

UNIVERSIDAD AUTÒNOMA DE BARCELONA

Departamento de Obstetricia y Ginecología
Pediatría y Medicina Preventiva
Cátedra de Obstetricia y Ginecología
Unidad Docente Vall d' Hebron



Universitat Autònoma de Barcelona

“VALOR DEL TERCER NIVEL GANGLIONAR, EN LA DISECCIÓN AXILAR, EN EL CÁNCER DE MAMA”

Trabajo presentado por el Licenciado en Medicina
Ricardo Ibarra Patiño

Director de Tesis
Prof. Dr. Jordi Xercavins Montosa.
Universidad Autònoma de Barcelona. U.A.B.
Barcelona, España. 2014

**“VALOR DEL TERCER NIVEL
GANGLIONAR, EN LA DISECCIÓN
AXILAR, EN EL CÁNCER DE MAMA”**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:

Ricardo Ibarra Patiño

DIRIGIDA POR:

Director de Tesis

Prof. Dr. Jordi Xercavins Montosa.

Universidad Autònoma de Barcelona. U.A.B.

2014

A mis hijas Alejandra, Montserrat...

Y para ti Karla.

A mis padres y mis hermanos...

AGRADECIMIENTOS

En este apartado, quiero dar las gracias a todas las personas que de alguna manera han colaborado en la realización de esta tesis doctoral. De antemano, quiero pedir disculpas si alguna de ellas no fuera nombrada, ya que han sido numerosas las personas que me han apoyado durante este periodo tanto en México como en España.

En primer lugar y de una manera muy especial, quiero agradecer al Profesor Jordi Xercavins Montosa, Catedrático de la Universidad Autònoma de Barcelona, y que durante mi estancia fungiera como, Jefe del Servicio de Ginecología del Hospital Vall d' Hebrón, por aceptarme en su Servicio, y participar en mi formación, además del interés que demostró durante el tiempo de realización de esta tesis, desde los ánimos que me dio para iniciar y seguir adelante con el proyecto, su enseñanza clínica, quirúrgica, hasta su importante colaboración en el análisis de los resultados; sin su apoyo esta tesis doctoral no hubiera llegado a su fin. También he de dar las gracias a todo el equipo profesional de la (Unidad de Patología Mamaria) UPM del Hospital de Vall d' Hebron, quienes considero mis maestros, Dra. Isabel Rubio Rodríguez, Jefe de sección, Dr. César Mendoza Santin, Dr. Octavi Córdoba Cardona, Dr. Tomás Cortadellas Rosel. Además de residentes, enfermeras, secretarias y personal de apoyo. Su ayuda ha sido inestimable de principio a fin. Al Dr. Juan Carlos Bello, por su ayuda desinteresada para el entendimiento, captura y procesamiento de los datos obtenidos para el análisis estadístico.

En México, agradecer al Dr. Med. Santos Guzmán, Director de la Facultad de Medicina, de la Universidad Autónoma de Nuevo León (U.A.N.L) y Hospital Universitario, por su apoyo total desde mis inicios. Al Dr. Med. Donato Saldívar Rodríguez, Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de la U.A.N.L., por su visión y confianza, al Dr. Med. Oscar Vidal Gutiérrez, a quien considero mi maestro quirúrgico y al Dr. Med. Abel Guzmán López que siempre ha estado presente con apoyo incondicional.

Un reconocimiento especial para mi maestro de la vida, el Dr. Enrique Ibarra Contreras, por el que estoy aquí y con quien tuve el privilegio de iniciar mi vida, dentro y fuera de quirófano.

Gracias a todos.

ÍNDICE

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
1.- MARCO TEÓRICO	7
1,1 Anatomía	
7	
1,1.1. Glándula Mamaria	
9	
1,1.2. Axila	10
1,1.3. Circulación Linfática	18
1,2. Histología mamaria	
24	
1,3. Fisiología mamaria	
27	
1,4. Anatomía Patológica	29
1,4.1 Lesiones benignas	29
1,4.2 Lesiones precursoras de cáncer de mama	
32	
1,4.3 Tipos histológicos de cáncer de mama	36
1,4.4 Carcinoma Ductal in Situ	37
1,4.5 Carcinoma Lobulillar in Situ	
39	
1,4.6 Carcinoma Invasor de mama	
41	
1,5 Métodos Diagnósticos	46
1,6 Tratamiento	
55	

1,6.1	Cirugía conservadora	56	
1,6.1.1	Mastectomía Subcutánea	58	
1,6.1.2	Mastectomía Conservadora	59	
1,6.1.3	Mastectomía Simple	59	
1,6.2	Ganglio Centinela		60
1,6.3	Cirugía Radical	62	
1,6.3.1	Mastectomía Radical	62	
1,6.3.2	Mastectomía Radical Ampliada	63	
1,6.3.3	Mastectomía Supraradical	64	
1,6.3.4	Mastectomía Radical tipo Patey Y Dyson	64	
1,6.3.5	Mastectomía Radical tipo Madden	65	
1,6.3.6	Mastectomía Radical tipo Scanlon	65	
1,6.3.7	Mastectomía Radical tipo Forrest	65	
1,6.4	Linfadenectomía Axilar		66
1,6.4.1	Técnicas de disección axilar	70	
1,6.4.2	Complicaciones de linfadenectomía axilar	72	
2.-	HIPÓTESIS		77
2,1	Hipótesis		79
2,2	Justificación de la Hipótesis		79
3.-	OBJETIVOS		81
3,1	Objetivo general		83
3,2	Objetivo específico	83	

4.- PACIENTES Y MÉTODOS	85
4,1 Diseño	87
4,2 Muestra	87
4,3 Procedimiento	87
5.- MANEJO ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN	
95	
5,1 Manejo estadístico	
97	
5.2 Descripción	97
6.- RESULTADOS	99
6,1 Resultados	
101	
7.- DISCUSIÓN	115
7,1 Discusión	117
8.- CONCLUSIONES	121
8,1 Conclusiones	123
9.- BIBLIOGRAFÍA	125
9,1 Bibliografía	
127	
10.- ANEXOS	
131	
10,1 Resumen castellano	
133	
10,2 Resumen inglés. (Abstract)	
135	
10,3 Índice de tablas	137

PRÓLOGO

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha experimentado notables cambios a lo largo de las últimas décadas. Debido sobre todo al aumento en el diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad. Ello se logra gracias a mayor educación de las pacientes y del equipo médico, apoyados con la estandarización de las diferentes técnicas de imagen como la mamografía. Actualmente, la mayoría de casos de cáncer de mama son diagnosticados en etapas tempranas de la enfermedad, lo que nos permite brindarle mejores técnicas quirúrgicas conservadoras, sin aumentar el riesgo para la paciente. Anteriormente las cirugías radicales de la mama marcaban la pauta

en el tratamiento de la paciente con cáncer de mama, esto en las últimas cuatro décadas ha ido cambiando gracias a la cirugía conservadora de la glándula mamaria. Sin embargo, aún realizamos cirugías demasiado agresivas para los estadios tempranos en que diagnosticamos la enfermedad. El manejo de los ganglios linfáticos axilares o linfadenectomía axilar, se mantiene como piedra angular en el diagnóstico y pronóstico para nuestras pacientes. Sin embargo la linfadenectomía axilar ha cambiado gracias a la utilización de distintas herramientas que nos permite realizar linfadenectomías menos agresivas o radicales que se traduce en disminución de manera significativa de la morbilidad del proceso. Como se menciona en el estudio multicéntrico Z0011, donde se halló que la realización del linfadenectomía axilar completa no se asocia con una supervivencia mayor, que en las pacientes con ganglio centinela positivo tratadas con cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico. Este resultado fue similar al de un estudio aleatorizado, el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B04, en el que las pacientes fueron separadas en dos grupos y uno de ellos fue sometido a linfadenectomía axilar de manera sistemática y el otro a linfadenectomía axilar solo en caso de recidiva ganglionar. En el estudio B04 no se observaron diferencias significativas entre las pacientes sometidas a linfadenectomía axilar o ganglio centinela tras 2 años de seguimiento; no obstante, este estudio incluyó pacientes con tumores de gran tamaño.

Desde los 90´ se incrementaron en el Hospital Vall d´Hebron, diferentes técnicas, como linfadenectomía parciales, muestreos y la técnica del ganglio centinela, motivados por la necesidad de poder realizar la cirugía más conservadora y más adecuada para el estadio de su enfermedad. En este estudio analizamos el compromiso de los ganglios linfáticos obtenidos en la linfadenectomía axilares total, con el fin de determinar el riesgo-beneficio de

realizar linfadenectomía parciales o muestreos con el fin de disminuir la morbilidad de la paciente por dicho procedimiento, sin ponerla en un mayor riesgo al disminuir la radicalidad del proceso.

INTRODUCCIÓN

Introducción

El cáncer de mama es hoy en día un importante problema de salud a nivel mundial por su elevada incidencia, prevalencia y mortalidad; así como por sus consecuencias físicas, psicológicas, sociales y económicas. Aunque el cáncer de mama es muy importante en los países desarrollados, la incidencia de aparición, diagnóstico, prevalencia y muerte está en aumento en todo el mundo. Aproximadamente el 45% de más de 1 millón de casos nuevos de cáncer de mama diagnosticados por año y más del 55% de muertes por esta causa ocurren en los países en desarrollo; España presenta una tasa de incidencia menor a la media de Europa, ocupando una posición intermedia entre los países occidentales y del este de Europa, aunque también se trata del tumor maligno más frecuente entre la población femenina. Se diagnostican cerca de 16.000 casos nuevos, lo que supone casi el 30% de los tumores descritos entre las mujeres. Según la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), la tasa de incidencia estandarizada estimada para España fue de 93,6 casos por 100.000 mujeres-año en 2006, frente a los 110 casos por cada 100.000 mujeres en Europa, existe la posibilidad de que 1/9, de que una mujer española padezca esta enfermedad antes de los 80 años, siendo la primera causa de muerte tumoral y la primera causa de muerte absoluta entre los 35 y 45 años^[1, 2]. Los datos demuestran un incremento progresivo en la incidencia de esta patología en las dos últimas décadas (2-3% anual) en todos los grupos de edad, confirmándose, además, como la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres españolas (mortalidad estandarizada de 18,6 por 100.000 mujeres-año)^[1, 2]. Las causas de la mayor incidencia y mortalidad del cáncer de mama en países en desarrollo son complejas y las soluciones son diferentes para cada país. El objetivo principal es la detección temprana de la enfermedad para poder permitir un tratamiento oportuno y completo; tratando de evitar los

estadios avanzados ya que esto complica el manejo y pronóstico, además de representar un mayor reto personal, familiar, médico y económico-social.^[3]

Dentro de los principales factores de riesgo se encuentra la modernización de la población, principalmente en el cambio de estilo de vida de la mujer, aumentando la esperanza de vida con el consiguiente aumento en la población de riesgo, genética, las características reproductivas: menarquia, paridad, menopausia, el mayor control de la natalidad. Factores externos, estatus socioeconómico, la dieta, obesidad, el alcoholismo, sedentarismo y el tabaquismo. Los factores pronósticos y predictivos se han ido definiendo a lo largo de los últimos años, paralelamente a los avances en las ciencias básicas, el desarrollo de nuevas técnicas de investigación y el conocimiento de los procesos moleculares implicados en la patogenia de la enfermedad. Así, se admiten como factores pronósticos tanto las características de la enfermedad (tamaño tumoral, tipo y grado histológico e invasión vascular y estado de los ganglios axilares) y de las mujeres afectadas (edad, estilo de vida, características reproductivas).^[3-6]

La prevención de la enfermedad y su curación a largo plazo han aumentado en los últimos años, se estima que la supervivencia en España ha pasado de 79 % al 83% de las pacientes a 5 años, disminuyendo conforme aumenta el estadio. La supervivencia por cáncer de mama en España es comparable e incluso mejor a la media Europea que se sitúa en el 79% y próxima a la de países como Francia, Suecia.^[4, 5] El diagnóstico de lesiones no palpables que permiten la cirugía conservadora en el cáncer de mama, se incrementa a la vez que la cirugía radical disminuye, esto por métodos de cribado y terapia neoadyuvante, que brinda a la paciente mayores beneficios en su tratamiento además de disminuir el tiempo de recuperación clínica. Todo ello permitiendo incrementar y mejorar su calidad de vida.^[3] Sin embargo, la cirugía radical en la

cual se realiza la disección axilar completa de los tres niveles ganglionares, ha disminuido en frecuencia, mas sin embargo continúa marcando de forma importante la evolución y la calidad de vida de nuestras pacientes. Los ganglios axilares son el sitio más frecuente de metástasis del cáncer de mama, su estado es el factor pronóstico aislado más importante en el cáncer de mama y la invasión axilar extensa está vinculada a un peor pronóstico. El número de ganglios tomados o afectados indica si se deberá pautar tratamiento adyuvante además del régimen de sustancias quimioterapéuticas más adecuado, así como la duración e intensidad del tratamiento.^[3, 7] Las pacientes con afectación linfática igual a diez o más ganglios afectados, tienen un pronóstico claramente desfavorable y la mayoría se beneficia de pautas quimioterapéuticas de tipo sistémicas las cuales son más agresivas. El objetivo de la detección y tratamiento temprano y oportuno hacen que el tamaño de la lesión sea más pequeño y la probabilidad de afectación linfática axilar disminuya considerablemente. Cuando los ganglios linfáticos axilares son negativos la disección axilar o linfadenectomía axilar es un tratamiento demasiado agresivo; comprometiendo a la paciente por la disección radical de los tejidos axilares, con lo que aumentamos el riesgo de secuelas inmediatas o tardías como el linfedema, seromas, alteraciones en la sensibilidad, dolor, infección y limitación de la movilidad de la extremidad afectada.^[3] Hoy en día el tratamiento ha evolucionado de tal forma que existen estudios donde la linfadenectomía axilar no mejora la supervivencia en pacientes con cáncer de mama, por lo que el realizar linfadenectomía axilar, no contribuye a en la sobrevida, reportando en E.E.U.U., cifras de supervivencia del 90 %.^[8] Las directrices de cáncer de mama de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)^[6] han tenido un cambio importante, con respecto a la disección de ganglios linfáticos axilares, en el pasado se recomendaba la disección axilar

completa cuando se detectaba cualquier afectación de los ganglios centinela. En la actualidad, la NCCN recomienda a los cirujanos que si no está afectado el ganglio centinela no es necesario operar más en la axila. La nueva directriz dice que —en una determinada serie de pacientes con cáncer de mama en etapa temprana y afectación mínima de ganglios linfáticos— ahora se puede omitir la disección axilar completa.^[8] El motivo es simple: evitar un problema de por vida relacionado con la disección axilar completa. El linfedema del brazo ocurre en un número importante de pacientes y puede convertirse en un problema serio de calidad de vida con esta operación de ganglios linfáticos más extensa.^[3]

El no realizar la disección axilar es ahora aceptado en algunas pacientes debido a que un estudio clínico importante del Grupo de Oncología del American College of Surgeons (ACOSOG) determinó que los resultados en pacientes con afectación mínima de ganglio linfático centinela (uno o dos ganglios positivos) que no se sometieron a disección axilar tuvieron resultados similares a los de aquellas que no la tuvieron con la ventaja en lo que respecta al linfedema.^[8]

1 - MARCO TEÓRICO

1, 1. ANATOMÍA

1, 1.1 GLÁNDULA MAMARIA

La glándula mamaria se sitúa en la pared anterior y lateral tórax; de la segunda a la sexta costillas y del esternón hasta la axila; con un diámetro de 10 - 12cm, siendo su grosor promedio de 5 - 7cm. El tejido de la mama se proyecta también hacia la axila, formando la cola axilar de Spence. El contorno de la mama varía, aunque suele tener forma de cúpula con una configuración cónica en la mujer nulípara y una configuración pendular en la mujer que ha parido. La mama está formada por tres estructuras importantes: piel, tejido subcutáneo (grasa - tejido fibroso) y tejido mamario. El parénquima está dividido en 15 - 20 segmentos que convergen en el pezón siguiendo una disposición radial. Los conductos colectores que drenan cada segmento tienen un diámetro de 2mm y los senos galactóforos subareolares tienen un diámetro de 5 - 8mm; deben su forma redondeada a la fascia superficial, que posee abundante grasa periglandular. En realidad, aunque la mama es blanda por que la grasa que contiene al palparla se advierte una consistencia lobulada, firme y como acordonada a causa del tejido glandular.^[9-11]

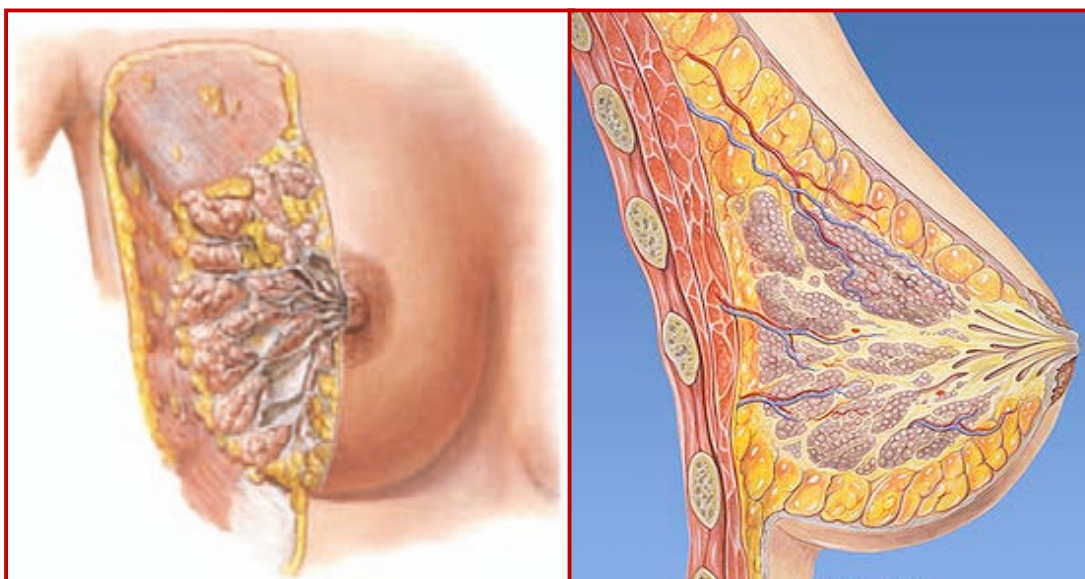


Figura 1. *Glándula mamaria derecha, localización anatómica.* Modificado de F.H. Netter.
[12]

La mama está adosada a la aponeurosis profunda que cubre el pectoral mayor y varias digitaciones del serrato mayor y del oblicuo mayor y a la porción superior de la aponeurosis de este último, que forma la vaina del recto. La prolongación axilar rodea el borde pectoral mayor y puede penetrar a través del agujero de Langer, en la aponeurosis profunda del suelo de la axila, hasta quedar en contacto con los ganglios linfáticos axilares. Así pues, la parte principal de la mama está colocada superficialmente en relación con la aponeurosis profunda; en cambio, la prolongación axilar queda debajo de la última. Las ramas perforantes de los vasos mamarios internos provenientes de la subclavia y las ramas perforantes anteriores de los nervios intercostales superiores tienen situación medial en relación con la mama; en cambio, quedan por fuera de ella los vasos mamarios externos o torácica lateral que provienen de la arteria axilar, las ramas perforantes laterales de los nervios intercostales superiores, el nervio intercosto-humeral de Hyrtl, y el nervio del serrato mayor.^[10, 11] La mama puede deslizarse sobre el pectoral; ello se observa fácilmente estando el músculo en contracción; por ejemplo: poniendo el brazo en aducción contra resistencia; en estas circunstancias, la mama normal se desliza libremente hacia arriba, abajo y a los lados, a diferencia de la fijación que ocurre en el cáncer avanzado.

1, 1.2. AXILA

La axila es un espacio que para su estudio y comprensión se considera de forma piramidal, con vértice truncado, que se ubica en la unión de brazo y el tórax. Es una vía por donde pasan vasos y nervios del tórax hacia la

extremidad superior y viceversa. Consta de 6 partes, vértice, base, pared anterior, posterior, medial y lateral. Se caracteriza por ser la vía de tránsito de vasos y nervios que forman parte de las ramas del plexo braquial que inervan la extremidad superior. A este contenido se le conoce como el paquete vasculo-nervioso de la axila, que penetra por su vértice y emerge de ella por un orificio ubicado en su base, posteriormente el coracobraquial y lateralmente el arco axilar. El resto del contenido axilar, está formado por vasos axilares; arteria axilar y sus ramas, vena axilar y sus afluentes, ganglios linfáticos axilares, además de estar ocupada por una masa célula-adiposa. [9-11]

VÉRTICE.-

Está formado por la convergencia de los siguientes huesos en las tres paredes principales de la axila, 1) la cara inferior de la clavícula en la pared anterior en relación con el musculo subclavio, 2) el borde superior de la escápula en la pared posterior en relación con el musculo subescapular y 3) la primera costilla en la pared medial en relación con la primer digitación del musculo serrato mayor. El espacio entre estos tres huesos se considera la “entrada de la axila” o vértice truncado por donde pasan todos los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios que mantienen la comunicación entre el tórax y el miembro superior.[9-11]

BASE-

Esta mira hacia abajo y afuera, está formada por la fascia y la piel de la concavidad axilar. Se extiende entre el brazo y la pared torácica, delimitada por

el pliegue axilar anterior y posterior y se encuentra deprimida en condiciones normales. Es el sitio de exploración clínica para la axila. [9-11]



Figura 2. *Base axilar*. Modificado de [breastsurgeonsweb](#). [13]

PARED ANTERIOR

Está formada por la clavícula y los músculos pectorales. El pectoral mayor forma parte de la capa muscular superficial por debajo del plano aponeurótico correspondiente (aponeurosis superficial) músculo ancho, aplanado y triangular que se inserta por dentro en los 2/3 internos del borde anterior de la clavícula, en la mitad correspondiente de la cara anterior del esternón, 5 o 6 primeros cartílagos costales. Para dirigirse abajo hacia la vaina del recto mayor del abdomen. Desde esta larga línea de inserción los haces musculares convergen hacia fuera para terminar en el labio anterior de la corredera bicipital. Este músculo es atravesado por vasos linfáticos procedentes de la mama (troncos

transpectorales). Presenta un borde supero-externo (SE) el cual está separado del Deltoides por un espacio, el espacio o surco delto-pectoral, por el cual transcurre la vena cefálica. El borde lateral del músculo pectoral mayor forma, pliegue axilar anterior. En la cara profunda de esta pared anterior se encuentran los músculos pectoral menor y subclavio que se ubican detrás del músculo pectoral mayor. Encontramos de arriba abajo y de adentro a afuera: el músculo subclavio, recubierto por su aponeurosis, extendido desde la cara inferior de la clavícula hasta la primera articulación condro-costal. Por debajo se encuentra la aponeurosis clavipectoral, extendida desde la aponeurosis del subclavio hasta el borde superior interno del pectoral menor, donde se desdobra para formar su vaina. La aponeurosis clavipectoral es atravesada por la vena cefálica, las arterias acromio-torácica y torácica superior y el nervio del pectoral mayor. Más profundamente encontramos el pectoral menor, aplanado y triangular que se extiende desde la 3ª, 4ª y 5ª costillas hasta la apófisis coracoides y que está cubierto por un desdoblamiento de la aponeurosis clavipectoral. Entre el borde inferior externo del pectoral menor y el borde interno del córaco-braquial se extiende el ligamento suspensorio de la axila de Gerdy. Se da el nombre de aponeurosis clavi-péctoro-axilar o clavi-córaco-axilar de Richet, a aquella que se extiende desde la clavícula a la base de la axila, envolviendo sucesivamente al subclavio y al pectoral menor. Constituye un elemento fundamental de la pared anterior y su adecuado manejo es esencial al momento de realizar la linfadenectomía axilar. [9-11]

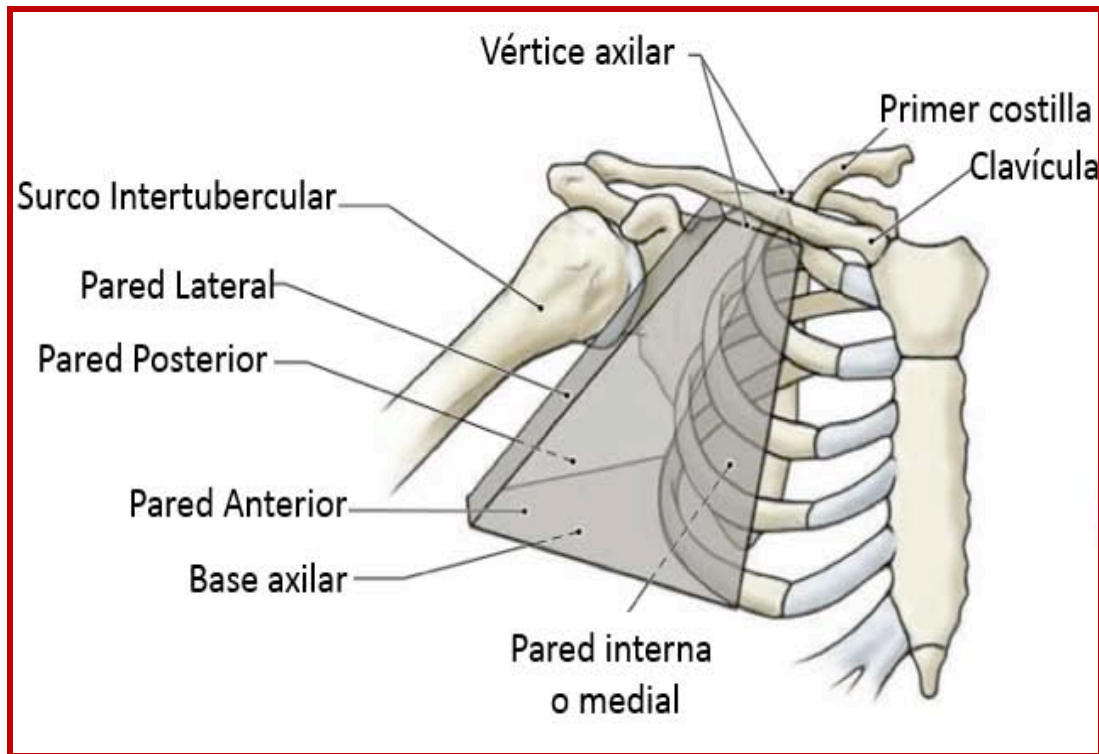


Figura 3. *Anatomía axilar. Partes anatómicas, orientación y sus relaciones.*
Modificado de Moore.^[14]

PARED POSTERIOR

Está formada por la escápula, y tejido muscular que incluyendo subescapular, redondo mayor y dorsal ancho. El músculo subescapular, grueso y triangular, se extiende desde la cara anterior del omóplato o fosa del subescapular hasta el tubérculo menor del húmero llamado troquín. Por debajo de éste músculo se encuentra el músculo redondo mayor, aplanado, alargado y grueso, que se extiende desde la parte ínfero externa de la fosa infraespinosa y asciende con dirección superior y externa hasta el labio interno de la corredera bicipital. El dorsal ancho es un músculo grande, plano y de forma triangular que se extiende desde las regiones dorsal, lumbar y sacra asciende con dirección a la extremidad superior terminado en la corredera bicipital. A nivel de la pared posterior de la axila, contornea el borde inferior del redondo mayor y se coloca

delante del mismo hasta su inserción en el fondo de la corredera bicipital. La unión del músculo dorsal ancho o latísimo, el redondo mayor y la piel que los rodean, forman el pliegue axilar posterior. [9-11]

PARED MEDIAL

Está formada por las costillas y los músculos intercostales, que están cubiertos por el músculo serrato mayor, componente principal de esta pared. Con respecto a la pared lateral del tórax se incluyen de la primera a la quinta costillas, cubierta por el músculo serrato mayor, que cubre la pared torácica, desde el borde interno o vertebral del omóplato a las 10 primeras costillas. Por fuera del serrato mayor se encuentra su aponeurosis. Adheridos a la cara externa del serrato mayor, se localizan el nervio del serrato mayor (Charles Bell) y por delante del mismo la arteria mamaria externa rama de la arteria axilar. [9-11]

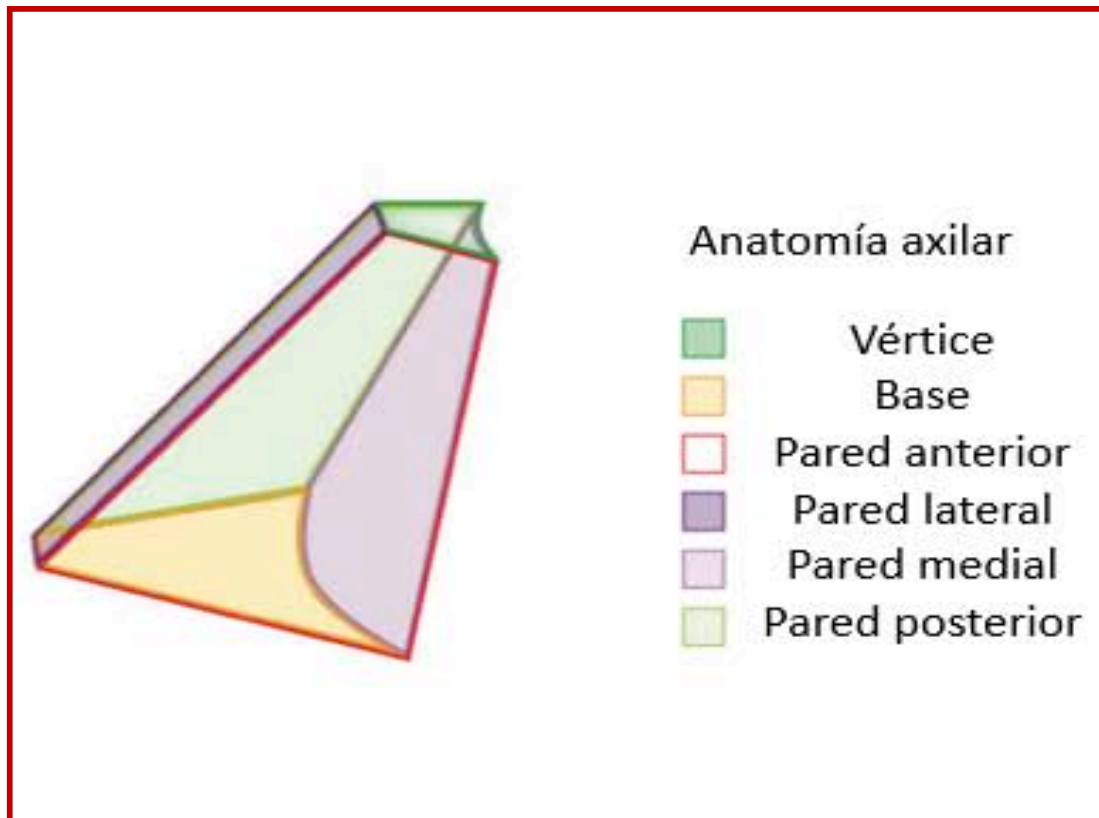


Figura 4. *Anatomía axilar, representación gráfica.* Modificado de Moore.^[14]

