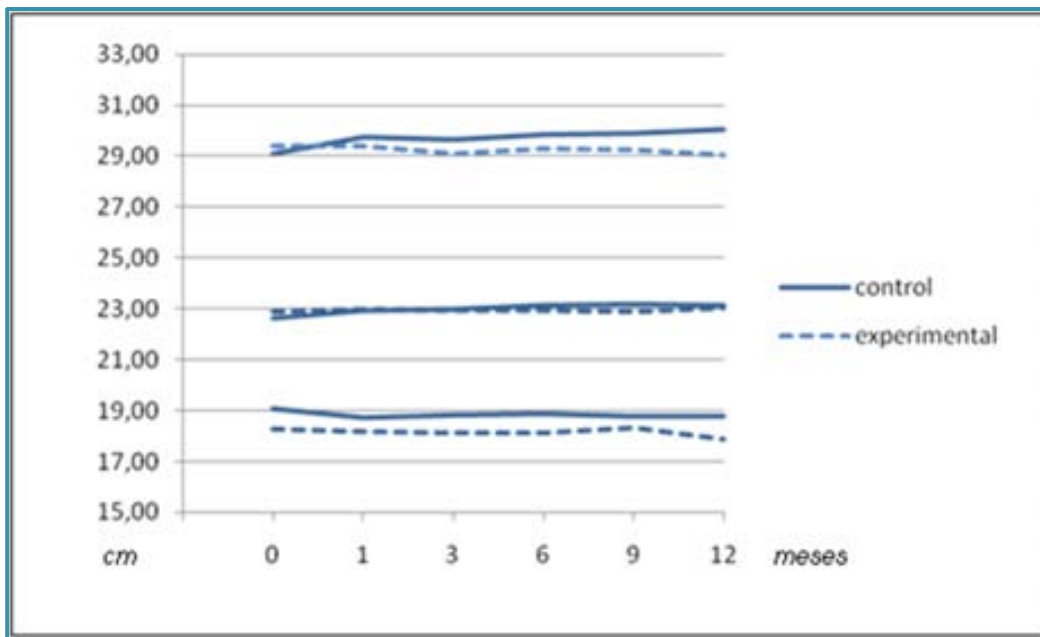


Figura 12 . Morbilidad en la extremidad ipsilateral.

Evolución de las medidas circunferenciales en brazo, antebrazo y mano de la extremidad superior ipsilateral a lo largo del primer año tras la cirugía de mama. Se ha utilizado el Test de Student para comparación de las medidas registradas en los diferentes tiempos.

En el grupo experimental no se registró ningún tipo de complicación que supusiera un decremento significativo de la calidad de vida de las pacientes. Sin embargo, se constataron peores parámetros de morbilidad postquirúrgica durante el año de seguimiento en el grupo control respecto al grupo experimental, como dolor, valoración de la fuerza muscular y de la movilidad de la articulación y la alteración de la sensibilidad en la extremidad afectada (Tabla 11). En el grupo experimental se registraron 22 incidencias en 14 de las 61 (23,0%) pacientes estudiadas, mientras que en grupo control, 96 incidencias en 42 de las 66 (63,6%) pacientes estudiadas ($p < 0,001$).

	EXPERIMENTAL		CONTROL	
	intensidad	n=61	intensidad	n =66
Edema		-	leve	5
			moderado	1
			intenso	2
Dolor (0-10)*	1-2	9	1-2	9
			3-4	13
			5-6	6
			9	1
Balance muscular (0-5)**		-	1	2
			2	3
			3	4
			4	6
Movilidad del hombro (0-3)***	1	9	1	10
			2	6
Sensibilidad				
parestias	brazo	2	antebrazo	5
	hombro	1	brazo	12
			hombro	3
			tórax	1
disestesias	tórax	1	brazo	3
			hombro	3
Actividad vida diaria		-	dependencia parcial	1
Total de incidencias		22		96

Tabla II . Morbilidad postquirúrgica.

* 0=no dolor, 10 =máximo dolor soportable.

** 0=no inicia la contracción, 1=inicia la contracción, 2=hace la contracción pero no supera la gravedad, 3= hace la contracción y supera la gravedad, 4= ofrece alguna resistencia, 5= ofrece resistencia máxima.

*** 0=no restricción, 1=restricción leve, 2=restricción moderada, 3=restricción severa

5.5 DESARROLLO DEL ESTUDIO

Recién iniciado el periodo de reclutamiento se constataron dos aspectos que llevaron a la modificación de su procedimiento. En primer lugar se comunicó la necesidad de realizar un estudio ecográfico axilar para descartar la enfermedad axilar previa a la realización de la biopsia del ganglio centinela. La propia experiencia y la aportación científica ^{46, 47, 51} determinaron su práctica con el fin de evitar resultados falsos negativos de ganglio centinela.

En segundo lugar, tras la aparición de la 6ª edición del TNM ⁸, se adoptó la nueva definición de micrometástasis no aceptándose a partir de 2003 los casos de determinación ganglionar de células tumorales aisladas. Hasta ese momento se habían incluido 10 casos que permanecieron en los análisis finales.

Más adelante, un análisis interim en 2006 ⁷¹ objetivó una menor tasa de inclusión de pacientes a la prevista, así como una incidencia de recurrencias menor a la prefijada. Con la aprobación del comité de seguridad y de la agencia gubernamental AATRM, se decidió ampliar el periodo de reclutamiento hasta finales de 2008, y como consecuencia el tiempo total del estudio.

Al finalizar el estudio en diciembre de 2010, la potencia estadística de los resultados resultó insuficiente con un poder unilateral inferior al 25%. El tamaño de muestra estimado a partir de los mismos criterios establecidos inicialmente (valor de α de 0,05 bilateral y valor de β de 0,20) suponía un tamaño de muestra superior a 800 pacientes, que se obtendría con la tasa de inclusión anual observada del estudio (inferior a 40 pacientes por año) alargando a más de 10 años el periodo de reclutamiento (Figura 13).

La decisión de finalizar el periodo de inclusión se tomó en base a esos cálculos y al enclave científico y clínico del tema en ese momento. Esta decisión fue aprobada por los investigadores y fue notificada al comité de seguridad.

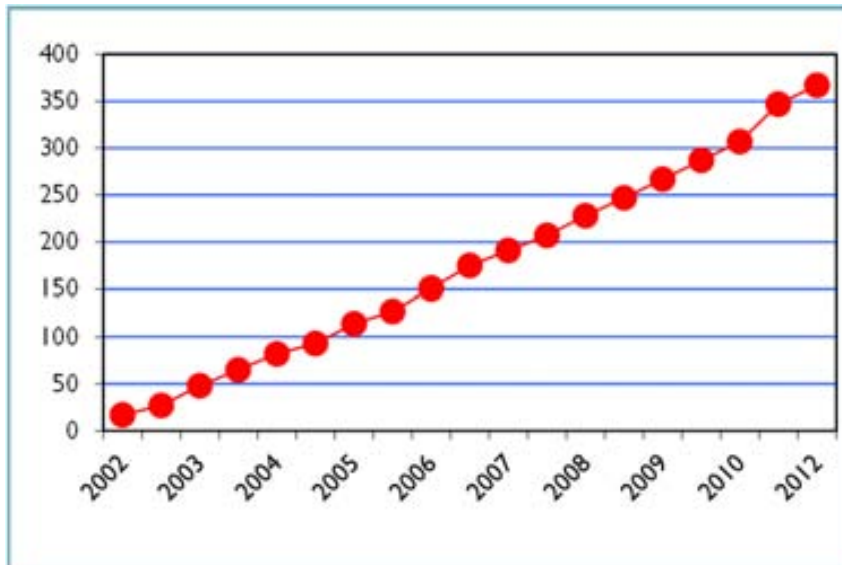


Figura 13 . Estimación de extensión del estudio.

Hipotético escenario en el que se alcanzaría potencia estadística duplicando la duración total del estudio.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La práctica de la detección y biopsia del ganglio centinela ha revertido, en general, en una mejoría de la calidad de vida de las pacientes y en una mejor estadificación de la enfermedad, y además posiblemente haya supuesto un impacto económico positivo para el sistema de salud al hacer innecesaria la linfadenectomía axilar completa cuando el ganglio centinela resulta negativo⁴⁰⁻⁴⁴. No obstante, en casos en los que se halla una micrometástasis en el ganglio centinela se plantea dudas, tanto en cuanto a su significado clínico, como en cuanto a la conducta a seguir, ya que mayoritariamente esta micrometástasis se diagnostica en el estudio definitivo anatómo-patológico, y por tanto, el vaciado axilar requiere de una segunda intervención quirúrgica.

Los resultados de nuestro estudio parecen indicar que la presencia de una micrometástasis en el ganglio centinela en las pacientes con cáncer de mama inicial no debe obligar a la práctica de una linfadenectomía axilar completa.

A continuación se discuten los resultados de la cirugía axilar, de la supervivencia de las pacientes y de la morbilidad asociada a la linfadenectomía observados tras la realización del ensayo clínico y se comentan los aspectos metodológicos que pueden limitar sus conclusiones. Finalmente se valoran las aportaciones científicas relevantes aparecidas durante el desarrollo del estudio y se estima las consideraciones futuras sobre el tratamiento de la axila en las pacientes con cáncer de mama inicial.

