

# INTRODUCCIÓN

## INTRODUCCIÓN

VARIABLES RELACIONADAS CON LA DISEMINACIÓN METASTÁSICA AXILAR EN EL CÁNCER DE MAMA EN CASO DE GANGLIO CENTINELA POSITIVO. EVALUACIÓN DE MODELOS PREDICTIVOS.

# **1.- ANATOMIA Y**

# **FISIOLOGIA**

## INTRODUCCIÓN

## **1.1.-ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL SISTEMA LINFÁTICO**

### **1.1.1.- DEFINICIÓN Y FUNCIONES (1,2,3)**

El sistema linfático está constituido por una red de ganglios y vasos linfáticos que transportan la linfa y que discurren a través de determinados órganos, tejidos y de la médula ósea roja. Esta última contiene las células madre de las que se originan los linfocitos. El sistema linfático desempeña tres funciones principales:

1. **Drenaje del líquido intersticial.** Los vasos linfáticos drenan el líquido intersticial excesivo producido por los tejidos (aproximadamente el 10% del total del líquido intersticial).

2. **Transporte** de lípidos alimentarios, proteínas y macromoléculas. Los vasos linfáticos transportan los lípidos y vitaminas liposolubles (A, D, E y K) que se absorben en el tubo digestivo.

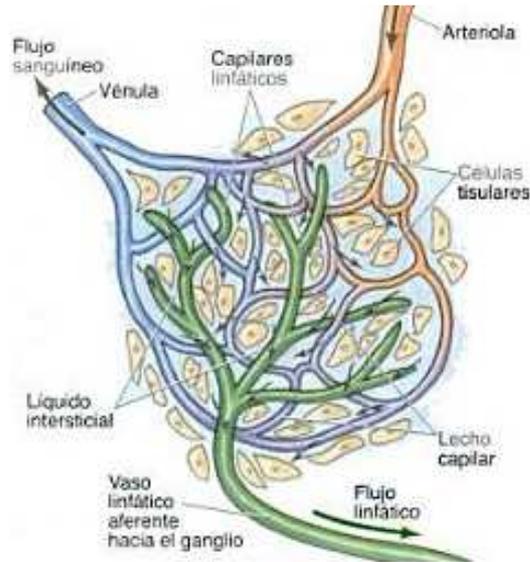
3. **Facilitación de la respuesta inmunitaria.** El tejido linfático inicia respuestas muy específicas, dirigidas contra microorganismos o células anormales. Los linfocitos, con ayuda de los macrófagos, reconocen células extrañas, microbios, toxinas y células cancerosas, y responden de dos formas principalmente. Los linfocitos T destruyen a los invasores causando su lisis o con la liberación de sustancias citotóxicas (que producen la muerte celular), mientras que los linfocitos B se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos, que son proteínas que se combinan con sustancias extrañas específicas y las destruyen.

Todos los tejidos de nuestro cuerpo, con la excepción de los tejidos avasculares, el sistema nervioso central, la médula ósea roja o ciertas partes del bazo, tienen vías linfáticas que drenan el exceso de líquido directamente desde los espacios intersticiales.

## INTRODUCCIÓN

El sistema linfático se origina en los capilares linfáticos, que se encuentran en los espacios intersticiales, donde convergen los capilares sanguíneos para formar vénulas, recogiendo el líquido intersticial drenado, para posteriormente converger el resto de capilares linfáticos y formar vasos linfáticos más grandes, similares a las venas en su estructura, si bien de paredes más delgadas y con más válvulas. A intervalos variables en dichos vasos hay estructuras de tejido linfático, los ganglios linfáticos.

*Figura 1: capilares sanguíneos y linfático (4).*



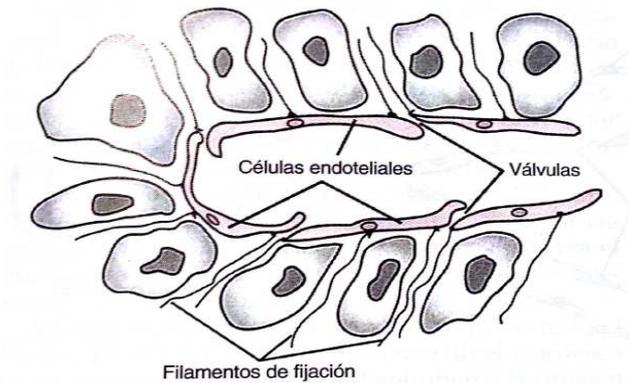
### **1.1.2.- ESTRUCTURA DEL SISTEMA LINFÁTICO (1,2,3)**

#### **1.1.2.1.- Capilares linfáticos**

Estos capilares se encuentran en prácticamente todo el organismo (excepto en los tejidos mencionados anteriormente), con un diámetro poco mayor que los capilares sanguíneos (15-75 micras) y con una longitud de 0.5 milímetros (mm). La estructura especial de estos capilares permite que el líquido intersticial fluya al interior de los mismos, pero no hacia fuera. Los bordes de las células endoteliales que componen la pared de un capilar linfático están superpuestos; cuando la presión es mayor en el líquido intersticial que en la linfa, las células se separan ligeramente, como al abrirse una válvula unidireccional, y el líquido entra en el capilar. Si la presión es mayor en este último, las células se adhieren estrechamente entre sí e impiden que la linfa regrese al líquido

intersticial. Los filamentos de anclaje, dispuestos en ángulo recto al capilar, fijan las células endoteliales de éste al tejido circundante. La acumulación excesiva de líquido en los tejidos y el edema consecuente estira dichos filamentos, lo cual agranda los espacios entre las células endoteliales y permite que fluya más líquido dentro del capilar linfático.

*Figura 2: Estructura de los capilares linfáticos que permite el paso de sustancias de alto peso molecular hacia la linfa (5).*



#### **1.1.2.2.- Colectores linfáticos prenodales**

Su función es transportar la linfa desde los capilares hasta los ganglios linfáticos. En ellos, las paredes están más estructuradas, la membrana basal está más desarrollada y aparecen válvulas en su luz. La primera válvula se localiza donde se inicia el colector. Las uniones intercelulares se hacen más juntas y más impermeables a moléculas de gran tamaño. Son permeables al agua y a pequeñas moléculas. En su pared se pueden distinguir tres capas diferentes:

a) La **íntima**, formada por un endotelio, una membrana basal y una capa de tejido subendotelial. Presenta válvulas, que están formadas por un repliegue del endotelio con un eje conjuntivo. Las válvulas son más numerosas y cercanas que las venosas. En los espacios intervalvulares los vasos linfáticos están más dilatados. Las válvulas son

## INTRODUCCIÓN

semilunares y se colocan por pares a la misma altura. A medida que aumenta el tamaño del colector disminuye el número de válvulas y el espacio intervalvular aumenta.

b) La **muscular** media, con células musculares de disposición helicoidal.

c) La **adventicia**, con fibras colágenas y elásticas. En ellas existen vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas.

Estos colectores a nivel de las extremidades constituyen dos grandes sistemas: el superficial o supraaponeurótico y el profundo o subaponeurótico. Ambos se localizan en vecindad a sus venas correspondientes y llevan un recorrido rectilíneo.

### **1.1.2.3.- Los ganglios linfáticos**

Los ganglios linfáticos son órganos encapsulados que se encuentran en el trayecto de los vasos linfáticos, repartidos por todo el organismo. En el cuerpo humano existen entre 500 y 1000 ganglios linfáticos. Todo vaso linfático debe pasar por un ganglio antes de desembocar en el torrente sanguíneo. Los vasos aferentes entran por la parte convexa del ganglio, saliendo por el hilio las venas y los vasos eferentes. Por este mismo hilio entran las arterias y los nervios que se irán distribuyendo en el interior del ganglio a través de trabéculas. En general, los ganglios se reúnen formando cadenas ganglionares, aunque en ocasiones pueden aparecer ganglios solitarios, como el ganglio preauricular o el ganglio tibial anterior. Teniendo en cuenta su localización podemos distinguir entre ganglios colectores, ganglios superficiales y ganglios profundos. La estructura histológica y la fisiología específica del ganglio linfático serán descritas en el siguiente apartado.

### **1.1.2.4.- Colectores postnodales**

Salen del hilio de los ganglios y se dirigen a un nuevo grupo de ganglios, o bien a los grandes troncos linfáticos. Su estructura es similar a los colectores prenodales, con un aumento progresivo de la luz y del grosor de los mismos, a expensas fundamentalmente de la media y la adventicia. Poseen válvulas tricúspides.

### **1.1.2.5.- Troncos linfáticos**

Drenan ya grandes regiones del cuerpo. Se forman a partir de la unión de diversos colectores postnodales, y a su vez forman, al fusionarse entre ellos, los conductos linfáticos. Su estructura es trilaminar y tienen abundantes válvulas. Al igual que los colectores, tienen nervios y vasos a nivel de la adventicia.

-A nivel del tórax encontramos tres troncos:

1) *Tronco yugular*, procedente de los ganglios cervicales profundos, que drenan los linfáticos de la cabeza y del cuello.

2) *Tronco subclavio*, que recibe la linfa de los miembros superiores y de la mama.

3) *Tronco mediastínico*, que drena la cadena ganglionar de la mamaria interna, de las vísceras torácicas y de los espacios intercostales.

-A nivel del abdomen también existen tres troncos principales:

1) *Tronco lumbar derecho*.

2) *Tronco lumbar izquierdo* que, junto al derecho, drena los ganglios de la mitad inferior de cuerpo.

3) *Tronco intestinal*, que recoge la linfa abdominal y de las vísceras, vertiéndola al tronco lumbar izquierdo.

Los troncos lumbares se unen en la cisterna de Pecquet, donde se inicia el conducto torácico.

### **1.1.2.6.- Conductos linfáticos**

Existen dos conductos colectores que no son simétricos: el conducto torácico y la gran vena linfática. La estructura es similar a las venas del mismo calibre, pero la media está más desarrollada y tiene más células musculares dispuestas longitudinal y

## INTRODUCCIÓN

circularmente. La adventicia está menos desarrollada, pero contiene los vasa vasorum y filetes nerviosos, como las venas.

### 1- Conducto torácico:

Es el colector más importante y recoge la linfa de todos los linfáticos del cuerpo excepto de la mitad derecha de tórax, cuello y cabeza, y brazo derecho. Se inicia a nivel de la parte superior del abdomen por fusión de los colectores linfáticos infradiafragmáticos. En su origen existe una zona ensanchada: la cisterna de Pecquet. A nivel del tórax asciende entre la aorta y la vena ázigos y, posteriormente por el lado izquierdo del esófago, desembocando, a modo de cayado, en el ángulo venoso yugulosubclavio izquierdo. Su longitud es de 20 a 30 centímetros, y su diámetro de 3-5 mm. No tiene válvulas excepto en su trayecto distal.

### 2- Conducto linfático derecho:

También llamado gran vena linfática. Se forma por la unión de los troncos yugular, subclavio y broncomediastínico derecho. Drena la linfa procedente del miembro superior derecho y de la parte derecha de cabeza, cuello y tórax. Está situado en la parte anterolateral de la base del cuello, delante del músculo escaleno anterior, desembocando en el ángulo venoso yugulosubclavio derecho. Su diámetro es de 2 mm y su longitud de 15-20 cm. En el punto de desembocadura se observan uno o dos repliegues valvulares.

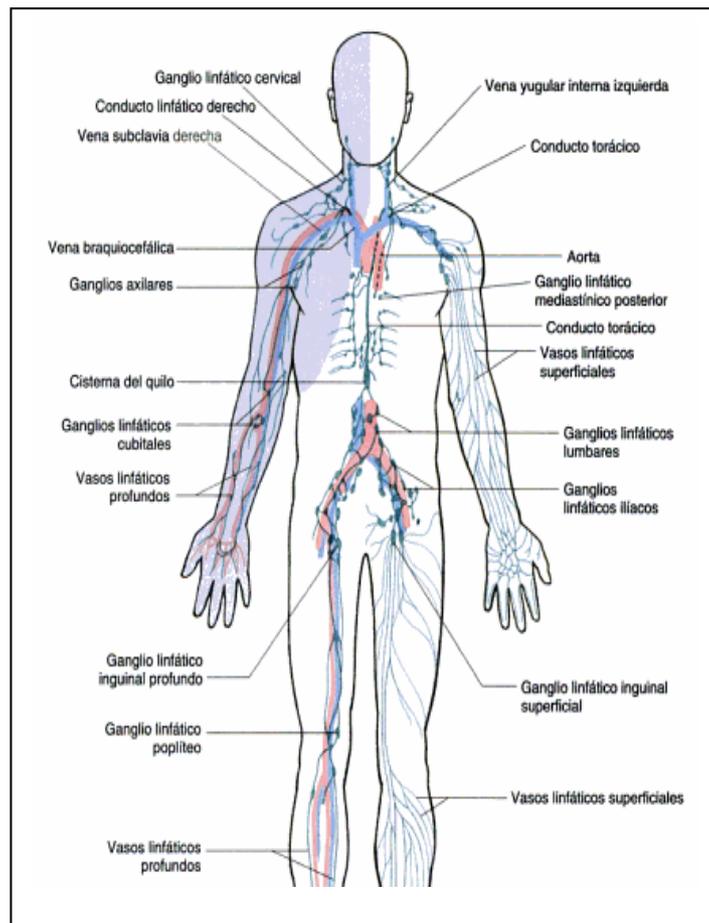


Figura 3: principales vías de drenaje del sistema linfático (4).

### **1.1.3.- COMPOSICIÓN Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA LINFÁTICO**

La linfa es líquido intersticial que penetra en los linfáticos. Por tanto, su composición es casi idéntica a la del líquido intersticial en la parte del cuerpo de la cual proviene. La concentración proteica del líquido intersticial en los tejidos periféricos es aproximadamente de 2 g/dl. Sin embargo, en determinados tejidos como en el intestino puede alcanzar hasta 3-4 g/dl o incluso 6 g/dl en el hígado, lo que hace que la linfa torácica alcance al mezclarse hasta 3-5 g/dl. También es una vía importante de absorción

## INTRODUCCIÓN

de lípidos, por lo que tras una comida copiosa en grasas, la linfa del conducto torácico puede alcanzar hasta el 1-2% de su composición en lípidos. Hasta microorganismos bacterianos pueden alcanzar los capilares linfáticos y llegar al sistema linfático acompañando a la linfa.

Aproximadamente fluyen a la hora 120 mililitros (ml) de linfa al sistema venoso en reposo. El ritmo del intercambio linfático viene determinado por dos factores: 1) la presión del líquido intersticial y 2) el grado de actividad del sistema linfático. Los factores que aumentan la presión del líquido intersticial y, por ende, el flujo linfático son: presión capilar elevada, presión coloidosmótica plasmática reducida, aumento de las proteínas del líquido intersticial y aumento de la permeabilidad de los capilares. Todos estos factores hacen que el equilibrio del intercambio de líquido en la membrana capilar favorezca su movimiento hacia el intersticio, con lo que aumentan el volumen de líquido intersticial, la presión del líquido intersticial y el flujo de linfa a la vez. En todos los conductos linfáticos existen válvulas, que permiten el flujo linfático desde los capilares linfáticos hacia el linfático colector. En los linfáticos mayores hay válvulas cada pocos milímetros, en los pequeños aún están más próximas entre sí.

Estudios cinematográficos de vasos linfáticos han demostrado que cada vez que un vaso linfático es distendido por líquido, el músculo liso de su pared se contrae automáticamente. Además, cada segmento del vaso linfático entre válvulas sucesivas funciona como una bomba automática separada. Por lo tanto, el llenado de un segmento hace que se contraiga, y el líquido es impulsado a través de la válvula hacia el segmento linfático que sigue. En un vaso linfático grande, esta bomba linfática puede alcanzar presiones de hasta 25-50mm de Hg si se bloquea el flujo de salida del mismo. Además de la acción de bomba causada por la contracción intrínseca de las paredes de los vasos linfáticos, cualquier factor externo que comprima el vaso linfático también originará su bombeo. En orden de importancia los factores son: contracción muscular, movimiento de las diversas partes del cuerpo, pulsaciones arteriales, compresión de los tejidos por objetos externos al cuerpo. Evidentemente, con el ejercicio el flujo linfático aumentará

M<sup>a</sup> del Pilar Guillén Paredes

mucho, hasta 10-30 veces su actividad. Por otra parte, en periodos de inactividad, dicho flujo será casi inapreciable. Además, de la bomba linfática en los vasos linfáticos grandes, también existe una bomba linfática en los capilares linfáticos, debido a la peculiar configuración de los mismos. Serán los filamentos contráctiles de actinmiosina presentes en las células endoteliales de dichos capilares linfáticos quienes, a través de contracciones rítmicas, bombeen en primera instancia a la linfa, colaborando con el sistema de bombeo de los vasos linfáticos más grandes. Por tanto, hay dos factores que determinan el flujo linfático que son la presión del líquido intersticial y la actividad de la bomba linfática.

#### **1.1.4.- ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL GANGLIO LINFÁTICO**

Los ganglios linfáticos son pequeños órganos dispuestos en grupos o cadenas que se localizan en lugares donde los vasos linfáticos que drenan una región anatómica convergen y forman vasos linfáticos más grandes, como pueden ser el cuello, las axilas, la ingle y la región paraaórtica. Tienen principalmente dos funciones:

1- Actúan por medio de sus células fagocitarias como filtros inespecíficos para materia particulada como son los microorganismos o el carbón, evitando que lleguen a la circulación general.

2- Ofrecen un mecanismo por el que los linfocitos pueden interactuar con nuevos antígenos y con las células presentadoras de antígenos (CPA) en una interfase que se encuentra entre la linfa y la sangre. Tras el reconocimiento de un determinado antígeno por unos pocos linfocitos, los ganglios linfáticos facilitan la proliferación de las células activadas y la amplificación de la respuesta inmunitaria al formar clones de linfocitos.

## INTRODUCCIÓN

Cuando están en reposo, miden apenas unos pocos milímetros, pero pueden experimentar un gran crecimiento ante las demandas funcionales.