PARED LATERAL-

Está compuesta por las dos porciones del músculo bíceps y por el coracobraquial. La porción larga del bíceps se inserta por arriba en el reborde superior de la cavidad glenoidea del omóplato y en el rodete glenoideo por un tendón cilíndrico que atraviesa la articulación escapulohumeral y luego recorre la corredera bicipital cubierto por arriba por el ligamento humeral transverso y por abajo por el tendón del pectoral mayor. La porción corta del bíceps se une al coracobraquial en un tendón común y descienden desde el vértice de la apófisis coracoides para unirse el primero a la porción larga, por su parte el coracobraquial en la cara interna del húmero. Ambos están revestidos por aponeurosis.^[9-11]

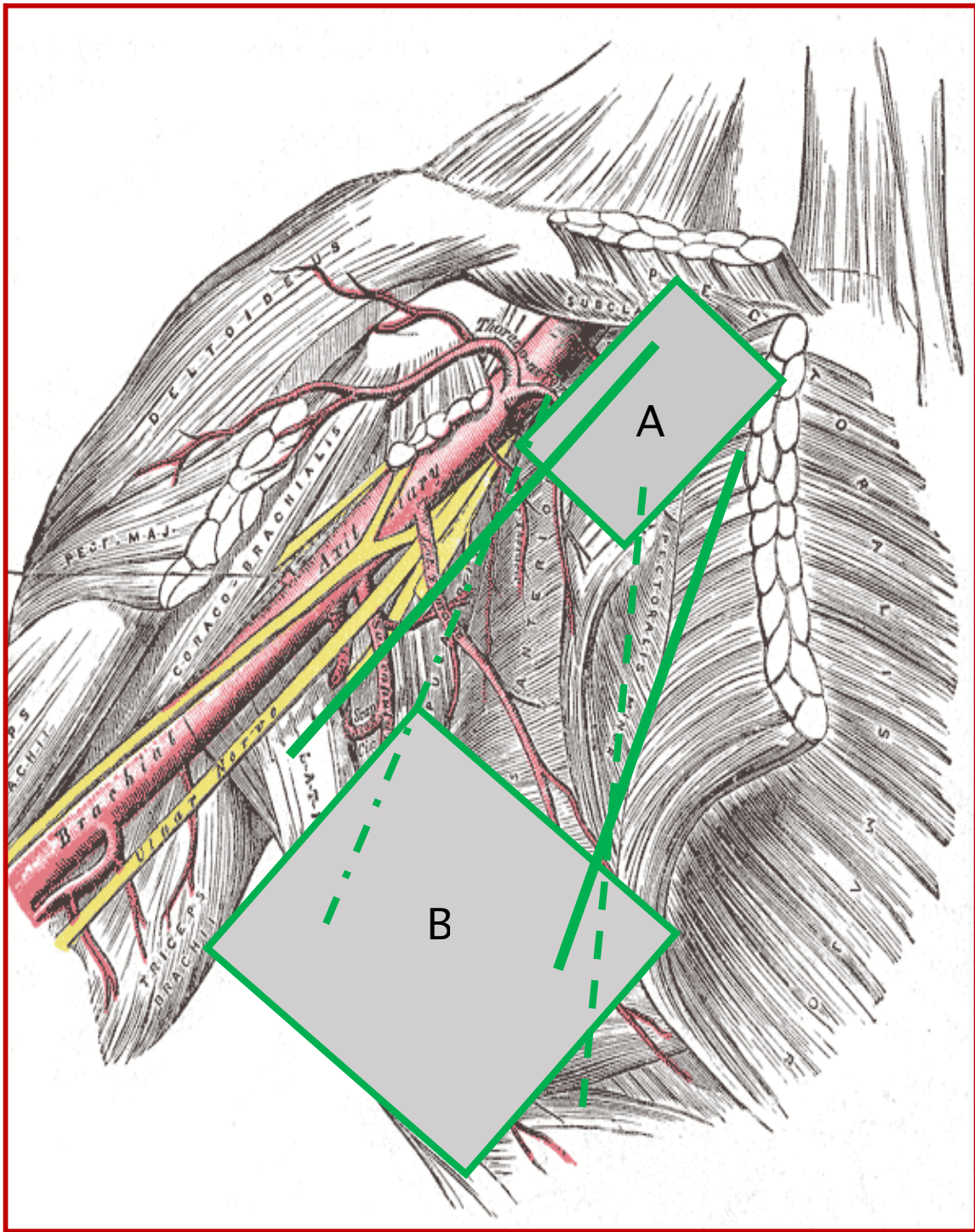


Figura 5. Imagen delimitada en color verde, indica el área anatómica para el estudio axilar. Axila derecha. A: vértice y B es la base externa, además de sus 4 paredes. Modificado de Tank, P. W., and J. C. B. Grant.^[15]

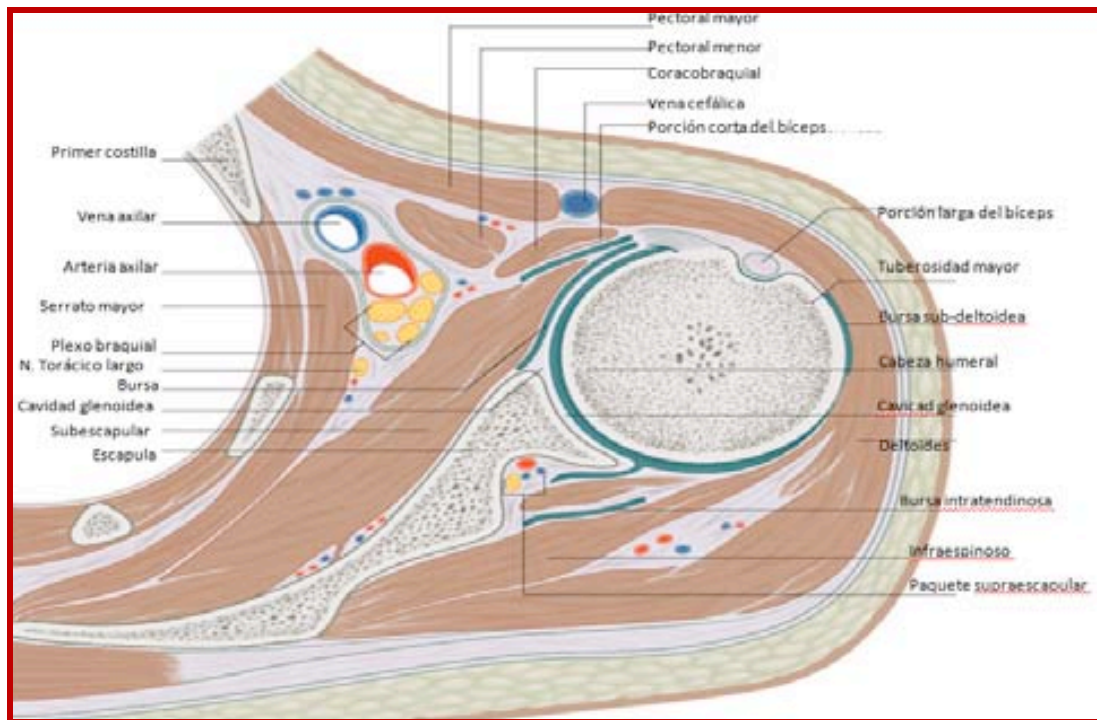


Figura 6. *Axila derecha, corte transversal.* Modificado de Anatomía de Gray. [16]

1, 1.3. CIRCULACIÓN LINFÁTICA

El sistema linfático está formado por capilares, colectores prenodales, ganglios, y colectores postnodales que forman los troncos linfáticos, los que a su vez se fusionan para formar los conductos linfáticos. En estas estructuras circula un líquido parecido a la sangre llamado linfa, como característica distinta al sistema sanguíneo la linfa solo circula en un sentido, en dirección al corazón. La piel posee un delicado plexo cutáneo que drena en el plexo subcutáneo o superficial, situado entre la piel y la aponeurosis superficial; además, hay un plexo aponeurótico o profundo en la fascia que cubre el músculo pectoral mayor. Los plexos subcutáneos y aponeurótico presentan comunicaciones que

siguen la red de fibras que atraviesan la mama. Un extenso plexo perilobulillar posee un sistema de conductos que convergen hacia la areola y forman

un plexo subareolar, que es parte del plexo subcutáneo general y cuyos vasos eferentes desembocan en el grupo anterior o pectoral de ganglios axilares. El flujo linfático es unidireccional, desde los plexos superficiales a los profundos y desde el plexo subareolar a través de los vasos linfáticos del conducto galactóforo al plexo subcutáneo profundo. La bidireccional se considera patológica. Se calcula que alrededor del 3% del flujo de linfa procedente de la mama se dirige a la cadena mamaria interna, mientras que el 97% del flujo se dirige a los ganglios axilares.^[9-11]

La mayor parte de la circulación linfática de la mama sigue un trayecto paralelo al de la vascularización. Por su parte los ganglios linfáticos son órganos encapsulados, redondeados o en forma de riñón, se distribuyen principalmente en el trayecto de los vasos linfáticos a lo largo del todo el cuerpo. De tamaño variable, no siempre son visibles a simple vista. Los vasos aferentes entran por la parte convexa del ganglio, por el hilio salen las venas y los vasos eferentes, así como entran las arterias y nervios que se distribuyen a lo largo de las trabéculas. La gran mayoría de los ganglios linfáticos se agrupan formando cadenas ganglionares, aunque en ocasiones existen ganglios aislados o solitarios. Desde el punto de vista de su localización anatómica los podemos distinguir como: ganglios colectores, ganglios superficiales y ganglios profundos. Los superficiales están en el tejido celular subcutáneo, y los profundos por debajo de la aponeurosis. ^[9, 10]

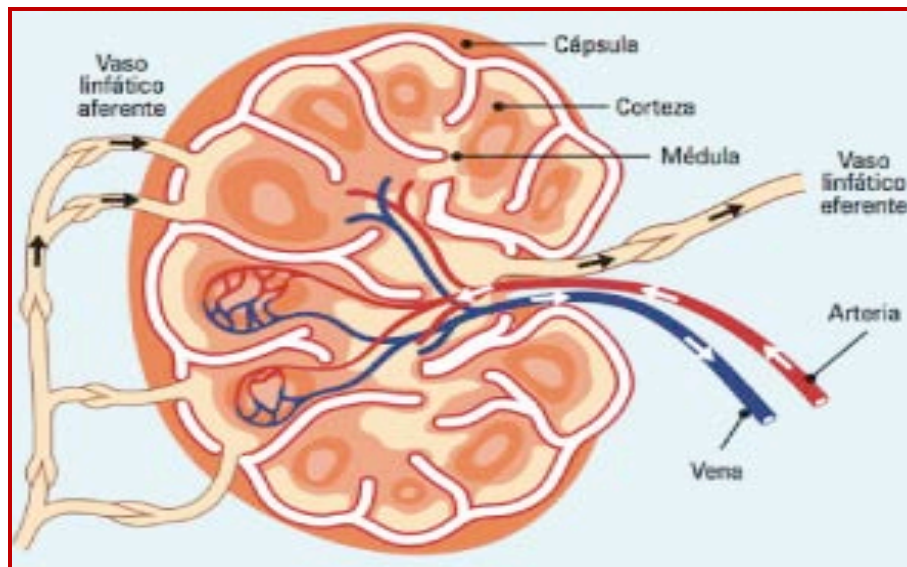


Figura 7. *Circulación de ganglio linfático.* Modificado de Patología Robbins.^[17]

Vías linfáticas.-

Se describen tres principales:

- 1) Hacia el borde externo del músculo pectoral, la axila y después a lo largo de los vasos axilares y subclaviculares.
- 2) A través de los músculos pectorales hacia la región de las arterias mamaria interna y subclavicular.
- 3) Medialmente a lo largo de la arteria mamaria interna, como se observa en la figura 8.

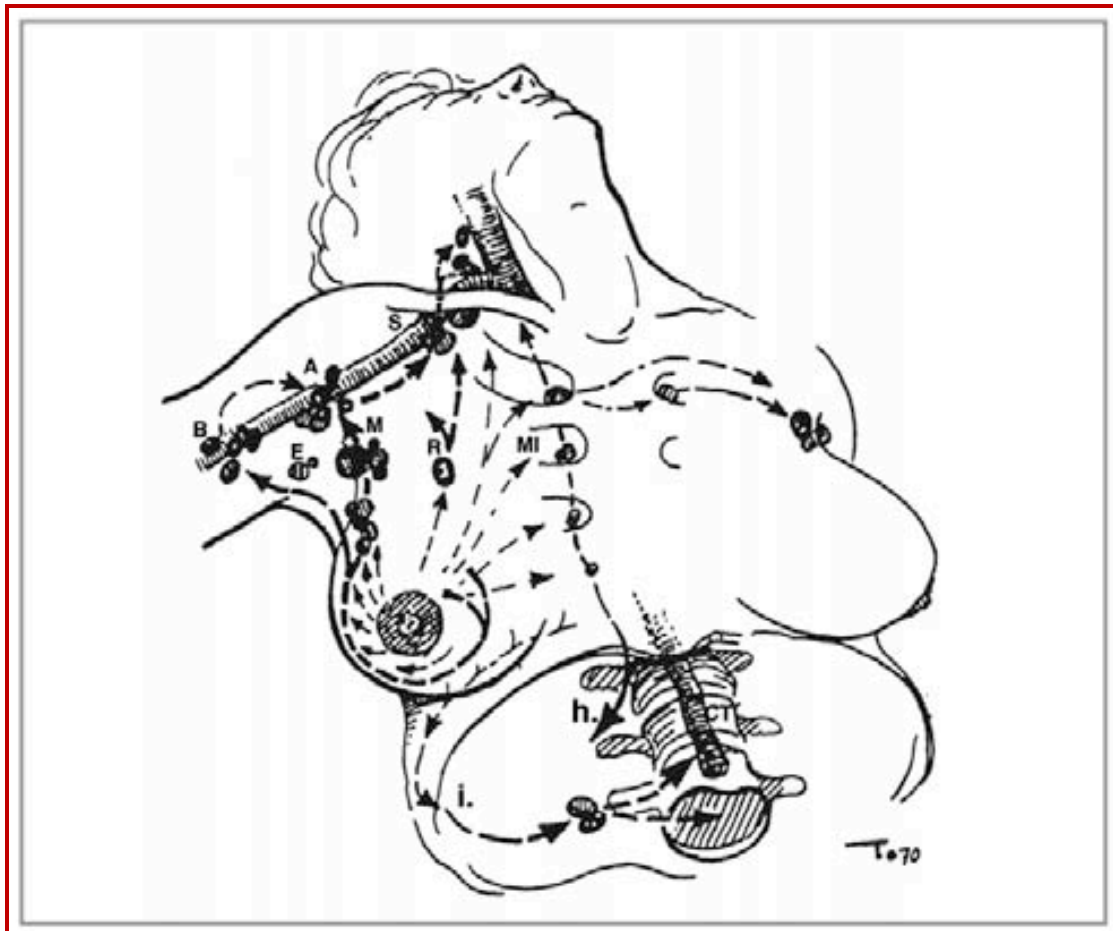


Figura 8. *Vías linfáticas glándula mamaria derecha.* Modificado de Guías Clínicas de la Sociedad Española de Cirujanos.^[18]

También se han descrito anastomosis entre los cuadrantes mediales de ambas mamas y entre las dos cadenas mamarias interna. La disposición anatómica de los ganglios linfáticos axilares ha sido objeto de numerosas clasificaciones. La axila recibe la mayor parte de la circulación linfática de la mama. Los ganglios linfáticos axilares son el primer obstáculo que encontrarán las células metastásicas para su diseminación; son fácilmente accesibles para la cirugía. La axila contiene aproximadamente entre 20 y 30 ganglios linfáticos. Se pueden dividir en ganglios apicales o subclaviculares, que se sitúan próximos al vértice y mediales al músculo pectoral menor; ganglios de la vena axilar, grupo inferior o humeral, que se sitúan a lo largo de la vena axilar, desde el músculo pectoral

menor hasta el límite lateral de la axila; ganglios o cadena torácica localizados hacia la pared costal. Se describen los interpectoriales o de Grossmann Rotter, que se sitúan entre los músculos pectoral mayor y menor, en relación al nervio pectoral lateral; grupo de la escápula, que se encuentra a lo largo de los vasos subescapulares y ganglios centrales, que se encuentran por debajo el borde lateral del músculo pectoral mayor y del músculo pectoral menor.^[9-11]

Desde el punto de vista pronóstico y quirúrgico, los ganglios axilares se dividen en tres niveles, que algunos cirujanos los envían por separado cada nivel, mientras que otros hacen extirpación en bloque sin identificar niveles. Ver Figura 9.

NIVELES GANGLIONARES DE BERG – LINFADENECTOMÍA AXILAR.
NIVEL I: Del hueco axilar hasta el borde lateral o externo del músculo pectoral menor.
NIVEL II: Situado por detrás del musculo pectoral menor, entre el borde medial y lateral.
NIVEL III: Medial al borde medial o interno del pectoral menor.

Tabla I.- *Niveles Ganglionares de Berg.* Modificado de Berg, 1955. [19]

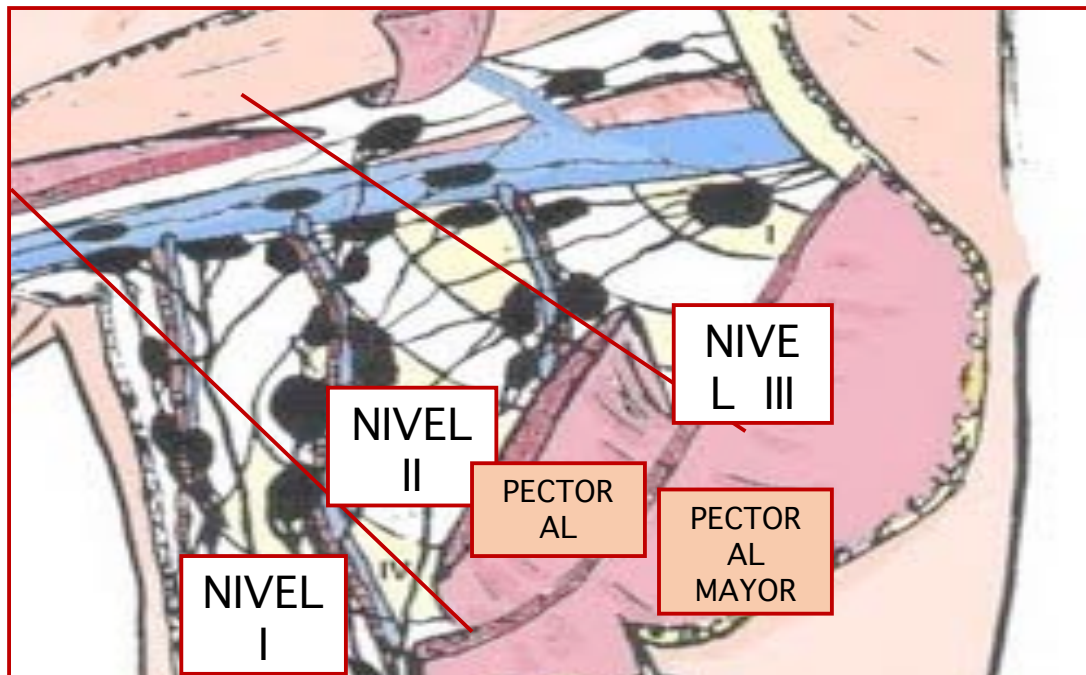


Figura 9. Niveles ganglionares de Berg. Disección axilar, incluyendo músculos pectorales. Modificado de AJCC, Cancer Staging Manual. ^[20]

Según los niveles de Berg, el Nivel I, está formado por unos 14 ganglios aproximadamente correspondientes a aquellos que están próximos a la arteria mamaria externa, ganglios subescapulares y los próximos a la vena axilar. El Nivel II, está formado por 4 - 8 ganglios englobados dentro de la grasa de la axila y el Nivel III, formado por 1 - 4 ganglios en el vértice truncado de la axila, entre la primera costilla y la clavícula. La diseminación metastásica se produciría de una forma ordenada y progresiva a partir del primer nivel, luego al segundo y finalmente al tercer nivel, presentando skip metástasis (invade el nivel superior antes que el inferior) en un 0.5 - 3% de los casos.^[9, 10, 21, 22]

1, 2. HISTOLOGÍA MAMARIA

La mama glándula exocrina, se divide en un número de 15 a 20 lóbulos, que desembocan por un sistema tubular en los llamados conductos galactóforos que terminan a nivel del pezón. De tal manera que en la mama podemos distinguir, el sistema de los conductos interlobulillares y el sistema constituido por el lobulillo y el conducto terminal. La unidad funcional de la mama es un lobulillo rodeado por el estroma especializado. El tejido glandular tiene un origen embrionario ectodérmico, mientras que el estroma mamario que rodea los lobulillos y separa los lóbulos entre sí, tiene un origen mesodérmico. Es importante recordar que durante el desarrollo de la mama, en las primeras semanas del embrión se produce el crecimiento de la estructura tubular desde el ectodermo hacia el mesodermo y que el desarrollo y ramificación ulterior permite que el estroma mesodérmico quede rodeando toda la estructura glandular. Los acinos representan la unidad secretora de la glándula mamaria y son pequeñas estructuras saculares de forma esférica que se encuentran revestidas por un epitelio cúbico simple. Las células acinares sufren importantes cambios según el estado funcional de la mama, de tal forma que en reposo se observan como fondos de sacos, revestidos por el epitelio cúbico simple con núcleo ovalado y citoplasma claro. Estas células utilizan mecanismos de excreción merocrina y apocrina, para liberar numerosas sustancias entre las que destacan los lípidos y las proteínas que constituyen la leche materna. Debajo de las células epiteliales se encuentran las células mioepiteliales que rodean a los alvéolos y a los conductos pequeños, favoreciendo la lactancia, contienen miofibrillas y son contráctiles con una sensibilidad de 10 a 20 veces mayor a la oxitocina que el miometrio, denominando al epitelio como hormono-

sensible. El sistema de conductos posee epitelio cilíndrico o cúbico. Existen células especializadas entre las células epiteliales con receptores hormonales aisladas o formando placas en la proximidad de las células blásticas, que representan en torno al 17% de las células epiteliales. No expresan marcadores de proliferación. El lobulillo constituido por el conducto terminal y los alvéolos, está entre el tejido conectivo. El estroma de la glándula mamaria contiene distintos tipos de células adipocitos, fibroblastos, leucocitos, células endoteliales y nerviosas que intervienen en la morfogénesis ductal. Debajo de la capa de células mioepiteliales se encuentra una membrana basal formada por un conglomerado de fibras colágenas y elásticas en proporciones variables. La membrana basal separa el epitelio glandular y la capa de células mioepiteliales del estroma circundante y representa una prioridad para los patólogos ya que la disrupción de esta capa en cualquier neoplasia representa la posibilidad de infiltración, mientras que la integridad y falta de daño de la membrana basal caracteriza al carcinoma ductal in situ, con un pronóstico y comportamiento biológico totalmente distinto.^[17, 23, 24]

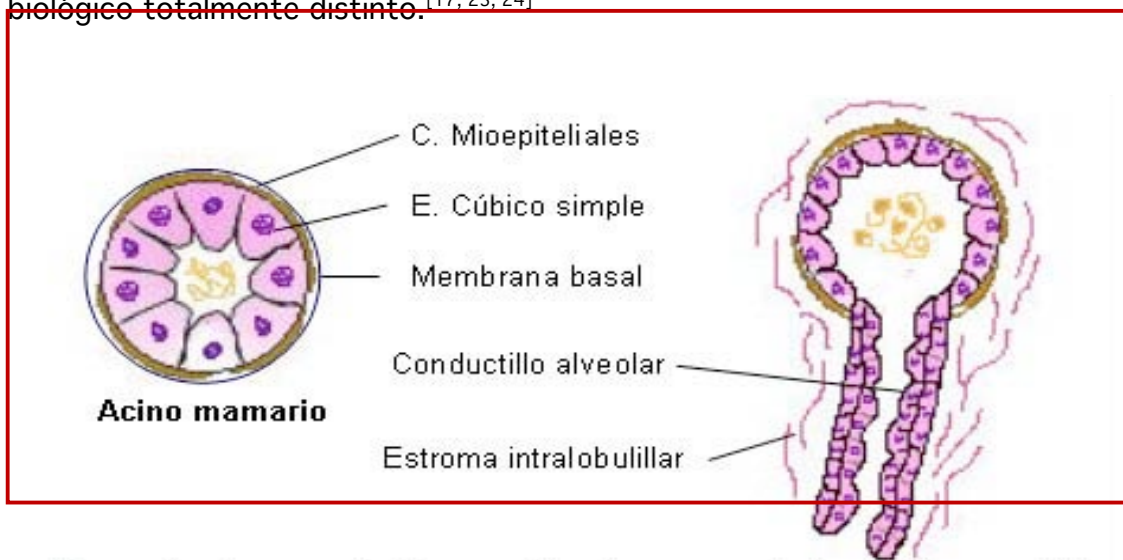


Figura 10. Acino.- Imagen Izquierda corte transversal, forma esférica, luz y características celulares variables según el estado funcional de la mama. Rodeadas por células mioepiteliales y se continua con el conductillo alveolar, hacia el conducto terminal intralobulillar imagen derecha. Modificado Patología Robbins.^[17]

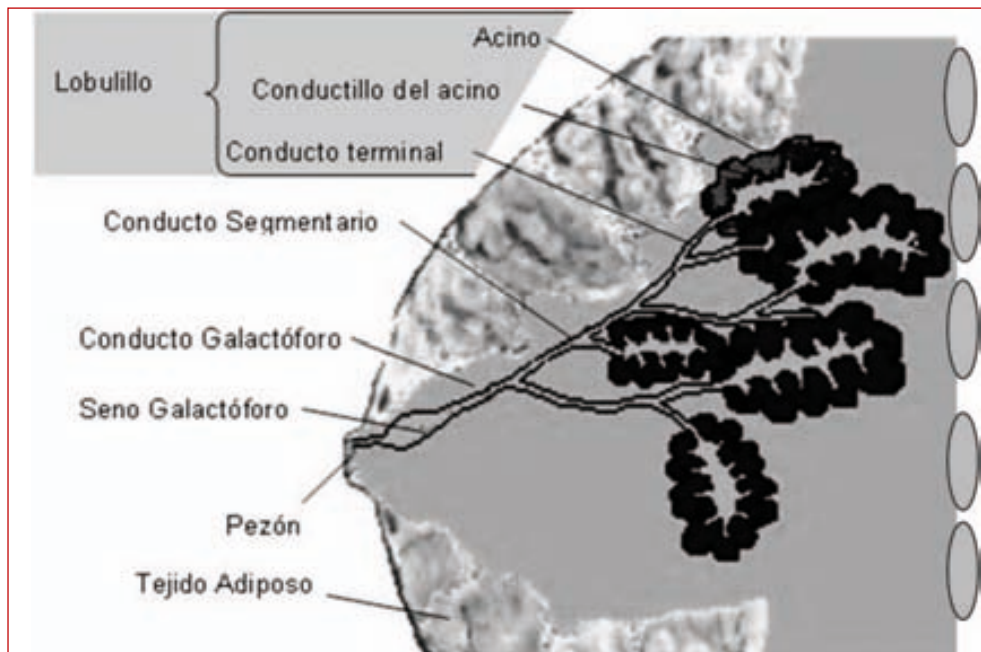


Figura 11. *Estructura de lobular de la glándula mamaria.*

Modificado Disaia. [9]

Numerosos acinos desembocan en la porción intralobulillar del conducto terminal, este se continúa con su porción extralobulillar y confluye hacia los conductos segmentarios, de los cuales existen múltiples niveles con aumento progresivo de grosor hasta llegar al galactóforo. Un lóbulo mamario está constituido por un conducto galactóforo, todos los conductos y lobulillos que confluyen en él. [24]

1, 3. FISIOLÓGÍA MAMARIA

Las mamas glándulas exocrinas compuestas, que durante la infancia, mantienen su actividad proliferativa epitelial al mínimo, a partir de la menarquía se acelera su desarrollo y las mamas femeninas aumentan de volumen como consecuencia del desarrollo y aumento del tejido adiposo. A la vez, se produce crecimiento de los conductos epiteliales que adquieren una disposición arborescente, aunque sin unidades secretoras. Los cambios se producen de forma intermitente, estimulados por los cambios cíclicos de la función ovárica, ciclos menstruales. Los cambios después de la pubertad requieren años de actividad proliferativa muy intensa.^[17, 24] Estos cambios en el desarrollo y crecimiento continúan en la mujer adulta, favoreciendo la madurez de los conductos galactóforos y los lóbulos mamarios. Durante la gestación se completa el desarrollo de la mama, esperando el momento apropiado para el inicio de la lactancia. Aumentando el componente graso además de modificar el sistema tubular con la aparición, de las células secretoras que se localizan en los alvéolos. Al terminar la lactancia desaparecen los cambios alveolares y se inicia una remodelación de las glándulas sufriendo apoptosis del epitelio alveolar. Tiempo después con la llegada de la menopausia se inicia la atrofia de todos los componentes epiteliales y la actividad proliferativa de las células glandulares es prácticamente nula.^[17]

Los receptores estrogénicos son los responsables de la actividad proliferativa durante la primera mitad del ciclo menstrual. Hay por lo menos; dos receptores para los estrógenos; el primero es el clásico receptor estrogénico conocido ahora como RE α , el segundo, identificado en 1996, se conoce como RE β . Cada

uno está codificado en un gen distinto e interviene en la transcripción de distintos genes. Sólo entre 15 – 30% de las células epiteliales expresan RE α . El RE β , por el contrario, se detecta en mayor número de células luminales, en las mioepiteliales y también en fibroblastos y otras células del estroma. Se sabe que ambos receptores realizan distintas funciones en la mama y en otros tejidos. En líneas generales se admite que RE α es necesario para el desarrollo de la glándula mamaria, y que RE β modula su actividad.^[25]

Los receptores de progesterona estimulan la proliferación celular durante la segunda fase del ciclo menstrual, la fase lútea. Con las técnicas inmunocitoquímicas se ha comprobado que el RP (del que se conocen dos isoformas: A y B) se expresa sólo en las células que contienen el RE α .^[25] La progesterona interviene en la morfogénesis de la mama. En esta función, las células del estroma juegan un papel primordial.