6.1 DE LOS RESULTADOS DE LA CIRUGÍA AXILAR

En primer lugar, cabe discutir sobre la afectación de ganglios no centinelas hallados en los vaciados ganglionares axilares a las que fueron sometidas las pacientes del grupo control. La determinación de un 13 % de vaciados positivos puede sorprender por ser superior a las tasas de falsos negativos obtenidas en series de validación de la biopsia del ganglio centinela, generalmente del 5% en instituciones con suficiente experiencia^{43, 72}. Sin embargo, se ha de considerar que se trata de un grupo de pacientes de mayor riesgo

en las que ya existe una afectación al menos micrometastásica de la axila. Cabe remarcar, además, que la carga tumoral observada en el resto de la linfadenectomía era pequeña (13 de 15 pacientes con sólo un único ganglio afectado de los cuales 6 fue por micrometástasis).

Estos resultados se muestran de acuerdo con los expuestos por el meta-análisis ⁷³ publicado en 2004, la revisión más amplia en estos momentos. Se trata de un análisis sistemático con criterios de calidad de 25 estudios observacionales publicados entre 1999 y 2003. En un total de 789 pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela (muestras comprendidas entre 7-110 pacientes), 156 pacientes (19,8%) presentaron un vaciado axilar positivo. Si la estimación se realizaba sobre los estudios de mayor calidad el porcentaje disminuía a un 15% (95% i.c: 11 - 20).

En esta revisión no tuvo cabida un trabajo publicado con posterioridad, en 2004 ⁷⁴, en el que se halló afectación axilar en 4 de 20 pacientes con micrometástasis de tamaño inferior a 1 mm en el ganglio centinela, ni un estudio finlandés más reciente, de 2005 ⁷⁵, en el que se encontró afectación axilar en 22 de 84 pacientes con micrometástasis.

El riesgo de ganglios afectos adicionales tras positividad en el ganglio centinela puede estimarse con la utilización de nomogramas que valoran parámetros clínico-patológicos como el tamaño y el número de metástasis, la extensión extraganglionar y la presencia de invasión linfo-vascular del tumor primario. Se han descrito varios nomogramas que describen valores predictivos aceptados en los propios centros ^{76, 77, 78}, pero que no parecen ofrecer suficiente confianza cuando se aplican retrospectivamente en series externas ⁷⁹. En general, si bien pueden plantear una ayuda en casos concretos pueden ofrecer dificultades al aplicarse de manera extensiva. En una aportación reciente ⁸⁰ el grupo de la Universidad de Texas, MD Anderson Cancer Center describen que la incorporación del tamaño de la metástasis ganglionar al nomograma consigue un poder de discriminación del 80% en su propia cohorte, pero del 74% en una cohorte externa.

6.2 DE LOS RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA

En el estudio de seguimiento cabe destacar en primer lugar la no objetivación de muerte debida a la enfermedad en el conjunto de las pacientes. Ello estaría de acuerdo con las cifras de supervivencia conocidas en el grupo de pacientes con cáncer de mama inicial y sin afectación ganglionar ⁴⁰.

Tras un tiempo medio de seguimiento de 5 años, ni el número de eventos respecto a la recaída loco-regional o a distancia, ni el tiempo transcurrido hasta su aparición, ha determinado una diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad de ambos grupos. Las dos pacientes con recidiva loco-regional encontradas en el grupo experimental resultan en una tasa de recidiva baja del 1,7%, comparable a las tasas publicadas tras vaciado axilar reglado que varían entre 0-3% ⁸¹, pero impone la necesidad de un seguimiento minucioso de la axila en estas pacientes. En el mismo sentido podríamos comentar el caso de la paciente del grupo control con una recidiva cutánea axilar.

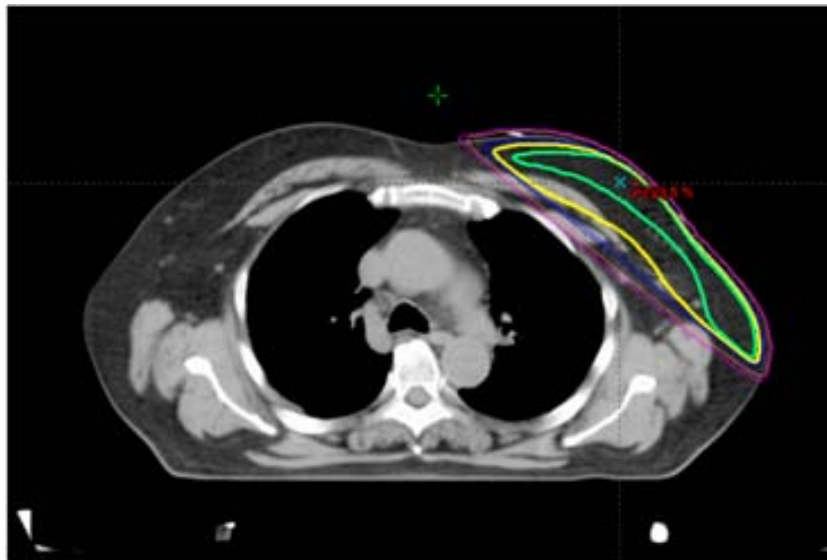


Figura 14. Corte dosimétrico de una planificación de radioterapia de mama.

Las curvas estimadas de isodosis incluyen el nivel I axilar.

Seguramente esta baja incidencia de recidivas, tanto en un grupo como en el otro, sea la consecuencia de una elevada efectividad del tratamiento sistémico y también del tratamiento radioterápico sobre la mama, que como es reconocido incluye un volumen significativo del nivel I y parcialmente del nivel II axilar (Figura 14)^{82, 83}.

6.3 DE LA MORBILIDAD ASOCIADA A LA CIRUGÍA AXILAR

Más allá del análisis de supervivencia, resta considerar los efectos sobre la calidad de vida de las pacientes, especialmente por lo que respecta a la morbilidad asociada al vaciado axilar completo.

Si bien actualmente son excepcionales las lesiones vasculares o del plexo nervioso de las extremidades superiores, persiste un cierto porcentaje de linfedema y son relativamente comunes los síntomas disfuncionales, y así lo corroboran los resultados que presentamos. Si la morbilidad del vaciado axilar se estudia desde un enfoque objetivo, mediante anamnesis y exploraciones dirigidas, esta morbilidad no es, ni mucho menos despreciable. Kakuda et al⁸⁴ observaron que un 70% de las pacientes tienen al menos un síntoma y que el 18% presentan molestias moderadas o graves, incluyendo 9,3% de linfedemas. El 6,4% de las pacientes se vieron obligadas a variar su actividad laboral. Ivens et al⁸⁵ observaron unos porcentajes similares: 70% hipoestesia, 33% dolor, 25% pérdida fuerza, 24% edema.

En 2000 se publicó un estudio prospectivo⁸⁶ que comparaba la morbilidad del vaciado axilar completo con la morbilidad asociada a la biopsia del ganglio centinela en una serie de 70 pacientes. Se trataba de un primer estudio observacional que se centraba en este aspecto. En sus resultados describían que la biopsia del ganglio centinela se asociaba a una morbilidad despreciable en comparación con la disección axilar completa.

En nuestro estudio los resultados obtenidos de la valoración de morbilidad en la extremidad homolateral describen, una afectación poco significativa tras la intervención

de la biopsia del ganglio centinela, existiendo mayor incidencia y mayor intensidad de signos y síntomas en las pacientes sometidas a linfadenectomía completa.

6.4 DE LA CALIDAD DEL ENSAYO

Respecto a la calidad de los datos obtenidos, debe considerarse correcta. El número de abandonos (tras el conocimiento del grupo de estudio asignado) y el de pérdidas (durante el seguimiento) fue inferior al 10% del total, tal como se había previsto. La aleatorización y el sistema de estratificación permitieron dos grupos de estudios comparables en cuanto a los parámetros clínico-patológicos iniciales y también en cuanto al tratamiento sistémico adyuvante. La obtención de los datos se mantuvo sobre el 90% en la mayoría de las variables de estudio. Se objetivó un mayor índice de pérdidas en alguna variable de mayor dificultad descriptiva histológica, como la presencia de carcinoma in situ, o el tamaño exacto de la micrometástasis. El estudio de morbilidad se realizó en la mitad de las pacientes, probablemente porque en la mayoría de los centros suponía una valoración adicional y en este sentido una dificultad de coordinación.

Los cambios metodológicos introducidos poco después de iniciada la fase de reclutamiento, en concreto la introducción de la ecografía axilar (2002) y la exclusión de los casos con células tumorales aisladas (2003), seguramente han supuesto una mejor selección de las pacientes candidatas al estudio. En este sentido la ecografía axilar puede haber revertido en una disminución del número de pacientes que llegan a la biopsia del ganglio centinela, aunque la generalización de su aplicación en los centros hospitalarios haya evitado esta percepción. Por otro lado, probablemente habrá influido en el incremento de la incidencia de micrometástasis, que ha pasado del 10% en los estudios retrospectivos de re-estadificación de los años 1990^{68, 69, 70}, a incidencias actuales que se aproximan al 50% de los casos positivos tras la biopsia del ganglio centinela⁸⁷. Finalmente, y con toda seguridad haya mejorado los resultados diagnósticos de la técnica, al descartar los casos de afectación macrometástasica evidenciados por la imagen y confirmados por la punción ganglionar, posible causa de resultados falsos negativos^{46, 51}.