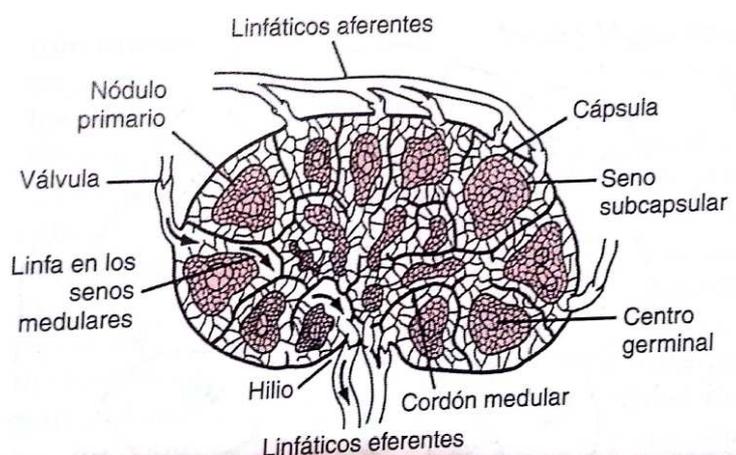
Existen tres grupos de células funcionales en el ganglio linfático:

**a) Las células linfoides**, que son los linfocitos de todos los tipos y subtipos, que la mayor parte entra vía sanguínea aunque una pequeña parte lo hace por el vaso linfático aferente dependiente de un determinado tejido.

**b) Las células inmunológicas accesorias**, que comprenden diversos macrófagos, tanto los que realizan la función de presentación de antígeno como los que fagocitan partículas.

**c) Las células del estroma**, que no poseen una función inmunológica activa, entre las que se encuentran las células endoteliales linfáticas y vasculares y los fibroblastos.

El ganglio linfático es un órgano de morfología arriñonada con una cápsula fibrocolagenosa desde la cual se extienden trabéculas fibrosas hacia el interior del ganglio para formar un armazón de soporte. La superficie convexa del ganglio está penetrada por vasos linfáticos aferentes, mientras que en el hilio se encuentra el vaso linfático eferente que transporta la linfa hacia los vasos linfáticos colectores de mayor tamaño. A su vez, estos vasos linfáticos drenan en ganglios más proximales o en cadenas de ganglios antes de entrar en la sangre, ya sea a través del conducto torácico o del conducto linfático derecho.



*Figura 4: Estructura de un ganglio linfático (5).*

Los ganglios tienen tres tipos de compartimentos funcionales:

- a) Red de senos linfáticos tapizados por células endoteliales que se continúan con las luces de los vasos linfáticos aferentes y eferentes.
- b) Red de pequeños vasos sanguíneos por donde entran los linfocitos circulantes al ganglio.
- c) Un compartimento parenquimatoso compuesto por corteza superficial, paracorteza y médula.

La integridad estructural del ganglio linfático se basa en un armazón de fibras reticulares que está unido a las trabéculas fibrosas. Estas fibras son más densas en el compartimento parenquimatoso, aunque algunas fibras atraviesan el compartimento linfático donde quedan completamente revestidas por células endoteliales.

Los senos de los ganglios linfáticos transportan linfa por toda la estructura ganglionar. Los linfáticos aferentes drenan en un seno subcapsular principal que discurre alrededor de la periferia del ganglio linfático. Desde este seno, los senos corticales pasan hacia la médula atravesando la masa de células corticales. Dentro de la médula la característica dominante es una red de canales linfáticos interconectados que se denominan senos medulares, que convergen a nivel del vaso eferente linfático en el hilio.

La irrigación sanguínea también proporciona las necesidades metabólicas del ganglio linfático. Una o más pequeñas arterias entran en el ganglio a través del hilio y después se dividen en la médula en ramas que acaban desembocando en una red capilar que corresponde a los folículos corticales y a la paracorteza. Dentro de la paracorteza, las vénulas postcapilares poseen un endotelio cúbico en el que existen receptores celulares especializados (receptores buscadores de linfocitos), quienes son reconocidos por los linfocitos circulantes, a los que facilitan el paso desde la sangre hacia el interior del ganglio linfático. Las vénulas postcapilares se suelen describir como vénulas con

## INTRODUCCIÓN

endotelio alto (VEA). Los vasos sanguíneos de la corteza superficial y de los cordones medulares no están especializados y no parece que permitan la salida de linfocitos. Las pequeñas venas que drenan el ganglio salen también por el hilio.

La corteza superficial del ganglio linfático contiene agregaciones esferoideas de linfocitos densamente teñidos (foliculos linfoides). La población de linfocitos de los foliculos consta principalmente de linfocitos B, pero también hay otras poblaciones menos numerosas de células T-Helper, macrófagos y células accesorias. Las células B entran en el ganglio linfático a través de las VEA de la paracorteza.

En unas pocas horas muchas han migrado a la corteza superficial. Si se activan comienzan a proliferar y permanecen en el ganglio linfático durante un período largo como células de memoria o células plasmáticas. En cambio, las células no activadas vuelven a entrar en la circulación general en unas horas y lo hacen a través del linfático eferente.

Los foliculos primarios contienen principalmente células B intactas y algunas células de memoria. Por el contrario, los foliculos secundarios contienen pocas células B intactas en la periferia y células B activadas en sus centros germinales. Las células B activadas proliferan y maduran, y por tanto producen una gran cantidad de células idénticas que reconocen el mismo antígeno. Las células B activadas del centro germinal colectivamente reciben el nombre de células centrales foliculares. La proliferación y diferenciación de las células plasmáticas secretoras de anticuerpos es resultado al parecer de la interacción entre células B y T en la paracorteza. Las células plasmáticas emigran después directamente a los cordones medulares donde están convenientemente localizadas para segregar anticuerpos al linfático eferente. En la corteza superficial se encuentran diversas células inmunológicas accesorias. Dichas células derivan de la médula ósea y llegan al ganglio linfático por el linfático aferente. Las células accesorias de la corteza superficial están implicadas en el procesamiento del antígeno: esto también es válido para las células accesorias de la paracorteza y de la médula.

Los principales tipos de células accesorias de la corteza superficial son:

- **Macrófagos sinusales**, células muy fagocíticas de los senos subcapsular y cortical.
- **Células velo**, células derivadas de los monocitos cuyo nombre deben al aspecto de velo que adquieren con el microscopio de barrido; se localizan principalmente en los senos subcapsulares.
- **Macrófagos de cuerpo teñido**, con abundantes enzimas lisosómicos en su citoplasma.
- **Macrófagos de la zona marginal**, que constituyen un grupo morfológicamente diverso de células fagocíticas localizadas dentro del intersticio folicular.
- **Células foliculares dendríticas**, que poseen numerosas proyecciones finas ramificadas. Las células foliculares dendríticas conservan los antígenos en su superficie durante muchos meses. Estas células presentan el antígeno directamente a las células B y carecen de la expresión del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) clase II que normalmente se ve en otras células presentadoras de antígeno. Dichas células pueden visualizarse adecuadamente con técnicas inmunoquímicas para marcadores especiales de macrófagos.

La población de células de la paracorteza consta de linfocitos y células accesorias que constantemente están entrando y saliendo de la región. Las células T dominan en la paracorteza, entran en el ganglio desde la sangre por las VEA y lo abandonan 6 a 18 horas después, saliendo por el linfático eferente. Cuando se activan, las células T aumentan de tamaño y forman los linfoblastos. Estas células proliferan después y producen un clon ampliado de células T activadas. En una respuesta inmunológica en la que dominan las células T, la paracorteza puede expandirse hasta la médula, produciendo la denominada reacción paracortical. Las células T activadas se diseminan después por la circulación hasta llegar a la periferia, donde se manifiesta la mayor parte de su actividad. Las células interdigitadas son prominentes en la paracorteza y son una forma de las CPA

## INTRODUCCIÓN

dendríticas, llamándose así por sus numerosas prolongaciones citoplasmáticas. En la paracorteza también se encuentran macrófagos. Sus citoplasmas suelen tener vesículas de lípidos y detritus nucleares. La médula del ganglio linfático contiene principalmente cordones medulares ricos en células, senos medulares anchos que separan estos cordones medulares, por donde la linfa se filtra desde la corteza hacia el hilio y también vasos sanguíneos en sus trabéculas de sostén.

Las células más comunes de los cordones medulares son las células plasmáticas y sus precursoras. Las células plasmáticas sintetizan el anticuerpo, el cual es transportado desde el ganglio a la circulación general por medio de la linfa eferente. Además, algunas células plasmáticas maduras probablemente emigran desde el ganglio. Los macrófagos clásicos son el tipo de célula accesoria principal de la médula. Se localizan en los senos y obtienen soporte de las fibras de reticulina que atraviesan. La linfa que drena al interior de un ganglio linfático a través de los linfáticos eferentes entra primero en el seno subcapsular y después se filtra a través del laberinto de sinusoides corticales para drenar en los senos medulares antes de salir del ganglio por los linfáticos eferentes. Probablemente se capte alguna materia en forma de partículas de la linfa y sea eliminada por la actividad fagocítica de las células endoteliales sin evocar la respuesta inmunitaria. Los antígenos son fagocitados y procesados por distintos tipos de CPA expuestos a la linfa. Después se transfieren por las extensiones citoplasmáticas a lugares donde pueden ser encontrados por los linfocitos. Los linfocitos que entran en un ganglio linfático con la linfa aferente constituyen menos del 10% de todos los linfocitos que entran en el ganglio, excepto en el caso de los ganglios mesentéricos, donde pueden llegar a constituir hasta el 30%. El resto de linfocitos entra por las vénulas con endotelio alto.

Los linfocitos activados pasan a través del endotelio del seno subcapsular y entran en los centros germinales de los folículos corticales.

Por tanto, para resumir las características fundamentales de los ganglios linfáticos:

- Su función es permitir la interacción entre el antígeno y las células linfoides.
- Son el lugar principal para la expansión de las células linfoides durante la respuesta inmunitaria
- Los folículos están compuestos por células B (células centrales foliculares)
- La paracorteza está compuesta por células T
- La médula contiene células plasmáticas y macrófagos
- La mayoría de los linfocitos entra en el ganglio desde vénulas con endotelio alto especializado
- El endotelio procedente de los tejidos entra en el ganglio con la linfa que circula alrededor de una serie de senos

## INTRODUCCIÓN

### 1.2.- ANATOMÍA DE LA MAMA (6,7,8,9)

Las glándulas mamarias están situadas en la pared anterior del tórax extendiéndose cráneo-caudalmente desde la segunda a la sexta costilla inclusive y de forma latero-medial desde la línea axilar media al esternón. La prolongación axilar de la mama se denomina *cola de Spence*, por tanto, el cuadrante supero-externo de la mama es el que contiene la mayor cantidad de tejido glandular.

La glándula mamaria se encuentra alojada en la fascia superficial de la pared torácica anterior; y está compuesta por 15-20 lóbulos de tejido glandular tubulo-alveolar separados entre sí por bandas de tejido conectivo en disposición radial denominadas *ligamentos suspensorios de Cooper*. El tejido adiposo que se distribuye en el plano anterior de la glándula se distribuye en las *celdas adiposas de Duret*, separadas entre sí por tejido fibroso; mientras que el tejido adiposo que se distribuye en la cara posterior de la glándula, conforma la capa adiposa retroglandular. Cada lóbulo mamario termina en un *conducto excretor galactóforo*, que se dirige al pezón para terminar abriéndose en *el seno o ampolla galactofórica*.

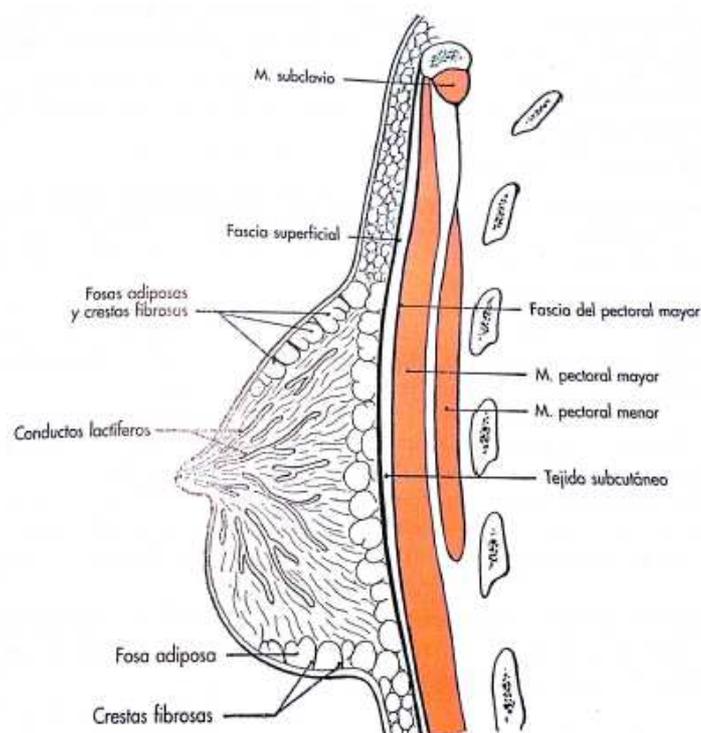


Figura 5: Anatomía de la mama (7).

El aporte arterial de la mama proviene de tres sistemas principalmente: las ramas perforantes de la arteria mamaria interna irrigan la parte medial de la mama; ramas de la arteria axilar (arteria subescapular, mamaria externa, acromiotorácica, y torácica lateral) son las encargadas de vascularizar la porción lateral e inferior de la glándula; y de las intercostales.

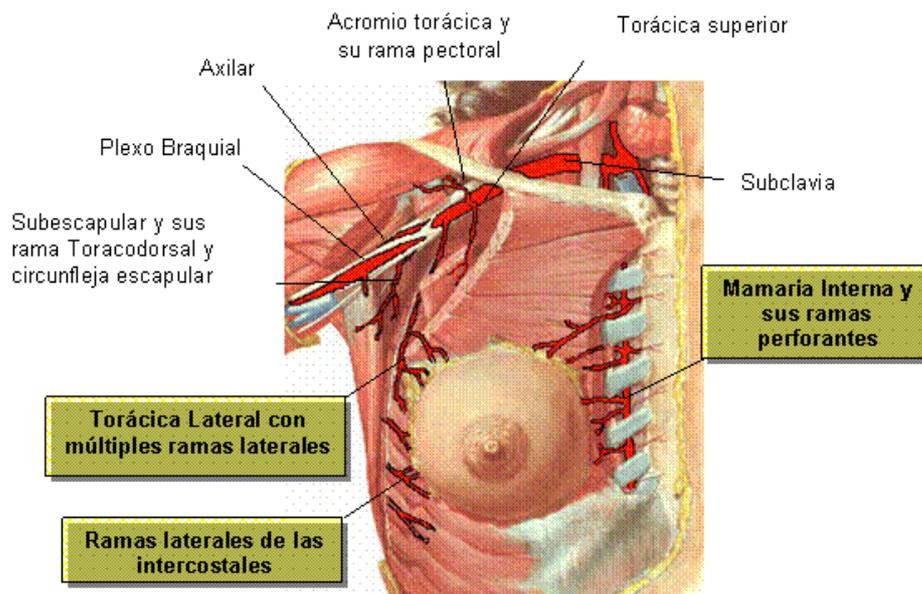


Figura 6: Vascularización arterial de la mama (10).

Las venas se dirigen hacia la cara anterior de la glándula, en donde forman debajo de la areola un plexo venoso, *círculo venoso de Haller*. El drenaje venoso de este plexo se dirige a tres grupos de venas: a la vena mamaria interna, a la vena axilar y a las venas intercostales posteriormente.

La inervación sensitiva de la mama procede principalmente de las ramas perforantes cutáneas anterior y lateral del 2º al 6º nervios intercostales. Cabe destacar el nervio intercostobraquial, rama del 2º nervio intercostal, que discurre por el hueco axilar, a la hora de la disección quirúrgica de la axila.

## **1.3.- ANATOMÍA DEL SISTEMA LINFÁTICO MAMARIO Y AXILAR (6,7,8,9)**

### **1.3.1.- RED LINFÁTICA DE LA MAMA**

El sistema linfático de la mama parte de la piel, la glándula y los conductos galactóforos y se dirige hacia la areola formando una red subareolar. Desde este plexo subareolar emergen los linfáticos eferentes, que van a desaguar principalmente a tres troncos colectores: nódulos linfáticos axilares, paraesternales y supraclaviculares (11).

-Colectores tributarios de los nódulos linfáticos axilares: es el sistema colector más importante; de la red subareolar parten dos troncos linfáticos principales que se dirigen hacia la axila. Reciben en el curso de su trayecto los colectores procedentes de las porciones superior e inferior de la glándula y terminan en los nódulos linfáticos axilares pectorales, después de haber contorneado el borde externo del pectoral mayor.

-Colectores tributarios de los nódulos linfáticos para-esternales (torácicos internos): procedentes de la porción medial de la glándula, atraviesan el pectoral mayor y los espacios intercostales (tercero y cuarto habitualmente) y terminan en los nódulos linfáticos para-esternales.

-Colectores tributarios de los nódulos linfáticos supraclaviculares: existe un colector poco frecuente, descubierto por Monard y Guénin, que se dirige directamente desde la porción superior de la glándula a los nódulos linfáticos supraclaviculares, pasando caudalmente a la clavícula.

Algunos colectores, procedentes del plano superficial de la región interna de la mama, cruzan la línea media y conectan con la red linfática de la mama contralateral (Figura 7).

### **1.3.2.- RED LINFÁTICA DE LA AXILA**

Siendo el sistema colector tributario de los ganglios axilares el más importante, explicaremos con más detenimiento los grupos ganglionares axilares. Cabe destacar que los límites del drenaje linfático de la axila no son muy precisos. Hay una gran variación en la posición de los ganglios regionales. Pudiendo identificar 6 grupos ganglionares primarios:

1) El grupo de la vena axilar o grupo externo o lateral: consiste en 4-6 ganglios internos o posteriores a la vena. Reciben la mayor parte del drenaje linfático de la extremidad superior.

2) El grupo mamario externo (grupo anterior o pectoral), constituido por 5-6 ganglios a lo largo del borde inferior del músculo pectoral menor, contiguos a los vasos torácicos externos. Este grupo recibe la mayor parte del drenaje linfático del lado externo de la mama.

3) El grupo escapular (posterior o subescapular), formado por 5-7 ganglios, desde la pared posterior de la axila en el borde externo de la escápula y contiguo a los vasos subescapulares. Estos ganglios reciben linfa de la parte inferior de la nuca y partes posteriores del tronco y del hombro.