Al hablar de la fisiología de la mama incluyendo la patológica o cáncer de mama se debe de pensar además de las células del epitelio glandular, en el resto de las células epiteliales y mesenquima, adipocitos, fibroblastos, macrófagos, leucocitos y células endoteliales de los capilares sanguíneos y linfáticos, que se comunican a través de la matriz extracelular. Para el desarrollo normal de la mama, que supone cambios importantes en la estructura epitelial, se necesita la colaboración de ambas poblaciones. Es posible que algunos fallos en esta colaboración puedan estar relacionados con el comienzo y el desarrollo del cáncer.^[24]

1, 4 ANATOMÍA PATOLÓGICA

1, 4.1 LESIONES BENIGNAS.

Son un grupo de alteraciones en el tejido mamario las cuales no tienen la capacidad de diseminarse, que son producidas por mecanismos de tipo hormonal, factores externos como son los hábitos nutricionales y estilos de vida, creando signos y síntomas muy variados que se manifiestan por dolor mamario, masas, nodularidad, turgencia, irritabilidad, secreción y descarga por el pezón y/o infección. La mayoría de las lesiones mamarias benignas se desarrollan a partir de alteraciones del proceso fisiológico evolutivo normal de la mama, considerándose aberraciones normales del desarrollo e involución de la mama. Se les llama **ANDI** (aberrations of normal breast development and involution), además de los procesos patológicos secundarios a factores precipitantes externos (**NON-ANDI**). Constituyen un grupo heterogéneo de lesiones que en conjunto representan el 90% de las manifestaciones clínicas relacionadas con la mama. Su incidencia aumenta desde la segunda década de la vida con picos en la cuarta y quinta.^[26, 27]

La glándula mamaria presenta 3 fases de desarrollo diferenciadas, influenciadas por los niveles circulantes de las hormonas y sus efectos en los ductos, lobulillos y estroma.

- La hipertrofia juvenil de la adolescencia sería una alteración en la **fase de desarrollo**.
- La mastalgia cíclica y los fibroadenomas aparecerían como un desequilibrio hormonal durante la **fase cíclica**.
- Los quistes mamarios, las lesiones esclerosantes - fibroticas y la ectasia ductal se desarrollarían durante la **fase de involución** hasta la menopausia.

CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA	
➤ Lesiones proliferativas	no 75%
➤ Lesiones proliferativas.	25%
	Sin atípia 20%
	Con 5%
atípia	

Tabla II.- Clasificación patológica de las patologías benignas de mama. Modificado de NHSBSP-No 58. [28]

CLASIFICACIÓN GENERAL
➤ Anomalías del desarrollo

➤ Trastornos funcionales
➤ Procesos inflamatorios
➤ Procesos pseudotumorales
➤ Lesiones proliferativas
➤ Tumores benignos

Tabla III.- Clasificación general de las patologías benignas de mama. Modificado del Manual de Senología, SESPM

[29]

Los *quistes* y *ectasias* ductales son lesiones que producen dilatación de los lobulillos y de los conductos mamarios. Ambos trastornos se asocian frecuentemente con calcificaciones y ninguno tiene potencial maligno. La formación de quistes se produce inicialmente en el lobulillo mamario. Ante cualquier estímulo, las unidades secretoras comienzan a producir secreciones que pueden sobrepasar las capacidades reabsortivas de las células que recubren los conductos intralobulillares. Conforme la presión aumenta, estas unidades rellenas de líquido reclutan lobulillos adyacentes y se hacen cada vez más grandes dando lugar a la formación de quistes. No hay componente inflamatorio a menos que los quistes se rompan y produzcan cicatrización en el estroma adyacente. Los quistes están normalmente recubiertos de una metaplasia apocrina de células. Es frecuente la existencia de calcificaciones en los quistes.^[17, 27]

El *fibroadenoma* representa el tumor benigno más común, de la patología mamaria con una frecuencia-incidencia del 10%. La mayoría de las pacientes (26%) son mujeres jóvenes menores de 25 años. Se reportan hasta un 12 %, como bilaterales y múltiples. Clínicamente aparecen como nódulo esférico u

ovoide, uni o multilobulado, bien delimitado por pseudocápsula de tejido atrófico.^[23, 30]

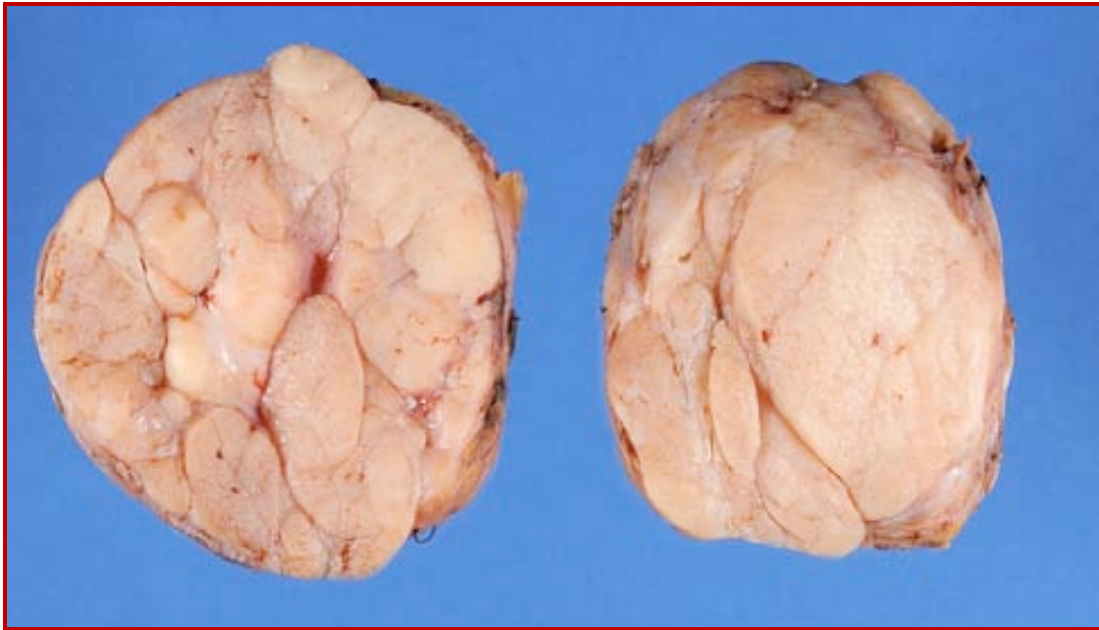


Figura 12. *Fibroadenoma macroscópico*. Modificado de PathologyOutlines.com, Inc.^[31]

Los *papilomas* son proliferaciones benignas que se desarrollan a partir de los conductos extralobulillares. Normalmente son solitarios, pero es posible la formación de papilomas múltiples estos se distinguen por su centro fibrovascular que crece hacia el exterior de la pared ductal adoptando una configuración arboriforme. El sangrado ocurre con frecuencia debido a la fragilidad de estas delicadas estructuras papilares. El papiloma es una lesión de bajo riesgo, aunque en ocasiones, es posible el desarrollo de poblaciones celulares atípicas y carcinomas in situ en el interior de un papiloma. El principal diagnóstico diferencial debe establecerse con el papiloma es el de carcinoma papilar.^[32]

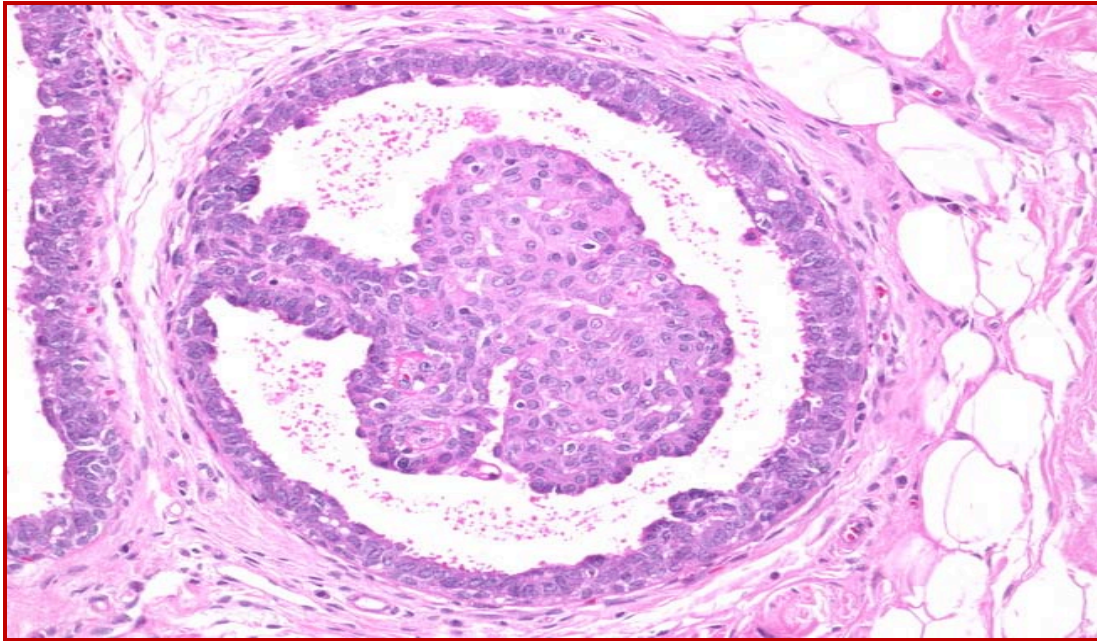


Figura 13. *Papiloma intraductal*. Modificado de PathologyOutlines.com, Inc.^[31]

1, 4. 2 LESIONES PRECURSORAS DE CÁNCER DE MAMA.

Desde el punto de vista morfológico, hay una serie de lesiones que son consideradas como precursoras de carcinoma de mama. Estas lesiones son:

- Hiperplasia intraductal.
- Hiperplasia intraductal atípica.
- Hiperplasia lobulillar atípica.
- Adenosis esclerosante.

La *adenosis*, término propuesto por Ewing y Dawson, en un intento de separar el incremento glandular, de las lesiones relacionadas con una mayor cantidad de células dentro de la membrana basal es decir la hiperplasia del tipo habitual. ^{[17,}

33]

La *hiperplasia epitelial* a su vez, consiste en una proliferación tanto epitelial como mioepitelial en el interior de la luz del lobulillo terminal. Esta proliferación de células puede ser moderada o intensa y en algunas ocasiones producir lesiones de gran tamaño que se denominan hiperplasias “floridas”. Las hiperplasias pueden producir proliferaciones celulares que afecten sólo las porciones periféricas de la luz, o bien pueden extenderse hasta afectar todo el lobulillo. Las hiperplasias se pueden dividir en sin atipia y con atipia. En general la hiperplasia se considera una proliferación de bajo riesgo.^[17, 34]

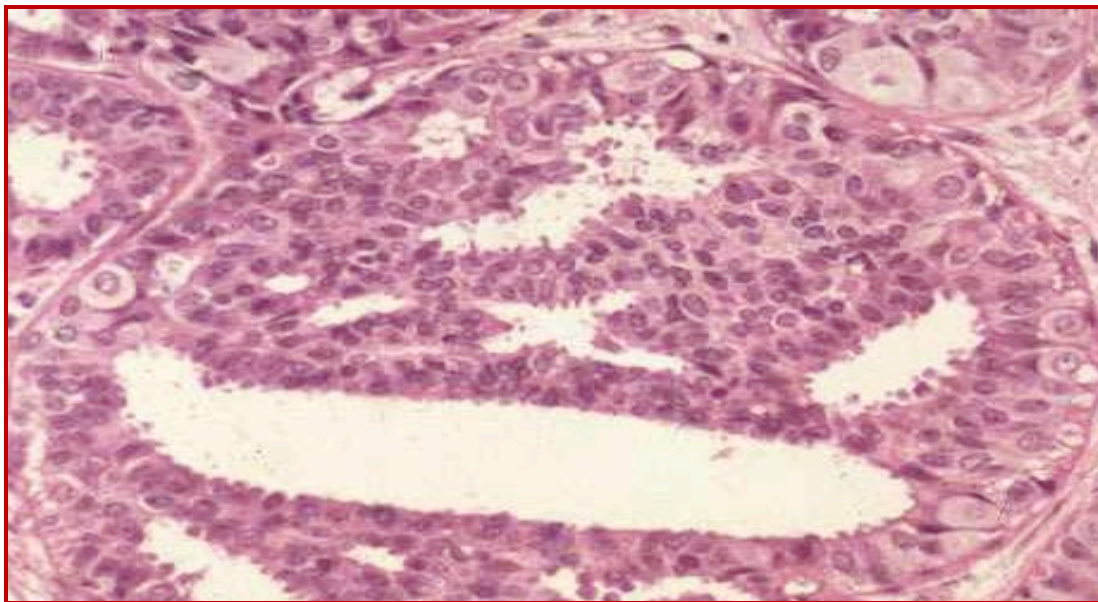


Figura 14. *Hiperplasia epitelial sin atipia*. Modificado de PathologyOutlines.com^[31]

La hiperplasia epitelial con atipia, ocupa el límite entre las lesiones inequívocamente benignas y el carcinoma in situ, es relativamente rara, y se presenta en el 4% del material de biopsia de patología benigna en la era pre-mamográfica. Desde el punto de vista estrictamente histológico, las hiperplasias se definen como un aumento de la cantidad de células en relación con la membrana basal, por consiguiente el aumento de la cantidad de

glándulas sin el incremento concomitante en relación con la membrana basal, no constituye una hiperplasia sino más bien una adenosis. [17, 34]

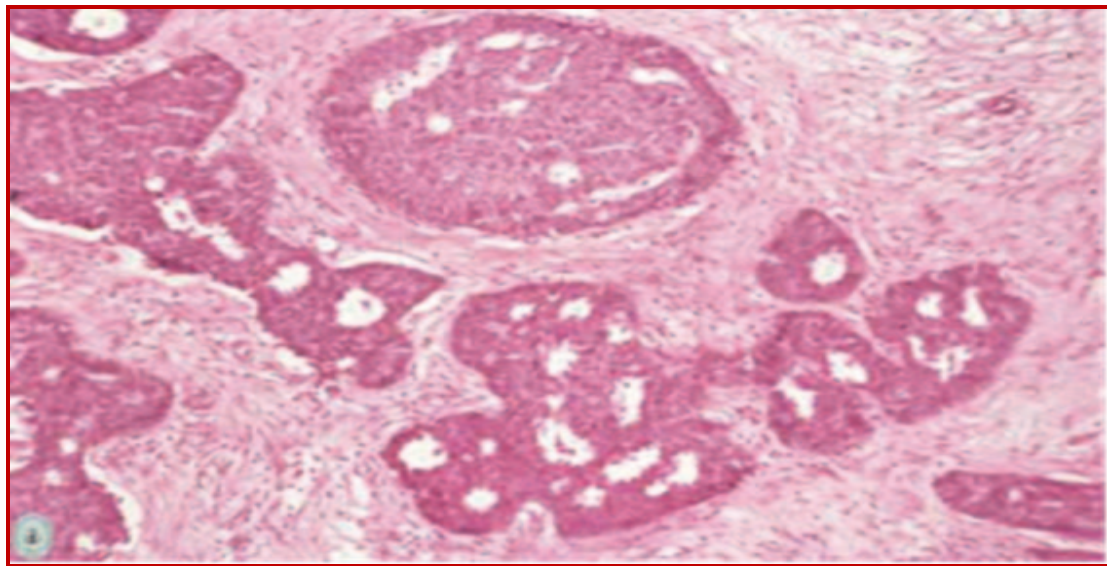


Figura 15. *Hiperplasia epitelial con atipia*. Modificado de PathologyOutlines.com [31]

El riesgo de desarrollar un carcinoma invasor por encima de la población general es de 1,5 - 2 veces en la hiperplasia moderada y de 5 veces superior en la hiperplasia atípica, tanto en la variante ductal como lobulillar. [17, 24, 34]

TUMORES EPITELIALES	TUMORES NO EPITELIALES
➤ Total 90%	➤ Total 10%
- Lobulillar 10%	- Del estroma de soporte, Phyllodes, angiosarcomas sarcomas primarios.
- Ductal 90%	

Tabla IV. Origen tumoral, cáncer de mama. Modificado del Manual de Senología, SESPM. [29]

CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA DE ENFERMEDADES BENIGNAS DE MAMA

LESIONES NO PROLIFERATIVAS

- **Quistes**
- **Hiperplasia leve de tipo usual**
- **Calcificaciones epiteliales**
- **Fibroadenoma**

LESIONES PROLIFERATIVAS SIN ATIPIA

- **Adenosis esclerosante**
- **Lesiones complejas**
- **Hiperplasia moderada y florida de tipo usual**
- **Papilomas intraductales**

LESIONES PROLIFERATIVAS CON ATIPIA

- **Hiperplasia lobular atípica**
- **Hiperplasia ductal atípica**

Tabla V. CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA DE ENFERMEDADES BENIGNAS DE MAMA.
Modificado de NHSBSP - No 58. ^[28]

Tabla VI. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA.

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA	
TUMORES MALIGNOS INFILTRANTES DE MAMA	
1.- Epiteliales	
2.- Mesenquimáticos	
3.- Mixtos	
4.- Procesos linfoproliferativos	
5.- Metástasis de otros órganos	

Modificado del Manual de Senología, SESPM. ^[29]

1, 4.3 TIPOS HISTOLÓGICOS DE CÁNCER DE MAMA

El Colegio Real de Patólogos, clasifica el cáncer de mama según su lugar de origen (ductales o lobulillares) o su carácter (in situ o invasivo) y por su patrón estructural. La mayoría de las neoplasias malignas de mama son adenocarcinomas, los cuales se originan en el epitelio glandular de la unidad canalículo-lobulillar terminal de la mama. Ello es lógico si tenemos en cuenta que es en este punto donde la mama experimenta mayores cambios por influjo hormonal. El cáncer de mama se clasifica en: in situ, intraductal, invasor o infiltrante, dependiendo de si el componente maligno atraviesa o no la membrana basal de la célula, siendo este punto la clave de la enfermedad. Los tipos histológicos son: ductal, lobulillar, papilar, medular, coloide, tubular, apocrino, adenoide. La diferenciación entre carcinoma ductal y lobulillar, no se

basa en el punto de origen de la neoplasia (ambas se originan en el mismo punto), sino en las diferencias de patrón de crecimiento.^[17, 34, 35] La diferenciación entre carcinoma invasor y no invasor constituye uno de los puntos básicos de la clasificación de las neoplasias de mama por su implicación en el pronóstico y el tratamiento. Se considera *carcinoma no invasor* a las neoplasias epiteliales que se encuentran limitadas dentro del conducto mamario sin que se evidencie infiltración del estroma mamario. Al atravesar la membrana basal se considera como invasor o infiltrante.^[17, 36]

1, 4.4. CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS)

Dentro del grupo de carcinomas ductales no infiltrantes, cabe diferenciar dos tipos por su forma de crecimiento: el **comedocarcinoma** (poco diferenciado) que se caracteriza por la presencia de células grandes y pleomórficas asociado con necrosis central, las paredes del conducto terminal poseen células con grado de anaplasia muy elevado. Conforme estas células crecen hacia el centro de la luz del conducto sufren un proceso de necrosis, dando lugar a la formación de una gran cantidad de restos necróticos que constituyen un molde del conducto. Este material necrótico calcifica y originan las características calcificaciones lineales y ramificadas del CDIS comedo que se observan en las mamografías. Las formas no comedo, están compuestas por células menos atípicas y sin necrosis, con células de diferenciación intermedia o alta, mientras que la necrosis está más limitada o ausente. El tipo no comedo se subdivide en tres subtipos basados en el patrón de crecimiento.^[35, 36]

El CDIS **cribiforme** es el más frecuente de los patrones de no comedo y consiste en una población monomórfica de células bien o moderadamente diferenciadas que forman rígidas estructuras que característicamente rellenan y ocupan los espacios periductales y perilobulillares. Las calcificaciones producen precipitados redondeados o irregulares en el interior de estos espacios. El tipo intermedio-alto es más frecuente que produzca necrosis. El CDIS **sólido** tiene un grado de diferenciación celular intermedio o bajo. En este tipo de tumor falta el relleno de los espacios periductales y perilobulillares, presentando una sólida lámina de células neoplásicas monomórficas que ocupan el conducto terminal y generalmente, los conductos contiguos de las unidades lobulares. Unas pocas células mioepiteliales residuales ocupan su tradicional espacio en la periferia de las paredes del conducto pero no crecen en el grado que lo hacen las células neoplásicas. Esta es la principal diferencia entre la hiperplasia ductal y el CDIS. [17, 35, 36]

El CDIS **micropapilar** se caracteriza por un grado de diferenciación celular intermedio o alto que crece alrededor de la capa interna del espacio ductal y que periódicamente se proyecta dentro de la luz. Estas excrecencias pueden romperse, producir necrosis focal, o asociarse con calcificaciones. Debido a esto es difícil obtener márgenes claros cuando el tumor se reseca localmente. Dicha diferenciación se traduce en el comportamiento de la neoplasia. Así, el riesgo de evolucionar a carcinoma invasor del comedocarcinoma, en mamas tratadas de forma conservadora, es mucho mayor que en las formas no comedo. En cuanto al riesgo de desarrollar carcinoma invasor: para el caso del carcinoma ductal *in situ*, los resultados son más heterogéneos con incidencias que oscilan en un 25-75% en general. El CDIS no es una entidad biológica homogénea; diferentes subgrupos de CDIS requieren diferente tratamiento.[17,

35, 37]

Todos los estudios demuestran mayor frecuencia de recidiva local, tras la extirpación tumoral en los carcinomas con alto grado nuclear o con necrosis de tipo comedo, por lo que en toda descripción de un CDIS deben figurar ambos datos, pues reflejan su potencial biológico.^[35, 37]

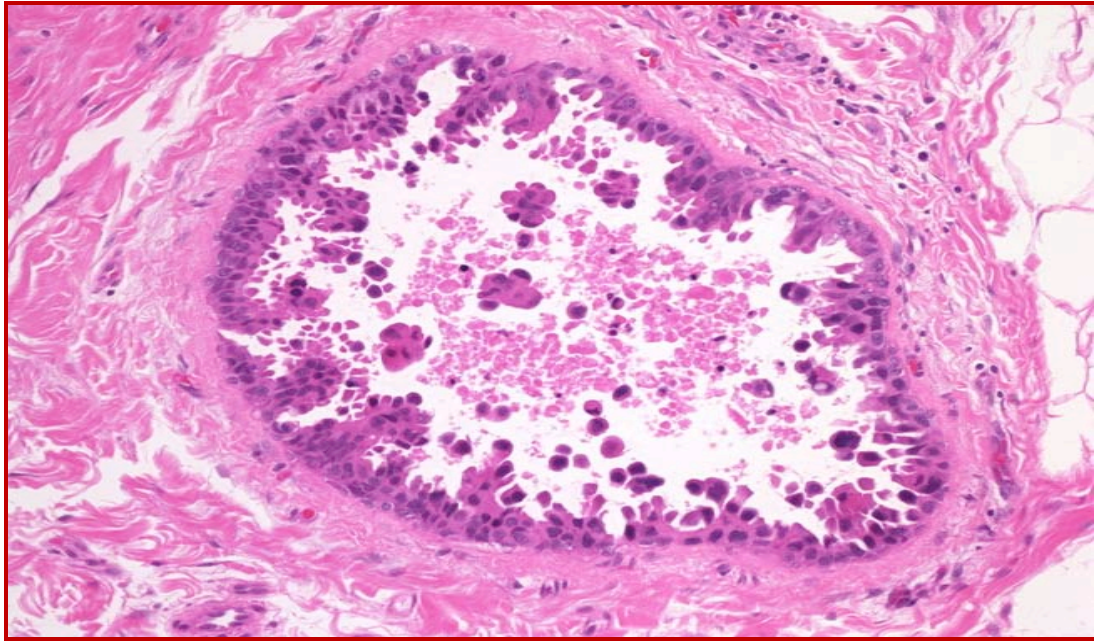


Figura 16. *Carcinoma Ductal in situ*. Modificado de PathologyOutlines.com^[31]

El CDIS se define como la proliferación de células neoplásicas confinada al interior de los ductos mamarios, respetando la membrana basal. Representa entre el 25 a 30% de todos los carcinomas mamarios, y su mortalidad reportada no supera el 1%.^[17, 23, 35]

1, 4.5 CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU (CLIS)

El CLIS o neoplasia lobulillar tiene el mismo lugar de origen que la mayoría de los CDIS, la unidad terminal dúctulo-lobulillar (UTDL), pero en él la diferenciación neoplásica se produce hacia estructuras acinares más que ductales. La

diferencia básica de ambas enfermedades se refiere a su consideración biológica: el CDIS es una lesión preinvasiva, que si desarrolla un carcinoma infiltrante tiende a producirse en su vecindad. Por el contrario el CLIS más que una lesión preinvasiva, se considera una lesión de riesgo para carcinoma infiltrante, que de producirse va a asentar en cualquier lugar tanto de la mama ipsilateral como de la contralateral. El CLIS es una neoplasia detectada incidentalmente por lo que su frecuencia es difícil de estimar. Enfermedad generalmente bilateral y muchas veces multicéntrica, no presenta rasgos mamográficos distintivos y tampoco es susceptible de diagnóstico citológico cierto mediante punción-aspiración.^[17, 23, 35, 38, 39] Habitualmente el CLIS es un hallazgo histológico en un tejido mamario de características normales o en el contexto de una alteración fibroquística. No presenta ningún grado de necrosis, debiendo ser diferenciado de la extensión al lobulillo de un carcinoma ductal y de la hiperplasia lobulillar atípica (HLA). Frecuentemente no presenta expresión clínica ni mamográfica y por ello no existe en la literatura forma de establecer su verdadera incidencia en la población general.^[23, 35, 38] Del material obtenido de autopsias se estableció una frecuencia aproximada del 2-3%. El carcinoma lobulillar in situ se caracteriza, desde el punto de vista morfológico, por la presencia de células de pequeño tamaño, uniformes, que rellenan y distienden los conductos. Se asocian, en general, a poca atipia y ausencia de necrosis. Suelen ser multifocales y más difusos que el carcinoma in situ de tipo ductal, por lo que la frecuencia de enfermedad contralateral es superior. En cuanto al riesgo de desarrollar carcinoma invasor, en las pacientes con carcinoma lobulillar in situ tratadas de forma conservadora que desarrollarán carcinoma infiltrante, no es mayor del 17 %.^[35, 37, 38]

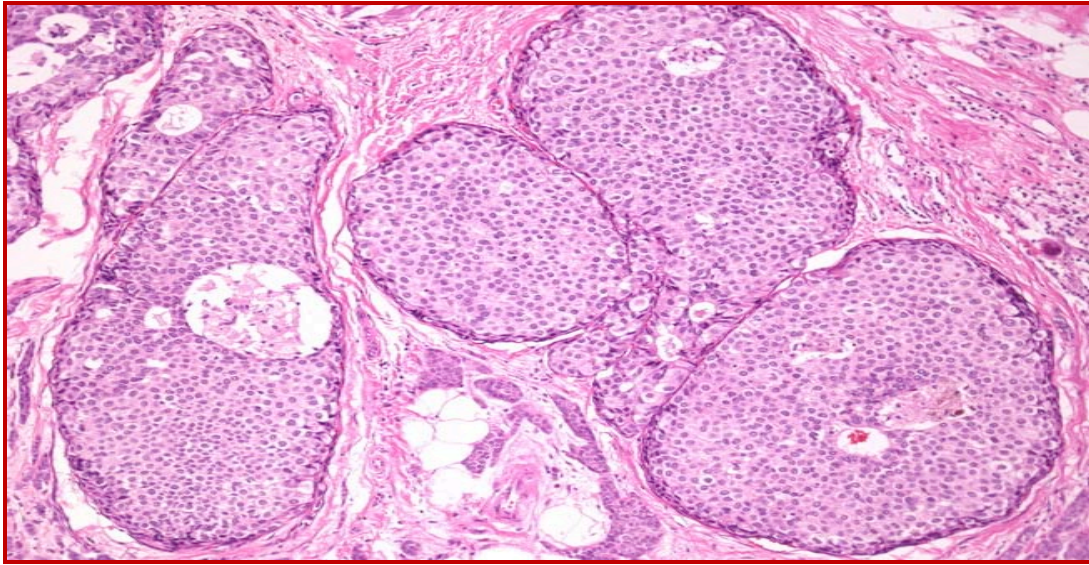


Figura 17. *Carcinoma lobulillar in situ (CLIS).*

Modificado de PathologyOutlines.com ^[31]

El Carcinoma Lobulillar in situ (CLIS) típicamente es no palpable, en los informes de Anatomía Patológica aparece como multicéntrico hasta en el 70% de los casos. Además de que en el 30 - 40 % de las veces se reporta como bilateral.^[35, 38, 40]

1, 4. 6 CARCINOMA INVASOR DE MAMA

El carcinoma invasor es aquel que invade más allá de la membrana basal y se introduce en el estroma mamario, desde donde puede llegar a invadir los vasos sanguíneos, ganglios linfáticos regionales y a distancia; estos tipos invasores se encuentran entre el 70% y el 85% de los carcinomas y entre estos, la gran mayoría son de subtipo ductal, Entre los principales tipos histológicos de carcinoma de mama se encuentran el carcinoma ductal (79%), el lobulillar (10%), el tubular (6%), el mucinoso (2%), el medular (2%), el papilar (1%) y el metaplásico (1%).^[17, 24, 36] El carcinoma ductal invasivo suele presentarse con

un tipo celular inespecífico y se caracteriza por la infiltración de las glándulas y las estructuras ductales. La infiltración glandular afecta tanto a las zonas delimitadas por la cubierta mioepitelial como al tejido fibroso y el estroma graso de la mama. Favorece factores de crecimiento y de angiogénesis que estimulan las células estromales de la mama y producen tejido colágeno y elástico, así como vasos neoformados. Dentro de este grupo hay dos formas de crecimiento especiales el carcinoma de Paget y el carcinoma inflamatorio. Ambos términos se refieren a formas especiales de infiltración de las células ductales neoplásicas. [24, 36]