La principal limitación de nuestro estudio es no haber alcanzado el total de la muestra inicialmente propuesta y con ello no conseguir suficiente potencia estadística para enunciar una recomendación con suficiente nivel de evidencia científica. Un análisis interim en 2006 objetivó una menor tasa de inclusión de pacientes a la prevista ⁷¹, así como una incidencia de recurrencias menor a la prefijada ⁶⁹. Con la aprobación del comité de seguridad se decidió ampliar el periodo de reclutamiento hasta finales de 2008, y como consecuencia el tiempo total del estudio. Finalmente, y a pesar de estas medidas, no se consiguió completar el total de muestra y la potencia de los resultados fue baja. En ese momento la reestimación a partir de los resultados reales obtenidos del tamaño de muestra y el tiempo adicional necesario para alcanzarla superaba la factibilidad del estudio.

Por otro lado, cabía esperar que durante un periodo tan largo fuera probable la aparición de cambios en la población de estudio, bien por mejoras diagnósticas o aplicación de nuevos esquemas de tratamiento, o en lo que podríamos apuntar como un nuevo concepto de la ‘enfermedad axilar’. Este cambio ha sido objetivado en el estudio de Bilimoria et al ⁸⁸ que describe durante los años 1998 a 2005 una tendencia en los hospitales americanos hacia el abandono de la linfadenectomía completa en las pacientes con cáncer de mama en las que se determina una micrometástasis ganglionar axilar, mientras que persiste en las pacientes con macrometástasis.

Una segunda consecuencia de la interrupción prematura del estudio fue la consecución de un tiempo de seguimiento superior a 2 años pero inferior a 5 años en aproximadamente el 25% de la muestra. Extender el seguimiento podría haber aportado mayor información en la supervivencia libre de enfermedad y por tanto este aspecto debe considerarse como una limitación. Sin embargo, la recidiva axilar parece ocurrir más tempranamente, de manera que para algunos autores, un tiempo medio de seguimiento de 2 años podría establecerse como suficiente incluso en las pacientes que expresan receptores estrogénicos positivos (85% de las pacientes del estudio). En el estudio NSABP-B-04 ⁸⁹ (iniciado en los años 1980 sobre los resultados de la mastectomía) la recidiva axilar apareció en un tiempo cuya mediana fue 14,8 meses. En el estudio ACOSOG-Z0010 ⁹⁰ (sobre la relevancia de las metástasis ocultas) la mediana de aparición de las recidivas fue a los 19 meses. Probablemente tampoco hubiera tenido

consecuencias en las pacientes que no expresan receptores estrogénicos (15% de las pacientes del estudio), subgrupo en el que es menor la afectación axilar. También en este sentido, cabe mencionar el estudio de Greco et al ⁶² en tumores tratados con cirugía conservadora y radioterapia (sin cirugía axilar); se observó recidiva axilar a los 30 meses de mediana de seguimiento en el 2% de pacientes con tamaños tumorales de menos de 1 cm, siendo del 10% cuando el tamaño no era superior a 2 cm.

En cuanto a la supervivencia global, no se encontraron diferencias significativas, hecho que podría estar en relación con la baja tasa de recidivas axilares observadas, similar e inferior al 3% en ambos brazos del estudio. Apoya este supuesto los resultados del estudio EBCTCG ⁹¹ que revisa los ensayos clínicos que comparan el empleo de la radioterapia con la cirugía y su efecto en la aparición de recidiva local y supervivencia. Esta revisión encontró diferencias en la supervivencia global a los 15 años sólo cuando se había establecido diferencias en la recidiva axilar a los 5 años.

6.5 COMPARACIÓN CON LA BIBLIOGRAFÍA

Durante el desarrollo de este estudio han aparecido nuevas aportaciones observacionales acerca del significado de la micrometástasis. A excepción de dos estudios de base poblacional ^{88, 92}, se trata mayoritariamente de pequeñas cohortes observacionales retrospectivas o prospectivas ^{55, 93-100} que incluyen un pequeño número de pacientes y que tuvieron su inicio alrededor del año 2000 . Tras un seguimiento variable (entre 2-100 meses) observan una muy baja recurrencia axilar (entre 0-3,2%) en las pacientes no sometidas a vaciamiento axilar tras el hallazgo de enfermedad micrometastásica (Tabla 12).

También en el sentido contrario ^{93, 94, 95} que concluyen que las micrometástasis, incluso las células tumorales aisladas tienen importancia en el control de las pacientes. La aportación de estos estudios se suma a la obtenida en tantos otros estudios de carácter observacional prospectivo o retrospectivo y series de casos, que en conjunto desde el punto de vista científico pueden, con dificultades, responder a la pregunta de investigación que se plantea.

ESTUDIO	DISEÑO	N	SEGUIMIENTO (meses)	RECURRENCIA AXILAR
Fant et al ⁹⁶ , 2003	retrospectivo	27	30	0
Swenson et al ⁹⁷ , 2005	retrospectivo	31	33	3,2%
Hwang et al ⁹⁸ , 2007	retrospectivo	90	30	0
Cox et al ⁵⁵ , 2008	retrospectivo	25	20	0
Langer et al ⁹⁹ , 2009	prospectivo	27	77	0
Pernas et al ¹⁰⁰ , 2009	prospectivo	45	60	0
Bilimoria et al ⁸⁸ , 2009	base poblacional	530	64	0,6%
Meretoja et al ¹⁰¹ , 2010	prospectivo	22	37	0
Yeginats et al ¹⁰² , 2010	prospectivo	33	79	0
Cyr et al ¹⁰³ , 2010	retrospectivo	37	60	2,7%
Yi et al ⁹² , 2010	base poblacional	1767	50	0,1%

Tabla 12. Estudios observacionales publicados durante el desarrollo del ensayo clínico.

Se describe el tipo de diseño, tamaño de muestra, tiempo medio de seguimiento y porcentaje de recurrencia de enfermedad axilar en pacientes con micrometástasis a las que no se les realizó linfadenectomía axilar completa.

Una atención específica merecen los resultados del estudio MIRROR ¹⁰² (Micrometastasis and Isolated tumor cells, Relevant and Robust or Rubbish) publicado en 2009. Se trata de una gran cohorte retrospectiva obtenida del registro de cáncer holandés (años 1997-2005): pacientes con micrometástasis o células tumorales aisladas en el ganglio centinela con tumores de características favorables (tamaño inferior a 3 cm, grado histológico I o II) y que recibieron (grupo I) tratamiento sistémico adyuvante (quimioterapia u hormonoterapia) o no (grupo II), y fueron evaluadas a los 5 años en comparación con pacientes que no recibieron tratamiento sistémico por no tener afectación axilar (grupo III). Dos conclusiones de este estudio se consolidan en una publicación ¹⁰⁴ posterior: que las micrometástasis, incluso las células tumorales aisladas tienen significado en la supervivencia libre de enfermedad (al comparar las pacientes que

no han seguido tratamiento adyuvante sistémico con las pacientes sin afectación axilar); y que el tratamiento adyuvante sistémico mejora la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (al comparar las pacientes con micrometástasis que lo reciben con las que no).

Con una mirada diferente debe atenderse a los resultados del estudio americano ACOSOG Z0011 (American College of Surgeons Oncology Group, 62 hospitales en Estados Unidos y Canadá) ^{105, 106, 107} liderado por el Dr AE Giuliano y recientemente publicados. Se trata del estudio iniciado en 1999 por el Colegio Americano de Cirujanos Oncólogos, el primer trabajo que cuestiona la linfadenectomía axilar tras la positividad del ganglio centinela mediante un ensayo clínico aleatorizado. Sin embargo, en este estudio se incluyen pacientes con un amplio rango de carga tumoral en el ganglio centinela, desde la micrometástasis hasta la determinación de macrometástasis en hasta 3 ganglios centinelas. No se centra de manera específica en las micrometástasis, sino que aborda la necesidad de linfadenectomía tras determinar ganglios centinela afectados. Respecto al subgrupo de 300 pacientes con positividad por micrometástasis determinadas por hematoxilina-eosina, que supusieron el 37,5% de los casos del brazo de linfadenectomía y el 44,8% de los casos del brazo de sólo biopsia del ganglio centinela, el análisis univariante no halló asociación con el riesgo de recurrencia loco-regional, al igual que en el caso de las macrometástasis. Por otro lado, el desequilibrio estadísticamente significativo en la prevalencia de micrometástasis en ambos brazos ($p=0,02$) ha supuesto un motivo adicional en la discusión de la validez de las conclusiones de este estudio.

6.6 SIGNIFICADO ACTUAL Y FUTURO PRÓXIMO

La última clasificación TNM de la JCC en su 7ª edición ¹⁰⁸ definió la presencia de células tumorales aisladas como grupos de células de tamaño no superior a 0,2 mm, o un número superior a 200 células no confluentes o no próximas en una misma sección histológica. Se clasifican como pN0 (i+), siendo su significado pronóstico similar a no afectación ganglionar, por lo que no indican la linfadenectomía, radioterapia axilar o tratamiento sistémico adyuvante.