4) El grupo central consiste en 3-4 ganglios que se encuentran incluidos en la grasa de la axila detrás del músculo pectoral menor. Recibe linfa de los tres grupos anteriores, pero también puede recibir linfáticos directamente de la mama.

5) El grupo subclavicular (apical), constituido por 6-12 ganglios detrás y arriba del borde superior del músculo pectoral menor, recibe linfa de todos los grupos de ganglios axilares y se une con vasos eferentes de los ganglios subclaviculares para formar el tronco subclavio.

## INTRODUCCIÓN

6) El grupo interpectoral de Rotter, formado por 1-4 ganglios interpuestos entre los músculos pectoral mayor y menor. La linfa de estos ganglios pasa directamente a los grupos central y subclavicular.

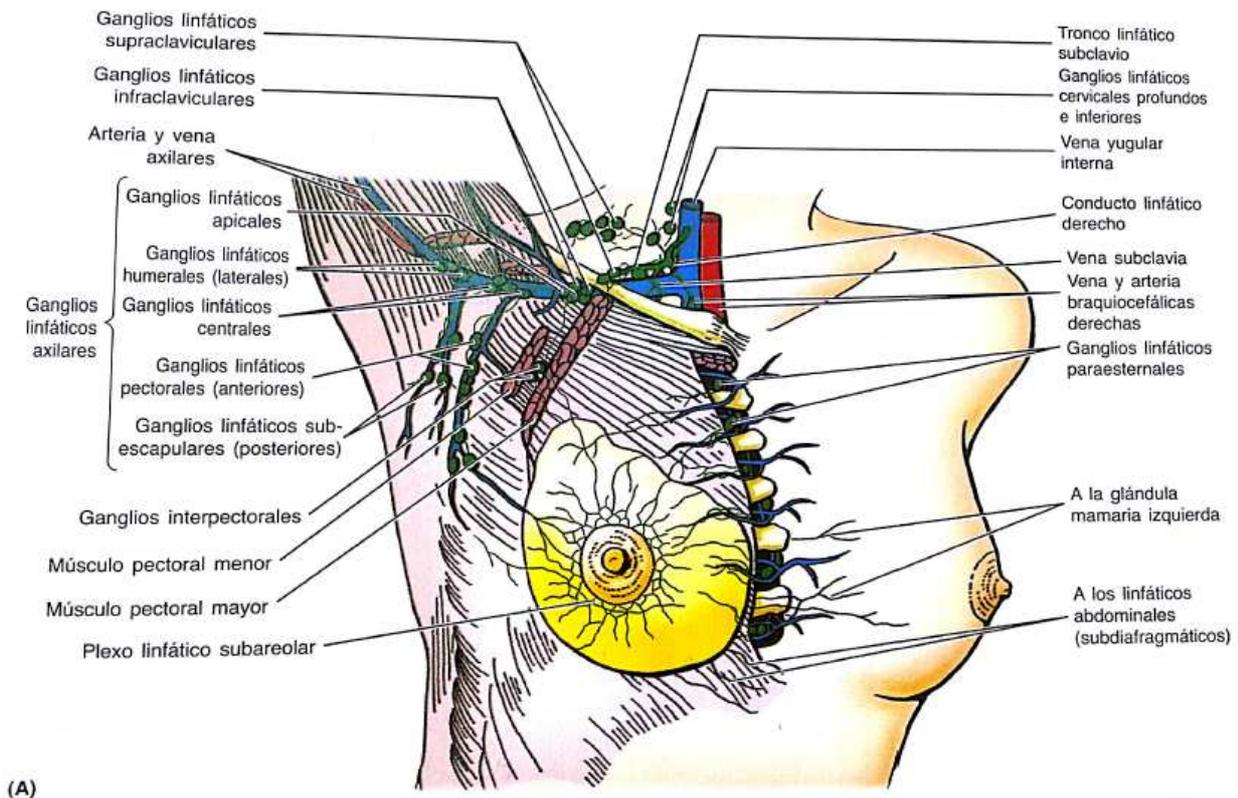
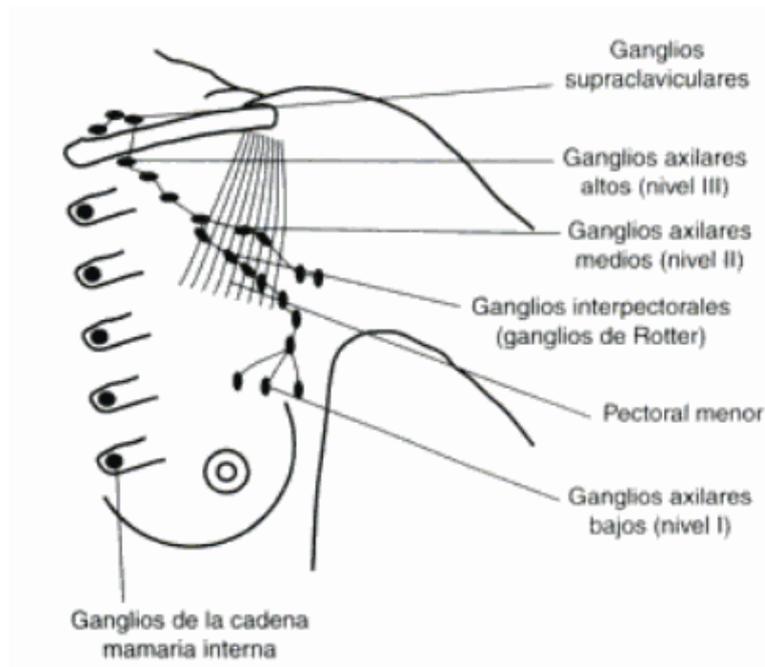


Figura 7: Grupos ganglionares del drenaje linfático de la mama (4).

Cabe destacar que los ganglios supraclaviculares, situados en la unión de la vena subclavia con la vena yugular interna, no se consideran exclusivamente ganglios axilares porque reciben linfa de otras regiones anatómicas diferentes. De hecho, la afectación de este grupo linfático se consideraba ya metástasis a distancia (actualmente N3).

Además, hay descritos otros grupos ganglionares axilares que son inconstantes, como los del surco deltopectoral, paramamarios de Gerota, glandulares de Cruikshank y Kirmisson o de la séptima costilla (de Orts Llorca).

Desde el punto de vista quirúrgico, los seis principales grupos ganglionares no están tan bien definidos, por lo que usualmente se emplean los niveles de Berg (relación de los grupos linfáticos con respecto a la inserción del pectoral menor) para definir los grupos ganglionares (12): nivel I, ganglios linfáticos localizados lateral e inferiormente al músculo pectoral menor; nivel II, ganglios situados por detrás del músculo pectoral menor; nivel III, ganglios situados superior y medialmente a la inserción del pectoral menor.



*Figura 8: Niveles de Berg (13).*

Así, los ganglios axilares obtenidos en el curso de una mastectomía radical modificada de Auchincloss o de una disección axilar aislada suelen incluir los del nivel I y II, a los que se añaden los del nivel III en la técnica de mastectomía radical y en la mastectomía radical modificada de Patey.

### **1.4.- FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA LINFÁTICO**

#### **MAMARIO. LINFEDEMA (3, 14, 15, 16, 17, 18)**

Las regiones mamaria y axilar contienen un retículo de conductos linfáticos que se anastomosan ampliamente por toda la piel, el tejido subcutáneo y el parénquima mamario. Existe también una densa colección de conductos linfáticos en la región subareolar de la mama, que se extienden periféricamente para formar un plexo de conductos linfáticos alrededor de la areola. A través de estudios mediante tinción de colorantes se ha demostrado que el flujo de la linfa a través de los vasos linfáticos valvulados es unidireccional, de superficial a profundo. Se ha venido aceptando que, en condiciones normales, la vía linfática principal de la mama se realiza por dos colectores que, nacidos en el plexo subareolar, discurren laterocranealmente para alcanzar la axila. En ella, los estudios halstedianos hicieron pensar que la afectación ganglionar podría llevarse a cabo de forma escalonada y progresiva desde los grupos periféricos más cercanos a la mama a los centrales y subclaviculares en el vértice axilar. En estudios más actuales se ha demostrado que sólo un 2% son metástasis en salto que rompen esta secuencia (14). Sin embargo, en condiciones patológicas y como consecuencia de obstrucción del flujo por procesos inflamatorios o neoplásicos, la linfa puede circunvalar estos ganglios obstruidos, realizando una inversión del flujo, caminar con canales anastomóticos u ocasionar un drenaje multidireccional. Igualmente, los linfáticos que siguen a las venas en su recorrido pueden vaciarse directamente en ellas sin pasar por los ganglios.

Así, un sistema linfático es suficiente cuando la capacidad de transporte es mayor que la carga de función linfática (cantidad de proteínas y agua que entra en el sistema linfático). Esta capacidad de transporte se puede definir como la cantidad de flujo que se puede transportar utilizando la capacidad motora linfática activa. Földi, creador de la técnica de drenaje linfático que lleva su nombre (15), realiza la comparación entre el

funcionamiento de los linfangiones con el del corazón. Según éste, cuando la carga linfática es mayor que la capacidad de transporte hablamos de una insuficiencia linfática de tipo dinámico. Ejemplos de este tipo encontramos en la hipoproteinemia, donde aumenta el líquido intersticial provocando una sobrecarga del sistema linfático, o también en casos de insuficiencia venosa crónica, en los que sólo se producirá edema cuando los linfáticos sanos presenten una sobrecarga superior a su capacidad.

En la insuficiencia linfática mecánica existe una carga funcional normal, pero el sistema linfático no puede evacuar las proteínas que salen de los capilares. Pueden darse formas combinadas en las que exista un sistema linfático enfermo y una carga aumentada. En este último caso, existirá insuficiencia en la válvula de seguridad (tabla 1).

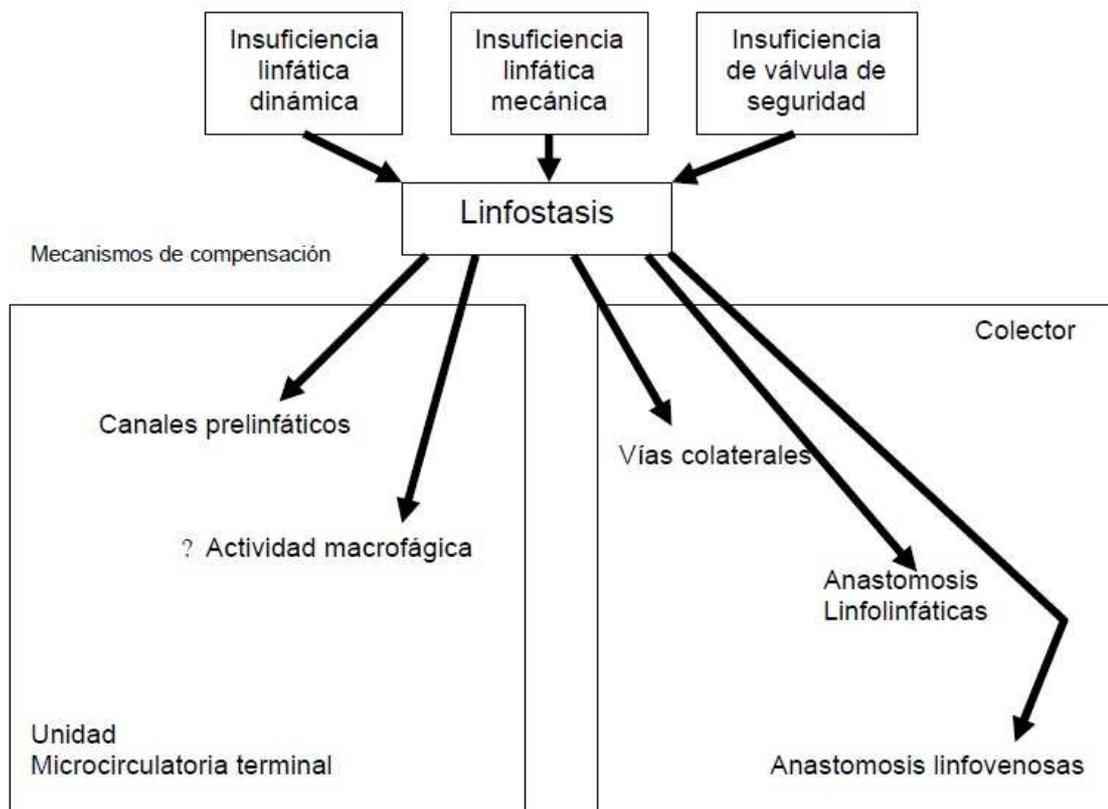
	Carga linfática (proteínas)	Carga linfática (agua)	Capacidad de transporte del sistema linfático	Flujo sanguíneo	Consecuencia
<b>Insuficiencia mecánica</b>	Normal	Normal	Disminuido	Disminuido	Edema con concentración elevada de proteínas
<b>Insuficiencia hemodinámica</b>	Disminuida	Muy aumentada	Disminuida	Variable	Edema cardíaco
<b>Insuficiencia dinámica</b>	Normal	Muy aumentada	Normal	Moderadamente aumentada	Edema con concentración baja de proteínas
	Muy aumentada	Moderadamente aumentada	Normal	Moderadamente aumentada	Edema con concentración alta de proteínas
<b>Insuficiencia de válvula de seguridad</b>	Muy aumentada	Muy aumentada	Disminuida	Disminuida	Edema con concentración alta de proteínas más necrosis.

*Tabla 1: Insuficiencia de drenaje linfático según Földi (15).*

## INTRODUCCIÓN

Cuando se produce una linfostasis, el organismo pone en marcha mecanismos de compensación, que podemos esquematizar de la siguiente manera (Gráfico 1):

- 1- Cuando existe un problema mecánico, la linfa se evacua por vías colaterales.
- 2- Se abren anastomosis linfovenosas intentando derivar la linfa.
- 3- Se forman anastomosis linfolinfáticas
- 4- Se realiza evacuación a través de los canales prelinfáticos, que comunican los capilares sanguíneos y los linfáticos.
- 5- Aumenta el número de monocitos en el intersticio, que se transforman en macrófagos que absorben las proteínas y las diluyen.



*Gráfico 1: Linfostasis mecanismos de compensación (3).*

Cuando fallan los mencionados mecanismos de compensación se produce un edema, llamado linfedema, con una acumulación de líquido y de proteínas plasmáticas con tendencia a la fibrosis debido a su alta concentración proteínica. El linfedema puede

considerarse, por tanto, un acúmulo anormal de líquidos tisulares que no pueden ser drenados por los linfáticos. Si la linfostasis y el linfedema persisten, se produce una degeneración de la pared de los colectores linfáticos, llegando a causar la desaparición de la motilidad linfática, que a su vez provocará el aumento de la linfostasis. Según Kinmonth (16), en un 23% de los linfedemas existe un factor precipitante del mismo. Los factores desencadenantes más frecuentes son los traumatismos, seguidos de las infecciones y los embarazos. Otros factores que pueden desencadenar insuficiencia linfática son los bloqueos de las vías linfáticas causados por la cirugía, radioterapia o parásitos que obstruyan el tránsito linfático. Un linfedema puede ser debido también a una insuficiencia valvular, que puede ser primaria, pero que en ocasiones es secundaria a una obstrucción proximal que provoca una dilatación distal con una incompetencia valvular.

### **1.5.- LINFEDEMA POST-LINFADENECTOMIA AXILAR EN EL CANCER DE MAMA**

El linfedema post-linfadenectomía, es una situación patológica que puede afectar a las pacientes que han sido sometidas a resección de los ganglios axilares por cáncer de mama, siendo su incidencia del 27 al 49% (17, 18). Este proceso se agrava en los casos que necesitan radioterapia adyuvante tras la cirugía. Además, una vez instaurado, el linfedema es difícil de tratar, y aunque en general no es doloroso, produce en la paciente síntomas como aumento del volumen del brazo, pesadez, sensación de brazo acorchado, y dificultad para el movimiento. Por otra parte, el linfedema despierta en la paciente una sensación de angustia en relación con el miedo a una posible recurrencia de su enfermedad (17).

#### **1.5.1.- ETIOPATOGENIA (19, 20)**

El tiempo de aparición del linfedema es muy variable, pudiendo ser desde inmediato, hasta varios años después de la cirugía. Se trata de un linfedema secundario, sin previa patología del sistema linfático, en el que se crea un “stop” mecánico por exéresis de los ganglios axilares, a lo que en ocasiones se suma una fibrosis de los canales linfáticos debido a la radiación postquirúrgica.

En el 100% de las mujeres mastectomizadas con vaciamiento axilar, el retorno linfático queda afectado, ya que se disminuye la capacidad anatómica del transporte de la linfa, pero, esta disminución se acompaña de una compensación funcional (Gráfico 1). Estas vías de suplencia pueden mantener el miembro en una situación de linfostasis compensada, tanto más estable cuanto más eficaces sean las vías de compensación, con un margen variable entre la capacidad y la necesidad de transporte de la linfa. Esta compensación puede alterarse por pequeños traumatismos o afecciones inflamatorias,

conduciendo a la presencia de linfedema, el cual, una vez iniciado, sigue habitualmente una evolución progresiva.

### **1.5.2.- DIAGNÓSTICO (21)**

El diagnóstico del linfedema postmastectomía no ofrece dificultad en cuanto a constatar que efectivamente se trata de un edema del miembro superior, con antecedentes de cirugía mamaria homolateral (Figura 9). Las variaciones de volumen pueden obtenerse de una manera práctica mediante la medición de la circunferencia del miembro en dos o tres puntos constantes, comparándolo con el miembro contralateral, realizando la medición con cinta métrica. Existen otros métodos más sofisticados como la utilización del Volometer. Este instrumento nos permite, a través de un mecanismo óptico, conocer exactamente la localización y el volumen del linfedema. Lo importante es descartar siempre la posibilidad de una recidiva neoplásica locorregional.

La consistencia del edema y su mayor o menor dureza, es un dato indicador de la fibrosis tisular; a mayor fibrosis, peor pronóstico y recuperación más difícil.



*Figura 9: Linfedema postmastectomía (22).*

## INTRODUCCIÓN

### **1.5.3.- TRATAMIENTO**

#### **1.5.3.1.- Prevención (21, 23)**

Tras la cirugía de linfadenectomía axilar es necesaria la realización de movimientos mediante ejercicios sencillos, iniciados precozmente tras la cirugía, que tratarán de evitar, también, la fibrosis articular del hombro. La profilaxis incluye:

1.- Medidas generales: tratamiento de afecciones generales diabetes, obesidad, hipotiroidismo, y en general, control de cualquier patología concomitante.