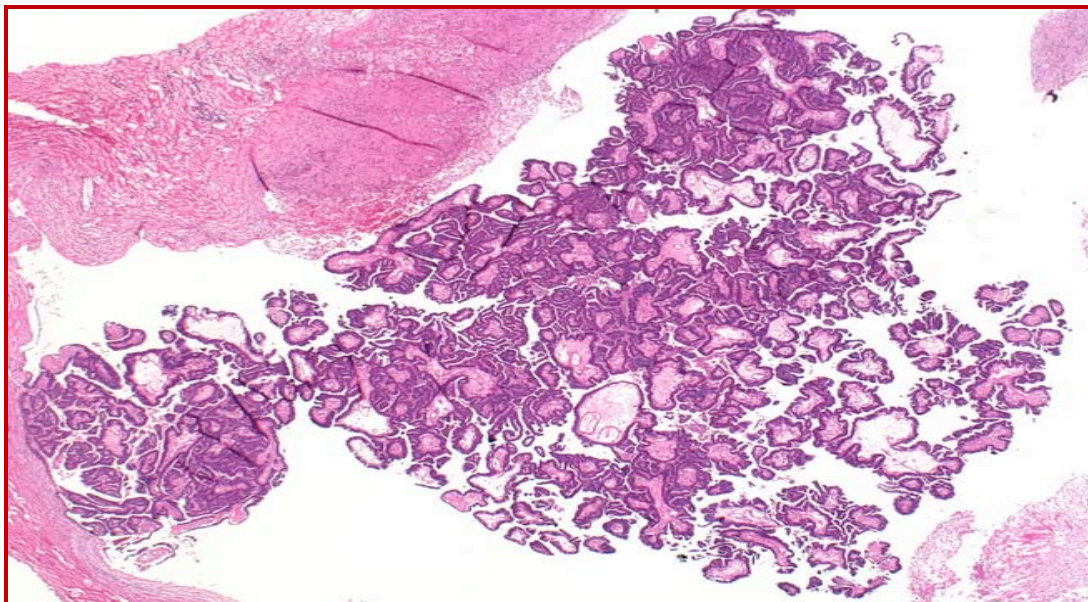


Figura 18. *Carcinoma Papilar*. Modificado de PathologyOutlines.com^[31]

El carcinoma papilar suele representar 1 - 2% de los carcinomas de mama y suele aparecer en poblaciones con promedio de edad 63 - 67 años. [17, 24, 36]

La **enfermedad de Paget** se refiere a la invasión neoplásica de la capa basal de la epidermis manifestándose clínicamente, una lesión de aspecto eczematoso. Cerca de 1 a 4% de todos los casos de cáncer de seno incluyen

también la enfermedad de Paget. La edad promedio al tiempo del diagnóstico es de 57 años.^[24, 36, 41]

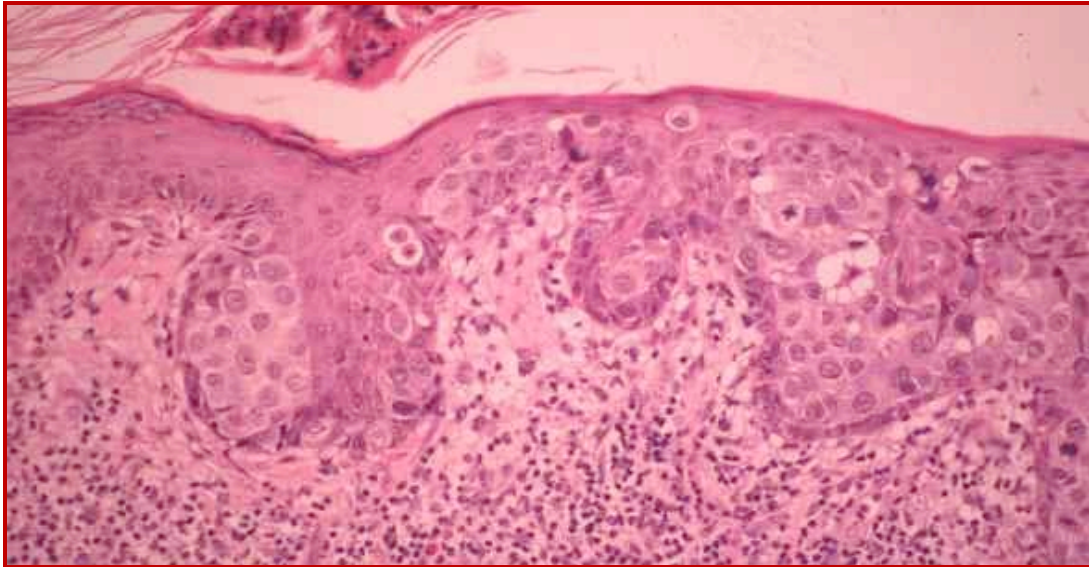


Figura 19. *Carcinoma de Paget*. Modificado de PathologyOutlines.com^[31]

El término **carcinoma inflamatorio** se refiere a una infiltración masiva de los linfáticos dérmicos de la mama por parte de las células neoplásicas, cosa que clínicamente se traduce en un aspecto "inflamatorio". El cáncer inflamatorio de seno representa de 1% a 5% de todos los diagnósticos de cáncer de mama en los Estados Unidos. El carcinoma inflamatorio de seno progresa con rapidez, usualmente en solo semanas o meses. El cáncer inflamatorio de seno se presenta en estadio III o en estadio IV en el momento del diagnóstico, lo que depende de que el cáncer se haya extendido solo a los ganglios linfáticos cercanos o a otros tejidos también.^[36, 42]

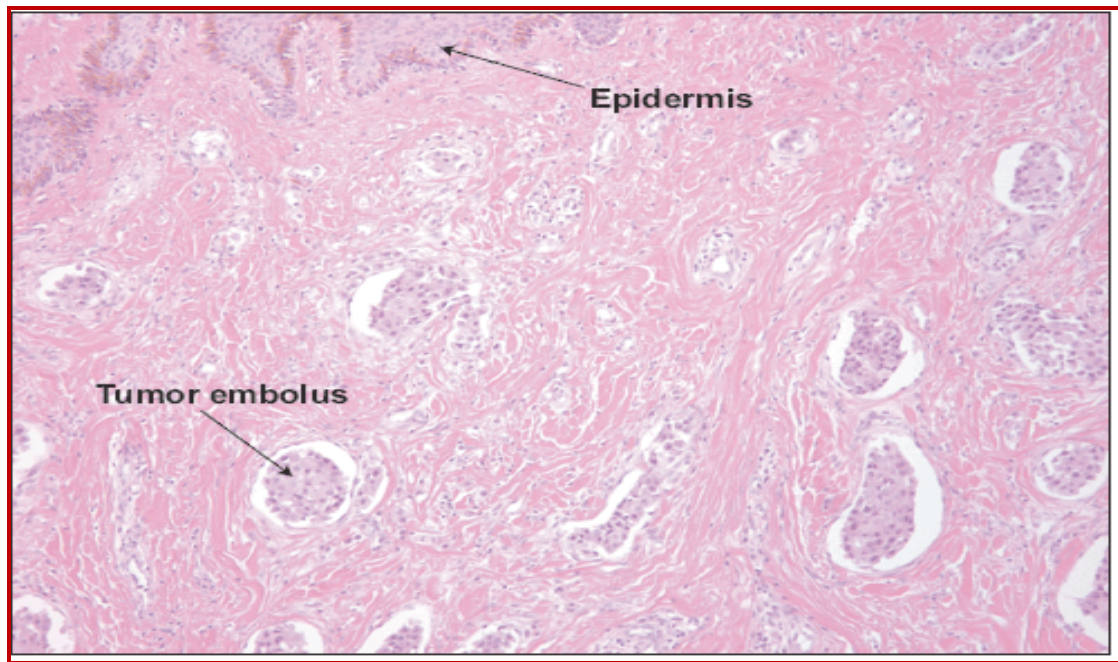


Figura 20. *Carcinoma Inflamatorio*. Modificado de PathologyOutlines.com ^[31]

El segundo tipo de carcinoma mamario en frecuencia es el carcinoma lobulillar, que se caracteriza por proliferación de células pequeñas, uniformes, con escasa atipia que característicamente invaden el estroma mamario en "fila india" (Indian filing). Una forma especial de carcinoma lobulillar es el carcinoma de células en anillo de sello, en la que las células muestran una acumulación de mucina intracitoplasmática que confiere aspecto de anillo de sello a las células. Los lugares más frecuentes de metástasis del cáncer de mama son el hueso, el pulmón, la pleura, el hígado, las glándulas suprarrenales y el cerebro aunque también pueden resultar afectados otros órganos como el intestino delgado. La afectación metastásica gastrointestinal extrahepática del cáncer de mama alcanza cifras en la literatura de entre el 6 y el 18%; el estómago es el órgano más afectado, seguido del colon y recto, siendo más raras las metástasis en intestino delgado.^[36, 43]

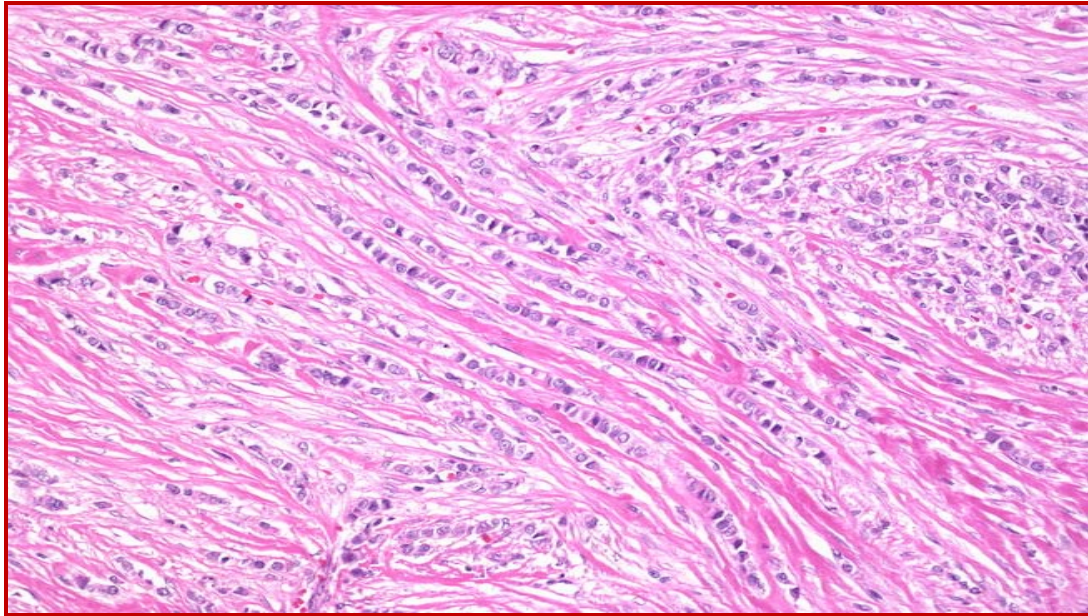


Figura 21. *Carcinoma Lobulillar*. Modificado de PathologyOutlines.com ^[31]

1, 5 MÉTODOS DIAGNOSTICOS

Los avances en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del cáncer de mama, se debe en gran medida a los diferentes métodos de cribado para el diagnóstico temprano de la enfermedad. Y la manera de justificar la implementación de dichos métodos, es que representan una medida eficaz en la lucha contra la morbi – mortalidad, producida por el cáncer de mama. [24, 26, 44, 45]

La mamografía desde sus inicios hasta el día de hoy ha sido pilar fundamental en el diagnóstico del cáncer de mama.^[46] Al principio no contó con la aprobación como método diagnóstico confiable, pero con el paso del tiempo desde 1913 en Alemania, se descubrieron signos radiológicos para el cáncer de mama y el compromiso de la región axilar. Posteriormente se describe la importancia de las microcalcificaciones, así como las diferencias entre las calcificaciones benignas y malignas. En los 60´ s se establecen los límites de voltaje utilizado en las mamografías y a mediados de esta inician los métodos de cribado en combinación con la clínica. En los años 90´ s se desarrolla la mamografía digital y en el año 2000 la FDA aprueba el primer mamógrafo de campo completo como clase III o de alto riesgo. ^[47] Hoy en día la mamografía utilizada es mayormente la digital, registra las imágenes de rayos X en código de computadora en vez de registrarlas en película de radiografía, como en la mamografía convencional. El sistema de mamografía digital ofrece ventajas posibles sobre el uso de película estándar de rayos X. ^[48, 49] La Mamografía en 3D fue aprobada para su utilización en el cribado y el diagnóstico del cáncer de mama en EE.UU., en febrero de 2011 y ha estado disponible en algunos países de la Comunidad Europea desde 2008. ^[50-53]

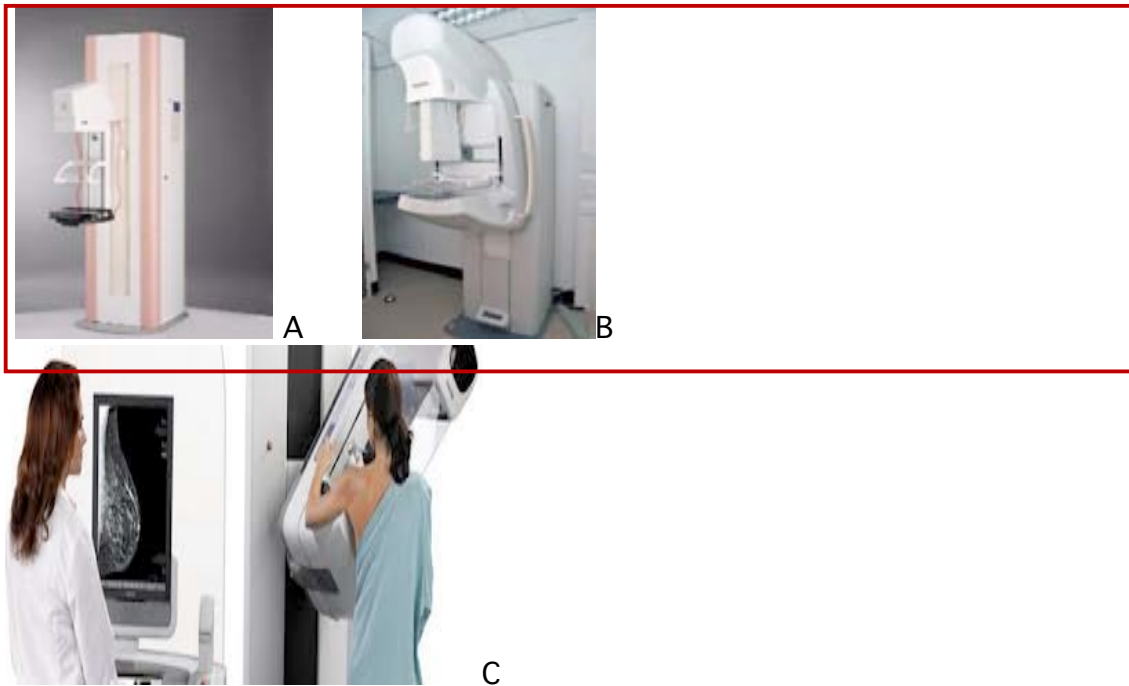


Figura 22. Mamógrafos. A) Convencional, B) Digital (2D), C) Tomosíntesis (3D). Anónimo, imágenes modificadas de la red.

No contamos con medidas eficaces o definitivas que se enfoquen en la prevención primaria, los llamados factores no modificables, factores de riesgo más importantes (edad, antecedentes familiares de Cáncer de mama, antecedentes de patología mamaria, menarquia precoz y menopausia tardía – ventana estrogénica).^[44] En el momento actual, los esfuerzos se dirigen a establecer un diagnóstico precoz (prevención secundaria), mediante programas de cribado poblacional de detección precoz, para poder ofrecer un tratamiento con las máximas expectativas de curación, ya que la supervivencia está muy ligada al estadio en que se encuentra la enfermedad en el momento del diagnóstico. La prueba más útil y accesible para realizar la detección de un tumor no palpable clínicamente es por imagen y lo encabeza la mamografía.^[54]

Algunas de las condiciones para el éxito en el diagnóstico precoz, de las campañas masivas son:

- Un alto porcentaje de mujeres convocadas.
- La detección oportuna de pacientes de alto riesgo.

ESTUDIOS DE IMAGEN.-

La mamografía digital ofrece entre otras las siguientes ventajas sobre la mamografía convencional^[48,49] :1) Las imágenes pueden almacenarse y localizarse electrónicamente, lo cual hace que se puedan tener consultas a larga distancia con más facilidad con otros especialistas en mamografía, ya que las imágenes pueden ser ajustadas por el radiólogo, es posible notar diferencias sutiles entre los tejidos. 2) La mamografía digital puede reducir el número de procedimientos necesarios de seguimiento y la necesidad de menos exposiciones con la mamografía digital. 3) Reduce aún más los niveles ya bajos de radiación. 4) Además de una reducción en la presión generada sobre la mama durante el procedimiento entre otras ventajas. La dosis promedio en las glándulas mamarias para una mamografía bilateral con dos proyecciones es de 3,7 mGy para mamografía digital y de 4,7 mGy para la convencional.^[48, 49] A diferencia de la Mamografía digital 2D, que realiza una única exposición de rayos X generando una única imagen de la mama, la Mamografía en 3D (Tomosíntesis) realiza varias exposiciones para obtener las correspondientes imágenes con muy baja dosis. Estas imágenes se utilizan entonces para generar una reconstrucción por en 3D de la mama.^[51, 52] Con las mamografías convencionales planas (2D), la superposición del tejido mamario puede ocultar lesiones posiblemente malignas y mostrar áreas benignas que parezcan sospechosas. El sistema *Dimensions 3D* utiliza imágenes planas y tridimensionales para producir una “serie de cortes de imágenes de alta resolución que proporcionan una visibilidad más clara de las estructuras mamarias y de su relación espacial con el tejido que las rodea” En el año 2008

en la CE la mamografía 3D fue aprobada para su utilización en el cribado y diagnóstico del cáncer de mama.^[52] Hoy se reporta que al utilizar la tecnología de Mamografía 3D de Hologic en combinación con una Mamografía 2D han encontrado un importante aumento en las tasas de detección del cáncer, particularmente para los cánceres invasivos y una reducción simultánea en la tasa de falsos positivos en comparación con la Mamografía 2D solamente.^[51, 53]

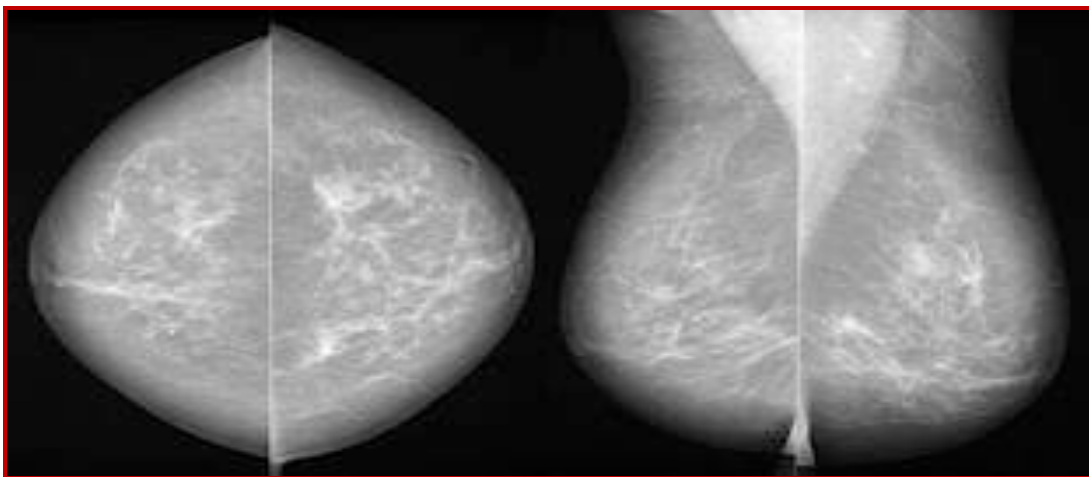


Figura 23 *Imagen de mamografía convencional 2 proyecciones CC y OML.*
Modificado de Atlas de Mamografía. ^[55]

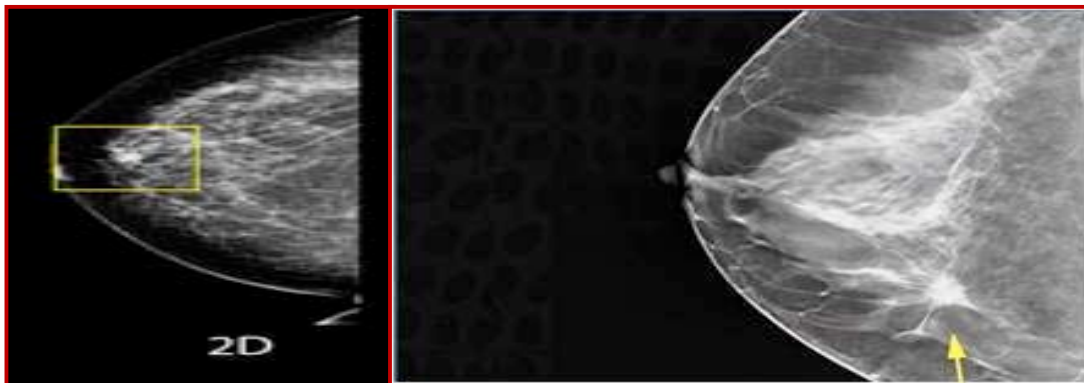


Figura 24. *Imagen de mamografía digital 2D.* Modificado de Atlas de Mamografía.
[55]

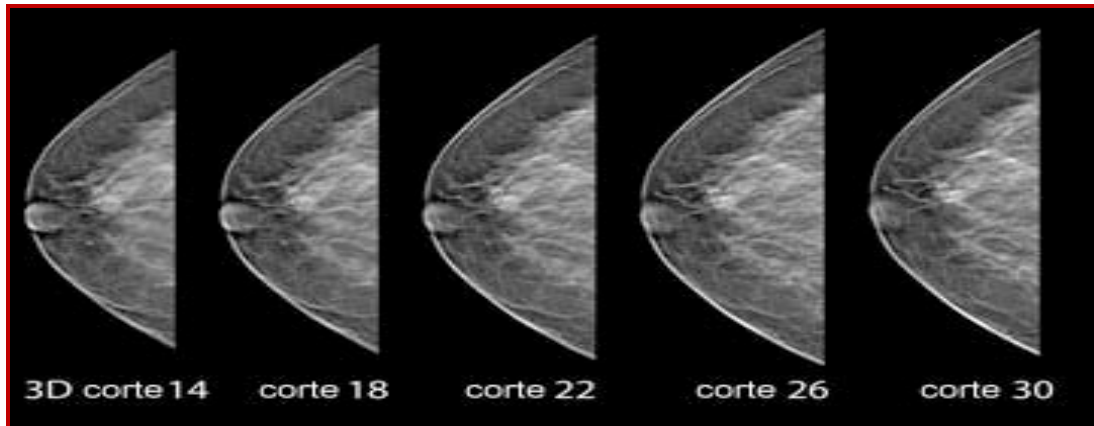


Figura 25. Imagen de mamografía 3D o Tomosíntesis.
Modificado de Atlas de Mamografía. ^[55]

La tomografía computarizada por emisión de fotón simple o único, conocida como SPECT por sus siglas en inglés (single photon emission computed tomography) es una técnica que permite la adquisición de imágenes tridimensionales de la distribución de un radiotrazador en el organismo. En la gammagrafía planar, cada píxel de una imagen contiene, para el punto correspondiente en la superficie, la suma de actividades de las estructuras que se encuentran en la dirección perpendicular al detector. Sin embargo, si un mismo objeto es observado desde diferentes ángulos, se puede obtener la distribución del radiotrazador también en la profundidad, separando de este modo las estructuras subyacentes. En la SPECT se obtiene un conjunto de imágenes planares alrededor de un objeto. La estrategia más habitual es utilizar una gammacámara con un gantry rotatorio. Los sistemas originales empleaban un solo cabezal, pero se han desarrollado cámaras de dos, tres y hasta cuatro cabezales. En la actualidad la mayoría de gammacámaras son sistemas de dos cabezales. En la SPECT rotatoria participan pocos fotones en comparación con la tomografía axial computarizada (TAC o tac) de rayos X, por lo que es útil contar con más de un cabezal para no alargar excesivamente la exploración. Para poder fusionar con exactitud dos imágenes de diferente

modalidad se han desarrollado los equipos híbridos. Las técnicas de imagen híbridas permiten una fusión directa de las imágenes anatómicas y funcionales. Una de las técnicas híbridas más utilizadas es la PET.TAC, que desde su aplicación en la práctica clínica es el método de imagen que ha experimentado mayor crecimiento. Al final de los años 80 la fusión de imágenes podía hacerse mediante diversos programas informáticos utilizando marcadores internos, que fue el precursor de los equipos SPECT-TAC actuales.^[56]

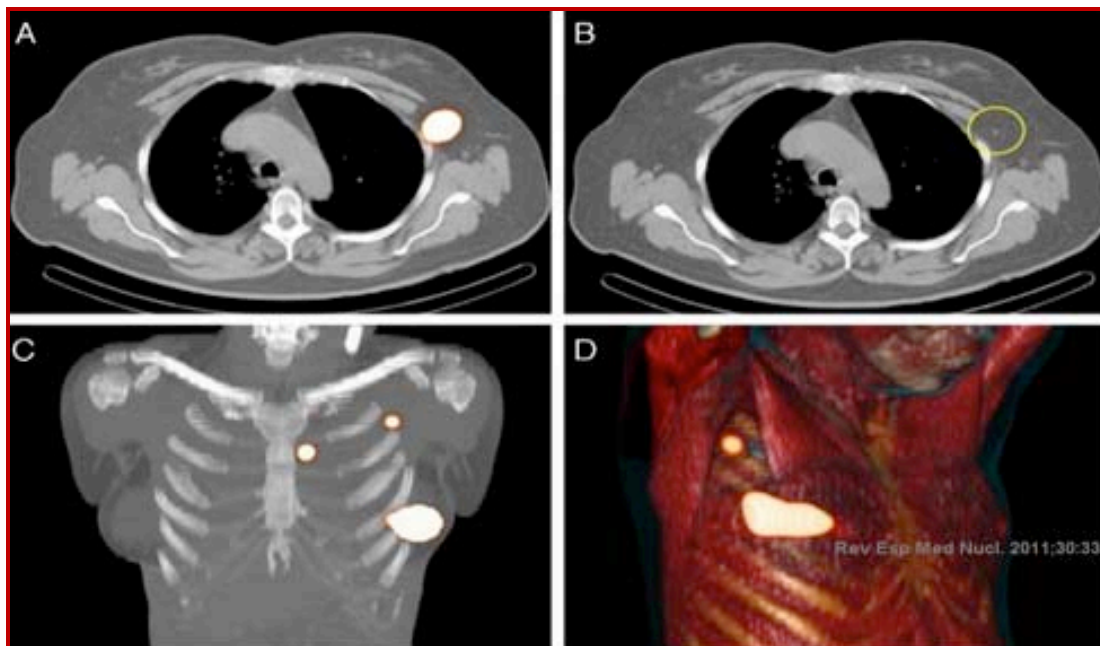


Figura 26.- Corte transversal de SPECT/TAC fusionado (A) mostrando un ganglio centinela con alta captación de ^{99m}Tc -nanocoloide en la axila izquierda correspondiéndose con un pequeño ganglio linfático (círculo) en la TAC (B). Imagen coronal de SPECT/TAC fusionado (C) visualizado en proyección de máxima intensidad (MIP) que evidencia, además del ganglio centinela en la axila izquierda, un ganglio centinela en el segundo espacio intercostal izquierdo. SPECT/TAC proyectado con renderización de volúmenes en proyección 3D (D) mostrando un ganglio centinela en la axila derecha. Modificado de la Rev. Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular.^[56]

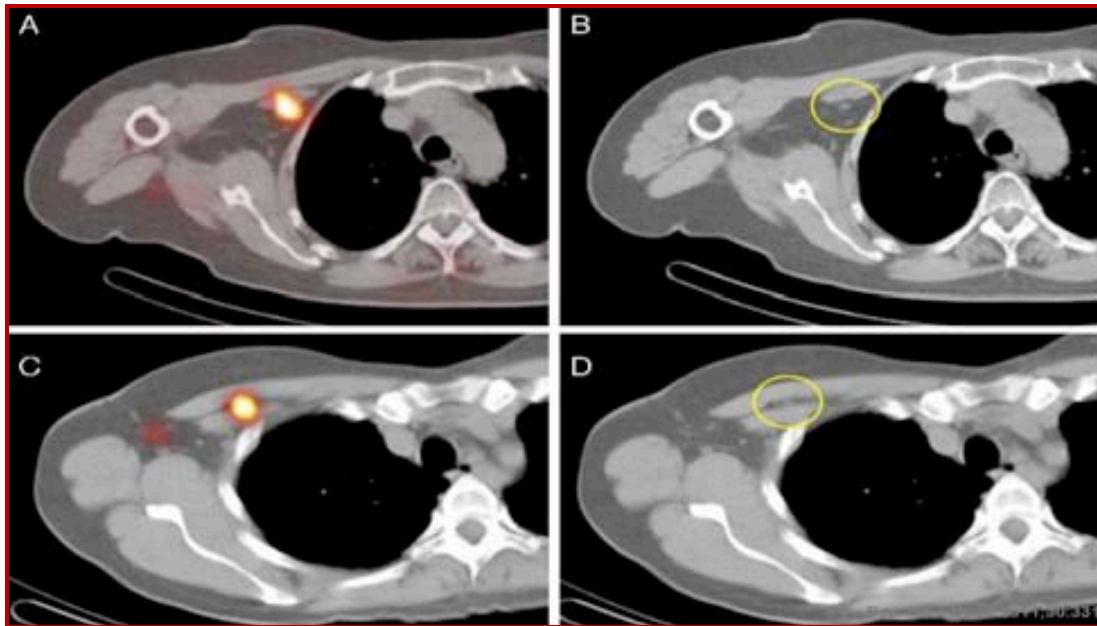


Figura 27.- Corte transversal de SPECT/TAC fusionado mostrando un ganglio centinela en el nivel 2 de la axila derecha (A) correspondiéndose con un pequeño ganglio linfático visto inmediatamente detrás del músculo pectoral menor en la TAC (B). En otro paciente el ganglio centinela captante que se ve en la SPECT/TAC (C) se corresponde con un ganglio linfático interpectoral (circulo) en la TAC (D). Modificado de la Rev. Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. ^[56]

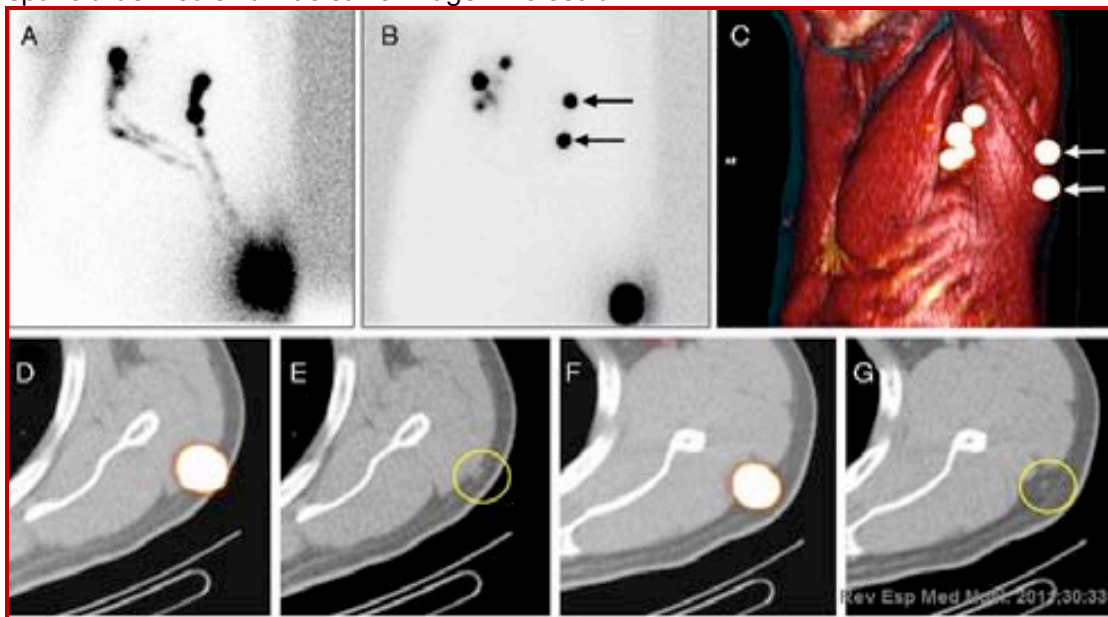


Figura 28.- Imágenes planares laterales precoz (A) y tardía (B) mostrando drenaje hacia dos zonas de la región axilar izquierda a través de diversas vías linfáticas. Los dos ganglios linfáticos más posteriores (flechas negras) son visualizados en contacto con el músculo dorsal ancho (flechas blancas en C) y se corresponden con ganglios linfáticos subcutáneos en las imágenes de SPECT/TAC y TAC (D-G). Modificado de la Rev. Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. ^[56]

Otras técnicas no invasivas son la Ecografía, Tomografía computarizada, Resonancia Magnética Nuclear, Gammagrafía; además de las técnicas invasivas como la PAAF, BAG, Estereotáxia, Biopsias radioguiada, Biopsias quirúrgica y el Ganglio centinela, que nos permiten el diagnóstico oportuno y pronto tratamiento, ya que el estadio clínico de la enfermedad en el momento del diagnóstico sigue siendo el principal factor pronóstico.^[3, 54]

**-----Recomendaciones de la Sociedad Americana
Contra El Cáncer. (ASC). Cribado.^[57]**

Sobre la detección temprana del cáncer de seno en las mujeres sin síntomas en sus senos. Las mujeres de 40 años en adelante deben hacerse un mamograma al año y deben continuar haciéndose este examen mientras estén en buen estado de salud. La evidencia que existe sobre los beneficios de los mamogramas es aún más contundente que en el pasado. En particular, la evidencia reciente confirma que los mamogramas ofrecen un beneficio sustancial a las mujeres entre 40 y 49 años de edad. A pesar de las limitaciones del mamograma, éste sigue siendo un recurso muy efectivo y valioso para disminuir el sufrimiento y las muertes causadas por el cáncer de seno. Los mamogramas deben continuarse sin importar la edad de la mujer, a menos que ésta tenga problemas graves y crónicos de salud, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal en etapa final, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y demencia moderada o grave. La edad por sí sola no debe ser la razón para suspender los mamogramas que se hacen periódicamente.