El tamaño de micrometástasis se mantiene entre los tamaños 0,2 mm (o más de 200 células) y hasta 2 mm en esta última edición, se denomina como pN1 mi, define la positividad de la afectación ganglionar, y cambia el estadio, los tumores T0 y T1 pasan a estadificarse como IB si sólo se hallan micrometástasis (Tabla 13).

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

Tabla 13 . Estadificación según la 7ª edición del TNM.

* T1 incluye T1mi (microinvasión).

** T0 y T1 con micrometastasis se excluyen del estadio IIA y pasan a ser clasificados como estadio IB.

La guía más reciente del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) en su versión 3.2012¹⁰⁹ realiza cambios en sus recomendaciones respecto a la cirugía axilar en los casos de micrometástasis y también en las macrometástasis, si bien con categoría de evidencia de tipo 2 A, es decir basada en un nivel de evidencia bajo aunque con el consenso uniforme de los expertos de que la intervención es apropiada. Una recomendación de categoría tipo I estaría fundamentada en evidencia de nivel alto y

recomendada de manera uniforme por todos los expertos. De manera específica en el contexto de la cirugía axilar, la guía NCCN recomienda con evidencia de categoría 2A que, en tumores T1-T2 en pacientes a las que se realiza cirugía conservadora y posterior radioterapia de la mama y la determinación de 1 ó 2 ganglios positivos, se debe considerar no realizar la linfadenectomía axilar.

Respecto a las micrometástasis, falta por conocer los resultados finales del ensayo clínico aleatorizado multicéntrico 'International Breast Cancer Study Group Trial' (IBCSGT) 23-01 y liderado por la Dra V Galimberti, que de manera específica tiene como objetivo el significado de la micrometástasis ¹¹⁰. Como en nuestro caso, este grupo también ha interrumpido la fase de reclutamiento por bajo ritmo de inclusión y baja tasa de eventos. Los resultados finales deberán esperar a que se cumpla el seguimiento de 5 años.

El momento actual sólo nos permite establecer un muy bajo riesgo de recidiva local y regional, siendo menor el riesgo a distancia y probablemente casi nulo el riesgo de muerte por la propia enfermedad en estas pacientes. Sin embargo, todavía no se ha alcanzado el nivel de evidencia óptimo para recomendar la no linfadenectomía axilar completa. Nuestra impresión es que debe discutirse cada caso de micrometástasis en el seno de los comités de mama, siendo el hallazgo micrometastásico ganglionar un factor de riesgo a tener en cuenta además de la edad, tamaño y tipo tumoral, grado histológico, receptores hormonales, sobreexpresión de HER-2, y también en la actualidad clasificación dentro de los subtipos biológicos incluyendo la capacidad proliferativa. Por otro lado, una estimación de la carga tumoral restante en la axila, mediante la valoración de los ganglios centinela secundarios, entendidos como la siguiente estación ganglionar linfática en la vía de diseminación de las células tumorales desde el ganglio centinela primario, puede ayudar a no recomendar la práctica de la linfadenectomía cuando éstos resulten negativos, según ha observado una reciente investigación ¹¹¹. La realidad actual probablemente sea que la valoración conjunta de todos los factores para cada paciente lleve a una minoritaria realización de linfadenectomías. El número de disecciones axilares a evitar no sería despreciable: hasta un 8% de linfadenectomías que se añadiría al 65% de hallazgos negativos de ganglio centinela según los datos extraídos del estudio

multicéntrico de Gobardhan et al ¹¹² publicados en 2011 sobre 1411 pacientes (Tabla 14). Estos resultados son similares a los obtenidos en nuestro medio ¹¹³.

N	INCIDENCIA
N0	65%
N1 mi	7-8%
N1a	20%
N>1b	7%

Tabla 14 . Enfermedad axilar tras la biopsia del ganglio centinela.

Según la definición establecida por la clasificación TNM 6ª edición. Tomado de Gobardhan et al ¹¹².

La necesidad de practicar la linfadenectomía axilar tras la positividad del ganglio centinela, se ha convertido en la actualidad en el objeto de estudio de gran número de grupos de trabajo tras la publicación del estudio ACOSOG Z0011 ^{105, 106, 107}. Si bien los protocolos actuales no han sido modificados de manera generalizada, y permanece la recomendación de linfadenectomía en los casos de positividad de la biopsia del ganglio centinela sí debe destacarse el hecho de que los resultados y el grupo que los plantea han abierto la discusión sobre el valor de las macrometástasis y debe reconocerse que desde su publicación se han observado cambios en la toma de decisiones al respecto ^{114, 115}. Dada la importancia de su repercusión en el futuro inmediato es necesario comentar sus resultados.

La población del estudio incluye pacientes con cáncer de mama en estadios T1-2 N0 (axila clínicamente no palpable, no se realiza estudio por ecografía) con tumorectomía como tratamiento quirúrgico primario, y resultado de la biopsia del ganglio centinela positivo. Se excluye afectación micrometastásica evidenciada por inmuno-histoquímica, afectación extranodal y positividad en 3 o más ganglios centinela. Las pacientes incluídas se randomizan a dos brazos según la realización de una linfadenectomía completa axilar. Todas las pacientes reciben tratamiento sistémico adyuvante y radioterapia sobre la mama, pero no radioterapia axilar.

Los resultados globales tras una mediana de seguimiento de 6,3 años no determinaron diferencias significativas en la supervivencia global o en la supervivencia libre de enfermedad entre el grupo al que se le practicó linfadenectomía (91,8% y 82,2%, respectivamente), respecto al que sólo se realizó biopsia del ganglio centinela (92,5% y 83,9%). El riesgo de muerte fue 0,79 (ic95% 0,56-1,11), inferior al límite de 1,3, establecido como peor resultado aceptable. El riesgo de recurrencia loco-regional fue 0,82, (ic 95% 0,58-1,17).

Independientemente de la discusión referente a la solidez de los resultados, que indican cierta ‘protección’ en la decisión de no realizar la linfadenectomía aunque se establecen dentro de intervalos de no significación estadística, también se ha discutido aspectos en el diseño, análisis y sobre todo en la aceptación de los casos incluidos^{116, 117}, como es, la aceptación de un prerregistro en casi el 30% de los casos motivando la inclusión de pacientes con 3 o más ganglios positivos, así como pacientes sin afectación axilar; la inclusión de aproximadamente 40% de positividad por micrometástasis; la aceptación de casos que no cumplen la aleatorización y su análisis con técnicas estadísticas de ‘intención de tratar’ en especial cuando se pretende determinar la no inferioridad de la intervención. Por otro lado, parece discutible la hipótesis inicial de admisión de un margen no inferior de supervivencia en el brazo de sólo biopsia de ganglio centinela de 60% y 80% para el brazo de linfadenectomía, pues una diferencia del 20% sería difícilmente aceptable como buen resultado para oncólogos o pacientes. Finalmente y al igual que en nuestro ensayo clínico, el objetivo de reclutamiento no pudo ser completado como resultado de una baja tasa de inclusión, registrando 891 de las 1900 pacientes preestablecidas en un total de 177 centros.

Las conclusiones de este estudio han significado un cambio radical en la visión del riesgo y en el tratamiento de las pacientes con un resultado positivo tras la biopsia del ganglio centinela axilar. En este sentido, ha cambiado totalmente la actitud terapéutica en muchos hospitales de Estados Unidos, con menor seguimiento en Europa, y de manera más próxima en los hospitales de nuestro entorno, aceptándolo sin reservas.

Tal como se ha descrito en los párrafos precedentes, muchos son los aspectos controvertidos del estudio y existe, a nuestro parecer, una dificultad en la aceptación de las conclusiones del estudio ACOSOG Z0011 de manera absoluta. Con toda seguridad, se ha planteado un nuevo reto terapéutico que futuros estudios podrán contestar.

El mejor conocimiento de las características individuales de cada cáncer de mama, los progresivos avances de la terapia adyuvante sistémica y radioterapéutica, y una profunda obligación de evitar el sobretratamiento quirúrgico, han de determinar cual es el mejor tratamiento para cada paciente.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. En las pacientes con cáncer de mama en estadio inicial la biopsia selectiva del ganglio centinela tras hallazgo de una micrometástasis es suficiente para el control de la enfermedad axilar no precisando de una linfadenectomía completa en la mayoría de los casos.
2. Los parámetros de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad en el grupo de pacientes con biopsia selectiva del ganglio centinela, en comparación con el grupo de pacientes sometidas a linfadenectomía axilar completa, son iguales.
3. La incidencia de enfermedad axilar residual tras el hallazgo de una micrometástasis es baja (del 13%) y baja carga tumoral (frecuentemente micrometastásica).
4. La biopsia del ganglio centinela se asocia a una menor morbilidad en la extremidad ipsilateral y a una mejor calidad de vida de las pacientes, en comparación con la disección axilar completa.

ANEXOS

8. ANEXOS

8.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio de investigación

Linfadenectomía axilar completa frente observación en pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela por neoplasia de mama.

Investigador

Dr....., médico especialista en del hospital

Definiciones y antecedentes

El *ganglio centinela* de la axila es el primer ganglio al cual iría a drenar la lesión mamaria. En el caso de que el estudio anatómico-patológico de este primer ganglio indique la presencia de metástasis, cabe suponer que los siguientes también estén afectados, por lo que se determina la práctica de una *Linfadenectomía axilar completa* para vaciar esta región de ganglios y evitar la progresión de la enfermedad.