2.- Medidas locales: máximo cuidado con situaciones capaces de provocar inflamación y/o infección del miembro. Evitar compresión del miembro, toma de tensión, alergias de contacto, calor, sobreesfuerzo, extracciones de sangre, acupuntura y cualquier gesto agresivo sobre el miembro.

#### **1.5.3.2.- Tratamiento médico (24):**

Ante un linfedema establecido el tratamiento irá orientado al control del edema, alivio del dolor si se presenta, recuperación funcional y cuidado psicológico de la enferma. Los objetivos serán:

- 1.- Disminuir el volumen de líquido intersticial.
- 2.- Disminuir la presión del capilar venoso.
- 3.- Disminuir la permeabilidad capilar.
- 4.- Evitar la fibrosis intersticial.
- 5.- Favorecer el peristaltismo linfático.
- 6.- Estimular el mecanismo monocito-macrófago.

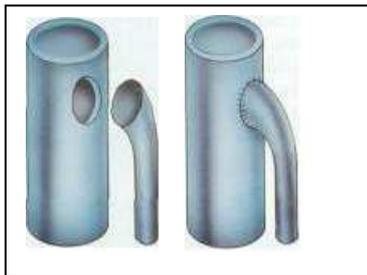
Para conseguir estos efectos disponemos de una serie de medicamentos tales como: diuréticos, venotónicos, flavonoides, cumarinas y benzopironas, enzimas proteolíticas, corticoides y antiinflamatorios.

El tratamiento medicamentoso es de mantenimiento, y puede servir de soporte al tratamiento fisioterapéutico o quirúrgico. La fisioterapia constituye el principal pilar para la reducción del edema, mediante ejercicios, masaje o drenaje linfático, contención elástica, ultrasonidos y presoterapia. Tan importante es conseguir la disminución del edema como evitar su progresión, para lo cual se utilizan manguitos de contención elástica. La paciente, en su domicilio, debe seguir una pauta de ejercicios físicos y automasaje adiestrado por el rehabilitador, y con apoyo de medicación.

Este tratamiento médico-conservador, debidamente utilizado, puede conducir a una buena respuesta hasta en un 80% de los casos.

### **1.5.3.3.- Tratamiento quirúrgico (25)**

Las técnicas de microcirugía han supuesto un avance en el tratamiento de los linfedemas postmastectomía, aunque sus indicaciones son mínimas. Se trata de derivar el flujo linfático al sistema venoso, por debajo del stop provocado por la cirugía. Las técnicas más utilizadas son: anastomosis y derivaciones linfovenosas (Figura 10), siendo más fisiológicas las derivaciones.



*Figura 10: Anastomosis linfovenosa (26).*

## INTRODUCCIÓN

## **2.-EVOLUCIÓN DEL**

## **TRATAMIENTO SOBRE EL**

## **CANCER DE MAMA. DE**

## **HALSTED A GIULIANO**

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha evolucionado de forma significativa desde Halsted (27) a finales del siglo XIX, cuando se recomendaba para su curación una cirugía radical, hasta nuestros días, donde la actitud tiende a ser lo más conservadora posible sin disminuir por ello la supervivencia ni el intervalo libre de enfermedad. Esto se ha conseguido gracias a la introducción de varios factores entre los que destacamos: el tratamiento adyuvante (quimio-radioterapia), un conocimiento más específico de la biología tumoral (expresión de determinados genes, presencia de receptores de estrógenos/progesterona, etc), estudio del ganglio centinela –primer ganglio de drenaje linfático del tumor-, etc. Así, los avances más significativos fueron:

## **2.1.- “TEORIA MECANICISTA” DE HALSTED**

Esta teoría expone el comportamiento loco-regional del cáncer de mama, es decir, la enfermedad progresa desde el tumor inicial con invasión progresiva hacia los ganglios linfáticos axilares, que actúan de barrera o filtro a la diseminación, incluso las células cancerosas anidan en ellos, para posteriormente diseminarse a través de las comunicaciones linfático-venosas a la circulación general, y ocasionar metástasis a distancia. Esto motivó la agresividad quirúrgica en el tratamiento del cáncer de mama, de forma independiente a su estadio clínico. William Halsted introdujo la mastectomía radical en Estados Unidos en 1894 (27), aunque casi todos sus casos fueron de tumores ya avanzados que exigían una resección amplia. La mastectomía radical de Halsted conllevaba la extirpación de ambos músculos pectorales, el vaciamiento linfático axilar, y de las fosas supraclavicular e infraclavicular. Sus resultados fueron muy superiores a todos los obtenidos hasta el momento (índice de supervivencia 32.3% a los 3 años y

## INTRODUCCIÓN

23.8% a los 5 años, con una mortalidad operatoria del 2.9%), por lo que la mastectomía radical se convirtió en la operación habitual para el tratamiento del cáncer de mama, y se mantuvo hasta bien entrado el siglo XX (28).

Tras los éxitos de la mastectomía radical, fueron apareciendo nuevos procedimientos quirúrgicos aún más agresivos, pero todos ellos con un denominador común: la teoría mecanicista. Destacamos: las mastectomías ampliadas a la cadena de la mamaria interna propuestas por Margottini en 1949, y Urban en 1952; las técnicas de resección suprarradicales diseñadas por Wangesteen en 1949 y Veronesi en 1967, que añaden la extirpación de los ganglios supraclaviculares y mediastínicos; y, todavía más mutilante, la amputación interescapulomanotorácica de Prudente. Todos son ejemplos de un intento de aumentar el número de curaciones (28).

## **2.2.- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

En cuanto a las técnicas de imagen encontramos la primera referencia en un cirujano alemán llamado Albert Salomon que en 1913 (29) realizó radiografías de 3000 mamas amputadas correlacionando las imágenes con las historias clínicas de las pacientes. En 1927 sería Kleinschmidt (30), también en Alemania, quien escribió un texto donde se incluía la mamografía como método diagnóstico, que en aquel tiempo no fue aceptado. Gerhoson-Cohen de Filadelfia (31) estudió los diferentes patrones tumorales en la mamografía, demostrando en 1937 su validez para el diagnóstico del cáncer de mama. Actualmente, es la primera prueba de imagen a realizar y es el pilar fundamental en el programa de cribado del cáncer de mama.

## **2.3.- INTRODUCCIÓN DEL TRATAMIENTO MÉDICO**

### **2.3.1.-RADIOTERAPIA**

En la primera mitad del siglo XX se mantuvo la técnica radical de Halsted (27), aunque lentamente se incorporaron otros métodos no quirúrgicos para el tratamiento del cáncer de mama. Gask y Keynes, tras el descubrimiento del radio por madame Curie, fueron los primeros en utilizar agujas de radio en el tratamiento de los tumores de mama inoperables, extendiéndolo más tarde a los cánceres locales. Keynes publicó en 1937 (32) sus resultados del tratamiento con escisión local y agujas de radio, que presentaban una supervivencia similar a la mastectomía radical, pero con menor mutilación y linfedema del brazo. Baclesse en 1960 (33) propugnó que la tumorectomía seguida de radioterapia en estadios I y II ofrecía resultados similares a la técnica de mastectomía clásica.

### **2.3.2.-TRATAMIENTO HORMONAL**

Respecto al tratamiento hormonal, su primer hito aparece cuando Beatson en 1896 (34) practica una ovariectomía como tratamiento de un cáncer de mama avanzado. Dodds (35) sugirió el valor terapéutico de los estrógenos y los andrógenos, sintetizando el estilbestrol como tratamiento hormonal. En los últimos años se han realizado diferentes estudios sobre el crecimiento tumoral, identificando receptores para la prolactina, los estrógenos o la progesterona, siendo dichos receptores marcadores de dependencia y respuesta hormonal, con un factor pronóstico asociado.

### **2.3.3.- QUIMIOTERAPIA**

Paul Ehrlich (36) consiguió, a finales del siglo XIX, aislar el primer agente alquilante *Salvarsan*, acuñando el término quimioterapia. Desarrolló la mostaza nitrogenada. Más adelante, agentes análogos a dicha mostaza nitrogenada como el busulfán, la ciclofosfamida, el clorambucil o la fenilalanina serían introducidos en la práctica clínica, conservando plena vigencia en nuestros días. En 1956 se inició el grupo de estudio denominado “*Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*”, un consorcio de hospitales universitarios que se encargaría de realizar ensayos clínicos a gran escala sobre el cáncer de mama. Entre ellos destacó un ensayo clínico que comparaba la eficacia del tratamiento basado en la cirugía frente a la radioterapia y a la quimioterapia (37). En 1981 el grupo de Milán representado por Bonadonna y Valagussa (38) fue el primero en demostrar el aumento de la supervivencia producido por el tratamiento multidroga (quimioterápicos), que actualmente siguen siendo parte básica del tratamiento del cáncer de mama.

### **2.4.- EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO COMBINADO**

De forma progresiva, aparecieron estudios que igualaban la supervivencia de las pacientes intervenidas con mastectomía radical a las tratadas con cirugía conservadora más radioterapia, como el publicado por McWhirter, 1948 (39). Así, las técnicas radicales fueron quedando en desuso y comenzaron las mastectomías radicales modificadas, bien conservando sólo el pectoral mayor (técnica de Patey y Dyson) (40), o conservando ambos pectorales (técnica de Madden, Auchincloss) (41). Además, se asociaba la mastectomía tipo Patey con el vaciamiento axilar completo y la tipo Madden o Auchincloss al vaciamiento axilar externo, aunque muchos cirujanos que respetaban ambos pectorales realizaban el vaciamiento axilar completo (42).

No sólo comienzan a seleccionarse las pacientes candidatas a cirugía (43,44) y estableciéndose contraindicaciones absolutas para la mastectomía (Cuadro 1); sino que se inicia la realización de la triple biopsia, descrita por Haagensen en 1943, tomando biopsias de la mama, del vértice de la axila y de la cadena mamaria interna en el primer espacio intercostal. Si alguna de estas dos últimas era positiva, el caso era considerado no quirúrgico.

#### **CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS PARA MASTECTOMIA**

- Carcinoma inflamatorio.**
- Metástasis supraclaviculares.**
- Metástasis a distancia.**
- Metástasis axilares invadiendo paquete vasculonervioso.**
- Edema linfático del brazo.**

*Cuadro 1: Contraindicaciones absolutas para mastectomía descritas por Haagensen (43,44).*

A finales de la década de los 60, Fisher (45) demostró que los vasos linfáticos y los sanguíneos están estrechamente relacionados y que no son barreras efectivas para detener la propagación del tumor. También comprobaron que en los ganglios linfáticos existían células linfáticas capaces de destruir células tumorales por lo que, cuando en el estudio anatomopatológico no se encontraba afectación ganglionar podía deberse a este motivo y no a que estuvieran libres de enfermedad, por lo que ya podría haber diseminación a distancia pese a encontrar ganglios negativos. También pusieron de manifiesto la importancia de factores biológicos de los huéspedes en el desarrollo de las metástasis y de la existencia de células tumorales latentes que más adelante podrían producir metástasis letales. Fueron los que acuñaron la teoría del cáncer de mama como enfermedad sistémica, una teoría radicalmente enfrentada a la de Halsted.

Actualmente se considera que ninguna de las dos teorías es completamente correcta sino que habría que plantearse una hipótesis intermedia, donde en muchos pacientes la invasión axilar precedería a las metástasis a distancia, que estos ganglios son barreras inefectivas frente a la diseminación del tumor, pero que no siempre que estos estén afectados debe existir diseminación sanguínea y que algunos pacientes con cáncer de mama presentan una enfermedad sistémica, pero no todos.

La cirugía conservadora se estableció definitivamente tras la publicación del estudio por Veronesi y Salvadori (46) del hospital de Milán donde se igualaba la supervivencia en los tumores iguales o menores a 2 cm y axila clínicamente negativa entre los pacientes tratados con mastectomía radical clásica y la cuadrantectomía con márgenes de resección libres y vaciamiento ganglionar completo, seguida de radioterapia sobre el volumen mamario. Aquellas pacientes que presentaban afectación de ganglios linfáticos también recibían ciclos de quimioterapia compuestos de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo. Además, se publicó un artículo del Medical Anderson

## INTRODUCCIÓN

Hospital de Houston (47) donde se establecía que para estadios I y II la mastectomía radical y la cirugía conservadora con radioterapia obtenían resultados similares en tasas de supervivencia a los 5 y a los 10 años. Actualmente se acepta que con el vaciamiento axilar externo, niveles I y II de Berg (12), y conservación del pectoral menor se obtienen los mismos resultados.

Finalmente fue en la reunión de los “*Nacional Institutes of Health Consensus*” en 1991 (48) donde se terminó afirmando que el tratamiento conservador de la mama era el método apropiado en los estadios I y II, y preferible, porque conservando la mama presentaba un índice de supervivencia similar a la mastectomía.

## **2.5.-DESCUBRIMIENTO DEL GANGLIO CENTINELA.**

### **ESTADIFICACIÓN AXILAR**

El factor pronóstico más importante es la afectación ganglionar (49,50); sin embargo, gracias a un diagnóstico más temprano de la enfermedad, el número de pacientes con ganglios axilares libres de enfermedad fue progresivamente aumentando (51, 52). Este hecho sumado a la elevada morbilidad de la linfadenectomía axilar (parestias, paresias por lesión de nervios sensitivos, lesiones vasculares, seromas y el linfedema crónico), hizo que se fueran buscando alternativas al vaciamiento axilar. Así, si un método diagnóstico no invasivo, o mínimamente invasivo, pudiese proporcionar información sobre la situación preoperatoria precisa de la axila, se podría evitar la disección axilar en aquellas pacientes en las que no se detectaran ganglios afectados. Así surgió el concepto de ganglio centinela (GC).

El concepto de GC fue propuesto inicialmente en 1977 por Cabanas (53) en el tratamiento de pacientes con carcinoma de pene. Éste publicó que el sistema linfático del pene drena a una estación ganglionar, y de ésta, a otros ganglios. A este primer ganglio que recibe el drenaje, lo denominó GC. De forma que, si el GC está libre de enfermedad metastásica, también lo estarán el resto de ganglios linfáticos, ahorrando una linfadenectomía innecesaria. Tras el éxito de ésta técnica para el carcinoma de pene, se aplicó al estadiaje del melanoma cutáneo, implantándose de manera definitiva (54).

Su aplicación al cáncer de mama vino de la mano de Giuliano (55), al considerar este tumor, también, eminentemente linfotropo. El concepto del GC, aplicado al cáncer de mama, se basa en la hipótesis de la diseminación secuencial. Esta hipótesis concibe que un tumor maligno primario drena inicialmente hacia un determinado ganglio linfático, ubicado en un grupo ganglionar regional. Así, si este primer ganglio no está afectado cabe

## INTRODUCCIÓN

suponer que el resto de ganglios de la axila están libres de enfermedad. Si por el contrario, este primer ganglio está afectado, caben a su vez dos posibilidades, que el resto de axila esté afectada o que esté libre de enfermedad.

La detección y estudio histológico de este ganglio, podría determinar qué pacientes serían candidatas a linfadenectomía axilar y cuáles no, disminuyendo, así, la morbilidad asociada a la cirugía.

### **3.- CLASIFICACIÓN TUMOR,**

### **NODE, METASTASES (TNM)**

### **PARA EL CÁNCER DE MAMA**

## INTRODUCCIÓN

La última actualización de la estadificación del cáncer de mama aceptada en todo el mundo corresponde a la 7ª edición de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) realizada en el 2010 (56). La clasificación del tumor primario (T) es la misma tanto si está basada en criterios clínicos (exploración física o radiológica) o patológicos (tamaño del espécimen), tan sólo habrá que señalar mediante “cT” o “pT” a cual corresponde respectivamente (Tabla 2).

Tumor primario	Definición
<b>Tx</b>	<b>Tumor primario no descubierto</b>
<b>T0</b>	<b>Sin evidencia de tumor primario</b>
<b>Tis</b>	<b>Carcinoma in situ</b>
Tis (DCIS)	Carcinoma Ductal in situ
Tis (LCIS)	Carcinoma Lobulillar in situ
Tis (Paget's)	Enfermedad de Paget del pezón, no asociado con carcinoma invasivo y/o carcinoma in situ en el parénquima mamario subyacente. Carcinomas en el parénquima mamario asociados a enfermedad de Paget son categorizados según el tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de enfermedad de Paget debería aún notarse.
<b>T1</b>	<b>Tumor ≤ 20 mm en su diámetro mayor.</b>
T1mi	Tumor ≤ 1 mm en su diámetro mayor.
T1a	Tumor > 1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor.
T1b	Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor.
T1c	Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor.
<b>T2</b>	<b>Tumor &gt; 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor.</b>
<b>T3</b>	<b>Tumor &gt; 50 mm en su diámetro mayor.</b>
<b>T4</b>	<b>Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos)</b>
T4a	Extensión a la pared torácica, sin incluir invasión/adherencia a músculos pectorales
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema (incluyendo piel de naranja) de la piel, excluyendo el carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

Tabla 2: clasificación del tumor primario según la clasificación TNM (56)

## INTRODUCCIÓN

En cuanto a los ganglios linfáticos regionales (N), la clasificación de la AJCC sí que varía dependiendo de si el hallazgo es clínico (exploración física o radiológico – excluyendo la linfoescintigrafía-) o patológico. En el caso de ser clínico (cN) se incluyen los hallazgos radiológicos con alta sospecha de malignidad o sospecha de malignidad basada en hallazgos de PAAF; en este caso se deberá añadir como sufijo (f) (Tabla 3). La clasificación patológica (pN) es utilizada para la BSGC sólo si está asociada a una estadificación del tumor primario mediante histología (pT) (Tabla 4).