Las mujeres de 20 a 39 años de edad deben someterse a un examen clínico de los senos como parte de un examen de salud periódico, realizado por un profesional de la salud preferiblemente cada 3 años. A partir de los 40, deben someterse a un examen clínico de los senos realizado por un profesional de la salud todos los años. El examen clínico de los senos se hace junto con los mamogramas. La probabilidad de cáncer de seno en una mujer de 20 a 29 años es muy baja, pero aumenta gradualmente con la edad. El autoexamen de los senos es una opción para las mujeres a partir de los 20 años de edad.

Las mujeres que están en alto riesgo de cáncer de seno basado en ciertos factores deben someterse a una imagen de resonancia magnética (MRI) y a un mamograma cada año.

Esto incluye a mujeres que:

- Tienen un riesgo de cáncer de seno durante su vida de aproximadamente 20% al 25% o mayor, de acuerdo con las herramientas de evaluación del riesgo que se basan principalmente en el antecedente familiar. Al presentar una mutación del gen BRCA1 o BRCA2.
- Tienen un pariente de primer grado (madre, padre, hermano, hermana o hija) con una mutación del gen BRCA1 o BRCA2, y no se han sometido ellas mismas a una prueba genética.
- Han sido sometidas a radioterapia en el tórax (pecho) cuando tenían entre 10 y 30 años de edad. Tienen el síndrome de Li-Fraumeni, de Cowden o de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, o tienen parientes de primer grado con uno de estos síndromes.

La Sociedad Americana Contra El Cáncer no recomienda realizar un MRI como prueba de detección en mujeres cuyo riesgo de cáncer de seno durante la vida sea menor al 15%. No hay evidencia en este momento sobre si la MRI es una herramienta de detección eficaz para las mujeres en riesgo promedio. Mientras que la MRI ofrece un estudio más sensible que los mamogramas, también genera un nivel mayor de resultados falsos positivos. Esto resultaría en biopsias innecesarias.

Recomendaciones de la Coalición Europea contra el Cáncer de Mama.

Cribado. ^[58]

En Europa, todos los programas poblacionales de cribado de Cáncer de mama incluyen a las mujeres de 50-64 años, ampliándose actualmente, en la mayoría de ellos, el rango de edad a mujeres mayores, hasta los 69 años, siguiendo las recomendaciones del Consejo de la Unión Europea, basadas en la evidencia científica que apoya el beneficio del cribado en el grupo de edad de 50 a 69 años. La realización periódica de mamografías de cribado a mujeres de 50 a 69 años ha demostrado su eficacia en la reducción de la mortalidad por Cáncer de mama. Beneficios del cribado en España, indican una reducción de la mortalidad por cáncer de mama del 25% -31%, en el conjunto de las mujeres invitadas, participen o no en los programas, y del 38%-48% para las mujeres que realmente se han explorado.

La mamografía es una prueba diagnóstica que presenta una elevada seguridad y un bajo riesgo. Su sensibilidad para las mujeres comprendidas entre 50 y 69 años, atendidas en programas organizados con criterios de calidad, puede situarse entre un 80 - 90% y su especificidad superior al 90%.

En mujeres más jóvenes no está claro el beneficio del cribado. Las mujeres más jóvenes con factores de riesgo deben tener una atención individualizada.

1, 6 TRATAMIENTO.

El tratamiento integral del cáncer de mama es multidisciplinario, los manejos locorregionales son cirugía y radioterapia, el tratamiento sistémico incluye la quimioterapia y la hormonoterapia. El tratamiento de inicio marca la pauta, combinando la cirugía o tratamiento quirúrgico con el tratamiento oncomédico, adaptando lo necesario para la paciente, se cuenta con tres modalidades tratamiento neoadyuvante, tratamiento adyuvante y tratamiento paliativo.^[24, 59]

El tratamiento quirúrgico del tumor primario en el cáncer de mama ha pasado por múltiples modificaciones, en la actualidad se divide en cirugía conservadora y cirugía radical, con sus múltiples variedades. El objetivo es lograr el mejor control oncológico, para esto deben tenerse en consideración factores propios del paciente (edad, género, comorbilidades, relación mama-tumor, antecedentes de radioterapia), o factores biológicos del tumor (componente intraductal extenso >25%, multicentricidad, multifocalidad, tamaño tumoral), así como factores externos como por ejemplo la disponibilidad de equipos de radioterapia.^[3, 59] Además de tomar en cuenta la voluntad de la paciente en la toma de decisiones, con el fin de brindar el mejor plan terapéutico.

En cuanto al tratamiento hoy por hoy, el objetivo principal es el de realizar procedimientos cada vez menos radicales, dentro del campo quirúrgico. La cirugía conservadora trata de forma local o regional la zona lesionada, con la intención de que la paciente conserve su seno, con resultados estéticamente aceptables manteniendo el objetivo principal que es el de erradicar la enfermedad. La cirugía radical en el cáncer de mama permite tratar pacientes con estadios clínicos más avanzados, extirpando la glándula mamaria y tejido linfático axilar, con la opción de reconstrucción mamaria posterior. Cabe mencionar que la cirugía radical frente a la conservadora en estadios tempranos y condiciones semejantes, no implica mejores resultados. Siendo la cirugía conservadora la pauta más utilizada y consensuada en la actualidad en países de primer mundo.^[3, 59]

1, 6.1 CIRUGÍA CONSERVADORA.

La cirugía conservadora, es el tratamiento que asocia la resección del área de tumor clínicamente palpable o no palpable, con márgenes quirúrgicos adecuados libres de enfermedad; sea tumorectomía o cuadrantectomía, se

realiza cuando existe una relación adecuada entre el tamaño del tumor y la mama, sin que llegue a ser mayor de una quinta parte del volumen total de la mama, siendo en este punto donde la neoadyuvancia desarrolla un papel muy importante, permitiendo disminuir el tamaño de los tumores y con esto poder realizar cirugía conservadora.^[60]

TIPOS DE CIRUGÍA CONSERVADORA:^[59, 61]

- Tumorectomía o lumpectomía
- Segmentectomía
- Cuadrantectomía

INDICACIONES DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA^[3, 60, 61]

- La paciente tiene que estar informada de las ventajas e inconvenientes del método, y aceptarlos.
- La disponibilidad de una radioterapia postoperatoria.
- Que haya la posibilidad de llevar a cabo una exéresis tumoral y una linfadenectomía, con intencionalidad radical, sin que aparezcan deformidades que puedan afectar seriamente a la estética.
- Son tributarios de cirugía conservadora inicial todos los tumores que según la clasificación TNM corresponden a Tis, T1, T2 <2,5 CM CON No o N1, M0.

CONTRAINDICACIONES^[3, 60, 61]

- Carcinoma multicéntrico o con un componente multifocal extenso.
- Microcalcificaciones agrupadas en áreas extensas.
- Carcinoma de Paget con tumoración mamaria.
- Relación inadecuada del tamaño mama-tumor.

- Imposibilidad de practicar radioterapia bien sea por irradiación previa de mama, enfermedades del colágeno o la gestación (posponer la radioterapia al postparto inmediato)
- Resultado histológico de márgenes afectados o de componente intraductal extenso con áreas extensas de necrosis e infiltración linfática.

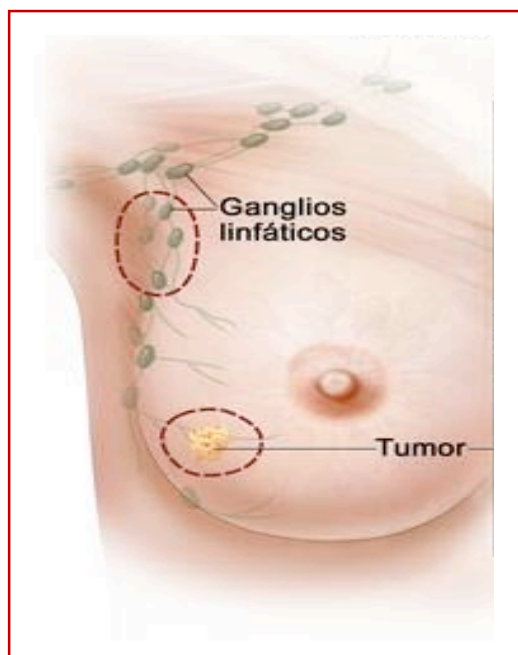


Figura 29. *Tumorectomía + ganglio centinela.* Modificada de Terese Winslow.

[62]

Cuando se realiza linfadenectomía axilar en la cirugía conservadora se realiza por tres razones la primera valorar el estado ganglionar cuantitativo, segundo identificar tipos o subtipos histológicos, que es uno de los factores pronósticos más importantes y que se debe tener en cuenta al plantear las medidas adyuvantes posteriores, por otro lado, mejora el control de la enfermedad de

forma local, por lo que reduce la tasa de recurrencia axilar.^[3, 60] Hoy en día es rutinario realizar el estudio del ganglio centinela previo a la linfadenectomía axilar, si la exploración clínica o la valoración ecográfica axilar son negativas.^[63] En la actualidad el tratamiento conservador continua evolucionando e innovando, como se mostró en el ensayo ACOSOG Z0011, que se considera estudio de referencia, con respecto a la realización o no de la linfadenectomía axilar, se centra en mujeres con ganglio centinela positivos, con tumores menores de 5 cm (T1-T2), axila clínicamente negativa tratadas con cirugía conservadora, reportando una incidencia similar de recidivas entre ambos grupos del estudio. Por otra parte existen pacientes con ganglio centinela positivo en los que no se realiza la linfadenectomía axilar: como: 1.- Los estadios T1-T2-N0, que son tratados con cirugía conservadora y tratamiento adyuvante sistémico. 2.- Pacientes con 1 o 2 ganglios centinelas positivos H&E. 3.- Presencia de micrometástasis. 4.- Celulas tumorales aisladas. 5.- Ganglios axilares metastásicos en número no mayor a dos.^[8, 64]

1,6.1.1 MASTECTOMIA SUBCUTANEA.-

Se trata de la extirpación de la mayor parte de la glándula mamaria conservando la piel, pezón y areola, sin realizar vaciamiento axilar. Este tipo de mastectomía tiene dos indicaciones fundamentales, en mujeres de alto riesgo de desarrollar cáncer de mama especialmente en caso de mutación de los genes o casos sin mutación pero con agregación familiar y en enfermedades mamarias benignas extensas.^[59, 61, 65]

1,6.1.2 MASTECTIOMIA CONSERVADORA (Preservadora - Segmentaría - Mastectomía Parcial Oncológica con Disección Axilar).

Consiste en la extirpación del tumor ubicado en la mama con un margen adicional no menor de 1 cm de tejido sano peritumoral, extirpando de ser posible en profundidad la fascia del pectoral mayor y disección axilar a través de otra incisión.-

Los primeros autores en realizar este tipo de intervención fueron: Ariel (1955), Crile (1961) Mustakallio (1972), Almalric y Spitalier (1973), Lagios (1983), Fisher (1985) y Veronesi (1981), fueron los pioneros en proponer el tratamiento conservador en estadios iniciales del cáncer de mama.^[3, 59, 60, 65]

1,6.1.3 MASTECTOMIA SIMPLE (sin disección axilar).-

Fue ideada en 1936 y consiste en extirpar únicamente la mama, perdiendo su criterio de radicalidad.^[9, 59, 65, 68]

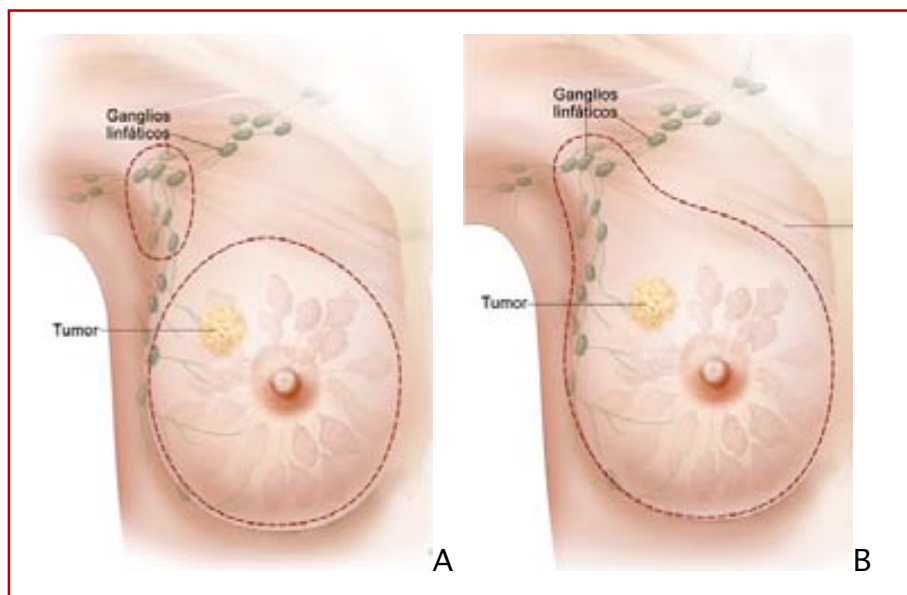


Figura 31. A) Mastectomía Simple + linfadenectomía axilar
B) Mastectomía + linfadenectomía axilar.
Modificada de Terese Winslow.^[62]

1, 6.2 GANGLIO CENTINELA.

El factor pronóstico más importante en el cáncer de mama continúa siendo el estado de los ganglios axilares.^[70, 71] La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), es una técnica comprobada que permite evaluar y estadificar a las pacientes con cáncer de mama, así como seleccionar a las candidatas a disección radical axilar.^[71-74] El valor clínico del ganglio centinela (GC) reside en su valor predictivo sobre el estado ganglionar axilar, ya que si no contiene células tumorales, probablemente el resto de ganglios axilares no presentarán metástasis.^[71, 72, 74] En la actualidad se agrega al ganglio centinela un nomograma, que es un sistema de cálculo matemático empleado en la evaluación de la afectación axilar, con el fin de seleccionar a las pacientes en las que la linfadenectomía axilar es realmente necesaria. Se han desarrollado diferentes modelos matemáticos (MSKCC, Mayo, Cambridge, Stanford), para predecir el compromiso de los ganglios, que no codifican como centinelas, en pacientes con cáncer de mama y ganglio centinela positivo.^[75-77]

Por definición tenemos que el ganglio centinela, es el primer ganglio de una cadena linfática, que recibe la circulación linfática desde el tumor primario y el primero en acoger las células tumorales diseminadas por el sistema linfático.^[71, 73] El concepto de ganglio centinela en el cáncer de mama se basa en que las células tumorales se diseminan ordenadamente a través del sistema linfático y de esta forma, la afectación de los ganglios linfáticos se rige por un orden mecánico determinado por el flujo linfático entre el tumor y su primera estación ganglionar. La disección del ganglio centinela es el abordaje quirúrgico de elección en los casos en que la axila es clínicamente negativa.^[71, 73, 74] Se describen diferentes técnicas, con colorante (azul patente), con material radiactivo (tecnecio 99 1mCi) o combinadas. Se inyecta de forma subdérmica

periareolar o peritumoral y el radiotrazador o colorante simula el flujo de las células tumorales hasta el ganglio centinela. Los macrófagos del ganglio centinela captan el radiotrazador y se visualiza en la gammacámara, para posteriormente ser detectado por la gamma sonda en quirófano. Se recomienda en carcinomas T1 y T2 siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente negativa. Actualmente existe controversia sobre el límite en el tamaño tumoral hasta T3 y T4, ya que no se han documentado mayores recidivas, los tumores multifocales y en los multicéntricos es aceptable el realizarlos, se indica en el CDIS, carcinoma en el varón y no existe evidencia para desaconsejar la técnica en mujeres gestantes y puérperas. Los criterios de exclusión indican que no está indicado antes ni después de terapia sistémica primaria (quimioterapia), en carcinoma localmente avanzado, cuando hay afección ganglionar, axila positiva y en carcinoma inflamatorio.^[71, 73, 74]

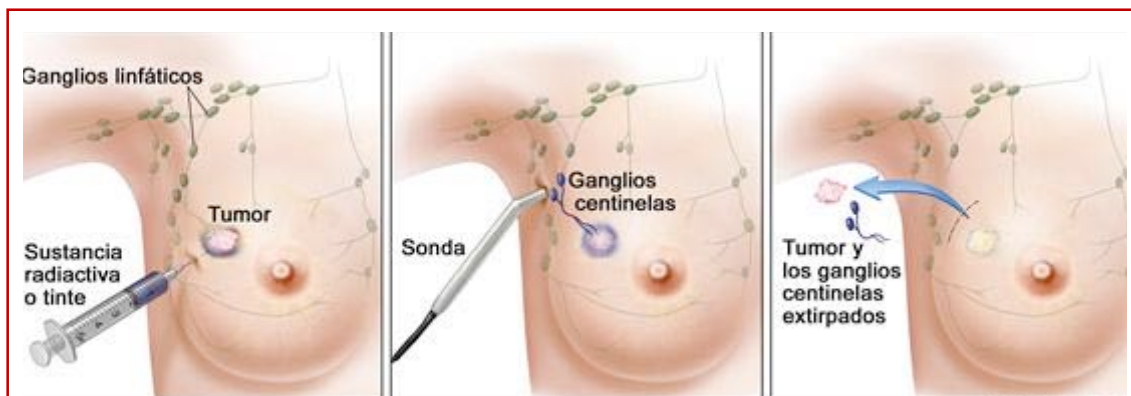


Figura 32.- *Marcaje de Ganglio Centinela.* Modificada de Terese Winslow. ^[62]

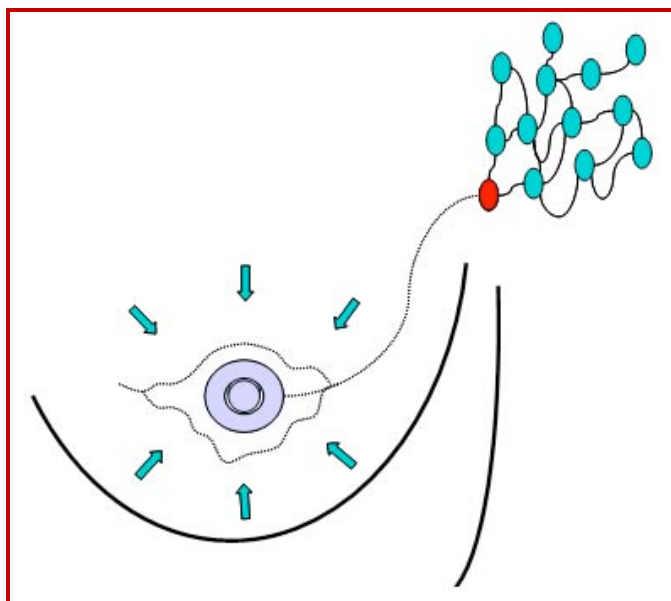


Figura 33.- *Ganglio Centinela: Esquema de captación del primer ganglio (GC) de un grupo axilar, posterior a la administración de sustancia radioactiva o colorante.*

Modificado de breastsurgeonsweb ^[13]

1, 6.3 CIRUGÍA RADICAL.

La cirugía radical en el cáncer de mama se mantiene en constante evolución y por lo tanto ha presentado diversos cambios. Dentro de las mastectomías existen distintas formas, algunas de mayor o menor agresividad, en el tratamiento del cáncer de mama.^[3, 9, 23, 59, 60, 65, 66]

1,6.3.1 MASTECTOMÍA RADICAL.

Conocida como mastectomía radical de Halsted-Meyer, es la clásica mastectomía y consiste en la extirpación de la glándula mamaria, ambos pectorales y vaciamiento axilar completo. La incisión empleada vertical con resultados estéticos pésimos, fue el tratamiento quirúrgico estándar del cáncer

de mama hasta hace 25 años. En la actualidad tiene indicaciones específicas como tumores que invaden el pectoral mayor o falta de respuesta a tratamientos de quimioterapia o radioterapia.^[3, 9, 23, 59, 60, 65, 66]



Figura 30. *Cirugía Radical -Técnica Dr. William Halsted .*
Modificado de Science Source.^[67]

1,6.3.2 MASTECTOMÍA RADICAL AMPLIADA

Se asocia la extirpación de los ganglios de la mamaria interna, bien de forma discontinua o en bloque con la pared ósea torácica que se reforzaba con fascia lata o mallas. Prácticamente en desuso en la actualidad. Conocida como mastectomía radical ampliada de Urban (1952). Jerome Urban quién la popularizó y en 1952 presentó su experiencia inicial con la mastectomía radical ampliada en continuidad con la disección en bloque de los ganglios de la cadena

mamaria interna del lado enfermo, pared torácica y pleura parietal subyacente, en el Memorial Hospital de New York. Desarrolló este procedimiento tras observar que más del 70% de las recidivas en la pared torácica después de la mastectomía radical ocurrían en el área para esternal medial.^[9, 59, 65, 68, 69]

1,6.3.3 MASTECTOMÍA SUPRARADICAL

A la mastectomía radical ampliada se le asocia la disección de los ganglios supraclaviculares, bien de forma discontinua o en monobloque extirpando parte de la clavícula y de la primera y segunda costillas. Prácticamente no tiene indicaciones en la actualidad. Descrita por Wagensteen (1949), es igual a la Mastectomía radical ampliada pero incluyendo la disección de los ganglios linfáticos supraclaviculares, de la cadena mamaria interna y mediastínicos. Realmente no se demostró ninguna mejoría significativa en la supervivencia con esta operación, pero por tener una mortalidad del 12.5% operatoria, se abandonó este procedimiento para el cáncer de la mama.^[9, 65, 68, 69]

Estos tres últimos tipos de mastectomías extendidas, o ampliadas, o ultra radicales, o supra radicales, no gozaron de gran aceptación en su tiempo y hoy en día han sido abandonadas y sustituidas por cirugías cada vez más conservadoras y menos agresivas, ejemplo de ellas son:

1,6.3.4 MASTECTOMÍA RADICAL MODIFICADA TIPO PATEY Y DYSON (1948). Estos dos cirujanos del Middlesex Hospital de Londres D.H. Patey (1889 – 1977) y W. H. Dyson, iniciaron un cambio revolucionario en el manejo quirúrgico del carcinoma de mama, con la publicación en 1948 de su técnica de Mastectomía radical modificada, que consiste en una Mastectomía radical con conservación del pectoral mayor y extirpación del pectoral menor con disección

completa de los ganglios de la axila homolateral en sus tres niveles en bloque y a través de una incisión transversa descrita por Steward en 1915. Con ventajas cosméticas, menor pérdida de sangre intraoperatoria y un lecho más conveniente para un injerto de piel. Patey fue quien primero efectuó esta mastectomía radical modificada en 1932 y en forma rutinaria a partir de 1936.^[65, 68, 69]

1,6.3.5 MASTECTOMÍA RADICAL MODIFICADA TIPO MADDEN (1965).

John Madden, de New York comenzó a realizar en 1958 su Mastectomía radical modificada, en sus pacientes con cáncer de mama, la cual consiste en una Mastectomía radical con extirpación del complejo areola pezón y aponeurosis del músculo pectoral mayor, dejando in situ los músculos pectorales, si no estaban infiltrados por tumor, a través de una incisión elíptica horizontal con amplia talla de colgajos con disección y extirpación del tejido celulo adiposo ganglionar de la axila en sus tres niveles y extirpación de los ganglios ínterpectorales de Rotter. Aplicaba en el post operatorio de rutina drenajes bajo los colgajos de piel.^[59, 65, 66, 68, 69]

1,6.3.6 MASTECTOMÍA RADICAL ESTÁNDAR - MASTECTOMÍA RADICAL MODIFICADA TIPO SCANLON.

Es también una Mastectomía radical modificada, que conserva ambos pectorales, pero con sección y reimplante del pectoral menor supuestamente para facilitar la disección axilar; en estas mastectomías radicales modificadas Madden y Scanlon se conserva el nervio torácico lateral y ventral, por supuesto el nervio del serrato mayor y vasos y nervios del dorsal ancho.^[9, 59, 68, 69]

1,6.3.7 MASTECTOMÍA RADICAL MODIFICADA DE FORREST. Se utiliza como tratamiento quirúrgico en los cánceres de mama localmente avanzados, después del tratamiento con Quimioterapia y Radioterapia y se trata de una Mastectomía radical modificada con disección axilar del primer nivel. Fue descrita originalmente por Forrest como una Mastectomía simple más un muestreo ganglionar.^[9, 65, 68, 69]

1, 6.4 LINFADENECTOMÍA AXILAR.

En 1894, William Stewart Halsted, cirujano del hospital John Hopkins, en Baltimore publicó los resultados de sus primeros 50 casos de mastectomía radical con disección axilar en bloque, técnica quirúrgica que fue denominada como Mastectomía Radical o Clásica, con una tasa de recurrencia del 6% y sobrevida de 45% a tres años, la cual marcó un hito en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama y durante más de 50 años constituyó la técnica quirúrgica de elección en esta patología.^[65, 78]

La linfadenectomía se ha planteado desde los inicios como una cirugía necesaria y radical en pacientes con compromiso axilar, ya que puede proporcionar control local de la enfermedad, disminuye la recidiva tumoral y representa el mejor indicador del pronóstico.^[65, 71, 78] Es útil en términos de tratamiento y pronóstico o supervivencia, para determinar las pacientes en las que se indicaría tratamiento complementario (adyuvante).

La mayor parte de la circulación linfática de la mama sigue un trayecto paralelo al de la vascularización formada en parte por los ganglios linfáticos, que son órganos encapsulados, redondeados o en forma de riñón, que se distribuyen principalmente en el trayecto de los vasos linfáticos a lo largo del todo el cuerpo, en este caso la axila, de tamaño variable, y que no siempre son visibles a simple vista. Los vasos aferentes entran por la parte convexa del ganglio, por

el hilio salen las venas y los vasos eferentes, así como entran las arterias y nervios que se distribuyen a lo largo de las trabéculas. La gran mayoría de los ganglios linfáticos se agrupan formando cadenas ganglionares, aunque en ocasiones existen ganglios aislados o solitarios. Desde el punto de vista de su localización anatómica los podemos distinguir como: ganglios colectores, ganglios superficiales y ganglios profundos. Los superficiales están en el tejido celular subcutáneo, y los profundos por debajo de la aponeurosis. ^[8, 9] La disección ganglionar de la axila, llamada linfadenectomía axilar, consiste en realizar la disección y exéresis de la mayor parte de tejido linfático de la axila, que obtiene la mayor parte de la circulación linfática de la mama. La disposición anatómica de los ganglios linfáticos axilares ha sido objeto de numerosas clasificaciones. Los ganglios linfáticos axilares son el primer obstáculo que encontrarán las células metastásicas para su diseminación; son fácilmente accesibles para la cirugía. La axila contiene aproximadamente entre 20 y 30 ganglios linfáticos. Se pueden dividir de manera anatómica en ganglios apicales o subclaviculares, que se sitúan próximos al vértice y mediales al músculo pectoral menor; ganglios de la vena axilar, grupo inferior o humeral, que se sitúan a lo largo de la vena axilar, desde el músculo pectoral menor hasta el límite lateral de la axila; ganglios o cadena torácica localizados hacia la pared costal, se describen los interpectoresales o de Grossmann Rotter, que se sitúan entre los músculos pectoral mayor y menor, en relación al nervio pectoral lateral; grupo de la escápula, que se encuentra a lo largo de los vasos subescapulares y ganglios centrales, que se encuentran por debajo el borde lateral del músculo pectoral mayor y del músculo pectoral menor.^[9-11]

Desde el punto de vista pronóstico y quirúrgico, los ganglios axilares se dividen en tres niveles, llamados niveles axilares de Berg, Nivel I, Nivel II y Nivel III. Se describe que el Nivel I, está formado por unos 14 ganglios aproximadamente

correspondientes a aquellos que están próximos a la arteria mamaria externa, ganglios subescapulares y los próximos a la vena axilar. El Nivel II, está formado por 4 - 8 ganglios englobados dentro de la grasa de la axila y el Nivel III, formado por 1 - 4 ganglios en el vértice truncado de la axila, entre la primera costilla y la clavícula.