Por el contrario, en el caso de no encontrar metástasis en este ganglio, cabe pensar que no existe progresión de la enfermedad y por tanto la cirugía de vaciamiento ganglionar total de la axila no es necesaria.

La localización del ganglio centinela se realiza mediante una prueba de imagen de Medicina Nuclear denominada *Linfogammagrafía*. La determinación exacta de su localización durante el acto quirúrgico para su exéresis se realiza mediante una sonda de detección.

En consecuencia, la aplicación de esta técnica puede suponer un doble beneficio para la paciente: determina con mayor precisión el momento evolutivo de la enfermedad (estadio) y evita, si es el caso, una segunda intervención quirúrgica y sus posibles efectos secundarios (cicatriz, dolor, tumefacción de la extremidad superior intervenida).

Sin embargo, en el caso (como es el mío) de que el estudio de anatomía-patológica sólo encuentre presencia de *micrometástasis*, es decir aparición de células en número reducido, cabe esperar que se trate de un estadio muy inicial de progresión de la enfermedad y que no hayan más ganglios afectados.

Existe poca literatura científica pública al respecto, pero la opinión y experiencia de los especialistas médicos sobre el tema, es que en estos casos, nos encontramos en estadios muy iniciales de la extensión de la enfermedad y que la extirpación de este ganglio sobre el cual se ha encontrado las micrometástasis, conjuntamente con tratamiento adyuvante con quimioterapia y/o hormonoterapia es suficiente para evitar la progresión posterior.

Objetivos

Este estudio pretende confirmar que en los casos (como el mío) en que el análisis anatómico-patológico del ganglio centinela únicamente demuestra presencia de micrometástasis, no es necesario someter a las pacientes a una segunda intervención quirúrgica para la práctica de una linfadenectomía axilar completa.

Procedimientos

Si consiento en participar sucederá lo siguiente:

1. Me asignarán, a uno de los dos grupos de estudio: control o experimental
2. En caso de ser incluida en el *grupo control*, al igual que se indicaría en una paciente no incluida en esta investigación, me harán una segunda intervención en la que se practicará el vaciamiento axilar y recibiré el tratamiento complementario, quimioterapia y/o hormonoterapia correspondiente. Además, durante los 5 años de duración de la investigación me realizarán un seguimiento cuidadoso.
3. En caso de ser incluida en el *grupo experimental* recibiré el tratamiento complementario, quimioterapia y/o hormonoterapia correspondiente (de manera idéntica a las pacientes no incluidas en este estudio) y durante los 5 años de duración de la investigación me harán un seguimiento cuidadoso.
4. En cualquiera de los dos casos, y al igual que se haría a otras pacientes no incluidas en ningún estudio, tendré que asistir a las visitas de seguimiento y hacerme las exploraciones complementarias que me soliciten.
5. Después de 5 años de seguimiento y participación en el estudio, el equipo médico continuará ocupándose de mi enfermedad

Beneficios

He de saber que el hecho de ser incluida en el grupo experimental comporta un beneficio para mí, ya que no tendré que someterme a una segunda intervención para realizar el vaciamiento ganglionar de la axila.

Es posible, sin embargo, que se produzca una recidiva, y en este caso no se originaría ningún beneficio directo para mí en este estudio. No obstante mi participación podrá establecer la mejor manera de tratar a otras pacientes con las mismas características.

Por otro lado, durante los 5 años que dura el estudio y de manera independiente al grupo de estudio que se me haya asignado, se me realizará un seguimiento muy detallado.

Riesgos

Durante el seguimiento, y en el caso de ser asignada al *grupo experimental*, cabe una pequeña posibilidad de recidiva de la enfermedad. En este caso, sería tratada con cirugía de rescate (vaciamiento axilar) y radioterapia.

He de saber que al igual que otras pacientes con las mismas características no incluidas en esta investigación, la posibilidad de recidiva también existe en el *grupo control* a pesar de haberse realizado de entrada el vaciamiento axilar.

Alternativas

Sé perfectamente que la participación en éste y en cualquier otro estudio es del todo voluntaria. Por tanto, la alternativa de no participar no va a suponer ninguna desventaja para mí.

Confidencialidad

Me comentarán todos los resultados de todas las pruebas del estudio y se darán a conocer a mi médico (al menos que yo manifieste lo contrario). A excepción de esta revelación toda la información obtenida en este estudio será considerada confidencial y sólo será utilizada para esta investigación. Mi identidad será en todo momento preservada.

Dudas y cuestiones

El Dr. _____, ha discutido esta información conmigo y se ha ofrecido a responder a mis preguntas. En caso de tener más dudas, puedo ponerme en contacto con él en el teléfono _____.

Derecho al abandono

Mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y soy libre de rechazar o abandonar en cualquier momento, sin que ello comporte un peligro para mí, ni una peor atención por parte del equipo que me atiende.

Consentimiento

Consiento en participar en este estudio. He recibido una copia de este impreso y he tenido la oportunidad de leerlo.

Firmado:

Fecha:

Firma del médico responsable:

8.2 HOJA DE REGISTRO DE PACIENTE

HOJA DE REGISTRO Remltrl por e-mail

Centro remitente..... Código hospital
 Investigador principal

Datos del paciente

Nombre y apellidos (iniciales)
 NHC
 Fecha de nacimiento

Cumple todos los criterios de inclusión si no

- pacientes, mujeres, con neoplasia de mama en estadio inicial (T < 3 cm, N0, M0)
- biopsia selectiva del ganglio centinela que demuestra la presencia de micrometástasis
- firma de la paciente o representante legal de la hoja de consentimiento
- confirmación por parte de la paciente de cumplimiento del protocolo

Cumple cualquiera de los criterios de exclusión si no

- Edad superior a 75 años
- embarazo o lactancia
- pacientes con características clínicas o personales que dificulten el seguimiento: adicción a drogas o alcohol, pacientes con alteraciones psicológicas o psiquiátricas que dificulten la colaboración.
- pacientes que no acepten la posibilidad de ser incluidas en el grupo experimental.

Fecha de registro

Datos para la estratificación: Tamaño patológico del tumor.....
 Micrometástasis en el GC:
 cél aisladas (de 2 a 5 en el mismo corte)

Recordar que es necesario enviar fotocopia del dictamen de Anatomía Patológica

ALEATORIZACIÓN (espacio para central de datos HUGTIP)

Fecha..... nº registro asignado.....

- A. Control** (linfadenectomía total en un segundo tiempo)
- B. Experimental** (observación después de la determinación de micrometástasis)

Responsable de aleatorización y registro

8.3 CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Datos personales y datos clínicos basales			
Nombre y apellidos (iniciales)	Centro Asistencial		
Edad	NHC		
Fecha de nacimiento	Médico responsable		
TUMOR			
Localización:	CSI <input type="checkbox"/>	UCS <input type="checkbox"/>	CSE <input type="checkbox"/>
Mama derecha <input type="checkbox"/>	UCI <input type="checkbox"/>	UCE <input type="checkbox"/>	Tamaño clínico-radiológicocm
Izquierda <input type="checkbox"/>	CII <input type="checkbox"/>	UCInf <input type="checkbox"/>	Palpación si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
Primer diagnóstico:	Mamografía <input type="checkbox"/>	Mamografía + Ecografía <input type="checkbox"/>	
	Ecografía <input type="checkbox"/>	Mamografía + Ecografía + Exploración <input type="checkbox"/>	
	Exploración <input type="checkbox"/>		
Confirmación histológica:	PAAF <input type="checkbox"/>	Biopsia quirúrgica <input type="checkbox"/>	Corebiopsia <input type="checkbox"/>
Datos de las técnicas diagnósticas y terapéuticas			
LINFOGAMMAGRAFIA			
Fecha	Actividad/.....mL	Vía de administración	peritumoral <input type="checkbox"/>
Radiofármaco.....			intratumoral <input type="checkbox"/>
Nombre comercial			subdérmica <input type="checkbox"/>
Hora de administración.....	Hora imagen.....	Adm. no palpables	ecografía
<input type="checkbox"/> Número ganglios centinela :			
mamografía <input type="checkbox"/>			
Medidas de la Extremidad Superior			
Circunferencia brazo -	medida a 15 cm por encima del epicóndilo lateralcm	
antebrazo -	medida a 10 cm por debajo del epicóndilo lateralcm	
mano -	medida en la primera comisuracm	
CIRUGIA			
Tumor			
Fecha	Técnica quirúrgica: mastectomía <input type="checkbox"/> tumorectomía <input type="checkbox"/>		
Ganglios			
Colorante	VolumenmL	Vía de administración	peritumoral <input type="checkbox"/>
			subdérmica <input type="checkbox"/>
Número de ganglios centinelas	Número de ganglios no centinelas.....		
Fecha linfadenectomía axilar total (grupo control)			
ANATOMIA PATOLÓGICA			
Tumor			
Tamaño patológico.....cm	Tipo histológico:	Ductal <input type="checkbox"/>	DCIS <input type="checkbox"/>
Grado histológico		Lobulillar <input type="checkbox"/>	LCIS <input type="checkbox"/>
I <input type="checkbox"/>	Componente in situ	Medular <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/>
II <input type="checkbox"/>%	Mucinoso <input type="checkbox"/>	
III <input type="checkbox"/>		Tubular <input type="checkbox"/>	
Permeación vascular: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	IHQ Receptores estrógenos%Fmol/mg prot
Infiltración perineural si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	progesterona%Fmol/mg prot
Ganglios Centinela			
Micrometástasis: <input type="checkbox"/>	cél aisladas <input type="checkbox"/>	tinción H-E	si <input type="checkbox"/> IHQ (CAM5.2) si <input type="checkbox"/>
	(de 2 a 5 en el mismo corte)	no <input type="checkbox"/>	otro Anticuerpo
Afectación extracapsular	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>	
Linfadenectomía total (grupo control):	número de ganglios afectados...../.....	totales.	
Ganglios afectados:	metástasis <input type="checkbox"/>	micrometástasis <input type="checkbox"/>	cél.aisladas <input type="checkbox"/>