<b>Ganglios linfáticos regionales por clínica (cN)</b>	
<b>Nx</b>	<b>Ganglios linfáticos regionales no pueden ser clasificados.</b>
<b>N0</b>	<b>No metástasis en ganglios regionales.</b>
<b>N1</b>	<b>Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales de niveles I y II móviles.</b>
<b>N2</b>	<b>Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales de niveles I y II fijos o de consistencia dura; o ganglios clínicamente detectados en la mamaria interna ipsilateral en ausencia de evidentes metástasis en ganglios axilares.</b>
N2a	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales de nivel I y II fijados entre sí o a otras estructuras.
N2b	Metástasis sólo clínicamente detectadas en ganglios de mamaria interna en ausencia de evidencia clínica de metástasis en ganglios axilares.
<b>N3</b>	<b>Metástasis en ganglios de la cadena infraclavicular ipsilateral (nivel III) con/sin afectación de nivel I y II; o ganglios clínicamente detectados de la mamaria interna ipsilateral con evidencia clínica de metástasis en ganglios axilares niveles I y II; o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con/sin ganglios axilares o de la mamaria interna afectos.</b>
N3a	Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales.
N3b	Metástasis en ganglios de la mamaria interna y axilares ipsilaterales.
N3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

*Tabla 3: clasificación ganglionar por examen clínico para el cáncer de mama según la clasificación TNM (56)*

<b>Ganglios linfáticos regionales por examen patológico (pN)</b>	
<b>pNx</b>	<b>Ganglios linfáticos regionales no pueden ser estudiados</b>
<b>pN0</b>	<b>Sin metástasis en los ganglios linfáticos estudiados histológicamente.</b>
pN0 (i-)	Sin metástasis en ganglios linfáticos mediante histología y con IHC negativa.
pN0 (i+)	Células malignas en ganglios linfáticos no mayores de 0.2 mm (detectadas mediante H&E o IHC, incluyendo células tumorales aisladas)
pN0 (mol -)	Sin metástasis en ganglios linfáticos mediante histología, con hallazgos moleculares negativos (RT-PCR)
pN0 (mol +)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero sin metástasis ganglionar identificada mediante histología o IHC.
<b>pN1</b>	<b>Micrometástasis; o metástasis en 1-3 ganglios axilares; y/o en ganglios de la mamaria interna con metástasis detectada por BSGC, pero no clínicamente detectada.</b>
pN1mi	Micrometástasis (mayores de 0.2 mm o más y/o más de 200 células, pero menores de 2.00 mm)
pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios axilares, al menos una metástasis mayor de 2.0 mm
pN1b	Metástasis en ganglios de la mamaria interna con micro o macrometástasis detectadas con BSGC pero no clínicamente detectadas.
pN1c	Metástasis en 1-3 ganglios axilares y de mamaria interna con micro o macrometástasis detectados por BSGC pero no clínicamente detectados.
<b>pN2</b>	<b>Metástasis en 4-9 ganglios axilares; o clínicamente detectados en mamaria interna con ausencia de metástasis en ganglios axilares</b>
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2.0 mm)
pN2b	Metástasis clínicamente detectadas en ganglios de la mamaria interna en ausencia de metástasis en ganglios axilares.
<b>pN3</b>	<b>Metástasis en 10 o más ganglios axilares; o en ganglios a nivel infraclavicular (nivel III); o en ganglios de la mamaria interna ipsilateral detectados clínicamente en presencia de uno o más ganglios positivos de los niveles I o II; o en más de tres ganglios axilares positivos y ganglios de la mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectadas por BSGC pero no clínicamente detectadas; o en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.</b>
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos uno con metástasis mayor de 2.0 mm); o metástasis en los ganglios infraclaviculares (nivel III).
pN3b	Metástasis clínicamente detectada en ganglios ipsilaterales de la mamaria interna en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares y en ganglios de la mamaria interna con micro o macrometástasis detectadas con BSGC, pero no clínicamente detectadas.
pN3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

Tabla 4: clasificación ganglionar para examen histológico en el cáncer de mama, según la clasificación TNM (56).

## INTRODUCCIÓN

La clasificación con respecto a las metástasis a distancia (M) es la indicada a continuación. Para pacientes tratados con terapia neoadyuvante se tiene en cuenta el estado antes del tratamiento. Identificación de metástasis a distancia durante el tratamiento adyuvante se considera progresión de la enfermedad.

Metástasis a distancia	
<b>M0</b>	Sin evidencia clínica ni radiológica de enfermedad a distancia
<b>cM0 (i+)</b>	Sin evidencia clínica ni radiológica de enfermedad a distancia, pero depósitos de células tumorales detectadas microscópicamente o molecularmente en sangre periférica, médula ósea u otros tejidos nodales no-regionales que no son mayores de 0.2 mm en un paciente sin síntomas ni signos de metástasis.
<b>M1</b>	Metástasis a distancia detectadas bien por clínica, bien por radiología y/o histológicamente probadas mayores de 0.2 mm.

*Tabla 5: clasificación de las metástasis a distancia para el cáncer de mama, según la clasificación TNM (56).*

VARIABLES RELACIONADAS CON LA DISEMINACIÓN METASTÁSICA AXILAR EN EL CÁNCER DE MAMA EN CASO DE GANGLIO CENTINELA POSITIVO. EVALUACIÓN DE MODELOS PREDICTIVOS.

Así, también se puede clasificar de acuerdo al estadio, lo cual ayuda a la hora de definir grupos pronósticos:

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

*Tabla 6: clasificación en cuanto a estadio según la clasificación TNM (56).*

## INTRODUCCIÓN

## **4.- GANGLIO CENTINELA**

## INTRODUCCIÓN

#### **4.1.- ESTUDIO DE LA AXILA**

Para determinar las pacientes que son candidatas a la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es preciso realizar previamente un estudio axilar exhaustivo, para descartar la presencia de adenopatías axilares que obligarían a una linfadenectomía axilar de entrada. Para ello se requiere:

-Exploración física: consiste en la palpación de la axila por parte del cirujano para discernir si los ganglios están aumentados de tamaño o producen una distorsión de la arquitectura axilar normal. Sin embargo, esta exploración presenta una baja sensibilidad, pues se estudió que el límite mínimo para palpar una adenopatía es de 15mm, siendo las adenopatías metastásicas más fácilmente palpables al estar infiltradas por células tumorales, que les proporcionan una mayor consistencia, lo cual no quiere decir que los ganglios que no se palpen estén libres de enfermedad. (57)

-Mamografía: es una técnica radiológica indispensable para el diagnóstico del cáncer de mama. Sin embargo, para valorar la axila no es del todo útil pues solamente se visualiza una parte de la axila y los hallazgos son poco específicos.

-Ecografía axilar: es considerada la prueba de elección para la evaluación de la axila tras la detección de un cáncer de mama. Presenta una sensibilidad entre 70-90% y una especificidad por encima del 90% (58). Además, permite diferenciar entre ganglios patológicos y otras lesiones como tejido mamario ectópico, hematoma, lipoma, teratoma, tumores nerviosos o aneurismas calcificados (59).

## INTRODUCCIÓN

-PAAF (punción aspiración con aguja fina) o BAG (biopsia con aguja gruesa) guiadas por ecografía: son un complemento a la ecografía axilar, que permite el diagnóstico histológico de metástasis ganglionar axilar, evitando el paso intermedio del ganglio centinela, indicando una linfadenectomía axilar de entrada. Los ganglios que se deciden biopsiar son aquellos considerados sospechosos por ecografía. (60-62)

-La resonancia magnética (RM): presenta una sensibilidad del 90% y una especificidad del 82% (63), por tanto se considera un buen método de estadificación axilar que, además, permite la realización de biopsias dirigidas por RM. Esta prueba ha ido cobrando importancia con el paso de los años, aunque su principal desventaja es la escasa disponibilidad en muchos centros. Sin embargo, es un estudio multiplanar, que permite el estudio en los tres planos del espacio (axial, coronal y sagital). Los criterios que utiliza para el diagnóstico de ganglios metastásicos son: un mayor tamaño, una densidad mayor a la de partes blandas, una curva de captación de gadolinio similar a las neoplasias mamarias.

-La tomografía computerizada: se utiliza para evaluar metástasis pulmonares o mediastínicas o ante la sospecha de invasión local de la pared torácica. Por tanto, es una prueba diagnóstica que se utiliza cuando sospechamos una neoplasia avanzada.

-PET: no está extendido su uso debido a su alto coste, aplicándose solo a casos concretos.

(64)

## **4.2.- INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA**

Una vez que con el estudio axilar se ha descartado la presencia de metástasis, la paciente es candidata a la realización de la BSGC, según la última Actualización del Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama, celebrada en 2010, de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESYPM) (65), se establecieron como:

### Indicaciones:

-Se recomienda en carcinomas T1 y T2 siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si procede, ya sea cito o histológicamente).

-En los casos de tumores multifocales es posible realizar la BSGC y en los multicéntricos es aceptable con nivel de evidencia IV.

-En los casos de carcinoma intraductal extenso (mayores de 4 cm de diámetro) y de alto grado y/o con comedonecrosis y/o en los que vayan a tratarse con mastectomía.

-En el carcinoma de mama en el varón se podrá aplicar siguiendo las mismas indicaciones que en la mujer.

-La realización de una biopsia escisional previa no contraindica la realización de la BSGC, siempre que no aparezcan criterios de exclusión.

-En pacientes con axila clínica/ecográficamente negativa de inicio, es recomendable la realización de la BSGC previa al tratamiento sistémico primario con un nivel III de evidencia. Es aceptable su realización posterior al tratamiento sistémico primario en el contexto de los ensayos clínicos.

## INTRODUCCIÓN

-No existe evidencia para desaconsejar la BSGC en mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24 horas. Se recomienda utilizar la mínima dosis posible y el mismo día de la cirugía. En estos casos está contraindicado el uso de cualquier colorante vital.

-En los casos de cirugía mamaria plástica de aumento o de reducción previa no existe evidencia para contraindicar la BSGC.

-En pacientes con cirugía conservadora de mama con BSGC previa por carcinoma no hay evidencia para contraindicar una nueva BSGC, aunque es aconsejable la valoración individual de cada caso.

### Contraindicaciones:

-No está indicada antes ni después de terapia sistémica primaria en carcinoma localmente avanzado cuando hay afectación ganglionar.

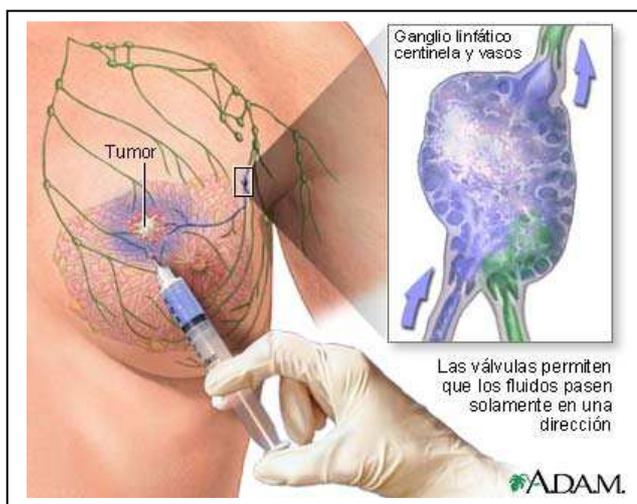
-La sospecha de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología compatible con metástasis de carcinoma de las adenopatías sospechosas.

-Carcinoma inflamatorio.

### **4.3.- TÉCNICA DE DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA**

#### **4.3.1.- TRAZADORES**

El objetivo de la técnica es inyectar una sustancia alrededor de la lesión, que pueda ser absorbida por los capilares linfáticos, depositándose en el primer ganglio de la cadena linfática regional a la que drena dicho tumor, reproduciendo así el camino que seguirían las células tumorales (Figura 11). Las sustancias que se han propuesto son tanto colorantes como sustancias coloides marcadas con un isótopo radioactivo, generalmente el  $^{99m}\text{Tc}$ . Actualmente, según recomendación de la SESYPM (65), es imprescindible el uso de un trazador isotópico como marcador del ganglio. Los recomendados son la albúmina nanocoloide, el coloide de estaño y el sulfuro de renio. Es aceptable utilizar una técnica mixta (trazador isotópico y colorante); y se desaconseja la técnica de uso exclusivo de colorante. A continuación explicaremos el uso del trazador isotópico.



*Figura 11: Técnica el ganglio centinela (66).*

## INTRODUCCIÓN

Las sustancias coloides son moléculas de tamaño variable, sin ninguna afinidad por las células tumorales que, al ser inyectadas en el tejido intersticial, se introducen en los capilares linfáticos, donde son transportadas por la linfa hasta los ganglios linfáticos. Una vez allí, son fagocitadas por los macrófagos donde permanecen hasta ser destruidas. Su localización y permanencia en el ganglio linfático depende, entre otros factores, del grado de afectación tumoral del mismo; de forma que, si el ganglio está extensamente invadido no puede atrapar el trazador, al perder la función de filtro linfático. Los coloides deben tener un tamaño lo suficientemente pequeño para facilitar la migración a través de los capilares linfáticos y lo bastante grande para no pasar al torrente sanguíneo. Las partículas menores de 100nm satisfacen estos criterios, sin embargo, si son mayores de 500nm, no penetrarán en los capilares linfáticos y permanecerán en el sitio de inyección (Figura 12).

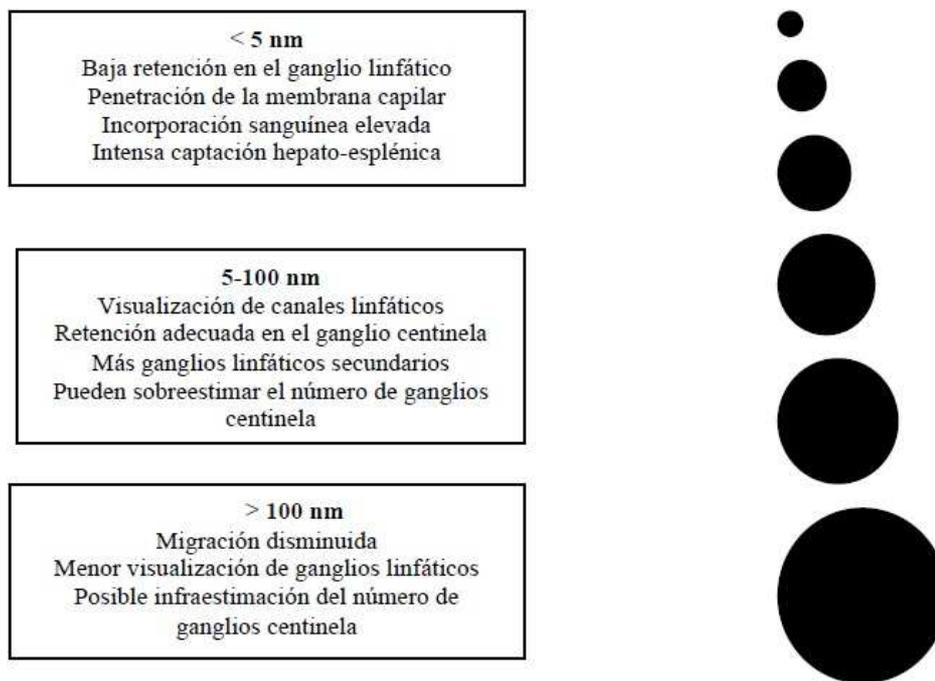


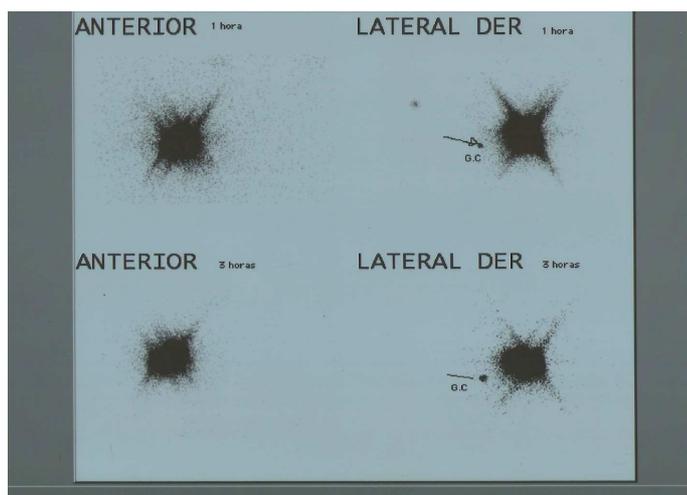
Figura 12: Resumen esquemático de las ventajas y limitaciones de la linfogammagrafía en función del tamaño de la partícula utilizada. (67).

#### 4.3.2.- DOSIS

En cuanto a la actividad total administrada se consensó (65) que oscile entre 0,5 y 3mCi (18,5 y 111MBq), inyectados entre las 2 y 24 horas antes de la cirugía (para una dosis de 0,5-1 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$  nanocoloide de albumina es necesario un volumen de 0,2 a 0,4ml), realizando la inyección del marcador preferiblemente intra-peritumoral, mediante una aguja espinal de 0,7 x 9 mm. Así, al cabo de 2-3 horas se ha producido una migración del trazador a los ganglios linfáticos y se pueda identificar el ganglio centinela en una linfogammagrafía de control.

#### 4.3.3.- LINFOGAMMAGRAFÍA

La linfogammagrafía realizada preoperatoriamente permite un mapa previo del drenaje linfático de cada paciente, con la posibilidad de detectar ganglios centinelas en localizaciones atípicas (diferentes de la localización axilar), como son en el territorio de la mamaria interna, ganglios intramamarios, ganglios infra/supraclaviculares (Figura 13).



*Figura 13: Imagen linfogammagráfica, donde se puede identificar el GC.*

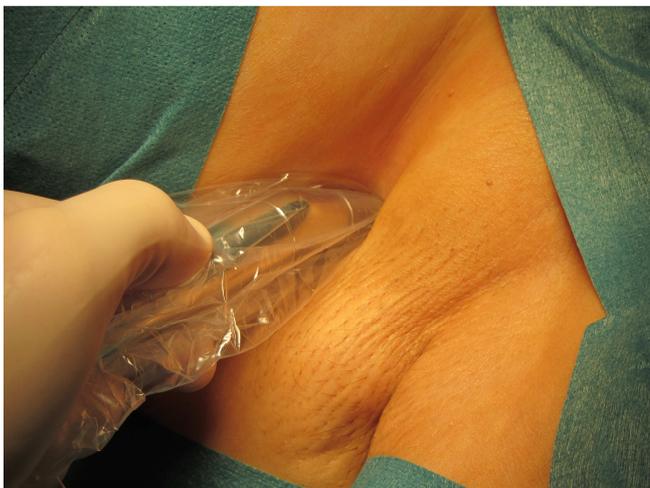
## INTRODUCCIÓN

El tiempo que debe transcurrir desde la inyección del radiofármaco y la adquisición de imágenes linfogammagráficas depende del tamaño de la partícula del coloide, vía de administración y actividad isotópica (medida en mBq) utilizados. Así, con partículas menores de 200nm, se pueden obtener las primeras imágenes a los 30-60 minutos de la inyección, prolongándose esta actividad hasta 18 horas más tarde.