Los ganglios linfáticos axilares son la localización más común de la metástasis en el carcinoma de mama. La diseminación metastásica generalmente ocurre o se produciría de una forma ordenada y progresiva, esto es que, el primer nivel axilar se ve comprometido por células malignas, posteriormente el segundo nivel axilar y finalmente al tercer nivel axilar, cuando no se respeta esta secuencia de invasión o compromiso por nivel axilar y se observa compromiso ganglionar metastásico en un nivel superior con un nivel previo negativo, estamos ante la presencia de una metástasis saltona o skip metástasis (invade el nivel superior antes que el inferior) esto se describe en la literatura desde un 2 - 20 % para el nivel II y un 0.2 - 0.5% de los casos del nivel III^[9, 10, 21, 22, 70]

La disección axilar en particular, a pesar de los más recientes avances en la investigación de parámetros inmunohistoquímicos y moleculares del cáncer, sigue siendo un procedimiento de estadiaje, que es útil para el pronóstico, mantenimiento del control local, así como para establecer la extensión del compromiso ganglionar lo cual permite la planificación de la dosis y tipo de terapéutica adyuvante.^[65, 71, 72]

En el cáncer de mama la relación entre la supervivencia global y el número de metástasis ganglionares es inversamente proporcional. La ocurrencia de ganglios linfáticos involucrados al momento del diagnóstico se correlaciona con muchas características del tumor primario, incluyendo el tamaño tumoral y el estadio clínico, el tamaño del tumor primario se correlaciona con la presencia de

metástasis ganglionares, así en tumores ocultos de 1 centímetro o menos, más del 20 % estará asociado con metástasis ganglionares axilares.^[71-73] El estadio clínico es también un indicador de probabilidad de metástasis axilar, aún en estadio clínico I, la tasa de metástasis alcanza desde el 20 %-40 % con una media de falsos negativos (clínicamente negativos, pero patológicamente positivos) del 30 %; en pacientes en estadio clínico II más del 40 % tendrán ganglios involucrados.^[70-72, 74] El sistema de estadiaje del cáncer de mama, utiliza el número de ganglios linfáticos afectados, como criterio para clasificación clínica, en el actual tanto los pacientes con un ganglio positivo como aquellos con más de diez ganglios entran a formar parte de la categoría N1, pero el número absoluto de ganglios positivos entra a las subcategorías de clasificación pN1. El sistema de estadiaje patológico refleja la diferencia pronóstica que existe entre el diferente grado de afectación ganglionar y los actuales estándares de la práctica clínica, así los pacientes con 1 a 3 ganglios linfáticos positivos se clasifican como pN1; de 4 a 9 como pN2 y más de 10 pN3.

La linfadenectomía axilar completa proporciona un buen control de la enfermedad en la axila, con sólo un 0,25-1,4% de recidivas y con pocos casos de linfedema crónico.^[68, 71, 79, 80] Por el contrario, la irradiación en lugar del vaciamiento axilar presenta un 11% de recidivas y, además, no permite una clasificación de la enfermedad, aunque existen en marcha estudios prospectivos, randomizados comparando linfadenectomía con irradiación. Cuando asociamos cirugía y radioterapia, el linfedema aumenta, hoy en día es dudoso el beneficio de la linfadenectomía axilar en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama, cuando los ganglios axilares son clínicamente negativos e incluso en pacientes con ganglio centinela positivo en los que no se

realiza la linfadenectomía axilar, como se demostró en el estudio clínico del Grupo de Oncología del American College of Surgeons (2011)) determinó que los resultados en pacientes con afectación mínima de ganglio linfático centinela (uno o dos ganglios positivos) que no se sometieron a disección axilar tuvieron resultados similares a los de aquellas que no la tuvieron con la ventaja en lo que respecta al linfedema,^[8] que se considera estudio de referencia, con respecto a la realización o no de la linfadenectomía axilar, se centra en mujeres con ganglio centinela positivos, con tumores menores de 5 cm (T1-T2), axila clínicamente negativa tratadas con cirugía conservadora, reportando una incidencia similar de recidivas entre ambos grupos del estudio. Por otra parte existen pacientes con ganglio centinela positivo en los que no se realiza la linfadenectomía axilar: como: 1.- Los estadios T1-T2-N0, que son tratados con cirugía conservadora y tratamiento adyuvante sistémico. 2.- Pacientes con 1 o 2 ganglios centinelas positivos H&E. 3.- Presencia de micrometástasis. 4.- Celulas tumorales aisladas. 5.- Ganglios axilares metastásicos en número no mayor a dos.^[8, 64]

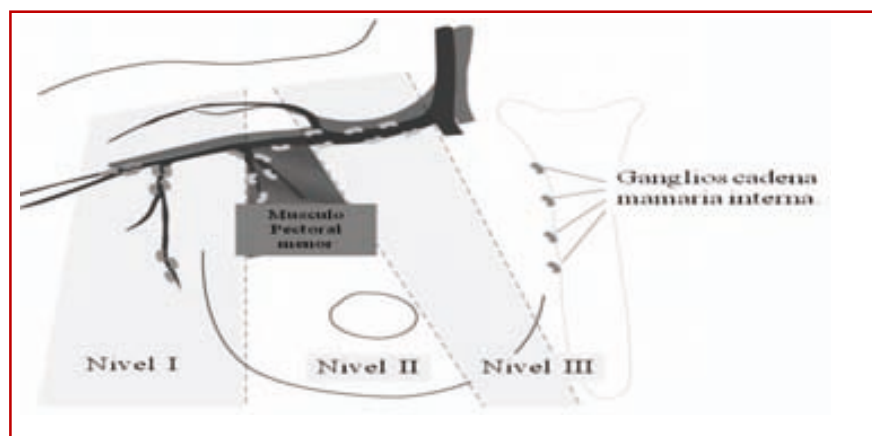


Figura 34.- Niveles ganglionares Berg y cadena mamaria interna. Modificado de AJCC, Cancer Staging Manual.^[20]

1,6.4.1 TÉCNICAS DE DISECCIÓN AXILAR

Dentro de los intentos por disminuir la morbilidad de la disección completa de los ganglios axilares, en el manejo quirúrgico de la axila, se han descrito diferentes técnicas de disección axilar, no radical, estas guardan relación con el número de ganglios extirpados y con la distribución de estos en los diferentes niveles ganglionares de Berg.^[81] No se consideran que sean efectivas e incluso han sido abandonadas por los altos porcentajes de falsos negativos. Se describe un porcentaje de falsos negativos de 40% con el muestreo al azar y de 10 – 15 % con excisión única del nivel ganglionar I.^[81, 82]

Técnicas descritas:^[81, 82]

- **Técnica de Muestreo:** es un proceder poco utilizado en el cual se toman muestras de ganglios axilares aislados.
- **Disección Axilar Baja:** se define como la resección en bloque de los ganglios del nivel I de la axila desde el borde del dorsal ancho hasta el borde lateral del músculo pectoral menor y la vena axilar superior, formado por unos 14 ganglios aproximadamente. Puede identificar el 99% de los ganglios axilares positivos con un bajo porcentaje de linfedema.

Técnicas más utilizadas:^[81, 82]

- **Disección de los niveles I y II:** definida como la resección en bloque de la porción inferior y media de la axila que relaja y retrae el músculo pectoral menor. La disección se extiende desde el músculo dorsal ancho hasta el borde medio de músculo pectoral menor y la entrada de la vena cefálica en la axila.
- **Disección Axilar Completa:** es la remoción de todo el contenido axilar desde el músculo dorsal ancho hasta el músculo subclavio (ligamento de Halsted) con la limpieza total de la vena axilar. Incluye además del nivel I, el nivel II formado por 4 a 8 ganglios englobados dentro de la grasa axilar y el nivel III, quien contiene de 1 a 4 ganglios linfáticos situados en el vértice axilar formado por la clavícula en la pared anterior, la escapula en la pared posterior y la primer costilla en la pared medial, dicho espacio también llamado como entrada de la axila, es por donde pasan los vasos y nervios hacia el miembro superior.

La disección axilar del nivel I consigue una morbilidad baja con un porcentaje de falsos positivos del 10% y de falsos negativos del 10%. Para estadificar a un 95% de las pacientes es necesario resecar al menos los niveles I y II de la axila, exponiendo la vena axilar y extirpando los ganglios situados por fuera, por detrás y hasta el límite medial o interno del musculo pectoral menor, sin embargo se asocia a una mayor morbilidad. La disección de los tres niveles axilares identifica casi el 100% de los casos negativos, el índice de recidiva es muy bajo y el porcentaje de falsos negativos es cercano a 0%. Sin embargo,

conlleva mayor morbilidad y la contraindicación relativa de tratamiento adyuvante radioterápico.^[79-81, 83]

1,6.4.2 COMPLICACIONES DE LA LINFADENECTOMÍA AXILAR.

Aunque la morbilidad en este tipo de cirugía existe, sabemos que no es excesiva, pero que en algunos casos se producen una serie de complicaciones al disecar el hueco axilar y exponer los vasos y nervios de la axila. La disección axilar conlleva la sección de vasos linfáticos con el consiguiente acumulo de linfa.

Las complicaciones más frecuentes son:

1. Linfedema crónico.

Discapacidad permanente que requiere atención diaria. Se asocia a episodios de celulitis y es muy sintomático para la paciente. Su incidencia varía entre el 3 y el 37%, dependiendo del método con que se estudie, una diferencia de más de 2 cm entre las extremidades es indicadora de linfedema. También una diferencia de más de 150 cc entre los dos brazos contribuye al mismo diagnóstico.^[84]

El linfedema tardío (que aparece más de dos años después de la cirugía se asocia a recidiva tumoral, y probablemente significa que la enfermedad ha progresado.^[85] Posterior a la realización de cirugía y/o radioterapia se multiplica por tres el riesgo de linfedema.^[84, 85] El tipo de cirugía realizada es un factor determinante. La cirugía conservadora disminuye el porcentaje de formación de linfedema de un 6.6% a un 3.1%.^[84]

Se describen 4 Estadios para el linfedema. (2010- Asociación Española Contra el Cáncer)

Estadio I: en la linfografía (visualización de los vasos linfáticos inyectando un contraste en su interior) se aprecia una disminución de velocidad de avance del contraste. Podría corresponder con aquellas pacientes que refieren pesadez en su brazo pero no hay diferencia en la circunferencia del brazo.

Estadio II: Linfedema reversible con la elevación del brazo.

Estadio III: Linfedema irreversible. No hay cambios con la elevación del brazo.

Estadio IV: Elefantiasis (gran aumento de volumen) con cambios visibles en la piel.

2. Seroma.

Corresponde a la acumulación de linfa tras la cirugía. Suele producirse en los primeros días del postoperatorio y se comienza a reabsorber tras dos a tres semanas. La mayoría son subclínicos y detectados únicamente por ecografía. El rango de esta complicación va del 18 al 74 %. El seroma aumenta con la edad, con la presencia de ganglios positivos y con el tipo de cirugía realizada siendo mayor en la cirugía radical que en la conservadora. ^[86]

3. Infección.

La incidencia varía entre el 5,6% y el 14,2%. Se relaciona con la edad avanzada, la disminución de aporte sanguíneo, el drenaje prolongado de la axila, necrosis de la piel, malnutrición y problemas médicos como la diabetes. ^[85, 86]

4. Movilidad reducida de la extremidad superior.

Llamado como hombro congelado, es una complicación rara, disminuye con la cirugía conservadora y evitable con la movilización precoz del brazo tras la cirugía. [87]

5. Sd. de hombro doloroso crónico. Neuropatías.

Este síndrome se produce en un 4-22% tras la linfadenectomía y se relaciona con la lesión del nervio intercostobraquial. Es un dolor neuropático que comienza en el postoperatorio inmediato y que se localiza en la axila en el 84%, en el brazo en el 72% y en la pared torácica ipsilateral en el 58%. Aumenta con el movimiento y no desaparece con el tiempo, por lo que interfiere seriamente con la actividad diaria, ya que la paciente tiende a inmovilizar el brazo hasta que se produce un hombro congelado. Complicaciones poco frecuentes: Lesión de los nervios toracodorsal y torácico largo. El nervio torácico largo o de Bell se encuentra a lo largo del músculo serrato en la zona más interna del espacio axilar medio. Su localización, anterior al músculo subescapular es constante, y es fundamental identificarlo y preservarlo durante la disección axilar: su sección conlleva una discapacidad permanente con la aparición de una escápula alada y una apraxia del hombro, al denervarse el serrato anterior. El nervio toracodorsal, que se sitúa a lo largo de pared torácica inerva al músculo dorsal ancho, se sitúa en la parte más profunda del espacio axilar, debe preservarse también durante la linfadenectomía. [9, 87]

6. Obstrucción linfática.

Produce un dolor agudo con el movimiento del hombro o el codo. En la exploración se palpan bandas en la axila que limitan la movilidad. Ocurre 4-6 semanas después de la cirugía axilar y se trata mediante disección y biopsia de

las mencionadas bandas. El estudio anatomopatológico debe informar de ausencia de tumor en los linfáticos resecados: [84, 85, 87]

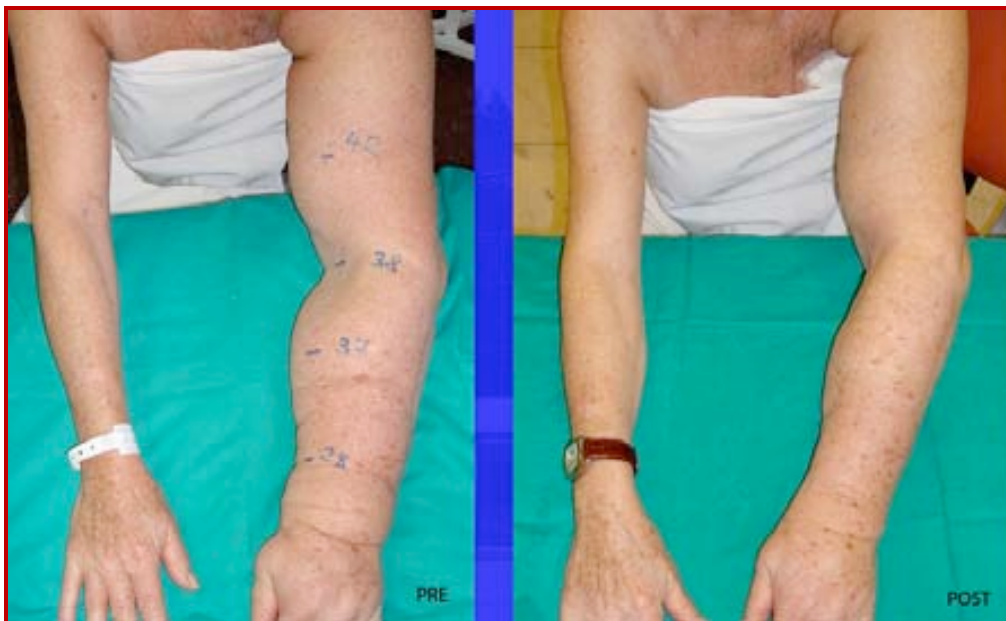


Figura 35.- Paciente con linfedema en extremidad izquierda, posterior a tratamiento con linfadenectomía axilar completa.(pre). Posterior a supramicrocirugía linfática. Modificado de clínica Planas. [88]

2 - HIPÓTESIS

2, 1 Hipótesis

La afectación del III nivel axilar de Berg, es un índice de la afectación global de la axila y puede modificar la pauta de tratamiento según el resultado.

2, 2 Justificación de la hipótesis

Dada la importancia de la linfadenectomía axilar en el cáncer de mama y su complejidad técnica, se plantea estudiar el grado de afectación linfática, separado por niveles ganglionares, teniendo el Nivel I, Nivel II y Nivel III. Con el objetivo de determinar el valor pronóstico de la afectación, del tercer nivel ganglionar, en la disección axilar en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

De tal manera, poder identificar a las pacientes de mayor riesgo de positividad ganglionar del tercer nivel y con esto disminuir el número de linfadenectomías totales, en el resto de las pacientes y con ello su morbilidad.

Hemos elegido estudiar los parámetros clásicos de pronóstico, además de la clasificación molecular del cáncer de mama.

El tratamiento estándar actual del cáncer de mama en estadios iniciales, es primero valorar el estado axilar mediante ecografía. En el caso de que la axila sea sospechosa de afectación se realiza punción ecoguiada. Esta técnica presenta una sensibilidad para afectación ganglionar del 80 % y una especificidad del 98 %. Si la axila es negativa realizamos la técnica del ganglio centinela que tiene en estos momentos y especialmente con la técnica mixta, un elevado valor predictivo y una tasa de falsos negativos del 5-7 %. Hasta el año de 2011 el tratamiento de la axila con centinela positivo ha sido la

linfadenectomía axilar, la cual ha variado a partir del estudio Z0011⁽⁸⁾. En los casos de axila positiva se ha realizado sistemáticamente vaciado ganglionar completo de los 3 niveles de Berg⁽¹⁹⁻²⁰⁾. Sin embargo no existe unanimidad quirúrgica en cuanto al nivel de disección. Se considera que sobrepasar el nivel II conlleva un aumento de complicaciones intra-operatorias como lesiones vasculares y complicaciones posteriores como linfedema, lesiones nerviosas etc. Las guías NCCN 2013 recomiendan el vaciado ganglionar de los niveles I y II⁽⁶⁾. Sin embargo muchos autores realizan sistemáticamente además la extirpación del nivel III debido a que se cree que la afectación del nivel III sin afectación del nivel II es posible (salto ganglionar)^(21,22) y ello podría condicionar el tratamiento posterior: quimioterápico y/o radioterápico. Para poder realizar un estudio de la afectación de los niveles ganglionares es imprescindible analizar por separado cada grupo ganglionar. Por ello para estudiar la afectación de cada nivel solo podemos seleccionar casos de los cirujanos que efectúen la disección por separado de cada nivel y las muestras sean remitidas al patólogo por separado. Otro aspecto muy importante en la actualidad es el relacionar el perfil genético-molecular de cada tumor con la probable afectación ganglionar por ello se ha estudiado además el subtipo molecular en los cánceres de mama.

3 - OBJETIVOS

3,1 Objetivo General

Determinar el valor pronóstico de la afectación, del tercer nivel ganglionar de Berg,^(19,20) en la disección axilar en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall d´Hebron, de Enero del 2005 a Diciembre 2009.

3,2 Objetivos Específicos

- Determinar la positividad del tercer nivel ganglionar en la linfadenectomía axilar, en pacientes con cáncer de mama.
- Cuantificar el número de ganglios afectados y su localización anatómica.
- Identificar a las pacientes de alto riesgo, para la afectación del tercer nivel.
- Identificar las lesiones de tipo Skip metástasis.
- Identificar el subtipo molecular de cáncer de mama y su relación con la afectación de los niveles axilares.

4 - PACIENTES Y MÉTODOS

4,1 Diseño.

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico-comparativo para determinar el valor pronóstico de la afectación, del tercer nivel ganglionar, en la disección axilar en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall d'Hebron, de Enero del 2005 a Diciembre 2009.

4,2 Muestra.

Es poblacional, ya que se evaluaron 194 informes de Anatomía Patológica, provenientes de paciente sometidas a linfadenectomía axilar, con diagnóstico de cáncer de mama, en el periodo comprendido entre Enero del 2005 y Diciembre del 2009, de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall d'Hebron.

4,3 Procedimiento. Las pacientes fueron seleccionadas de la base de datos de la Unidad de Patología Mamaria, (UPM) comprendiendo todas las pacientes a las que se les realizó linfadenectomía axilar, con diagnóstico de cáncer de mama, en el Hospital Universitario del Vall d' Hebron. Solo se incluyeron aquellas pacientes con indicación de linfadenectomía axilar si el cirujano del caso era partidario de extirpación del nivel III y de enviar las muestras para estudio separadas. A la UPM, asistieron pacientes quienes fueron referidas con patología mamaria, típicamente masas palpables por su médico de primer contacto, o bien por el programa de control bienal, método de cribado. Durante el control, al detectar alguna anormalidad, o alguna sospecha fuera evidente en la mamografía, en las visitas adicionales, se completo el estudio mediante estudios histopatológicos o de imagen.(Figura No.36)

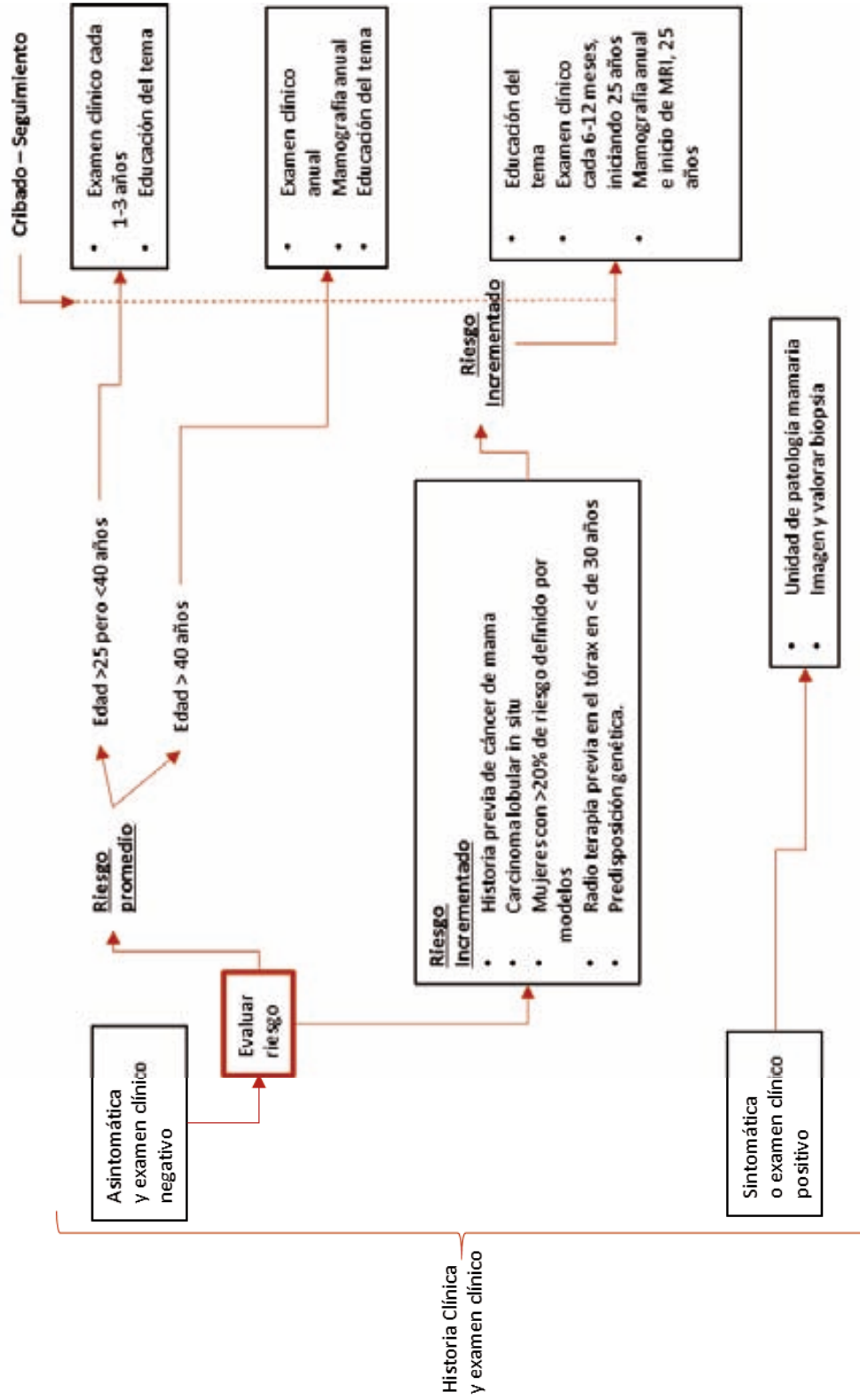


Figura 36.- Diagrama de cribado por sintomatología mamaria. (primer contacto)(6)

Se identificaron las pacientes a las que se les realizó linfadenectomía axilar completa, (Nivel I,II,III), con la excepción de las pacientes consideradas no aptas para la cirugía axilar, las cuales recibieron tratamiento médico (quimioterapia). Todas las pacientes que resultaron con ganglio centinela positivo, fueron sometidas de igual forma a linfadenectomía axilar completa.

Grupo I	Grupo II	Grupo III
Linfadenectomía Axilar	Clínica axilar positiva	Ganglio Centinela positivo

Tabla VII.- Grupos de estudio. Grupo I, pacientes con linfadenectomía axilar, grupo II, pacientes con clínica axilar positiva y grupo III con ganglio centinela positivo

La linfadenectomía axilar fue también indicada para las pacientes quienes tuvieron ganglio centinela con micrometástasis, pero esto no se realizó en las mujeres en las que el diagnóstico fue de células tumorales aisladas. La linfadenectomía axilar fue definida como la extirpación de 10 o más ganglios. Al principio del periodo de estudio la política de la unidad de mama fue realizar el linfadenectomía axilar completa (incluyendo el nivel III) en pacientes con carcinoma invasivo de mama, o clínica mayor de 2 cm, hoy en día esto ha disminuido además de no realizarla si el ganglio centinela fuera negativo. Todas las muestras fueron >10 ganglios. Las cirugías fueron realizadas en la unidad de patología mamaria, compuesta por un grupo homogéneo de 6 cirujanos especializados en cirugía de mama.

La linfadenectomía del nivel I, fue definida como la extirpación de los ganglios entre el borde lateral del músculo pectoral menor y el borde lateral del dorsal ancho o latissimus dorsi; el nivel II como los ganglios entre el borde medial y lateral del músculo pectoral menor (típicamente posterior a el músculo y anterior e inferior a la vena axilar); y el nivel III como los ganglios entre el borde medial del músculo pectoral menor y el tendón del subclavio (ligamento de Halstead). Si los ganglios interpectores o de Rotter fueron extirpados, estos fueron clasificados como nivel II, de acuerdo con la clasificación de los niveles axilares de Berg.⁽¹⁹⁻²⁰⁾

Cada nivel fue removido separadamente en una forma escalonada, según a los límites especificados y colocados en contenedores separados tan pronto como fueron removidos. Fueron enviados al departamento de anatomía patológica, donde la cuenta de ganglios y el índice de positividad, del número de ganglios y de nivel fueron registrados de forma separada. El análisis inicial de este estudio involucro a todas las pacientes a las que se les realizó linfadenectomía axilar (grupo 1). Esto incluyo a las pacientes quienes tuvieron linfadenectomía axilar sin conocimiento de su estatus ganglionar. (ej. Pacientes tanto con ganglio centinela positivo como negativo). Esto se explica por que en la UPM en los años iniciales del estudio, durante los cuales las técnicas para ganglio centinela estuvieron siendo introducidas y validadas. En esta época, la política de la unidad era que las pacientes con tumores mayores a 2 cm debían someterse a linfadenectomía axilar como primer procedimiento axilar. Actualmente, la linfadenectomía axilar no es el procedimiento de primera intención en la unidad, sin verificación preoperatoria o identificación previa del estatus de ganglio centinela, a pesar del tamaño del tumor.

El segundo grupo (grupo 2) de pacientes examinadas en este estudio, fue más representativo de la práctica clínica, comprendieron el subgrupo de pacientes quienes tuvieron ganglios clínicamente positivos y se les practico linfadenectomía axilar, de la misma manera que en la práctica actual, la positividad de los ganglios fue siempre determinada previamente al vaciamiento axilar.

A partir del 1999 - 2000, la biopsia de ganglio centinela fue introducida dentro de la UPM. Los ganglios centinela fueron detectados usando técnicas de radioisótopo. Inicialmente, la biopsia de ganglio centinela fue combinada con la linfadenectomía axilar durante el periodo de validación. Actualmente esto se ofrece a todas las pacientes que sean candidatas preoperatoriamente incluyendo a las que son consideradas como clínicamente negativas.

El grupo (III) fue integrado por las pacientes con linfadenectomía y ganglio centinela positivo. Las pacientes excluidas del análisis, incluyeron pacientes bajo quimioterapia neoadyuvante.

Ya que el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama temprano continúa siendo el estado de los ganglios axilares,^(70,71) se estudió mediante la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), es una técnica comprobada que permite evaluar y estadificar a las pacientes con cáncer de mama, así como seleccionar a las candidatas a disección radical axilar.⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾ El valor clínico del ganglio centinela (GC) reside en su valor predictivo sobre el estado ganglionar axilar, ya que si no contiene células tumorales, probablemente el resto de ganglios axilares no presentarán metástasis.^(71,72,74) En la actualidad se agrega al ganglio centinela un nomograma, que es un sistema de cálculo matemático empleado en la evaluación de la afectación axilar, con el fin de seleccionar a aquellas en las que la linfadenectomía axilar es realmente necesaria. Se han

desarrollado diferentes modelos matemáticos (MSKCC, Mayo, Cambridge, Stanford), para predecir el compromiso de los ganglios, que no codifican como centinelas, en pacientes con cáncer de mama y ganglio centinela positivo.⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾

Por definición tenemos que el ganglio centinela, es el primer ganglio de una cadena linfática, que recibe la circulación linfática desde el tumor primario y el primero en acoger las células tumorales diseminadas por el sistema linfático.^(71,73) El concepto de ganglio centinela en el cáncer de mama se basa en que las células tumorales se diseminan ordenadamente a través del sistema linfático y de esta forma, la afectación de los ganglios linfáticos se rige por un orden mecánico determinado por el flujo linfático entre el tumor y su primera estación ganglionar. La disección del ganglio centinela es el abordaje quirúrgico de elección en los casos en que la axila es clínicamente negativa.^(71,73,74) Se describen diferentes técnicas, con colorante (azul patente), con material radiactivo (tecnecio 99 1mCi) o combinadas. Se inyecta de forma subdérmica periareolar o peritumoral y el radiotrazador o colorante simula el flujo de las células tumorales hasta el ganglio centinela. Los macrófagos del ganglio centinela captan el radiotrazador y se visualiza en la gammacámara, para posteriormente ser detectado por la gamma sonda en quirófano. Se recomienda en carcinomas T1 y T2 siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente negativa. Actualmente existe controversia sobre el límite en el tamaño tumoral hasta T3 y T4, ya que no se han documentado mayores recidivas, los tumores multifocales y en los multicéntricos es aceptable el realizarlos, se indica en el CDIS, carcinoma en el varón y no existe evidencia para desaconsejar la técnica en mujeres gestantes y puérperas. Los criterios de exclusión indican que no está indicado antes ni después de terapia sistémica primaria (quimioterapia), en carcinoma localmente avanzado, cuando hay afección ganglionar, axila positiva y en carcinoma inflamatorio.^(71,73,74)

En anatomía patológica se realizaron los estudios de las muestras y se reportaron, fueron revisados en búsqueda del tamaño del tumor, grado nuclear e histológico de acuerdo a la clasificación de Elston y Bloom, estatus de los ganglios, extensión extraganglionar, invasión linfovascular, estatus de los receptores de estrógeno, progesterona, HER 2. Los ganglios de la linfadenectomía axilar fueron recibidos como muestras etiquetadas de forma separada como nivel I, nivel II y nivel III. Cada muestra fue rigurosamente disecada y todos los ganglios linfáticos recuperados fueron sometidos en su totalidad a examen microscópicos analizados con técnicas de H y E además de inmunohistoquímica.