Datos personales	
Nombre y apellidos (iniciales)	Centro Asistencial NHC Médico responsable
Datos de tratamiento complementario	
TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO COMPLEMENTARIO	
FAC <input type="checkbox"/>	Tamoxifeno (20 mg) si <input type="checkbox"/> Fecha inicio
FEC <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
AC (mayores de 70 años) <input type="checkbox"/>	
1r ciclo: Fecha	
2º ciclo: Fecha	
3º ciclo: Fecha	
4º ciclo: Fecha	
5º ciclo: Fecha	
6º ciclo: Fecha	
TRATAMIENTO RADIOTERAPÉUTICO COMPLEMENTARIO	
Fecha inicio.....	Fecha finalización Tipo Energía.....
Dosis total.....	Fraccionamiento.....
Localización : mama conservada <input type="checkbox"/>	lecho quirúrgico <input type="checkbox"/>

Datos personales	
Nombre y apellidos (iniciales)	Centro Asistencial NHC Médico responsable
Datos del seguimiento postquirúrgico. Etapa inicial	
Fecha de seguimiento postquirúrgico	
CONTROL POSTQUIRÚRGICO	
Efectos secundarios derivados de:	
- linfadenectomía selectiva del ganglio centinela (grupo experimental)	
- linfadenectomía axilar total (grupo control)	
seroma	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
dolor	si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
MORBILIDAD POSTQUIRÚRGICA	
circunferencia	brazo - medida a 15 cm por encima del epicóndilo lateralcm
	antebrazo - medida a 10 cm por debajo del epicóndilo lateralcm
	mano - medida en la primera comisuracm
edema/linfedema subjetivo	<input type="checkbox"/> nulo
(comparación con la ES contralateral)	<input type="checkbox"/> leve consistencia edema <input type="checkbox"/> blando
	<input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> duro
	<input type="checkbox"/> severo <input type="checkbox"/> leñoso
dolor	(escala de 0 a 10)
balance muscular	(a la anteversión del hombro) <input type="checkbox"/> 0 no inicia la contracción
	<input type="checkbox"/> 1 inicia la contracción
	<input type="checkbox"/> 2 hace la contracción pero no supera la gravedad
	<input type="checkbox"/> 3 hace la contracción y supera la gravedad
	<input type="checkbox"/> 4 ofrece alguna resistencia
	<input type="checkbox"/> 5 ofrece resistencia máxima
movilidad de la articulación del hombro	<input type="checkbox"/> 0 no restricción
	<input type="checkbox"/> 1 restricción leve
	<input type="checkbox"/> 2 restricción moderada
	<input type="checkbox"/> 3 restricción severa
sensibilidad del hombro	parestiasias si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> disestesias si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
brazo	parestiasias si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> disestesias si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
antebrazo	parestiasias si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> disestesias si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
tórax	parestiasias si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> disestesias si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
actividades de la vida diaria	<input type="checkbox"/> independientes
	<input type="checkbox"/> parcialmente dependientes
	<input type="checkbox"/> dependientes

Datos personales	
Nombre y apellidos (iniciales)	Centro Asistencial
	NHC
	Médico responsable
Datos del seguimiento postquirúrgico. Seguimiento ulterior	
Fecha de seguimiento: 3,6,9,12 meses postcirugía	
MORBILIDAD POSTQUIRÚRGICA	
circunferencia brazo - medida a 15 cm por encima del epicóndilo lateralcm
antebrazo - medida a 10 cm por debajo del epicóndilo lateralcm
mano - medida en la primera comisuracm
edema/linfedema subjetivo <input type="checkbox"/> nulo	
(comparación con la ES contralateral) <input type="checkbox"/> leve	consistencia edema <input type="checkbox"/> blando
<input type="checkbox"/> moderado	<input type="checkbox"/> duro
<input type="checkbox"/> severo	<input type="checkbox"/> leñoso
dolor (escala de 0 a 10)	
balance muscular	
(a la anteversión del hombro) <input type="checkbox"/> 0 no inicia la contracción	
<input type="checkbox"/> 1 inicia la contracción	
<input type="checkbox"/> 2 hace la contracción pero no supera la gravedad	
<input type="checkbox"/> 3 hace la contracción y supera la gravedad	
<input type="checkbox"/> 4 ofrece alguna resistencia	
<input type="checkbox"/> 5 ofrece resistencia máxima	
movilidad de la articulación del hombro <input type="checkbox"/> 0 no restricción	
<input type="checkbox"/> 1 restricción leve	
<input type="checkbox"/> 2 restricción moderada	
<input type="checkbox"/> 3 restricción severa	
sensibilidad del hombro	parestesias si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> disestesias si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
brazo	parestesias si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> disestesias si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
antebrazo	parestesias si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> disestesias si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
tórax	parestesias si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> disestesias si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
actividades de la vida diaria <input type="checkbox"/> independientes	
<input type="checkbox"/> parcialmente dependientes	
<input type="checkbox"/> dependientes	
RECIDIVA	
No <input type="checkbox"/>	Fecha recidiva.....
Loco-regional (no ganglionar) <input type="checkbox"/>	confirmación histológica <input type="checkbox"/> PAAF
Ganglionar <input type="checkbox"/> axilar	<input type="checkbox"/> biopsia
<input type="checkbox"/> Fosa supraclavicular	
<input type="checkbox"/> LateroCervical	
otros	
Metástasis <input type="checkbox"/> Localización	
SUPERVIVENCIA	
<input type="checkbox"/> Vivo sin enfermedad	<input type="checkbox"/> Muerte sin enfermedad
<input type="checkbox"/> Vivo con enfermedad	<input type="checkbox"/> Muerte con enfermedad
	Fecha de muerte
	Fecha de muerte

Datos personales	
Nombre y apellidos (iniciales)	Centro Asistencial NHC Médico responsable
Datos del seguimiento postquirúrgico. Seguimiento ulterior	
Fecha de seguimiento : 15 meses postcirugía.....	
RECIDIVA	
No <input type="checkbox"/>	Loco-regional (no ganglionar) <input type="checkbox"/> Fecha recidiva..... Ganglionar <input type="checkbox"/> Axilar Confirmación histológica <input type="checkbox"/> PAAF <input type="checkbox"/> Fosa supraclavicular <input type="checkbox"/> biopsia <input type="checkbox"/> LateroCervical Otros Metástasis <input type="checkbox"/> Localización.....
SUPERVIVENCIA	
<input type="checkbox"/> Vivo sin enfermedad	<input type="checkbox"/> Muerto sin enfermedad Fecha de muerte
<input type="checkbox"/> Vivo con enfermedad	<input type="checkbox"/> Muerto con enfermedad Fecha de muerte

8.4 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 . Clasificación TNM del cáncer de mama.....	14
Tabla 2 . Clasificación por grupos de riesgo en las pacientes sin afectación axilar.....	21
Tabla 3 . Esquema de tratamiento sistémico adyuvante.....	22
Tabla 4 . Centros que participaron en el estudio.....	53
Tabla 5. Metodología y resultados de la técnica de detección y biopsia del ganglio centinela.	54
Tabla 6 . Parámetros clínicos de interés y significación estadística.....	57
Tabla 7 . Comparación de los parámetros clínicos de interés según el resultado de la linfadenectomía axilar completa en el grupo control.	59
Tabla 8 . Tratamiento quirúrgico, tratamiento sistémico adyuvante y radioterapia de las pacientes.....	60
Tabla 9 . Comparación de los parámetros clínicos de interés según la Supervivencia Libre de Enfermedad.	63
Tabla 10 . Variables introducidas en el modelo de predicción de recidiva mediante análisis de regresión logística.....	63
Tabla 11 . Morbilidad postquirúrgica.	65

Tabla 12. Estudios observacionales publicados durante el desarrollo del ensayo clínico.	78
Tabla 13 . Estadificación según la 7ª edición del TNM.	80
Tabla 14 . Enfermedad axilar tras la biopsia del ganglio centinela.	82

8.5 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 . Diseminación tumoral linfática	18
Figura 2 . Drenaje linfático de la mama.	24
Figura 3 . Aspectos técnicos de la biopsia del ganglio centinela	25
Figura 4. Detección intraoperatoria del ganglio centinela axilar.	26
Figura 5. Ecografía ganglionar axilar.	27
Figura 6. Linfedema de la extremidad superior.	29
Figura 7 . Micrometástasis ganglionar.	30
Figura 8 . Procedimiento del estudio.	46
Figura 9 . Ritmo de inclusión de pacientes en el estudio.	54
Figura 10 . Resultados del estudio	55