La adquisición de la imagen linfogammagráfica se realiza utilizando un colimador de baja energía y almacenando las imágenes en matriz de 256x256 pixeles con ventana centrada en el fotopico del  $^{99m}\text{Tc}$ . Deben obtenerse en al menos 2 proyecciones (anterior y lateral), añadiendo en situaciones dudosas la proyección oblicua con la mama retirada de la zona axilar a efectos de facilitar la identificación del ganglio centinela. El GC se identifica porque es el primer ganglio/s linfático/s en recibir el drenaje desde el sitio de la inyección.

### **4.3.4.- SONDA PORTÁTIL DETECTORA DE RADIACIONES GAMMA**

Para detectar intraoperatoriamente la radiación gamma emitida tanto desde el punto de inyección del radiofármaco, como desde el GC, se utiliza una sonda portátil detectora de partículas gamma (Figura 14).



*Figura 14: Sonda gammadetectora.*

VARIABLES RELACIONADAS CON LA DISEMINACIÓN METASTÁSICA AXILAR EN EL CÁNCER DE MAMA EN CASO DE GANGLIO CENTINELA POSITIVO. EVALUACIÓN DE MODELOS PREDICTIVOS.

Estas sondas están compuestas por una unidad de control con el sistema electrónico, un detector con protector lateral y un colimador, unidas por un cable de fibra óptica. Los detectores utilizados pueden ser de centelleo (con un cristal de yoduro sódico –INa- acoplado a un tubo fotomultiplicador) o semiconductoras de telurio de cadmio (CdTe) (68). El transductor envía la señal al analizador que traduce su detección en una lectura digital y señales acústicas proporcionales, en las zonas de mayor concentración del radiofármaco. La unidad de control contiene el aparato electrónico de la sonda y permite ajustar la ventana del fotopico de energía para el isótopo que queremos detectar. Así mismo, mide las cuentas detectadas en un punto dado y es capaz de discriminar dos fuentes de la misma energía. Las cuentas se expresan en cuentas por uno, diez y cien segundos mostrándose en el monitor digital (69) (Figura 15).



*Figura 15: Unidad de control.*

## INTRODUCCIÓN

### **4.3.5.- BÚSQUEDA INTRAOPERATORIA**

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

1º Visualización de la imagen linfogammagráfica apreciando el número y localización de los ganglios centinela.

2º Colocación de la sonda sobre el punto de inyección del radiofármaco midiendo la actividad en cuentas por 10 segundos.

3º Colocación de la sonda en los puntos marcados en piel correspondientes al/los ganglio/s centinela/s, midiendo la actividad en cuentas por 10 segundos y señalando la zona de incisión.

4º Incisión en el área marcada, disección y detección mediante la sonda, del punto de máxima actividad (puntos calientes), midiendo las cuentas in vivo.

5º Extirpación del GC detectado y medida subsiguiente de las cuentas ex vivo para verificar que se ha extirpado el punto de máxima captación, cuyo valor siempre será igual o mayor que las cuentas in vivo por la posibilidad de detección de la actividad desde cualquier punto del GC.

6º Rastreo del lecho de biopsia con la sonda para la detección de cualquier actividad residual.

La búsqueda del GC mediante la técnica isotópica presenta las siguientes ventajas:

- Conocimiento previo de la localización del GC y drenajes múltiples o aberrantes.
- Incisión mínima por marcaje en piel de la zona de mayor captación.
- Distinción de los ganglios centinela respecto a los ganglios secundarios en función del grado de captación isotópica.

La realización de ésta técnica también tiene desventajas:

- Exposición a radiación del paciente y personal sanitario.

- Puede haber distorsión por la detección de la radiación del punto de inyección en tumores próximos al área de drenaje ganglionar. No debe realizarse sin linfogramagrafía previa porque el GC puede ser indistinguible de otros ganglios calientes detectados intraoperatoriamente.

#### **4.3.6.- DOSIMETRIA**

La tasa de radiación es mínima tanto para el paciente como para el personal sanitario implicado. La mayor tasa de radiación la recibe el paciente, pero dicha actividad es muy pequeña para producir un daño biológico significativo. El personal implicado está sometido a la radiación, pero la actividad en el GC es aproximadamente el 1-5% de la actividad inyectada, y cuando es manipulado, ya ha transcurrido el tiempo suficiente como para que esa actividad haya disminuido (70).

De todas formas, de manera detallada (70-72), la mayor exposición la reciben las manos del médico nuclear que inyecta el isótopo y las del cirujano que manipula la mama inyectada (35mrem/h) cuando se inyecta 1 milicurio (mCi). La segunda mayor exposición es para las manos del patólogo al manipular el GC y el tumor inyectado. Pero como hemos referido más arriba, la exposición es mínima.

### **4.4.- MÉTODOS DE ANÁLISIS DEL GANGLIO CENTINELA**

Una vez extraído el GC se remite al Servicio de Anatomía Patológica, donde puede ser analizado según diferentes técnicas, algunas de las cuales nos permitirán realizar el estudio intraoperatoriamente, (así, en caso de diseminación metastásica, se hará una linfadenectomía axilar en el mismo proceso quirúrgico -con el ahorro de costes y psicológico que conlleva-), mientras que otras obtendrán el resultado de forma diferida.

a) Técnica habitual con cortes seriados y tinción con hematoxilina-eosina (HE):

Es un análisis diferido en el que se realizan 15 cortes seriados del ganglio con tinciones alternas de HE, presenta como ventajas ser un estudio definitivo con una alta sensibilidad, que aumenta hasta un 33% el diagnóstico de metástasis ganglionar en comparación con el análisis de un único corte (73), siendo su principal desventaja la necesidad de re-intervención por presencia de metástasis axilar (72).

b) Inmunohistoquímica (IHQ) para citoqueratinas:

Es un estudio diferido, en el que una única sección analizada para IHQ aumenta un 20% la detección de metástasis en el ganglio, siendo más sensible que los cortes seriados con HE para el diagnóstico de metástasis en todos los subtipos histológicos (73). Así, ambas técnicas combinadas son el método de elección de análisis del GC en muchos hospitales, pues proveen información pronóstica útil.

c) Técnicas de Biología Molecular: Reacción de la Polimerasa con Transcriptasa inversa (RT-PCR):

Un tercer método, potencialmente más sensible, para detectar metástasis es la RT-PCR. Es un test molecular que detecta el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de las células epiteliales, que no deberían estar en un ganglio normal, pero sí en uno con metástasis. Existen diversas moléculas cuyos ARNm pueden ser detectados (CEA, MGB1, MUC1, FOXA1, SPDEF, etc) pero diversos estudios las han excluido, quedando

la citoqueratina 19 (CK-19) como mejor marcador tumoral por diversas razones: es expresada por muchas células epiteliales y diversos tipos de cáncer, pero no por los linfocitos de los ganglios linfáticos, ni por células de la sangre, ni médula ósea (74). Estudios indican que la IHQ puede detectar una célula tumoral de cáncer de mama entre  $10^4$  a  $10^5$  células normales, mientras que la RT-PCR la puede detectar entre  $10^6$  células normales, lo cual demuestra que es entre 10 a 100 veces más sensible (75). La desventaja que presenta esta técnica es que al ser muy sensible, aumentan los falsos positivos, además de precisar varias semanas para obtener el resultado.

d) Cortes por congelación:

Permite el estudio intraoperatorio del ganglio centinela, presentando la ventaja de poder realizar en la misma intervención linfadenectomía axilar en caso de diseminación tumoral. Sin embargo, hay trabajos que muestran una baja sensibilidad para esta técnica (50-70%) comparada con cortes seriados con HE más IHQ (76), con una tasa de falsos negativos que oscila entre 5 al 52% (77), lo cual tras el estudio definitivo realizado de forma diferida y descubrimiento de un falso negativo se requeriría una segunda intervención. Lo cual no sólo asocia costes hospitalarios, sino también emocionales para las pacientes, que en un primer momento fueron informadas de un mejor pronóstico del que fue realmente.

e) Citología por raspado o impronta citológica:

Permite el estudio intraoperatorio del ganglio. Consiste en el análisis en fresco del ganglio. Tiene una sensibilidad del 33.3%, especificidad del 78.4%, presentando, además, una menor sensibilidad a la hora de detectar micrometástasis que macrometástasis (78). No suele realizarse, debido a su baja sensibilidad.

## INTRODUCCIÓN

### f) Análisis mediante One-Step Nucleic Acid Amplification (OSNA):

Es una técnica de análisis reciente, que permite la identificación cuantitativa de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la citoqueratina 19 (CK-19), presente en las células tumorales del cáncer de mama. Es una técnica validada, con un índice de concordancia con respecto a la técnica gold-estándar (cortes seriados con HE con/sin IHQ) del 98.2% (79), con una sensibilidad entorno al 95% y una especificidad cercana al 94% (80) y, además, permite el estudio intraoperatorio del ganglio centinela, al ser su tiempo de obtención de resultados alrededor de 30-45 minutos (80), con el ahorro de costes que conlleva (81).

El que hayan diferentes métodos de análisis del ganglio centinela es debido a que no existe una estandarización del proceso. Sin embargo, sí se ha demostrado ampliamente que a mayor estudio del ganglio centinela, mayor sensibilidad a la hora de detectar diseminación tumoral (82). Así, por ejemplo, se ha observado que, frente al estudio de un único corte del ganglio, los cortes seriados de todo o parte del mismo con hematoxilina-eosina aumentan la sensibilidad para el diagnóstico de metástasis (83), e incluso se incrementa aún más si se asocia a técnicas de inmunohistoquímica (73).

#### **4.5.- EVALUACIÓN DE RESULTADOS**

El análisis del GC obtiene como resultado la presencia de: macrometástasis, micrometástasis, células tumorales aisladas y ausencia de enfermedad metastásica. Estos resultados están definidos atendiendo al tamaño del foco tumoral encontrado, según la clasificación de la 7ª edición del Tumor Node Metastases (TNM) realizada por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) (56):

- Macrometástasis: foco tumoral  $\geq 2$  mm.
- Micrometástasis: foco tumoral  $\geq 0.2$  mm pero  $< 2$ mm.
- Células tumorales aisladas: foco tumoral  $< 0.2$ mm.
- Negativo: ausencia de células metastásicas.

En el análisis mediante técnica OSNA los resultados se expresan según el número de copias de ARNm de la CK19 por volumen de tejido del ganglio linfático. Este método está validado y presenta un índice de concordancia con respecto al análisis mediante cortes seriados de HE más IHQ del 98.2% (79). Sus resultados son definidos mediante:

- Macrometástasis:  $\geq 5 \times 10^3$  copias de ARNm de CK19/ $\mu$ L
- Micrometástasis:  $\geq 2.5 \times 10^2$  y  $< 5 \times 10^3$  copias de ARNm de CK19/ $\mu$ L
- Células tumorales aisladas:  $> 100$  y  $< 2.5 \times 10^2$  copias de ARNm de CK19/ $\mu$ L
- No metástasis:  $< 2.5 \times 10^2$  copias de ARNm de CK19 / $\mu$ L

El descubrimiento del GC en el cáncer de mama, hace ya más de diez años (55), ha permitido ahorrar linfadenectomías innecesarias cuando el resultado del GC es negativo (es decir, libre de enfermedad metastásica), o el depósito de células tumorales es menor de 0.2 mm –células tumorales aisladas- (84-86). Ha ahorrado, por tanto, las

## INTRODUCCIÓN

comorbilidades que conlleva la práctica de una linfadenectomía axilar (linfedema, parestesias, seroma, disfunción del hombro, etc) sin disminuir la supervivencia ni el intervalo libre de enfermedad.

Así, en la Reunión de Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESYPM) celebrada en 2010 (65), se estableció la realización de linfadenectomía axilar en casos de macro/micrometástasis en los GC axilares, seguida de terapia adyuvante (quimioterapia/radioterapia/hormonoterapia) según las características del tumor primario, tipo de cirugía realizada y análisis definitivo del espécimen de la linfadenectomía.

## **5.- NUEVAS CUESTIONES**

## INTRODUCCIÓN

## **5.1.- ENSAYOS RECIENTES**

En estos últimos años varios estudios han demostrado que un amplio porcentaje (40-70%) de los casos de cáncer de mama con metástasis en el GC, no presentan enfermedad en el resto de ganglios axilares no centinelas (48, 84, 87-90). Así, la principal pregunta a responder es si los pacientes con metástasis en el GC podrían evitar la linfadenectomía axilar, asociando siempre tratamiento adyuvante, pues está demostrado que sin el mismo se empeora el intervalo libre de enfermedad y la recurrencia (91).

Se han realizado diversos ensayos clínicos para determinar qué hacer en caso de GC positivo. El estudio con más impacto fue el realizado por The American College of Surgeons (Group Z0011) en 2011 (92). En este ensayo, se analizaron mujeres con cáncer de mama invasivo T1-T2 a las que se fuera a realizar cirugía conservadora, sin adenopatías palpables y con 1 ó 2 GC con metástasis identificados por medio de impronta citológica, cortes por congelación o HE. Las pacientes fueron agrupadas de forma aleatoria según el tratamiento a seguir: 1) linfadenectomía axilar; 2) sin tratamiento quirúrgico sobre la axila más allá de la BSGC. Todas las pacientes recibieron tratamiento sistémico adyuvante y radioterapia según protocolo. Tras un seguimiento medio de 6.3 años, la supervivencia a los 5 años y el intervalo libre de enfermedad no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. Este estudio tan alentador hay que interpretarlo de forma cuidadosa, pues el ensayo se concluyó con menos de los pacientes estimados (891 de los 1900 proyectados), por lo que no está claro cómo puede esto influir en el poder de significación de sus resultados (supervivencia y tiempo libre de enfermedad). Además, las pacientes incluidas fueron sólo aquellas a las que se les practicó una cirugía conservadora, siendo excluidas las pacientes a las que se les aplicó

## INTRODUCCIÓN

mastectomía, radioterapia parcial o total sobre la mama en posición de prono (donde la axila no está tratada) y quimioterapia neoadyuvante.

Otro estudio realizado por el mismo grupo Z0011 (93) compara la recurrencia loco-regional entre dos grupos de pacientes de similares características que el estudio previo (92), y no evidencian diferencias significativas entre ambos grupos, presentando la misma limitación, perdiendo alrededor del 50% de los pacientes inicialmente proyectados.

Otro ensayo clínico que merece mención es el AMAROS EORTC trial (94). Éste incluye pacientes con tumores invasivos hasta 3 cm con axila clínica y ecográficamente negativa a las que se les hace BSGC comparando, en el caso de positividad del GC, dos tratamientos: la linfadenectomía axilar versus la aplicación de radioterapia sobre la axila. Este estudio concluye que la incidencia de ganglios axilares no centinelas metastásicos cuando el GC tiene micrometástasis o células tumorales aisladas es del 18%, siendo aunque bajo no despreciable; y que el tratamiento mediante radioterapia axilar es adecuado en cuanto a términos de control axilar de la enfermedad y morbilidad, en comparación con la linfadenectomía axilar. Sin embargo, en este estudio no se propone más tratamiento adyuvante, aunque se encuentren ganglios no centinelas metastásicos en las pacientes tratadas con linfadenectomía axilar, lo cual puede influir en la supervivencia y tiempo libre de enfermedad.

Por tanto, estos estudios, aunque prometedores, hay que interpretarlos con cautela, pues no son suficientemente robustos como para poder justificar no realizar una linfadenectomía en caso de metástasis en el GC.

## **5.2.- FACTORES DE RIESGO DE METÁSTASIS EN GANGLIOS AXILARES NO CENTINELAS**

Otros grupos estudiaron cuál podía ser la causa de la diseminación metastásica del tumor a partir del GC y si existía alguna relación con las características del tumor o de la paciente. Se realizaron diversos estudios descriptivos que analizaron la asociación entre metástasis en ganglios no centinelas axilares y múltiples variables. De esta forma, según qué variables clínico-patológicas presente la paciente, se podría determinar si pertenece a un grupo de riesgo o no, y, por tanto, realizar o no la linfadenectomía en caso de GC positivo (90, 95-98).

Las variables estudiadas como posibles factores de riesgo han sido numerosas y los resultados de los diferentes grupos de investigación han sido dispares. Algunos factores de riesgo son:

1) Tamaño histológico del tumor: la relación entre el tamaño tumoral y las metástasis axilares ha sido ampliamente documentada. Así, Reynolds et al (99) demostró que pacientes con lesiones T1 tenían menor riesgo que los pacientes con tumores T2. Joshep et al (100) obtuvo como resultados que un tamaño histológico de T1a, T1b y T1c se relacionaban con tener metástasis en el resto de ganglios axilares en un 0%, 12% y un 47%. Sin embargo, también hay trabajos que no han encontrado una relación significativa con el tamaño tumoral (101-103).

2) Tamaño del foco metastásico en el GC: en general, está aceptado que a mayor tamaño del foco de metástasis, mayor probabilidad de metástasis en el resto de ganglios de la axila. Así, diferentes trabajos han encontrado una asociación significativa con la presencia de macrometástasis (90, 97, 101), variando la incidencia de ganglios axilares

## INTRODUCCIÓN

metastásicos cuando el GC es positivo desde un 5% cuando nos encontramos con una micrometástasis, frente a un 64% cuando es una macrometástasis (104).

3) Extensión extracapsular de la metástasis en el GC: esta variable es un predictor que incrementa la posibilidad de identificar metástasis en el resto de ganglios axilares no centinelas (97, 101, 105, 106). Se ha encontrado una incidencia de ganglios axilares no centinelas metastásicos del 65.4% cuando existe extensión extranodal, frente a un 33.3% cuando no la hay (105).

4) Número de GC positivos: parece que a una mayor ratio de GC positivos, mayor probabilidad de metástasis en ganglios no centinelas (101). Se ha hallado una incidencia del 51% cuando hay más de un GC positivo, mientras que se encuentra un 30% cuando sólo hay un GC (107).