Se registro el número total de ganglios linfáticos positivos y el número total de ganglios linfáticos examinados de cada nivel. De acuerdo con la UICC Unión Internacional contra el Cáncer, TNM Clasificación de Tumores Malignos, un ganglio linfático de mas de 2 mm fue clasificado como una macrometástasis y un ganglio mayor de 0,2 mm y no excediendo 2 mm como una micrometástasis. Un tumor de células único o tumor de células en racimos pequeños de no más de 0,2 mm sin proliferación o reacción estromal fueron considerados como tumores de células aisladas.

Se realizó una búsqueda especial e intencionada para los casos de diseminación metastásica saltona o Skip metástasis, esto es cuando no se respeta la secuencia de invasión o compromiso por nivel axilar que regularmente se espera encontrar y se observa compromiso ganglionar metastásico en un nivel superior con un nivel previo negativo. (9,10,21,22,70)

5 - MANEJO ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN

5,1 Manejo estadístico de la información

Los datos se recolectaron en una base de datos en, de Excel 2007 (Microsoft. Co. Sillycon Valley, California, USA), se analizaron empleando SPSS 16 (Statistical Packaging for Sciences Software Ltd Chicago, Ill, USA) y Medcalc (MedCalc Software, Broekstraat, Mariakerke, Belgium).

5,2 Descripción.

Se utilizaron tres tipos de variables; *demográficas* como la edad, *discretas* como tamaño, micrometástasis, invasión extraganglionar y linfovascular, entre otras. Además de variables *categorías*: Grupo I, Grupo II, Grupo III, Luminal, A, B, entre otros. Con el objetivo de valorar los resultados variables en la afectación positiva de los ganglios linfáticos del tercer nivel axilar de Berg.

Se compararon variables continuas utilizando la t de student cuando se demostró una distribución normal, en caso de no demostrarse, se empleó la prueba de U de mann. Whitney. Las variables categorías se analizaron en tablas de contingencia y las posibles diferencias se evaluaron mediante el test de chi cuadrado y regresión logística lineal.

6 - RESULTADOS

6,1 Resultados.

Se analizaron un total de 355 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y que se les realizó además linfadenectomía axilar, se eliminaron del estudio un total de 161 pacientes, por tratamiento neoadyuvante, que representa un 45,3%. De las restantes 194 pacientes que formaron parte del estudio, un total de 103 pacientes que representa el 53,1% acudieron por clínica axilar positiva y 91 pacientes que representan el 46,9% acudieron a control de forma asintomática (cribado). El promedio de edad fue de 61,3 años, con una moda de 42 años. Un total de 179 (92,3%) cirugías conservadora de primera intención y 15 (7,7%) con mastectomía de primera intención.

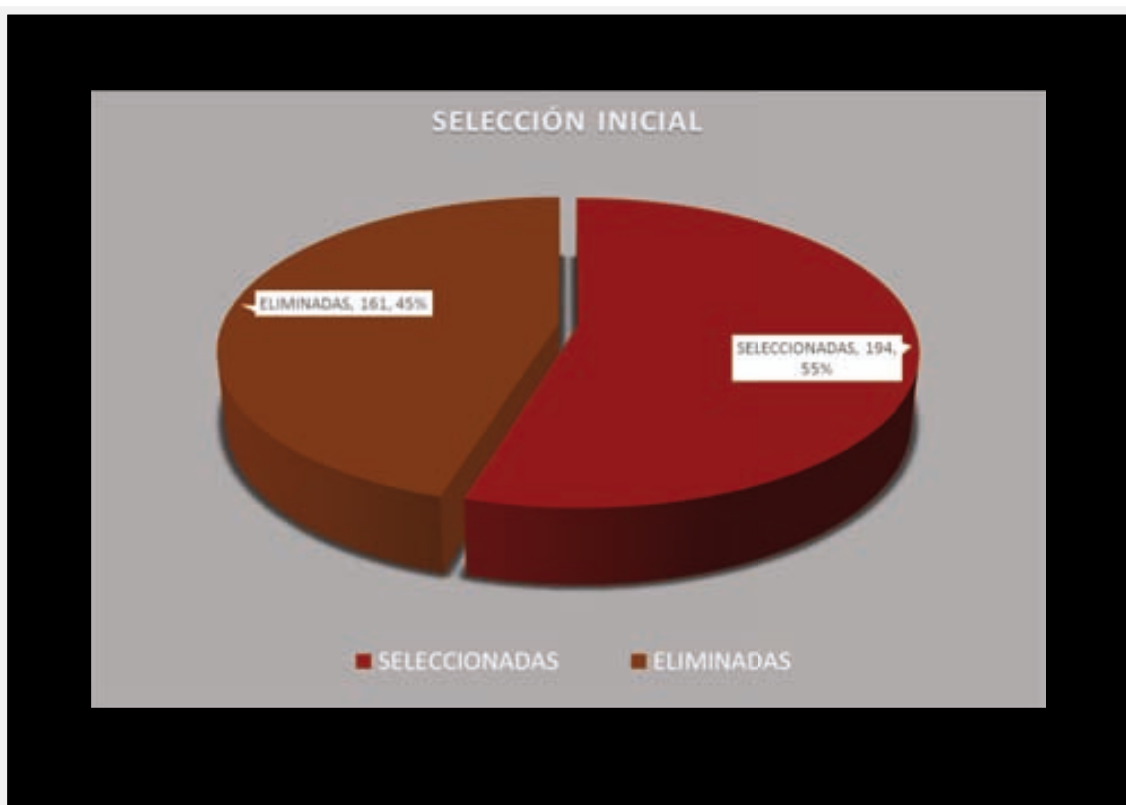


Figura 37. Total de pacientes en la primer selección. Eliminadas 161 pacientes del estudio. Seleccionadas 194 pacientes que participaron en el estudio. Fuente: Expediente Clínico.

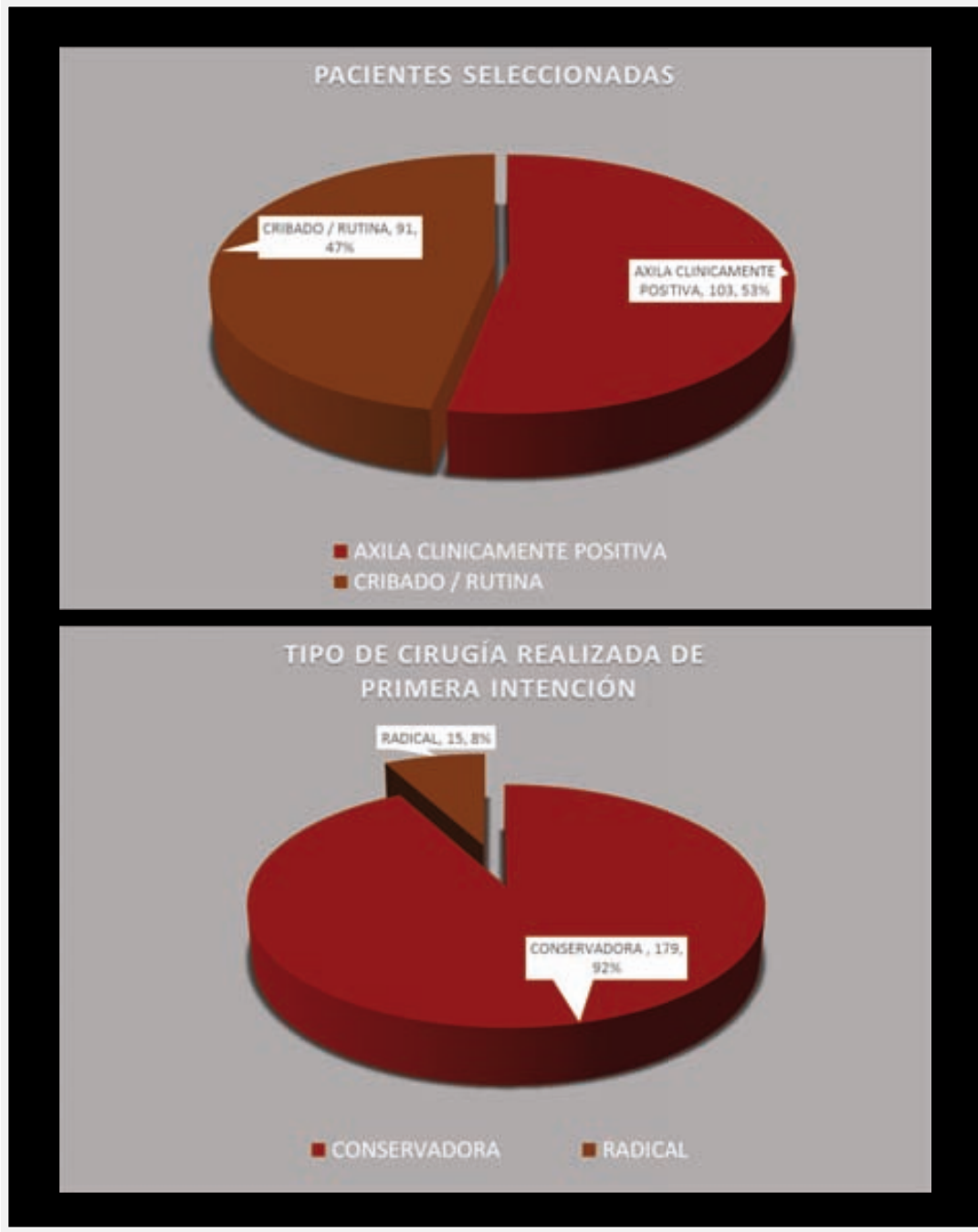


Figura 38. A) Vía de selección de las pacientes. B) Tipo de cirugía realizada de primer intención. Fuente: Expediente clínico.

Dentro del grupo I representado por las 194 pacientes (100%) a las que se les realizó linfadenectomía axilar completa, se observó que en 129 pacientes que representan un 66,4%, resultaron con el nivel axilar I positivo, 41 pacientes que representan el 21,1% resultaron con el nivel axilar II positivo y 24 pacientes que representan el 12,3% resultaron con el nivel axilar III positivo (ver tabla VIII).

	Grupo I (Linfadenectomía) n= 194	Grupo II (Clínica axilar, +) n=103	Grupo III (GC, +) n= 91
Nivel I			
Positivo	129(66,4%)	64(62,1%)	60(65,9%)
Nivel II			
Positivo	41(21,1%)	29(28,1%)	17(18,6%)
Nivel III			
Positivo	24(12,3%)	10(9,7%)	14(15,3%)

Tabla VIII. Tasa de metástasis ganglionares por nivel axilar y grupos de estudio. N=194 Casos de linfadenectomía axilar. Fuente: Expediente clínico.

En el grupo II, conformado por las pacientes con clínica axilar positiva, conformado por 103 pacientes, observamos a 64 pacientes con nivel axilar I positivo, que representan el 62,1%. A 29 pacientes con el nivel axilar II

positivo, que representan el 28,1%. Y 10 pacientes con el nivel axilar III positivo, que representan el 9,7%.

El grupo III, conformado por 91 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y ganglio centinela positivo, observamos a 60 pacientes con el nivel axilar I positivo, lo que representa un 65,9%. A 17 pacientes con el nivel axilar II positivo, que representan un 18,6%. Y a 14 pacientes con nivel III positivo, que representan el 15,3%, como se muestra en la tabla VIII.

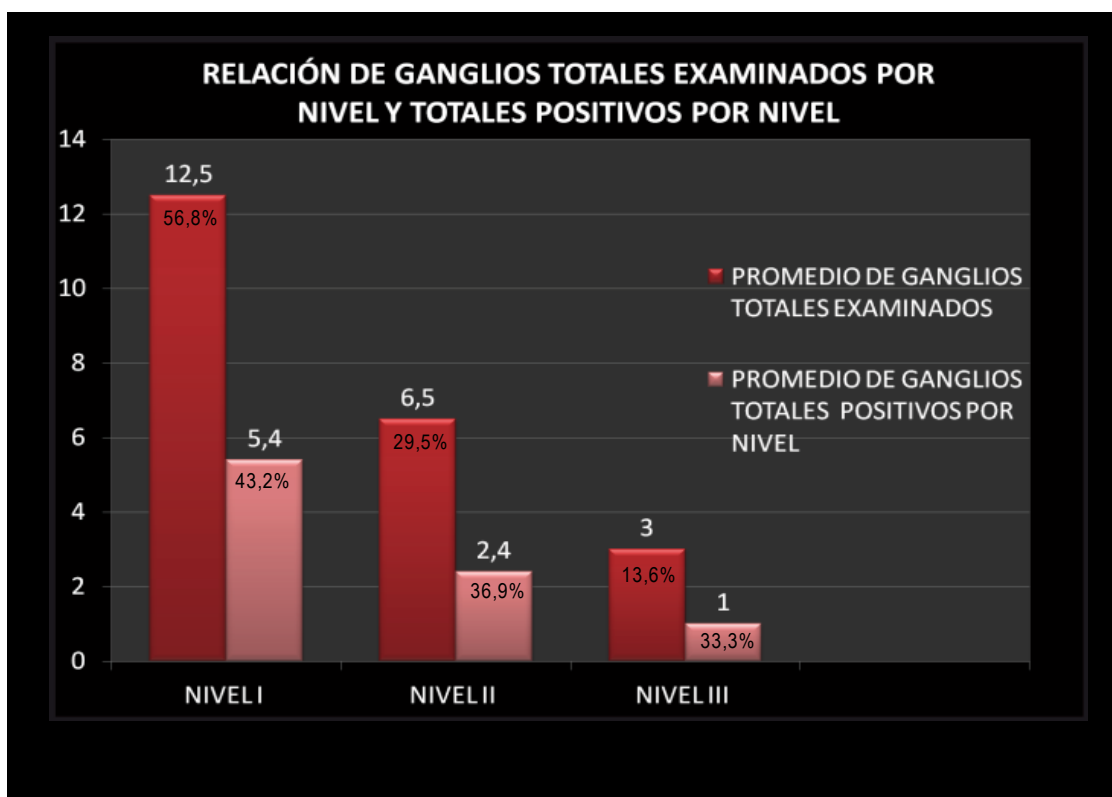


Figura 39. Relación de ganglios totales examinados por cada nivel axilar y totales positivos por nivel.
Fuente: Expediente clínico.

RELACIÓN DE GANGLIOS TOTALES EXAMINADOS POR NIVEL Y POSITIVOS

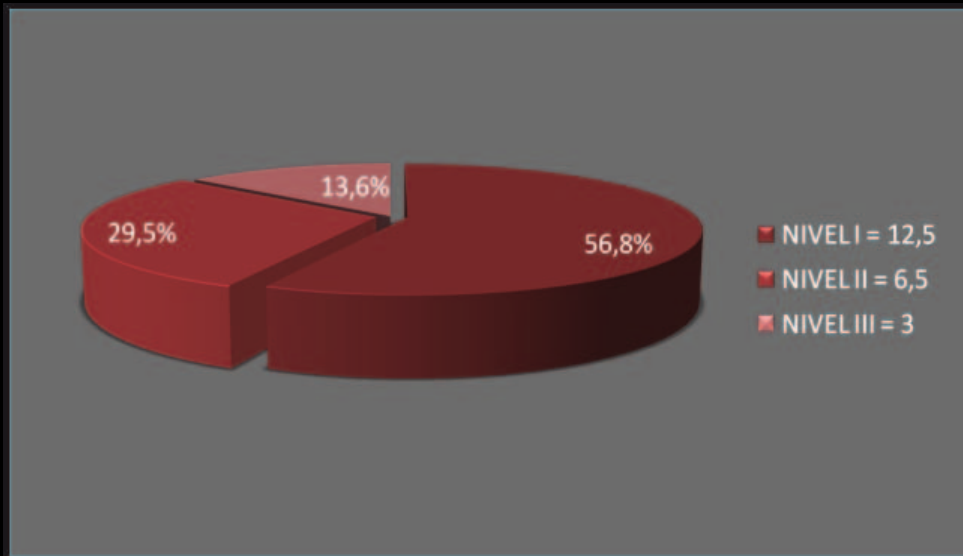
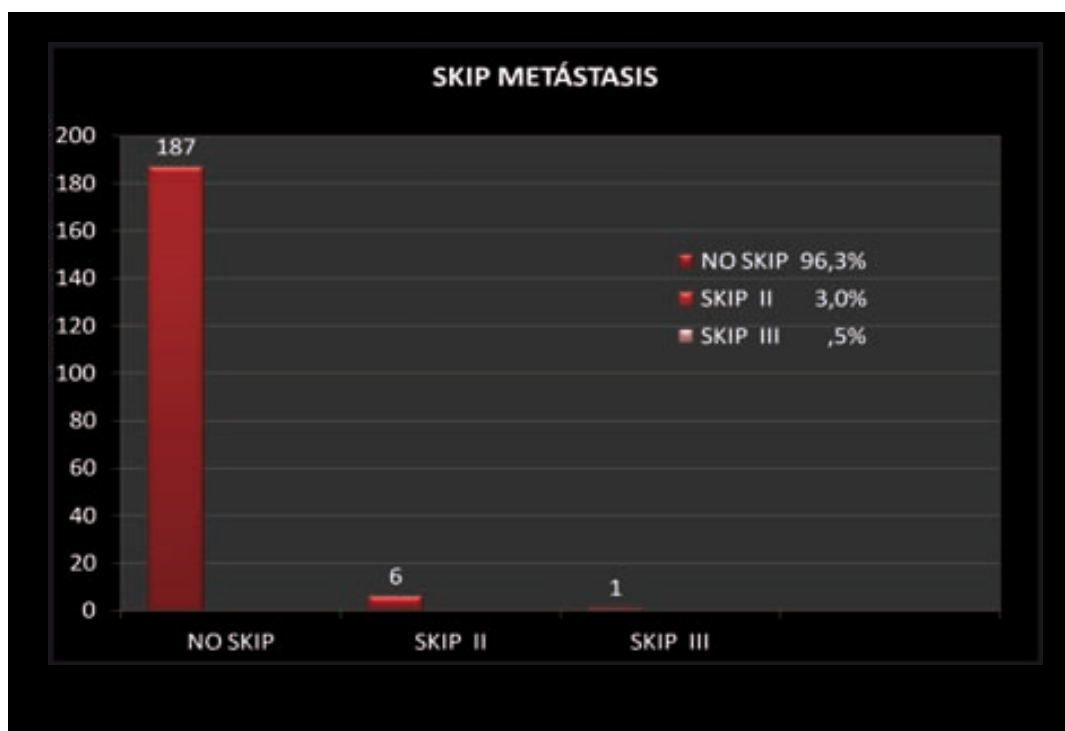


Figura 40. Tasa de metástasis ganglionares por nivel axilar y grupos de estudio.
N=194 Casos de linfadenectomía Fuente: Expediente clínico.

En el grupo I, el tamaño tumoral medio reportado fue 1,62 cm. El grado histológico III de la clasificación de Elston, se encontró en 55 pacientes que representan el 28,3% y 162 pacientes que representan el 83,5%, se reportaron receptores de estrógeno positivo. El 46,9 % (91) tuvo una disección ganglionar mayor de 20 ganglios. El promedio de ganglios totales analizados fue de 22 y del nivel I, II, y III respectivamente fue de 12,5 / 6,5 / 3 ganglios. El número de ganglios positivos por nivel se reportó como 5,4 / 2,4 / 1 respectivamente (ver fig.39 y40).

Al saber que los ganglios linfáticos axilares son la localización más común de la metástasis en el carcinoma de mama, la diseminación metastásica que generalmente ocurre o se produciría de una forma ordenada y progresiva, esto es que, el primer nivel axilar se ve comprometido por células malignas, posteriormente el segundo nivel axilar y finalmente al tercer nivel axilar, esto es un punto fundamental en este estudio ya que cuando no se respeta esta secuencia de invasión o compromiso por nivel axilar y se observa compromiso ganglionar metastásico en un nivel superior con un nivel previo negativo, estamos ante la presencia de una metástasis saltona o skip metástasis (invade el nivel superior antes que el inferior) esto se describe en la literatura desde un 2 - 20 % para el nivel II y un 0.2 - 0.5% de los casos del nivel III. (9,10,21,22,70)

En el presente estudio se logró la identificación de 6 pacientes con Skip metástasis II, esto es que no se encontraron células malignas en el nivel uno y si directamente en el nivel II, lo que representa un 3,09% del total de nuestras pacientes y solo se encontró una paciente con Skip metástasis a nivel III, que indica la falta de compromiso metastásico en los niveles I y II que representa el



0,51% (ver fig. 40 y 41).

Figura 41. Tasa de pacientes con metástasis ganglionares típicas y metástasis ganglionar atípica o Skip metástasis.
Fuente: Expediente clínico.

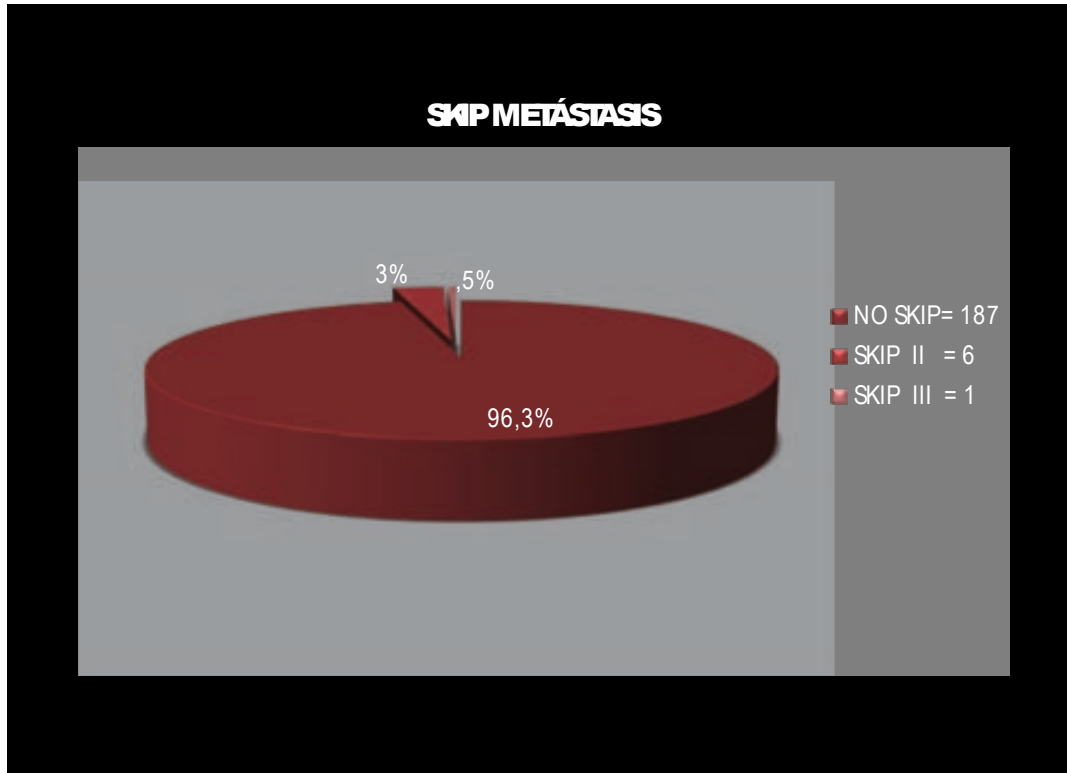


Figura 42. Skip metástasis. N=194 Casos de linfadenectomía Fuente: Expediente clínico.

Además se realizó un análisis multivariable con regresión logística, a todas las pacientes con afectación del tercer nivel ganglionar, incluyendo los tres grupos en estudio.

En el grupo I conformado por las pacientes con linfadenectomía axilar y en este apartado con nivel axilar III positivo, destacó el compromiso de la invasión extraganglionar ($P < 0.001$, $OR = 29$; $IC: 6,17-140,6$) de igual manera destacó el

compromiso observado en las micrometástasis ($P < 0.001$ OR=12,5; IC: 4,08-33,4), siendo estos resultados reportados como estadísticamente significativos.

En el grupo II, conformado por las pacientes con clínica axilar positiva y en este apartado con nivel axilar III positivo, destacó el resultado obtenido en las micrometástasis ($P < 0.001$, OR=10,6; IC: 1,66-44,3) al igual que la invasión linfovascular ($P < 0.001$, OR=13; IC: 2,12- 44,7), que se reportaron como resultados estadísticamente significativos, no así los receptores de estrógeno ($P = 0.715$, OR=0,63; IC: 0,12-4,13), y los receptores de progesterona ($P = 0.586$, OR=0,72; IC: 0,09-5,03).

En el grupo III conformado por las pacientes con ganglio centinela positivo y en este apartado con nivel ganglionar III positivo, destacaron los resultados obtenidos en las variables de invasión extraganglionar ($P < 0.001$, OR=15,9; IC: 4,05-88,7) y los resultados observados en las micrometástasis ($P < 0.011$, OR=6,7; IC: 2,05-24,7), reportados como estadísticamente significativos (Tabla IX).

	Grupo I (Linf)) n= 194	Grupo II (Clínica +) n=103	Grupo III (GC +) n= 91
Inv. Extraganglionar	30(6,12- 98,2) <0.001	NC	12,8(4,05- 88,3) <0.001
Inv. Linfovascular	3,02(3,8- 6,58) 0.001	13(2,12- 44,7) 0.001	2,8(1,61- 8,78) <0.025
Recep. Estrógeno	1,42(0,56- 10,4) 0.990	0,63(0,12- 4,13) 0.715	NC
Recep. Progesterona	0,94(0,23- 8,13) 0.790	0,72(0,09- 5,03) 0.586	1,8(0,12- 9,45) 0.715
P53	1,64(0,83- 11,12) 0.885	NC	2,3(0,86- 20,3) 0.485

Micrometástasis	12,5(4,08-33,4)	10,6 (1,66-44,3)	6,7(2,05-24,6)
	<0.001	0.001	0.011

Tabla IX. Análisis **multivariable** de predictores de positividad del tercer nivel. **NC:** No calculado. N=194 Casos de linfadenectomía Fuente: Expediente clínico.

Se analizaron los datos del grupo I, de forma univariable, comparando las pacientes que tuvieron el nivel III positivo y en las que fue negativo. En esta comparativa encontramos que el tamaño tumoral fue superior en los casos con nivel III positivo, con diferencias estadísticamente significativas ($P=0.011$). La invasión linfovascular y el nivel III negativo se detectó en un 16,4% de las pacientes, siendo mayor en las pacientes con nivel III positivo con un 50%, con diferencia estadísticamente significativa ($P=<0.001$). La invasión extraganglionar en pacientes con nivel III positivo fue mayor, con un 75%, que la reportada en el nivel III negativo de sólo 14,7%, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($P=0.001$). Así mismo, las micrometástasis se presentaron mayormente en el grupo del nivel III positivo con un 45,83%, comparado con un 10,5% de las pacientes con el nivel III negativo, con resultados estadísticos altamente significativos ($P=0.001$). Por otra parte, en este mismo grupo, la edad, el tipo tumoral, el grado histológico, los receptores de estrógeno y los de progesterona fueron analizados y se reportaron como estadísticamente no significativos, el HER2, y el Ki67 no fueron calculados (Tabla X).

<u>Grupo I</u>	NIVEL III (NEGATIVO) n=170	NIVEL III (POSITIVO) n=24	<i>P=</i>
Edad media	56,1 años	58,2 años	NS
Tamaño tumoral	17,4 mm	22,8 mm	0.011
CDI	155 (91,1%)	18 (75%)	NS
CLI	12 (7,0%)	5 (20,8%)	NS
Otros	3 (1.7%)	1 (4,1%)	NS
Grado tumoral GI	21 (12,3%)	-	NS
Grado tumoral GII	106 (62,3%)	14 (58,3%)	NS
Grado tumoral GIII	43 (25,2%)	10 (41,6%)	NS
Inv. Linfovascular	28 (16,4%)	12 (50%)	<0.001
Inv. Extraganglionar	25 (14,7%)	18 (75%)	<0.001
Recep. Estrógenos +	141 (82,9%)	21 (87,5%)	NS

Recep. Progesterona +	105 (61,7%)	17 (70,8%)	NS
Her 2	18 (10,5%)	6 (25%)	NC
P53	24 (14,1%)	3 (12,5%)	NS
Ki67	116 (68,2%)	19 (79,1%)	NC
Micrometástasis	18 (10,5%)	11 (45,8%)	< 0.001

Tabla X. Comparativa, **Grupo No. I**, pacientes con nivel III (+) Vs. nivel III (-). **NS:** No significativo. **NC:** No calculado. N=194 Casos de linfadenectomía Fuente: Expediente clínico.

Se analizó el grupo II, de forma univariable, comparando la positividad o la negatividad de las diferentes variables y su afectación del nivel III. En esta comparativa encontramos que la invasión linfovascular negativa fue mayor en las pacientes con nivel III negativo, que en las pacientes con nivel III positivo, encontrando 89 (95,6%) y 3 (30%) respectivamente y la invasión linfovascular positiva, se asocio con 4 (4,3%) de las pacientes con nivel III negativo y con 7 (70%) de las pacientes con nivel III positivo, siendo estos resultados estadísticamente significativos ($P=<0.001$). De manera semejante la invasión extraganglionar negativa fue mayor en las pacientes con nivel III negativo reportando 91 (97%) casos, contra ningún caso en las pacientes con nivel III positivo, la invasión extraganglionar positiva, se observo el total de la pacientes con nivel III positivo 10 (100%), que en las pacientes con nivel III negativo con 2 (2,1%), obteniendo resultados estadísticamente significativos ($P=<0.001$).