Figura 11 . Curvas de supervivencia libre de enfermedad	61
Figura 12 . Morbilidad en la extremidad ipsilateral.....	64
Figura 13 . Estimación de extensión del estudio.....	67
Figura 14. Corte dosimétrico de una planificación de radioterapia de mama.....	73

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izquierdo A, Sánchez-Pérez MJ, Torrella A. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol* 2010; 21:97-102.
2. Vidal Lancis C, Martínez-Sánchez JM, Mateos Mazón M, Peris Tuser M. Breast cancer mortality trend in Spain and its Autonomous Communities during the period 190-2005. (Mortalidad por cáncer de mama: evolución en España y sus comunidades autónomas durante el período 1980-2005). *Rev Esp Salud Publica* 2010; 84:53-59.
3. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A, Offit K, Perlman J, Petersen G, Thomson E, Varricchio C. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997; 277:997-1003.
4. Bergh J, Norberg T, Sjögren S, Lindgren A, Holmberg L. Complete sequencing of the p53 gene provides prognostic information in breast cancer patients, particularly in relation to adjuvant systemic therapy and radiotherapy. *Nat Med* 1995; 1:1029-1034.
5. Brownstein MH, Wolf M, Bikowski JB. Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer. *Cancer* 1978; 41:2393-2398.
6. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996; 14:1730-1736.
7. Rimer BK. Breast cancer screening. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S (eds.) *Diseases of the breast*. Philadelphia, PA; Lippincott-Raven Publishers; 1996: 307-322.

8. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morrow M (eds.) American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual, 6.^a ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2002.

9. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, O'Sullivan B, Sobin LH, Yarbrow JW (eds.) American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual, 5.^a ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997.

10. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, Recht A, Vicini F, Harris JR. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:888-894.

11. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16:35-42.

12. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989; 7:1239-1251.

13. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, Anderson S, Fisher ER, Wittliff JL, Wolmark N. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:112-120.

14. Page DL. Special types of invasive breast cancer, with clinical implications. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:832-835.

15. Simpson JF, Page DL. Prognostic value of histopathology in the breast. *Semin Oncol* 1992;19:254-262.

16. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A, Schnitt SJ. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-978.

-
17. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235:177-182.
18. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-792.
19. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11:359-377.
20. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. *Pathol Annu* 1980; 15:239-251.
21. le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Hacene K, Friedman S, Brunet M. Nuclear characteristics as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1989;14:207-216.
22. Rank F, Dombernowsky P, Jespersen NC, Pedersen BV, Keiding N. Histologic malignancy grading of invasive ductal breast carcinoma. A regression analysis of prognostic factors in low-risk carcinomas from a multicenter trial. *Cancer* 1987; 60:1299-1305.
23. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19:403-410.
24. Lee AH, Pinder SE, Macmillan RD, Mitchell M, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2006; 42:357-362.

-
- 25 . Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-1717.
26. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703-7720.
27. Harris JR, Morrow M, Norton L. Malignant tumors of the breast. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.) *Cancer. Principles and practice of oncology*. Washington: Lippincott-Raven; 1997:1557-1616.
28. Goldhirsch A, Wood WC, Senn HJ, Glick JH, Gelber RD. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1441-1445.
29. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1601-1608.
30. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, Buyse M, Baum M, Buzdar A, Colleoni M, Coombes C, Snowdon C, Gnant M, Jakesz R, Kaufmann M, Boccardo F, Godwin J, Davies C, Peto R. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010; 28:509-518.
31. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C, De Lena M, Tancini G, Bajetta E, Musumeci R, Veronesi U. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294:405-410.

-
32. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339:71-85.
33. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 352:930-942.
34. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, Lauria R, Forestieri V, Esposito A, Silvestro L, Pennacchio R, Criscitiello C, Montanino A, Limite G, Bianco AR, De Placido S. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:44-53.
35. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernardis R, Friend SH. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415:530-536.
36. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, d'Assignies MS, Bergh J, Lidereau R, Ellis P, Harris A, Bogaerts J, Therasse P, Floore A, Amakrane M, Piette F, Rutgers E, Sotiriou C, Cardoso F, Piccart MJ; TRANSBIG Consortium. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1183-1192.
37. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, Walker MG, Watson D, Park T, Hiller W, Fisher ER, Wickerham DL, Bryant J, Wolmark N. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:2817-2826.
38. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J, Costantino JP, Geyer CE Jr, Wickerham DL, Wolmark N. Gene expression and

benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24):3726-3734.

39. Cserni G. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol* 2012; 65:193-199.

40. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, Weaver DL, Miller BJ, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Mammolito DM, McCready DR, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8:881-888.

41. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Wolmark N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:927-933.

42. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnott DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:599-609.

43. Fraile M, Rull M, Julián FJ, Fusté F, Barnadas A, Llatjós M, Castellà E, Gonzalez JR, Alastrué A, Broggi MA. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. *Ann Oncol* 2000; 11:701-705.

44. Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, Skelly JM, Julian TB, Brown AM, Weaver DL, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Surgeon training,

protocol compliance, and technical outcomes from breast cancer sentinel lymph node randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1356-1362.

45. Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: The role of high-resolution US. *Radiology* 1992;183:215–220.

46. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kröger R, Peterse JL, Rutgers EJ, Valdés Olmos R, Schultze Kool LJ. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39:1068–1073.

47. Sato K, Tamaki K, Tsuda H, Kosuda S, Kusano S, Hiraide H, Mochizuki H. Utility of axillary ultrasound examination to select breast cancer patients suited for optimal sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2004; 187:679-683.

48. Feu J, Tresserra F, Fàbregas R, Navarro B, Grases PJ, Suris JC, Fernández-Cid A, Alegret X. Metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes: In vitro US detection. *Radiology* 1997;205:831–835.

49. Bonnema J, van Geel AN, van Ooijen B, Mali SP, Tjiam SL, Henzen-Logmans SC, Schmitz PI, Wiggers T. Ultrasound guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: New diagnostic method. *World J Surg* 1997;21:270–274.

50. Ciatto S, Brancato B, Risso G, Ambrogetti D, Bulgaresi P, Maddau C, Turco P, Houssami N. Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103:85–91.

51. García Fernández A, Fraile M, Giménez N, Reñe A, Torras M, Canales L, Torres J, Barco I, González S, Veloso E, González C, Cirera L, Pessarrodona A. 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 Med Biol* 2011; 37:16-22.

52. Reintgen D, Giuliano R, Cox C. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Cancer J* 2002;8 Suppl 1:S15-21. Review.

53. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 222:394-399.

54. Dowlatshahi K, Fan M, Bloom KJ, Spitz DJ, Patel S, Snider HC Jr. Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma: a preliminary study. *Cancer* 1999; 86:990-996.

55. Cox CE, Kiluk JV, Riker AI, Cox JM, Allred N, Ramos DC, Dupont EL, Vrcel V, Diaz N, Boulware D. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg* 2008; 206:261-268.

56. Schreiber RH, Pendas S, Ku NN, Reintgen DS, Shons AR, Berman C, Boulware D, Cox CE. Microstaging of breast cancer patients using cytokeratin staining of the sentinel node. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:95-101.

57. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80:1188-1197.

58. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, Skelly JM, Harlow SP, Weaver DL, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast, Bowel Project. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010; 102:111-118.

59. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Morbidity in breast cancer patients with sentinel node metastases undergoing delayed axillary lymph node dissection (ALND) compared with immediate ALND. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:262-267.

-
60. Cady B, Stone M, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mamographic screening. *Arch Surg* 1996; 131:301-308.
61. Cady B. Case against axillary lymphadenectomy for most patients with infiltrating breast cancer. *J Surg Oncol* 1997; 66:7-10.
62. Greco M, Agresti R, Cascinelli N, Casalini P, Giovanazzi R, Maucione A, Tomasic G, Ferraris C, Ammatuna M, Pilotti S, Menard S. Breast cancer patients treated without axillary surgery. *Ann Surg* 2000; 232:1-7.
63. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, Grant CS, Farley DR, Callans LS, Orel SG, Keeney GL, Lawton TJ, Czerniecki BJ. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: Can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer?. *J Clin Oncol* 1999; 17:1720-1726.
64. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999; 229:536-541.
65. de Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer* 1992; 66:523-527.
66. Hainsworth PJ, Tjandra JJ, Stillwell RG, Machet D, Henderson MA, Rennie GC, McKenzie IF, Bennett RC. Detection and significance of occult metastases in node-negative breast cancer. *Br J Surg* 1993; 80:459-463.
67. McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, Hohn BG, Bennet IC, Wright RG. Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br J Cancer* 1996; 73:88-95.

68. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990; 335:1565-1568.

69. Neville AM, Price KN, Gelber RD, Goldsrich A. Axillary node micrometastases and breast cancer. *Lancet* 1991; 337:1110.

70. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Golsrich A, Castiglione-Gerstch M, Gusterson B, Neville AM. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. *Lancet* 1999; 354:896-900.