5) Grado histológico nuclear: cuando el tumor presenta un alto grado nuclear, según la clasificación de Bloom-Richardson (108), hay diferentes estudios que predicen un alto riesgo de metástasis en ganglios axilares no centinelas (98, 109, 110). Sin embargo, otros no evidencian dicha asociación (82, 96, 97, 99, 101).

6) Invasión linfovascular del tumor primario: ha sido relacionada por algunos autores con la presencia de ganglios axilares no centinelas metastásicos (98, 104, 109), mientras que otros no han encontrado relación alguna (99-101, 105).

7) Método de detección de la metástasis en el GC: teniendo en cuenta que entre las técnicas empleadas se encuentran: impronta citológica, cortes seriados en hematoxilina-eosina, inmunohistoquímica para citoqueratinas, cortes por congelación y OSNA. Hay trabajos que demuestran que dependiendo del método con el que se detectó la metástasis en el GC, hay una asociación con las metástasis en el ganglio axilar no centinela (96, 98).

8) Tipo histológico del tumor primario: hay estudios que demuestran una relación significativa entre el tipo de tumor mamario (ductal, lobulillar, mixto y otros) y la presencia de metástasis axilares en ganglios no centinelas (98), aunque otros no evidencian relación alguna (97).

9) Presencia de receptores de estrógenos y progesterona: diferentes estudios han hallado una significación positiva entre la presencia bien de receptores estrogénicos, bien de progesterona, con respecto a tener ganglios no centinelas positivos (99). Aunque también hay trabajos que no determinan ninguna significación (98, 101).

10) La localización del tumor en la mama: no se ha evidenciado que la localización del tumor según cuadrantes esté asociada a un mayor riesgo de metástasis axilares en ganglios no centinelas (97).

Al no haber, por una parte, variables independientes (que por sí solas determinen cuando hay metástasis en ganglios no centinelas axilares) y, por otra, tampoco existir unanimidad en cuanto a qué variables son estadísticamente significativas, es decir, qué variables aumentarían el riesgo de tener metástasis en el resto de ganglios, surgieron los nomogramas y otros modelos estadísticos predictivos.

### **5.3.- NOMOGRAMAS**

Un nomograma es un instrumento de cálculo que permite estimar el riesgo individual de cada paciente, teniendo en cuenta simultáneamente varias características específicas de ese paciente. Varios grupos desarrollaron nomogramas, siendo los de mayor relevancia los siguientes:

#### **5.3.1- MSKCC (MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER)**

El primer nomograma fue descrito por Van Zee en 2003 (111), más conocido como el nomograma del MSKCC, en el que recogieron múltiples variables: edad, tamaño del tumor (en centímetros), tipo y grado histológico, invasión linfovascular, multifocalidad, receptores de estrógenos/progesterona presentes, método de detección de la metástasis en el GC, número de GC positivos y número de GC negativos. Se obtuvo en los resultados que el tamaño, la invasión linfovascular, el método de detección, número de GC positivos y número de GC negativos estaban asociados con metástasis en ganglios no centinelas. Con estas variables se construyó un nomograma.

En el nomograma, a cada variable se le da una puntuación, de forma que con el total de puntos que se obtienen de la suma de todas las variables, se calcula la probabilidad de tener ganglios positivos en la axila (Figura 16). Para facilitar su uso, los autores crearon una aplicación del nomograma en su página web (112).

VARIABLES RELACIONADAS CON LA DISEMINACIÓN METASTÁSICA AXILAR EN EL CÁNCER DE MAMA EN CASO DE GANGLIO CENTINELA POSITIVO. EVALUACIÓN DE MODELOS PREDICTIVOS.

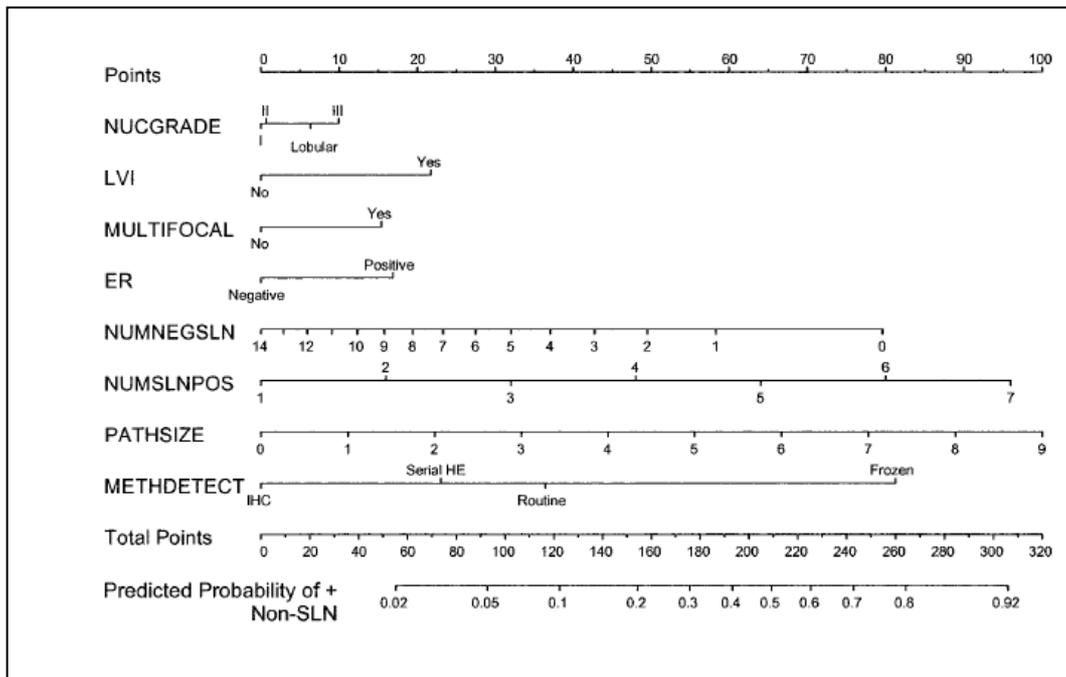


Figura 16: (111) Nomograma para predecir el riesgo de metástasis en ganglios no centinelas con GC positivo. NUCGRADE: tipo de tumor grado histológico (ductal, grado nuclear I; ductal grado nuclear II, ductal grado nuclear III; lobulillar). LVI: invasión linfovascular. MULTIFOCAL: multifocalidad del tumor primario. ER: estado de receptor de estrógenos. NUMNEGSLN: número de ganglios centinelas negativos. NUMSLNPOS: número de ganglios centinelas positivos. PATHSIZE: tamaño histológico, en centímetros. METHDETECT: método de detección del ganglio centinela (por congelación, HE, o HE con IHQ). La primera escala (POINTS) son los puntos asignados para cada variable. Las escalas 2-9 representan las variables incluidas en el modelo. Para cada paciente, cada variable tiene una puntuación determinada, basada en características histopatológicas, realizando una línea vertical desde el valor determinado de la variable para ese paciente y la escala de puntos. Se suman los puntos de todas las variables. Con el total de puntos conocidos se traza una línea vertical desde la escala 10 (TOTAL POINTS) y la escala 11 (Predicted Probability of non-SLN)

## INTRODUCCIÓN

### **5.3.2.- STANFORD (113)**

Este modelo estudia 13 características de forma individual para predecir el estado de los ganglios no-centinelas: edad, tipo histológico, tamaño tumoral (en centímetros y según TNM), grado tumoral, presencia de receptores de estrógenos, presencia de receptores de progesterona, presencia de HER2, invasión linfovascular, número de GC biopsiados, número de GC positivos, tamaño de la metástasis en el GC y método de detección de la metástasis (HE o IHQ). En el análisis multivariante sólo tres variables: el tamaño tumoral (TNM), invasión linfovascular y tamaño de la metástasis en el GC, fueron significativas de predicción del estado de los ganglios no centinelas. Así, su análisis estadístico, mediante curvas Receiver Operating Characteristic o Característica Operativa del Receptor (curvas ROC), estratifica a los pacientes en 4 grupos de riesgo de tener metástasis en los ganglios no centinelas: bajo riesgo (10% o menos), riesgo moderado (30-45%), riesgo alto (alrededor 60%) y muy alto riesgo (más del 90%). El análisis multivariante de regresión logística mostró un área bajo la curva (AUC) de 0.83/0.85, mientras que el nomograma del MSKCC fue de 0.77 para la población estudiada. Por lo que el modelo que plantea es más seguro que el MSKCC para su población, evaluando sólo tres variables, a diferencia del MSKCC que utiliza ocho. El nomograma puede ser utilizado en su página web (114).

### 5.3.3- CAMBRIDGE (115)

En este estudio se aplicó el nomograma realizado por el MSKCC en su población, obteniendo un AUC de 0.68, no siendo, por tanto, posible su validación. Además, realizaron un análisis de regresión logística con las variables estudiadas (tamaño tumoral, foco único o múltiple de carcinoma invasivo, grado histológico y subtipo, método de detección de la metástasis –HE o IHQ-, número de GC positivos y negativos, presencia de receptores de estrógenos, invasión linfocelular, diámetro máximo de la metástasis en el GC, número de cortes macroscópicos donde se detectaron metástasis en el GC, localización de la metástasis en el GC y presencia de extensión extracapsular), dando un modelo final estadístico (Figura 17) con las variables más significativas: grado histológico del tumor primario, diámetro mayor de la metástasis en el GC y proporción de GC positivos:

$$p = \frac{1}{1 + \exp\{4.19 - 0.62 \times G - 0.11 \times OMS - 2.15 \times P\}}$$

Figura 17 (115): Fórmula para predecir el riesgo de metástasis en ganglios no centinelas. *G*: grado histológico del tumor; *OMS*: diámetro mayor de la metástasis en el GC; *P*: proporción de GC positivos.

## INTRODUCCIÓN

### **5.3.4.- TENON (116)**

El modelo elaborado por el Hospital de Tenon (París, Francia) utiliza un sistema de puntuación de riesgo de presentar metástasis en ganglios no centinelas. Para ello, distribuye su población (71 pacientes con GC positivo, asociado a linfadenectomía axilar) en dos grupos: uno con metástasis en ganglios axilares no centinelas (19 casos) y otro con ausencia de metástasis (52 casos). Además, recoge una serie de variables: edad, tamaño histológico del tumor, tipo histológico de tumor, grado nuclear según Bloom-Richardson, invasión linfovascular, presencia de receptores de estrógenos/progesterona, número de GC positivos y resultado del GC(micro, macrometástasis o células tumorales aisladas), y las compara entre ambos grupos.

El análisis univariante obtuvo una asociación significativa entre tener metástasis en ganglios no centinelas y las siguientes cinco variables: tamaño histológico, macrometástasis en el GC, método de detección utilizado en el GC (hematoxilina-eosina frente a inmunohistoquímica para citoqueratinas), número de GC positivos entre el total extraído y la presencia de invasión linfovascular.

El análisis de regresión logística identificó el tamaño histológico tumoral, la macrometástasis en el GC y la proporción entre GC positivos frente al total de GC extraídos, como una asociación significativa para tener metástasis en el GC.

Basados en los resultados del análisis multivariante, elaboraron el sistema de puntuación, con un rango de 0 a 7, a cada variable se le otorgó una puntuación (Tabla 7).

VARIABLES RELACIONADAS CON LA DISEMINACIÓN METASTÁSICA AXILAR EN EL CÁNCER DE MAMA EN CASO DE GANGLIO CENTINELA POSITIVO. EVALUACIÓN DE MODELOS PREDICTIVOS.

Variable	Point value	Multivariate analysis ( <i>p</i> )
Macrometastasis in the SN		<i>p</i> = 0.02
No	0	
Yes	2	
Histological tumor size (mm)		<i>p</i> = 0.006
≤10	0	
11–20	1.5	
> 20	3	
Proportion of involved SNs among all removed SNs		<i>p</i> = 0.03
< 0.5	0	
Between 0.5 and 1	1	
1	2	

SN: Sentinel lymph node.

*Tabla 7: Sistema de puntuación axilar para predecir el desarrollo de metástasis en los ganglios no centinelas, en pacientes con GC positivo (116).*

Así, pacientes con puntuaciones de  $\leq 3.5$  tienen un 97.3% de probabilidad de no tener metástasis en los ganglios axilares no centinelas (odds ratio: 42.75; intervalo de confianza al 95%: 20.5 – 90), sugiriendo que la linfadenectomía axilar podría ser evitada. Si la puntuación es de  $\leq 4$ , el riesgo de no tener metástasis en ganglios axilares no centinelas es de 94.7%. (116)

Sin embargo, entre las limitaciones del estudio encontramos, además de ser una cohorte de pacientes pequeña, que existe una diferencia significativa de casos entre ambos grupos (52 frente a 19 pacientes). También que excluyó a las pacientes con invasión extracapsular del ganglio centinela, porque consideraban que todas estas

## INTRODUCCIÓN

pacientes deberían asociar una linfadenectomía axilar, cuando en el resto de publicaciones es considerada una variable más.

### 5.3.5.- NOMOGRAMA DE MERETOJA Y COLS (117)

Este estudio se compuso de 484 pacientes a las que se les realizó una linfadenectomía axilar en caso de presentar en el GC una micrometástasis o bien células tumorales aisladas en la BSGC (excluyeron los pacientes con macrometásis). Se estudió diferentes variables siendo el diámetro tumoral y la multifocalidad estadísticamente significativas para asociar metástasis en los ganglios axilares no centinelas.

Con estas variables realizaron un análisis multivariante de regresión logística binario para obtener un modelo predictivo (Figura 18).

$$p = \frac{\text{Exp}(-3.422 + 0.832[\text{if multifocal tumor}] + 0.031 \times \text{tumor diameter [mm]})}{1 + \text{Exp}(-3.422 + 0.832[\text{if multifocal tumor}] + 0.031 \times \text{tumor diameter [mm]})}$$

*Figura 18: Nomograma de Meretoja et al (117) para evaluar el riesgo de metástasis en ganglios no centinelas.*

Posteriormente validaron el nomograma con las siguientes 51 pacientes intervenidas en su hospital con GC positivo para micrometástasis o para células tumorales aisladas, obteniendo un AUC de 0.682 (intervalo de confianza al 95%: 0.592-0.771), una sensibilidad del 38.2% y una especificidad del 85.7%. Situaron el punto de corte en el 10%, así, establecen dos grupos: las pacientes con bajo riesgo de metástasis en ganglios axilares no centinelas si la probabilidad era < 10%, y las pacientes con alto riesgo de metástasis en ganglios no centinelas si es >10%.

### **5.3.6.- NOMOGRAMA DE MERETOJA MULTICÉNTRICO E INTERNACIONAL (118)**

Recientemente se ha publicado un estudio internacional multicéntrico (5 hospitales europeos diferentes) encabezado por Meretoja que en una población de 1000 pacientes (200 pacientes por centro) recogió las variables ya conocidas como factores de riesgo de metástasis en ganglios axilares no centinelas: tamaño histológico del tumor, multifocalidad, tipo histológico de tumor, grado nuclear según Bloom-Richardson (108), invasión linfovascular, presencia de receptores de estrógenos/progesterona, presencia del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (Her-2), número de GC y ganglios no centinelas positivos y negativos, método de detección de la metástasis en el GC, tamaño de la metástasis del GC y presencia de extensión extracapsular.

Con una prevalencia en esta población de metástasis en ganglios axilares no centinelas del 32.7% (27-40%), en el análisis univariante, se asoció a dicho riesgo de forma significativa las siguientes variables: tamaño histológico del tumor, multifocalidad, invasión linfovascular, presencia de Her-2, tamaño de la metástasis, extensión extracapsular, grado nuclear, método de detección de la metástasis, extensión extracapsular y número de GC positivos y negativos.

Al realizar la regresión logística mantuvieron la significación tamaño histológico del tumor, multifocalidad, prevalencia en la población de metástasis en ganglios axilares no centinelas, invasión linfovascular, presencia de Her-2, tamaño de la metástasis en el GC, extensión extracapsular, número de GC positivos y negativos. Y con estas variables se elaboró un modelo matemático para predecir el riesgo de metástasis en ganglios axilares no centinelas (Figura 19).

## INTRODUCCIÓN

$$\text{logit}(p) = -6.391 + 0.036 \times a + 0.321 \times b + 0.420 \times c - 0.594 \times d - 0.216 \times e + 0.278 \times f + 0.021 \times g + 1.274 \times h + 0.655 \times i$$

*Figura 19 (118): p: probabilidad de metástasis en ganglios no centinelas; a: prevalencia de metástasis de ganglios no centinelas in la serie de pacientes (en porcentaje); b: invasión linfovascular (1 si presente, 0 si no); c: multifocalidad (1 si multifocal, 0 si no); d: presencia de Her-2(1 si positivo, 0 si negativo); e: número de GC negativos; f: número de GC positivos; g: tamaño histológico del tumor en milímetros; h: tamaño de la metástasis en el GC (1 si células tumorales aisladas, 2 si micrometástasis y 3 si macrometástasis); i: extensión extracapsular de la metástasis en el GC (1 si presente, 0 si no).*

Con este modelo los autores obtuvieron un AUC de 0.756 (intervalo de confianza al 95%: 0.725 a 0.787). Una vez elaborado el nomograma se incluyó los datos correspondientes a los pacientes para realizar la validación interna (sobre 500 pacientes adicionales pertenecientes a los mismos centros) y la validación externa (sobre 1068 pacientes pertenecientes a 8 hospitales diferentes de los originales). En la validación interna se partió de una prevalencia de 20.8%- 36% con un AUC de 0.458-0.841 entre diferentes centros. La prevalencia de los hospitales incluidos en la validación externa variaba de 30.2% A 53% con un AUC de 0.577 a 0.949 (Gráfico 2).

Así, la sensibilidad y especificidad del modelo según los valores de corte serían: más de un 10% de riesgo (98.2% de sensibilidad y 7.5% de especificidad); más de un 20% de riesgo supone una sensibilidad del 89.4% y una especificidad del 31.6%; más de 30% de riesgo supone una sensibilidad del 83.1% y una especificidad del 43.9%, más de 40% de riesgo supone una sensibilidad de 70.3% y una especificidad de 61.6%; más de un 60% de riesgo supone una sensibilidad del 27.3% y una especificidad del 91.4% y más de un 70% de riesgo supone una sensibilidad del 12.4% y una especificidad del 97.2%.

VARIABLES RELACIONADAS CON LA DISEMINACIÓN METASTÁSICA AXILAR EN EL CÁNCER DE MAMA EN CASO DE GANGLIO CENTINELA POSITIVO. EVALUACIÓN DE MODELOS PREDICTIVOS.