El estudio de las micrometástasis, el grupo de pacientes en las que se reportaron como negativas fue mayor con nivel III negativo 81 (87,0%) contra 2 (20%) con nivel III positivo, el resultado de las micrometástasis positivas fue mayor en el grupo con nivel III positivo 8(80%) contra 12 (12,9%) del grupo con nivel III negativo, obteniendo resultados estadísticamente significativos

(P=0.001). El resto de las variables analizadas en este grupo como los receptores de estrógeno, los de progesterona, HER2, P53 y los márgenes tumorales se reportaron como estadísticamente no significativos (Tabla XI).

Grupo II		NIVEL III (NEGATIVO)	NIVEL III (POSITIVO)	P=
		n=93	n=10	
Inv. Linfovascular	Negativa	89 (95,6%)	3 (30%)	0.001
	Positiva	4 (4,3%)	7 (70%)	
Inv. Extraganglionar	Negativa	91 (97,8%)	0 (0%)	0.001
	Positiva	2 (2,1%)	10 (100%)	
Recep. Estrógeno	Negativo	10 (10,7%)	1 (10%)	0.514
	Positivo	83 (89,2%)	9 (90%)	
Recep. Progesterona	Negativo	31 (33,3%)	4 (40%)	0.544
	Positivo	62 (66,6%)	6 (60%)	
Her 2	Negativo	84 (90,3%)	9 (90%)	0.642
	Positivo	9 (9,6%)	1 (10%)	

P53	Negativo	8 (8,6%)	9 (90%)	0,084
	Positivo	85 (91,3%)	1 (10%)	
Márgenes quirúrgicos	Negativos	88 (94,6%)	8 (80%)	0.683
	Positivos	5 (5,3%)	2 (20%)	
Micrometástasis	Negativas	81 (87,0%)	2 (20%)	0.011
	Positivas	12 (12,9%)	8 (80%)	

Tabla XI. Comparativa, **Grupo No. II**, pacientes con nivel III (+) Vs. nivel III (-)Tabla II. Análisis multivariable de predictores de positividad del tercer nivel. **NC:** No calculado. N=103 Casos de clínica positiva. Fuente: Expediente clínico.

Ya que la clasificación del cáncer de mama basada en parámetros inmunohistoquímicos (IHQ) permite una mejor definición pronóstica, clasificamos los tumores de nuestras pacientes de acuerdo a los subtipos moleculares mediante marcadores inmunohistoquímicos y se analizó su relación con la afectación del tercer nivel. Optamos por una clasificación aceptada por la mayoría de autores basada, tanto en la expresión de RE, receptor de progesterona (RP) y HER2. El grupo I, con un total de 194 pacientes, se separó en cuatro grupos, de acuerdo al subtipo molecular. Subgrupo I, formado por tipo Luminal A, que corresponde a las pacientes con receptores de estrógeno positivo y/o receptores de progesterona positivos y HER-2 negativos (RE +, PR +/- , HER2 -), fue el grupo de mayor número de casos, con un total de 146 casos (74,4%) (P=0.550; OR=3,4; IC: 0,13-43). El subgrupo II, y segundo en frecuencia, corresponde a los triples negativos, que son receptores de estrógeno negativo, receptores de progesterona negativo y HER-2 negativo

(ER-, PR-, HER-2-), reportándose 22 casos (11,3%)(P=0.489). El subgrupo III, corresponde a Luminal B, pacientes con receptores estrógeno positivos y/o receptores de progesterona positivos y HER-2 positivos (ER+, PR+, HER-2+), fue el tercero en frecuencia con un total de con 13 casos (6,7%) (P=0.358; OR=2,6; IC: 0,34-8,9). Y por último el subgrupo IV, HER-2, con 2 casos (1,0%), corresponde a las pacientes con receptores de estrógeno negativo y progesterona negativo y HER-2 positivo (ER-, PR-, HER-2 +). Los resultados valorados de la inmunohistoquímica y el tercer nivel ganglionar positivo, no obtuvieron cifras estadísticamente significativas.

7 - DISCUSIÓN

7,1 Discusión.

La linfadenectomía axilar es hasta hoy fuente de controversia quirúrgica, ya que la disección axilar radical es la principal fuente de morbilidad asociada con la cirugía de mama. La biopsia de ganglio centinela ha tenido un impacto profundo sobre la reducción de la extensión de la cirugía axilar. Algunos estudios como el NSABP B04, han reportado que las tasas de recurrencia axilar son hasta de 18,6%, cuando se practica una resección linfática no satisfactoria. No obstante, la dificultad en tratar la recurrencia axilar, el impacto psicológico que conlleva y la dificultad en cumplir un control de la enfermedad, son probablemente razones importantes por lo que aún se continua realizando la linfadenectomía axilar, en aquellas pacientes en lo que se conoce que tienen ganglios positivos.

En la actualidad el tratamiento conservador continua evolucionando e innovando, como se mostro en el ensayo ACOSOG Z0011, que se considera estudio de referencia, con respecto a la realización o no de la linfadenectomía axilar, se centra en mujeres con ganglio centinela positivos, con tumores menores de 5 cm (T1-T2), axila clínicamente negativa tratadas con cirugía conservadora, reportando una incidencia similar de recidivas entre ambos grupos del estudio. Existiendo pacientes con ganglio centinela positivos en los que no se realiza la linfadenectomía axilar: como:

- 1.- Los estadios T1-T2 , N0. Que son tratados con cirugía conservadora y tratamiento adyuvante sistémico.
- 2.- Pacientes con 1 o 2 ganglios centinelas positivos H&E.
- 3.- Presencia de micrometástasis.
- 4.- Celulas tumorales aisladas.
- 5.- Ganglios axilares metastásicos en número no mayor a dos.

Las decisiones respecto a que las pacientes pueden beneficiarse al realizar linfadenectomía axilar o no, se basan en las decisiones individuales del cirujano

y la situación de la paciente. La linfadenectomía de nivel III continúa teniendo relevancia en una proporción de los pacientes de mama.

En nuestro estudio, hubo una tasa total de positividad de nivel III de 12,3%, en el grupo II con clínica axilar positiva un 9,7% y de 15,3% en el grupo III con ganglio centinela positivo. Similarmente, la positividad de nivel II, permaneció elevada, con una tasa de positividad ganglionar de 28,1% y 18,6%, en el grupo con clínica positiva y en el grupo de ganglio centinela positivo respectivamente. El objetivo del nuestro estudio fue identificar pacientes quienes pudieran estar en un riesgo bajo o alto de metástasis de nivel III, para tomar la mejor decisión quirúrgica y delimitar la extensión de la cirugía axilar.

El análisis multivariable demostró que los predictores principales de positividad de nivel III en los pacientes con enfermedad ganglionar positiva fueron el tamaño del tumor, la invasión linfovascular, la diseminación extraganglionar y la presencia de micrometástasis. La diseminación extraganglionar fue también asociada con una tasa alta de positividad ganglionar. Se ha demostrado que la diseminación ganglionar está asociada con tener un número creciente de ganglios involucrados. A pesar de que no es posible determinar la presencia de diseminación extraganglionar previo a la linfadenectomía de nivel III, la evidencia de esto en la biopsia, preoperatoria o en el resultado del ganglio centinela, alertar al cirujano de que el paciente está un riesgo mayor de positividad de nivel III. De igual manera la invasión linfovascular y las micrometástasis fueron reportadas en los tres grupos del estudio.

Las pacientes con enfermedad clínica positiva, quienes tienen 2 o más factores de riesgo deberían ser considerados para la linfadenectomía de nivel III, ya que tienen una tasa de positividad de nivel III de al menos un 20%. En contraste, aquellos pacientes tanto sin factores de riesgos o tamaños de tumor < 2 cm,

así como con un solo factor de riesgo, están en un menor riesgo y puede ser suficiente la linfadenectomía de nivel II.

El número de casos de nivel III positivo, en el grupo de ganglio centinela (grupo III) fue de 14 (15,3%) comparado con el grupo I, 24(12,3%). El promedio de ganglios totales analizados fue de 22 y del nivel I, II, y III respectivamente fue de 12,5 / 6,5 / 3 ganglios. El número de ganglios positivos por nivel se reportó como 5,4 / 2,4 / 1, respectivamente.

Los resultados estadísticos de la clasificación molecular no fueron significativos, sin embargo la asociación de el subgrupo Luminal B + ganglio centinela de acuerdo a los diferentes análisis requiere de un número mayor de casos.

Con respecto a las lesiones de tipo skip metástasis, la realización de linfadenectomía por este motivo es injustificada. Se identificaron, 6 pacientes con Skip metástasis II que representa un 3,09% y una paciente con Skip metástasis a en nivel III que representa el 0,51%. En el pasado, esto fue una de las principales causas para la linfadenectomía axilar de nivel III con varios estudios citando las tasas de positividad de nivel III en ausencia de positividad de nivel I tan elevadas como de un 10%. Sin embargo, muchos estudios han sugerido que el fenómeno de skip metástasis es menor de un 6%.

8 - CONCLUSIONES

8,1 Conclusiones.

1.- En el presente estudio obtuvimos el porcentaje de afectación ganglionar de las pacientes con linfadenectomía axilar, de los cuales 129 (66,4%) tuvieron el nivel I positivo, 41 (21,1%) nivel II y 24 (12,3%) el nivel III.

2.- El numero promedio de ganglios totales analizados fue de 22 y del nivel I, II y III respectivamente fueron de 12,5 / 6,5 / 3 ganglios. El numero de ganglios positivos por nivel se reporto como 5,4 / 2,4 / 1, respectivamente.

3.- En el estudio multivariable los factores de riesgo para afectación del nivel III fueron los siguientes: invasión linfovascular, invasión extraganglionar o micrometástasis.

4.- Se identificaron 6 pacientes con Skip metástasis II, que representa un 3,09% y una paciente con Skip metástasis a en nivel III, que representa el 0,51%.

5.- No observamos relación de la positividad del tercer nivel de acuerdo a la clasificación molecular.

6.- La linfadenectomía del nivel axilar III de Berg no tiene valor predictivo de la afectación ganglionar, por lo que consideramos realizar linfadenectomía cuando esté indicada en los niveles I y II.

BIBLIOGRAFÍA

9,1 BIBLIOGRAFÍA.

1. De Angelis, R., et al., *Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(1): p. 23-34.
2. Arslan, A.A. and S.C. Formenti, *Mammography in developing countries: the risks associated with globalizing the experiences of the Western world*. *Nat Clin Pract Oncol*, 2009. **6**(3): p. 136-7.
3. Veronesi, U., et al., *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(16): p. 1227-32.
4. Verdecchia, A., M. Santaquilani, and M. Sant, *Survival for cancer patients in Europe*. *Ann Ist Super Sanita*, 2009. **45**(3): p. 315-24.
5. Allemani, C., et al., *Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000-2002*. *Int J Cancer*, 2013. **132**(10): p. 2404-12.
6. NCCN, *Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer Screening and Diagnosis. Versión 2.2013*. 2013.
7. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin*, 2005. **55**(2): p. 74-108.
8. Giuliano, A.E., et al., *Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial*. *JAMA*, 2011. **305**(6): p. 569-75.
9. DiSaia, P.J. and W.T. Creasman, *Ginecología Oncológica Clínica*. 6 ed. 2002, España. 675.
10. Testut, L., *Compendio de anatomía descriptiva*. Elsevier España ed. 1996, España. 792.
11. Lockhart, R.D., G.F. Hamilton, and F.W. Fyfe, *Anatomía Humana*. 1era. Edición ed. 1997.
12. Netter., F.H., *Atlas de Anatomía Humana*. 5° ed. 2011.
13. Acea, B. *Abordaje lateral de mama*. . 2012; Available from: <http://www.breastsurgeonsweb.com>.
14. MOORE, K.L., *Anatomía con orientación clínica*. 5° ed. 2007.
15. Tank, P.W. and J.C.B. Grant, *Grant's dissector*. 14ª edición. ed. 2009, Philadelphia.
16. DRAKE, R.L., W. VOGL, and A.W.M. MITCHELL, *Gray. Anatomía para estudiantes*. . 2° ed. 2006.
17. Mitchell, R.N., et al., *Robins y Cotran. Patología Estructural y Funcional*. 8° ed. Vol. Cap.19. 2005.
18. García, A.S., A.P. Madrona, and J.I. Moreno, *Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía de la Mama*. 10° ed. 2006, España.
19. BERG, J.W., *The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma*. *Cancer*, 1955. **8**(4): p. 776-8.
20. Edge, S., et al., *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. 2010.
21. Rosen, P.P., et al., *Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections*. *Ann Surg*, 1983. **197**(3): p. 276-83.

22. Lloyd, L.R., et al., *Axillary dissection for breast carcinoma. The myth of skip metastasis*. Am Surg, 1989. **55**(6): p. 381-4.
23. González-Merlo, J. and J.G. Bosquet, *Ginecología Oncológica*. 2000, España. 634.
24. Winchester, D.J. and D.P. Winchester, *Cáncer de Mama, Atlas de oncología clínica*. 1era ed. 2001. 298.
25. Shapiro, S., *Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan*. J Natl Cancer Inst Monogr, 1997(22): p. 27-30.
26. Habbema, J.D., et al., *Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the Health Insurance Plan of Greater New York study*. J Natl Cancer Inst, 1986. **77**(2): p. 317-20.
27. Hughes, L.E., *Classification of benign breast disorders. The ANDI classification based on physiological processes within the normal breast*. Br Med Bull, 1991. **47**(2): p. 251-7.
28. Pathologists, T.R.C.o., *NHS Cancer Screening Programmes and The Royal College of Pathologists 2005*. 2005.
29. Mamaria, S.E.d.S.y.P., *Manual de Práctica Clínica en Senología*. 2010.
30. Alexander, F.E., et al., *14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening*. Lancet, 1999. **353**(9168): p. 1903-8.
31. Nat Pernick, M.D. *PathologyOutlines.com*. 2010; Available from: <http://www.pathologyoutlines.com/>.
32. Al Sarakbi, W., et al., *Breast papillomas: current management with a focus on a new diagnostic and therapeutic modality*. Int Semin Surg Oncol, 2006. **3**: p. 1.
33. El Aouni, N., et al., *Adenosis tumor of the breast: cytological and radiological features of a case confirmed by histology*. Diagn Cytopathol, 2008. **36**(7): p. 496-8.
34. Böcker, W., et al., *[Ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ. Definition--classification--differential diagnosis]*. Pathologe, 1997. **18**(1): p. 3-18.
35. Lakhani, S.R., et al., *The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)?* Eur J Cancer, 2006. **42**(14): p. 2205-11.
36. Nassar, H., et al., *Clinicopathologic analysis of solid papillary carcinoma of the breast and associated invasive carcinomas*. Am J Surg Pathol, 2006. **30**(4): p. 501-7.
37. Fisher, B., *Highlights from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project studies in the treatment and prevention of breast cancer*. CA Cancer J Clin, 1999. **49**(3): p. 159-77.
38. Scoggins, M., et al., *Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, radiological, and pathological correlation*. Acad Radiol, 2013. **20**(4): p. 463-70.
39. Murray, M.P., et al., *Classic lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: outcomes of prospective excision*. Cancer, 2013. **119**(5): p. 1073-9.
40. Masannat, Y.A., et al., *Challenges in the management of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast*. Breast, 2013. **22**(2): p. 194-6.

41. Duan, X., et al., *Invasive paget disease of the breast: clinicopathologic study of an underrecognized entity in the breast*. Am J Surg Pathol, 2012. **36**(9): p. 1353-8.
42. Goldner, B., et al., *Incidence of Inflammatory Breast Cancer in Women, 1992-2009, United States*. Ann Surg Oncol, 2013.
43. Jiménez Rodríguez, R.M., et al., *[Small bowel obstruction caused by metastasis for lobulillar breast cancer]*. Rev Esp Enferm Dig, 2007. **99**(5): p. 302-3.
44. Miller, A.B., et al., *The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years*. Ann Intern Med, 2002. **137**(5 Part 1): p. 305-12.
45. Hendrick, R.E., et al., *Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials*. J Natl Cancer Inst Monogr, 1997(22): p. 87-92.
46. Olsen, A.H., et al., *Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study*. BMJ, 2005. **330**(7485): p. 220.
47. White, J., *FDA approves system for digital mammography*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(6): p. 442.
48. Paap, E., et al., *Breast cancer screening case-control study design: impact on breast cancer mortality*. Ann Oncol, 2011. **22**(4): p. 863-9.
49. Bonardi, R., et al., *Conventional versus digital mammography in the analysis of screen-detected lesions with low positive predictive value*. Eur J Radiol, 2005. **55**(2): p. 258-63.
50. Spangler, M.L., et al., *Detection and classification of calcifications on digital breast tomosynthesis and 2D digital mammography: a comparison*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(2): p. 320-4.
51. Gruber, R., et al., *[Perspectives of the digital mammography platform]*. Radiologe, 2010. **50**(11): p. 999-1007.
52. Helvie, M.A., *Digital mammography imaging: breast tomosynthesis and advanced applications*. Radiol Clin North Am, 2010. **48**(5): p. 917-29.
53. Vecchio, S., et al., *A novel approach to digital breast tomosynthesis for simultaneous acquisition of 2D and 3D images*. Eur Radiol, 2011. **21**(6): p. 1207-13.
54. Fisher, B., et al., *Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer*. N Engl J Med, 2002. **347**(16): p. 1233-41.
55. Tabár., L. and P.B. Dean., *Atlas de Mamografía*. 3era ed. 2003.
56. Pifarré, P. and S.E.d.M. Nuclear., *Pruebas de diagnóstico por la imagen: ¿generan ansiedad?* 2011. **30**(6).
57. © 2014 American Cancer Society, I.A., **Recomendaciones de la Sociedad Americana Contra El Cáncer. (ASC). Cribado**. 2014.
58. Coalition, T.E.B.C., *Europadonna*. 2010.
59. Veronesi, U., A. Costa, and C. Grandi, *Surgical treatment of primary breast cancer*. Schweiz Med Wochenschr, 1977. **107**(28): p. 987-91.
60. Veronesi, U., et al., *Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast*. N Engl J Med, 1981. **305**(1): p. 6-11.

61. Veronesi, U., et al., *Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer*. Eur J Cancer, 1990. **26**(6): p. 671-3.
62. Winslow, T., *Terese Winslow, Medical and Scientific Illustration*. 2000.
63. Veronesi, U., et al., *A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer*. N Engl J Med, 2003. **349**(6): p. 546-53.
64. Galimberti, V., et al., *Positive axillary sentinel lymph node: is axillary dissection always necessary?* Breast, 2011. **20 Suppl 3**: p. S96-8.
65. Ghossain, A. and M.A. Ghossain, *History of mastectomy before and after Halsted*. J Med Liban, 2009. **57**(2): p. 65-71.
66. Leis, H.P., *Modified radical mastectomy: definition and role in breast cancer surgery*. Int Surg, 1980. **65**(3): p. 211-8.
67. Source, S., *Halsted Radical Mastectomy, Incision*. 1882.
68. Lugo, G.R.B., *De Halsted a nuestros días. Evolución histórica del tratamiento quirúrgico del Cáncer de Mama*. 2008, Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina: Venezuela. p. **59-63**.
69. Cotlar, A.M., J.J. Dubose, and D.M. Rose, *History of surgery for breast cancer: radical to the sublime*. Curr Surg, 2003. **60**(3): p. 329-37.
70. Veronesi, U., et al., *Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases*. Cancer, 1987. **59**(4): p. 682-7.
71. Zavagno, G., et al., *A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial*. Ann Surg, 2008. **247**(2): p. 207-13.
72. Fodor, J., et al., *[Management of the axilla in breast cancer: evidences and unresolved issues]*. Orv Hetil, 2001. **142**(36): p. 1941-50.
73. Sakorafas, G.H., A.G. Tsiotou, and B.M. Balsiger, *Axillary lymph node dissection in breast cancer--current status and controversies, alternative strategies and future perspectives*. Acta Oncol, 2000. **39**(4): p. 455-66.
74. Ung, O., et al., *Complete axillary dissection: a technique that still has relevance in contemporary management of breast cancer*. ANZ J Surg, 2006. **76**(6): p. 518-21.
75. D'Eredita', G., et al., *Comparison of two models for predicting non-sentinel lymph node metastases in sentinel lymph node-positive breast cancer patients*. Updates Surg, 2011. **63**(3): p. 163-70.
76. Unal, B., et al., *Models for predicting non-sentinel lymph node positivity in sentinel node positive breast cancer: the importance of scoring system*. Int J Clin Pract, 2008. **62**(11): p. 1785-91.
77. Kohrt, H.E., et al., *New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients*. BMC Cancer, 2008. **8**: p. 66.
78. W.S., H., *The results of operations for the cure of cáncer of the Breast, performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894*. 1894, Ann. Surg. p. 497-555.
79. Greenberg, C.C., A.C. Bafford, and M. Golshan, *Is axillary dissection needed in node-positive breast cancer?* Expert Rev Anticancer Ther, 2008. **8**(2): p. 195-8.
80. Krag, D.N., et al., *Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative*

- patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2010. **11**(10): p. 927-33.
81. Hansen, N.M. and A.E. Giuliano, *Why remove four by chance when one will suffice?* Eur J Cancer, 2001. **37**(9): p. 1067-9.
 82. Steele, R.J., et al., *The efficacy of lower axillary sampling in obtaining lymph node status in breast cancer: a controlled randomized trial.* Br J Surg, 1985. **72**(5): p. 368-9.
 83. Fisher, B., et al., *Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer.* N Engl J Med, 1985. **312**(11): p. 665-73.
 84. McLaughlin, S.A., et al., *Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: patient perceptions and precautionary behaviors.* J Clin Oncol, 2008. **26**(32): p. 5220-6.
 85. Johansson, K. and E. Branje, *Arm lymphoedema in a cohort of breast cancer survivors 10 years after diagnosis.* Acta Oncol, 2010. **49**(2): p. 166-73.
 86. Baas-Vrancken Peeters, M.J., et al., *Short versus long-term postoperative drainage of the axilla after axillary lymph node dissection. A prospective randomized study.* Breast Cancer Res Treat, 2005. **93**(3): p. 271-5.
 87. Sakorafas, G.H., G. Peros, and L. Cataliotti, *Sequelae following axillary lymph node dissection for breast cancer.* Expert Rev Anticancer Ther, 2006. **6**(11): p. 1629-38.
 88. Planas, D.J. *Supramicrocirugía / linfedema.* 2000; Available from: <http://www.clinicaplanas.com>.

10.- ANEXOS

10,1 Resumen en castellano

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha experimentado notables cambios a lo largo de las últimas décadas, debido sobre todo al aumento en el diagnóstico temprano de la enfermedad. La disección axilar o linfadenectomía axilar, ha sido parte del manejo del cáncer de mama desde la descripción de la mastectomía radical (MR), identificando el compromiso ganglionar y tratando de obtener el control regional. El manejo de los ganglios linfáticos axilares, se mantiene como piedra angular en el diagnóstico y pronóstico para nuestras pacientes. Sin embargo, ha cambiado gracias a la utilización de distintas herramientas que nos permite realizar linfadenectomías menos radicales, que se traduce en disminución significativa de la morbilidad del proceso, como se menciona en el estudio multicéntrico ZO011, donde se halló que la realización del linfadenectomía axilar completa no se asocia con mayor supervivencia, que en las pacientes con ganglio centinela positivo tratadas con cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico.

Este estudio se realizó en el Hospital Universitario Vall d'Hebron, donde desde los años 90' se implementaron diferentes técnicas, como linfadenectomía parciales, muestreos y la técnica del ganglio centinela, motivados por la necesidad de poder realizar la cirugía más conservadora y más adecuada para el estadio de su enfermedad. Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico-comparativo, para determinar el valor pronóstico de la afectación del tercer nivel ganglionar de Berg, estudiando los parámetros clásicos de pronóstico, además de la clasificación molecular del cáncer de mama, en la disección axilar en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall d'Hebron, de Enero del 2005 a Diciembre 2009. Se estudiaron 355 pacientes, de las cuales 194 fueron aceptadas para el estudio, se dividieron en tres grupos. Grupo I, 194 pacientes a las que se les realizó linfadenectomía axilar completa, (Nivel I,II,III) las cuales se dividieron en dos grupos, el grupo II con 103 pacientes con axila clínicamente positiva y grupo III con 91 pacientes con ganglio centinela positivo, ambos grupos con linfadenectomía axilar completa. Se reportó una tasa total de positividad de nivel III de 12,3%, en el grupo II con clínica axilar positiva un 9,7% y de 15,3% en el grupo III con ganglio centinela positivo. Similarmente, la positividad de nivel II, permaneció elevada, con una tasa de positividad ganglionar de 28,1% y 18,6%, en el grupo con clínica positiva y en el grupo de ganglio centinela positivo respectivamente. Se obtuvieron resultados importantes en el número de ganglios totales analizados por evento y los reportes de Skip metástasis. Se demostró que los predictores principales de positividad de nivel III en los pacientes con enfermedad ganglionar positiva fueron el tamaño del tumor, la invasión linfovascular, la diseminación extraganglionar y la presencia de micrometástasis. La diseminación extraganglionar, fue también asociada con una tasa alta de positividad ganglionar. Obtuvimos el porcentaje de afectación ganglionar de las pacientes con linfadenectomía axilar, de los cuales 129 (66,4%) tuvieron el nivel I positivo, 41 (21,1%) nivel II y 24 (12,3%) el nivel III. Se ha demostrado que la diseminación ganglionar está asociada con tener un número creciente de ganglios involucrados alertando al cirujano de que el paciente está un riesgo mayor de positividad de nivel III. De igual manera la invasión linfovascular, las micrometástasis fueron reportadas en los tres grupos del estudio. La clínica

axilar positiva con 2 o más factores de riesgo deberán ser considerados para la linfadenectomía de nivel III, ya que tienen una tasa de positividad de nivel III de al menos un 20%. Con respecto a las lesiones de tipo skip metástasis, la realización de linfadenectomía por este motivo es injustificada.

10,2 Resumen en inglés. ABSTRACT

In view of the increase in early diagnosis of breast cancer, the surgical therapy for this disease has undergone significant changes in the course of the last decades. Identifying the lymph node involvement and trying to obtain the regional control, axillary dissection or lymphadenectomy has become an important role in the treatment of breast cancer since the radical mastectomy. The management of the axillary lymph nodes is still the main stone in the diagnosis and prediction for our patients. However, this has been changed as a result of the use of several tools that allows us to carry out less radical lymphadenectomies, therefore achieving an important decrease in the morbidity of the process. As mentioned in the multicenter study ZO022, in comparison to patients with positive sentinel lymph node treated with surgery, radiotherapy or systemic treatment, it was found that performing a complete axillary lymphadenectomy was not associated with evidence of increased survival.

Motivated for the necessity of realizing a more conservative and accurate surgery to determine the stage of the disease, the Vall d'Hebron University hospital developed in the 90's different techniques such as partial lymphadenectomies, lymph node sampling, and the sentinel node technique. An observational, transverse, retrospective, and analytical-comparative study was developed to determine the prognostic value in the involvement of the third lymph node level of Berg, by studying the classical prognosis parameters, as well as the molecular classification of breast cancer. All of the above was done with axillary lymph node dissection in patients diagnosed with breast cancer in the Breast Pathology Unit in the Vall d'Hebron Hospital from January 2005, to December 2009. A number of 3555 patients were studied, which 194 were accepted for the mentioned project. They were divided in three groups: Group I was formed of 194 patients, which a complete axillary lymphadenectomy was realized, (Level I, II, III). Then, this group was divided in two more, both with a complete axillary lymphadenectomy: Number II with 103 patients with a clinically positive axilla, and III with 91 patients with a positive sentinel node. A total rate of positivity in level III was reported in 12,3%, in group II with a clinically positive axilla of 9,7%, and 15,3% in group III. In a similar way, the positivity in level II remained high, with a nodal positivity of 28,1% in the group with a clinically positive axilla, and 18,6% in the one with positive sentinel node, respectively. Important outcomes were obtained in the group of total analyzed lymph nodes by event and the "skip" metastases reports. It was demonstrated that the main positivity predictors of level III in the patients with a positive lymph node disease were the size of the tumor, lymphovascular invasion, extra nodal dissemination and the presence of micro metastases. The extra nodal dissemination was also associated with a high rate of nodal positivity.

We obtained the percentage of lymph node involvement of the patients with axillary lymphadenectomy, which 129 (66,4%) obtained a positive result in level I, 41 (21,1%) in level II, and 24 (12,3%) in level III, respectively. It was demonstrated that the lymph node dissemination is associated with a higher number of involved nodes, thus the surgeon be alerted about the patient's risk of higher positivity in level III. Similarly, the micro metastases in lymphovascular invasion were reported in the three study groups. Because a clinically positive

axilla has a positivity rate of level III of at least 20%, a level III lymphadenectomy should be considered to perform in the presence 2 or more risk factors. Regarding to the skip metastases lesions, the development of a lymphadenectomy by this reason is not justified.

TABLAS

- Tabla I.- Niveles Ganglionares de Berg. Modificado de Berg, 1955. (19).
Pág. 20
- Tabla II.- Clasificación patológica de las patologías benignas de mama. Modificado de NHSBSP-No 58. (28). Pág. 28
- Tabla III.- Clasificación general de las patologías benignas de mama. Modificado del Manual de Senología, SESPM (29). Pág. 28
- Tabla IV. Origen tumoral, cáncer de mama. Modificado del Manual de Senología, SESPM. (29). Pág.32
- Tabla V. CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA DE ENFERMEDADES BENIGNAS DE MAMA. Modificado de NHSBSP - No 58. (28). Pág. 33
- Tabla VI. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA. Modificado del Manual de Senología, SESPM. (29). Pág. 34
- Tabla VII. Grupos de estudio. Grupo I, pacientes con linfadenectomía axilar, grupo II, pacientes con clínica axilar positiva y grupo III con ganglio centinela positivo. Pág.82
- Tabla VIII. Tasa de metástasis ganglionares por nivel axilar y grupos de estudio. N=194 Casos de linfadenectomía axilar. Fuente: Expediente clínico. Pág. 92
- Tabla IX. Análisis multivariable de predictores de positividad del tercer nivel. NC: No calculado. N=194 Casos de linfadenectomía Fuente: Expediente clínico. Pág.98
- Tabla X. Comparativa, Grupo No. I, pacientes con nivel III (+) Vs. nivel III (-). NS: No significativo. NC: No calculado. N=194 Casos de linfadenectomía Fuente: Expediente clínico. Pág. 100
- Tabla XI. Comparativa, Grupo No. II, pacientes con nivel III (+) Vs. nivel III (-)
Tabla II. Análisis multivariable de predictores de positividad del tercer nivel. NC: No calculado. N=103 Casos de clínica positiva. Fuente: Expediente clínico. Pág. 102