71. Fraile M, Solá M, Alberro JA, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, Gubern JM, Culell P, Vidal S, Solsona J, Moral A, Veloso E, Deulofeu P, Janer J, Ballester B, Puig P, Acea B, de Pablo JL, Piñero A. Linfadenectomía axilar completa frente observación en pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela por neoplasia de mama. Resultados preliminares del Ensayo clínico multicéntrico AATM 048/13/2000. *Rev Senología Patol Mam* 2006; 19:17-22.

72. Cserni G, Amendoiria I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Bussolati G, Boecker W, Borisch B, Connolly CE, Decker T, Dervan P, Drijkoningen M, Ellis IO, Elston CW, Eusebi V, Faverly D, Heikkila P, Holland R, Kerner H, Kulka J, Jacquemier J, Lacerda M, Martinez-Penuela J, De Miguel C, Peterse JL, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Sigal-Zafrani B, Tanous AM, Thorstenson S, Zozaya E, Wells CA; European Working Group for Breast Screening Pathology. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39:1654-1667.

73. Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, Sandrucci S, Baltás B, Bussolati G. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91:1245-1252.

74. Saidi RF, Dudrick PS, Remine SG, Mittal VK. Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surgeon* 2004; 70:101-105.

75. Leidenius MHK, Vironen JH, Riihela MS, Krogerus LA, Toivonen TS, von Smitten KAJ, Heikkila PS. The prevalence of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with sentinel node micrometastases. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:13-18.

76. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, Borgen PI, Cody HS 3rd, Kattan MW. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:1140-1151.

77. Lambert LA, Ayers GD, Hwang RF, Hunt KK, Ross MI, Kuerer HM, Singletary SE, Babiera GV, Ames FC, Feig B, Lucci A, Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F. Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:310-320.

78. Katz A, Smith BL, Golshan M, Niemierko A, Kobayashi W, Raad RA, Kelada A, Rizk L, Wong JS, Bellon JR, Gadd M, Specht M, Taghian AG. Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2093-2098.

79. Gur AS, Unal B, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, Gordon P, Soran A. Predictive probability of four different breast cancer nomograms for nonsentinel axillary lymph node metastasis in positive sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg* 2009; 208:229-235.

80. Mittendorf EA, Hunt KK, Boughey JC, Bassett R, Degnim AC, Harrell R, Yi M, Meric-Bernstam F, Ross MI, Babiera GV, Kuerer HM, Hwang RF. Incorporation of sentinel lymph node metastasis size into a nomogram predicting nonsentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Ann Surg* 2012; 255:109-115.

81. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, Port E, Sacchini V, Sclafani L, VanZee K, Wagman R, Borgen PI, Cody HS 3rd. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary

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

82. Schlembach PJ, Buchholz TA, Ross MI, Kirsner SM, Salas GJ, Strom EA, McNeese MD, Perkins GH, Hunt KK. Relationship of sentinel and axillary level I-II lymph nodes to tangential fields used in breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:671-678.

83. Chung MA, DiPetrillo T, Hernandez S, Masko G, Wazer D, Cady B. Treatment of the axilla by tangential breast radiotherapy in women with invasive breast cancer. *Am J Surg* 2002; 184:401-402.

84. Kakuda JT, Stuntz M, Triveldi V, Klein SR, Vargas HI. Objective assessment of axillary morbidity in breast cancer treatment. *Am Surg* 1999; 65:995-998.

85. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; 66:136-138.

86. Shrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88:608-614.

87. Caudle AS, Hunt KK, Tucker SL, Hoffman K, Gainer SM, Lucci A, Kuerer HM, Meric-Bernstam F, Shah R, Babiera GV, Sahin AA, Mittendorf EA. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011: impact on surgeon practice patterns. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3144-3151.

88. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY, Winchester DP, Winchester DJ. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2946-2953.

-
89. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347:567-575.
90. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, Whitworth PW, Blumencranz PW, Reintgen DS, Morrow M, Leitch AM, Hunt KK, McCall LM, Abati A, Cote R. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 2011;306:385-393.
91. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087-2106.
92. Yi M, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Mittendorf EA, Kuerer HM, Hwang RF, Bedrosian I, Rourke L, Hunt KK. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. *Ann Surg Oncol* 2010;17 Suppl 3:343-351.
93. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Mazzarol G, Pruneri G, Luini A, Intra M, Veronesi P, Galimberti V, Torrì R, Cardillo A, Goldhirsch A, Viale G. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2005; 23:1379–1389.
94. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA, Borm GF, van Diest PJ, Adang EM, Nortier JW, Rutgers EJ, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Bult P, Tjan-Heijnen VC. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:653-663.
95. Tan LK, Giri D, Hummer AJ, Panageas KS, Brogi E, Norton L, Hudis C, Borgen PI, Cody HS 3rd. 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; 26:1803-1809.

96. Fant JS, Grant MD, Knox SM, Livingston SA, Ridl K, Jones RC, Kuhn JA. Preliminary outcome analysis in patients with breast cancer and a positive sentinel lymph node who declined axillary dissection. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:126-130.

97. Swenson KK, Mahipal A, Nissen MJ, Tuttle TM, Heaton K, Lally RM, Spomer A, Lee MW. Axillary disease recurrence after sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *Cancer* 2005; 104:1834-1839.

98. Hwang RF, Gonzalez-Angulo AM, Yi M, Buchholz TA, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Babiera GV, Tereffe W, Liu DD, Hunt KK. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer* 2007; 110:723-730.

99. Langer I, Guller U, Viehl CT, Moch H, Wight E, Harder F, Oertli D, Zuber M. Axillary lymph node dissection for sentinel lymph node micrometastases may be safely omitted in early-stage breast cancer patients: long-term outcomes of a prospective study. *Indian J Surg Oncol* 2010;1:59-67.

100. Pernas S, Gil M, Benítez A, Bajen MT, Climent F, Pla MJ, Benito E, Guma A, Gutierrez C, Pisa A, Urruticoechea A, Pérez J, Gil Gil M. Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastases of breast cancer: a prospective analysis of axillary or distant recurrence. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:772-777.

101. Meretoja TJ, Vironen JH, Heikkilä PS, Leidenius MH. Outcome of selected breast cancer patients with micrometastasis or isolated tumor cells in sentinel node biopsy and no completion axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2010; 102:215-219.

102. Yegiyants S, Romero LM, Haigh PI, DiFronzo LA. Completion axillary lymph node dissection not required for regional control in patients with breast cancer who have micrometastases in a sentinel node. *Arch Surg* 2010; 145:564-569.

103. Cyr A, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Gao F, Margenthaler JA. Micrometastatic disease and isolated tumor cells as a predictor for additional breast cancer axillary metastatic burden. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:303-311.

104. Pepels MJ, de Boer M, Bult P, van Dijck JA, van Deurzen CH, Menke-Pluymers MB, van Diest PJ, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Regional recurrence in breast cancer patients with sentinel node micrometastases and isolated tumor cells. *Ann Surg* 2012; 255:116-121.

105. Olson JA Jr, McCall LM, Beitsch P, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Giuliano AE; American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol* 2008; 26:3530-3535.

106. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M, Ballman K. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252:426-432.

107. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305:569-575.

108. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds.) American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual, 7.^a ed. New York, NY: Springer; 2010.

109. NCCN Guidelines™ Breast Cancer Version 3.2012 ©. National Comprehensive Cancer Network, Inc. Disponible en :

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [acceso en noviembre 2012].

110. Surgical Resection With or Without Axillary Lymph Node Dissection in Treating Women With Node-Negative Breast Cancer and Sentinel Lymph Node Micrometastases. ClinicalTrials.gov. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00072293> [acceso en febrero 2012].

111. Torres M. Ganglio secundario como indicador de linfadenectomía axilar en pacientes afectas de cáncer de mama. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona: Departamento de Cirugía; 2012.

112. Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, van Wely B, van den Wildenberg F, Theunissen EB, Ernst MF, Kokke MC, van der Pol C, Borel Rinkes IH, Wijsman JH, Bongers V, van Gorp J, van Dalen T. Prognostic value of lymph node micrometastases in breast cancer: a multicenter cohort study. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1657-1664.

113. Llatjós M, Castellà E, Fraile M, Rull M, Julián FJ, Fusté F, Rovira C, Fernández-Llamazares J. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma: accuracy of rapid imprint cytology compared with definitive histologic workup. *Cancer* 2002;96:150-156.

114. Gainer SM, Hunt KK, Beitsch P, Caudle AS, Mittendorf EA, Lucci A. Changing behavior in clinical practice in response to the ACOSOG Z0011 trial: a survey of the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:3152-3158.

115. Caudle AS, Hunt KK, Tucker SL, Hoffman K, Gainer SM, Lucci A, Kuerer HM, Meric-Bernstam F, Shah R, Babiera GV, Sahin AA, Mittendorf EA. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011: impact on surgeon practice patterns. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:3144-3151.

116. Giuliano AE, Morrow M, Duggal S, Julian TB. Should ACOSOG Z0011 change practice with respect to axillary lymph node dissection for a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Clin Exp Metastasis* 2012;29:687-692.

117. Steve Latosinsky, Tanya S. Berrang, C. Suzanne Cutter, Ralph George, Ivo Olivotto, Thomas B. Julian, Allen Hayashi, Christopher Baliski, Randall L. Croshaw, Kathleen M. Erb, Jennifer Chen. CAGS and ACS Evidence Based Reviews in Surgery. 40: Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *Can J Surg* 2012; 55: 66–69.