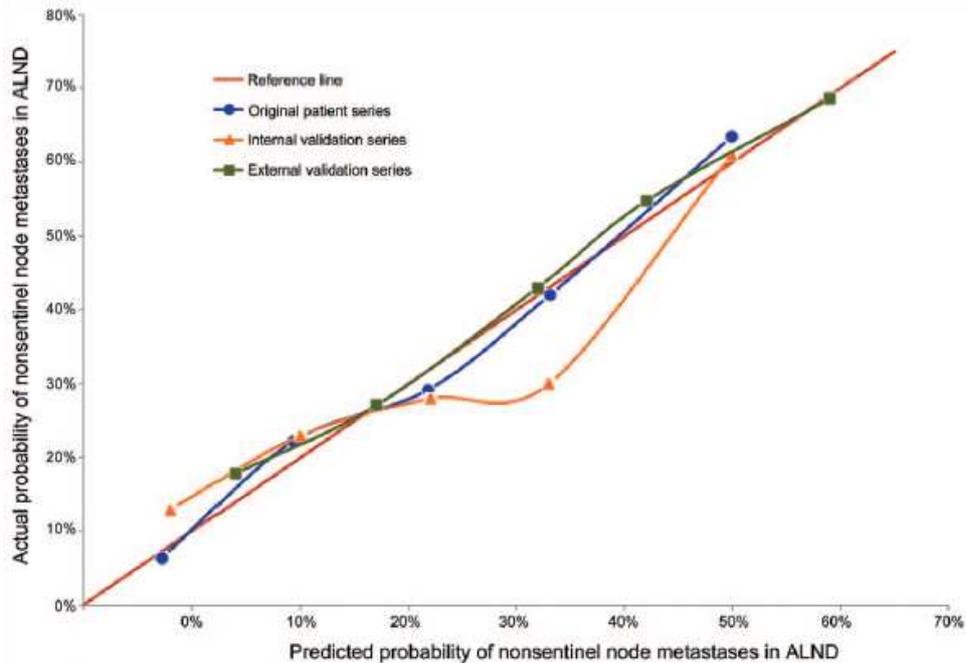


Gráfico 2: curvas ROC para predecir el riesgo de metástasis en ganglios axilares no centinelas (118)

Los autores han elaborado una calculadora a libre disposición en la website de la Unidad de Cirugía Mamaria del Hospital Central Universitario de Helsinki (119).

Sin embargo, todos estos modelos de estimación de metástasis en los ganglios no centinelas han sido ampliamente discutidos, habiendo sido comparados entre sí y con diferentes resultados: unos consideran que no hay diferencias entre los principales nomogramas (120, 121) y los pueden emplear en sus poblaciones (122, 123), pero otros estudios no los validan para sus poblaciones (124).

Debido a la falta de consenso acerca del manejo del paciente con GC positivo y la amplia discusión abierta en el tema, decidimos realizar un estudio con nuestra población

## INTRODUCCIÓN

desde que se inició la técnica del GC en nuestro hospital (2002), recogiendo una serie de variables que luego expondremos para: 1) aplicar los principales nomogramas, con el fin de validar si fuera posible alguno de ellos; 2) evaluar las variables de nuestras pacientes para determinar si alguna difiere de lo estudiado hasta la fecha; 3) establecer , si fuera posible, nuestro propio nomograma.

# OBJETIVOS

## OBJETIVOS

- Aplicación de los nomogramas publicados, con el fin de intentar validarlos en nuestra población.
- Análisis estadístico de las variables preoperatorias que se asocian a la presencia de metástasis en los ganglios no centinelas.
- Realización, si es posible, de un nomograma propio, basándonos en las variables identificadas en nuestra serie y planificar su aplicación prospectiva para su validación.

## OBJETIVOS

# MATERIAL Y

# MÉTODO

## MATERIAL Y METODO

## **1.- DISEÑO Y POBLACIÓN**

Estudio analítico retrospectivo. La población incluye todas las pacientes intervenidas de cáncer de mama en el Hospital Morales Meseguer (Murcia), a las que se les realizó biopsia selectiva del ganglio centinela durante el periodo comprendido entre Octubre 2002 y Diciembre 2011.

### **1.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se utilizaron los criterios de consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESYPM), para la realización de BSGC en carcinomas de mama infiltrantes con estudio axilar negativo. Cabe destacar, que el diámetro del tumor incluido para la BSGC, en un principio fue de hasta 3cm (125), para posteriormente ampliarse hasta tumores de 5 cm de diámetro (126), lo cual se ha mantenido en la última reunión de consenso de la SESYPM (65). Así, quedan definidos los criterios de inclusión como:

-Pacientes atendidas consecutivamente tras diagnóstico de cáncer de mama (con diámetro de 3cm hasta 2007 y posteriormente hasta 5 cm, - T1, T2-), siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente negativa (si procede, ya sea cito o histológicamente), a las que se les practicó BSGC.

**1.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

-Tamaño tumoral mayor de 5cm en pruebas de imagen preoperatorias.

-La sospecha de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología compatible con metástasis de carcinoma de las adenopatías sospechosas.

-Pacientes que recibieron terapia sistémica primaria (quimioterapia neoadyuvante).

-Cirugía extensa previa sobre la mama/axila afecta.

-Carcinoma inflamatorio.

-Contraindicación quirúrgica general (anestésica, etc).

## 2.- VARIABLES

Las variables analizadas se exponen en la Tabla 8.

VARIABLES	DEFINICIÓN
<b>Edad</b>	(en años)
<b>Índice Masa Corporal (IMC)</b>	(en kg/m <sup>2</sup> )
<b>Motivo de consulta</b>	Screening poblacional/ Sintomático.
<b>Tumor palpable</b>	Si/No
<b>Tamaño tumor</b>	Clínico/Mamo-ecográfico/RMN/histológico
<b>T según TNM (56)</b>	T1a-c, T2
<b>Localización</b>	Localización del tumor en la mama
<b>Tipo histológico</b>	Lobulillar/Ductal/otro
<b>Grado histológico</b>	I, II, III
<b>Multifocalidad</b>	Presente/Ausente
<b>Invasión linfovascular</b>	Si/No
<b>Receptores Estrogenos</b>	Positivo/Negativo
<b>Receptores progesterona</b>	Positivo/Negativo
<b>Her2</b>	Positivo/Negativo
<b>Tipo de cirugía sobre la mama</b>	Mastectomía/Cirugía conservadora.
<b>Ecografía axilar</b>	1: sospechosa, se entenderá siempre que indique punción y se recoja una descripción de esta situación (ver Cuadro 2). 2: negativa.
<b>Realización de PAAF axilar</b>	si/no
<b>Resultado PAAF axilar</b>	1: linfocitos presentes y no metástasis 2: insuficiente (material no linfoide). 3: sospechosa no definitiva. Se repite biopsia.
<b>Técnica de BSGC</b>	Histología, Inmunohistoquímica, OSNA
<b>Extensión extranodal</b>	Si/No
<b>Nº GC biopsiados</b>	Número Absoluto
<b>Resultado del GC positivo</b>	Micro/Macrometástasis.
<b>Fracción de GC positivos</b>	Fracción/Porcentaje con respecto al total
<b>Fracción de GC negativos</b>	Fracción/Porcentaje con respecto al total
<b>Nº de ganglios de la linfadenectomía</b>	Número absoluto.
<b>Nº de ganglios no centinelas positivos</b>	Número absoluto.
<b>Tamaño de las metástasis axilares no centinelas</b>	(En cm)

Tabla 8: Variables recogidas en nuestra población. \*: Si el resultado de la nueva biopsia es positivo para metástasis, se invalida la realización de BSGC.

### **3.- METODOLOGIA**

#### **3.1.- OBTENCIÓN DE CASOS**

La identificación de todas las pacientes consecutivas intervenidas por cáncer de mama en nuestro hospital durante el periodo de tiempo establecido se obtuvo a partir del Departamento de Archivo e Historias Clínicas, realizando una búsqueda a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). De este total se extrajo el subgrupo de pacientes a las que se les practicó una biopsia selectiva del ganglio centinela. Se combinaron los datos del CMBD con la base de datos (Winpat®), perteneciente al servicio de Anatomía Patológica, y con el archivo analógico e informático de los informes de Alta del Servicio de Cirugía General y Digestiva. Se recuperaron las historias clínicas de cada una de las pacientes, desde donde se obtuvieron los datos concretos de cada variable estudiada.

#### **3.2.- METODOLOGÍA**

##### **3.2.1.- Periodo de inclusión**

Entre Octubre 2002 (implantación de la técnica de BSGC en el Hospital Morales Meseguer) y Diciembre 2011.

##### **3.2.2.- Diagnostico neoplasia de mama y estadificación**

Las pacientes son remitidas a la Unidad de Mama de nuestro hospital, bien desde Atención Primaria (pacientes con clínica sospechosa: tumoración, retracción cutánea, secreción por pezón, etc), bien desde el programa de cribado radiológico poblacional del cáncer de mama (tras hallazgo mamográfico de lesión sospechosa).

Todas las pacientes son evaluadas por un radiólogo experto dedicado a patología mamaria, que realiza un estudio diagnóstico completo (confirmación histológica y estadificación) de la mama y de la axila, que incluye mamografía, ecografía ± resonancia magnética y estudio histológico (biopsia con aguja gruesa -BAG- o biopsia asistida por vacío -BAV- para la lesión mamaria y punción aspiración con aguja fina -PAAF- o BAG para los ganglios sospechosos). Una vez queda confirmado el diagnóstico y realizada la estadificación de la neoplasia mamaria, la actitud diagnóstico-terapéutica a nivel axilar será diferente atendiendo a los resultados del estudio axilar.

-Si se ha confirmado metástasis ganglionar con PAAF/BAG ecoguiada: se indicará linfadenectomía axilar.

- Si no se han encontrado adenopatías sospechosas en la ecografía axilar y/o la PAAF de un ganglio, calificado ecográficamente como sospechoso, ha resultado negativa (no metástasis), se indicará la realización de BSGC.

Definimos ganglio ecográficamente sospechoso cuando cumple alguno de los criterios recogidos en el Cuadro 2 (127-132).

- 1.-Tamaño mayor de 10 mm.
- 2.- Forma redondeada (eje mayor del ganglio/ eje menor  $\leq 1.5$ )
- 3.-Centro hipoeoico con obliteración del hilio ganglionar.
- 4.-Engrosamiento difuso cortical.
- 5.-Engrosamiento nodular cortical.
- 6.-Diferenciación respecto a la grasa circundante.
- 7.-Número de ganglios visualizados.
- 8.-Calcificación ganglionar.
- 9.-Ecogenicidad ganglionar heterogénea.
- 10.-Ganglio uniformemente hiperecogénico.

*Cuadro 2: Criterios de ganglio ecográficamente sospechoso y que requiere biopsia (127-132).*

## MATERIAL Y METODO

El resultado histológico de la PAAF realizada sobre un ganglio sospechoso lo clasificamos:

1.-Positivo: metástasis de adenocarcinoma en el ganglio linfático. Se invalida la realización de BSGC, se procede a realización de linfadenectomía axilar.

2.-Negativo: linfocitos presentes y no metástasis.

3.-Dudoso: puede ser bien por muestra insuficiente (material no linfoide), bien por ser sospechosa no definitiva. En ambos casos está indicada la repetición de la biopsia para determinar si es positivo o negativo.

Las pacientes con estudio axilar negativo son candidatas a la realización de BSGC (Gráfico 3).

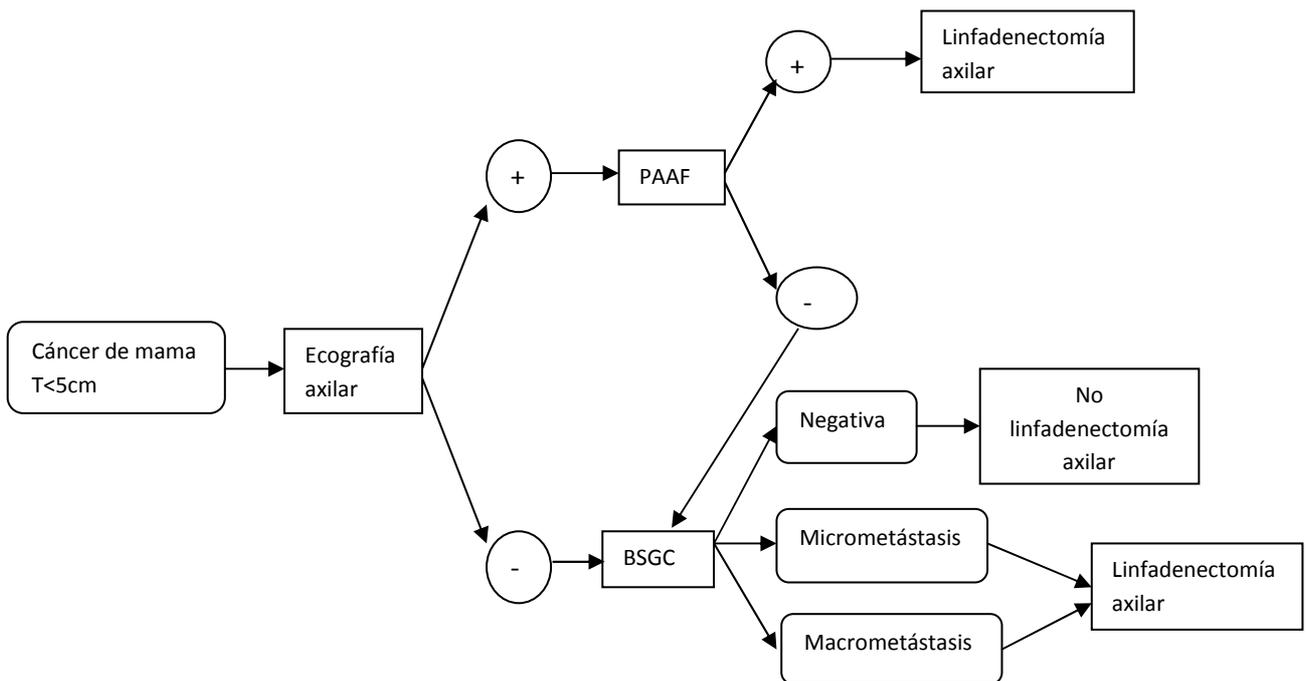


Gráfico 3: Esquema de actuación tras el diagnóstico de cáncer de mama en las pacientes con tumores menores de 5 cm.

Una vez la paciente queda completamente diagnosticada, se expone su caso en el Comité de Tumores Mamarios de nuestro hospital, que se encuentra compuesto por radiólogos, oncólogos, cirujanos y patólogos expertos en patología mamaria. Allí se discute de forma individual el tratamiento a seguir con cada paciente y, en nuestra población a estudio, se plantea la intervención quirúrgica a realizar sobre la mama afecta junto con la BSGC en el mismo acto quirúrgico en un plazo no superior a dos semanas, previa consulta preanestésica.

### **3.2.3.- Técnica de detección del ganglio centinela**

La mañana del día de la intervención quirúrgica, las pacientes acuden a un Centro de Medicina Nuclear concertado con nuestro hospital. En dicho centro se realiza, a través de una aguja espinal de 0,7 x 9 mm, la inyección del radiofármaco (0,5-1 mCi de <sup>99m</sup>Tc nanocoloide de albumina en un volumen de 0,2 a 0,4 mL). Dicho radiofármaco se inyecta peritumoral cuando la lesión es palpable, y retroareolar cuando la lesión no es palpable.



*Figura 20: Nanocoloide de albúmina e inyección del mismo retroareolar.*

## MATERIAL Y METODO

A los 30 minutos de la inyección se realiza una linfogammagrafía de control, pues el radiocoloide habrá migrado a los ganglios linfáticos y se podrá identificar el GC.

La linfogammagrafía se realiza utilizando un colimador de baja energía y almacenando las imágenes en una matriz de 256 x 256 píxeles; se deben realizar al menos dos proyecciones, anterior y lateral. En caso de situaciones dudosas se debe realizar una proyección oblicua con la mama retirada de la zona axilar. De esta forma se identifica el primer ganglio en recibir el drenaje linfático de la mama.

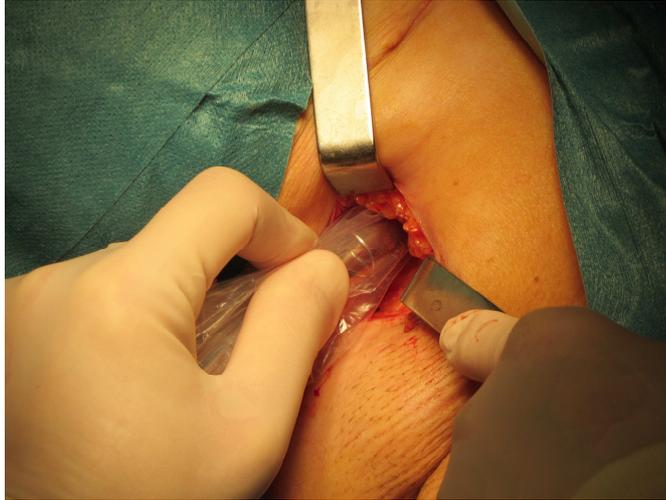


*Figura 21: Linfogammagrafía a los 30 minutos de la inyección del radiofármaco.*

Inmediatamente tras la detección del GC por linfogammagrafía, las pacientes ingresan en nuestro hospital para completar la preparación para la cirugía que se realizará esa misma tarde. En la intervención quirúrgica participan dos cirujanos pertenecientes a la Unidad de Mama de nuestro hospital y un Médico Especialista en Medicina Nuclear, el cual, mediante una sonda gammadetectora protegida con una bolsa estéril, rastrea la región axilar con mayor actividad, permitiendo detectar con exactitud la localización topográfica antes de iniciar la incisión. Así, se lleva a cabo una disección axilar cuidadosa orientando plano a plano al cirujano. El GC es detectado porque es aquel que presenta

M<sup>a</sup> del Pilar Guillén Paredes

mayor tasa de radioactividad, con un contaje superior al 10% de la actividad máxima detectada en la mama.



*Figura 22: Disección de GC guiada por sonda gammadetectora.*

#### **3.2.4.- Disección del ganglio e intervención quirúrgica**

Una vez identificado el ganglio centinela se procede a su disección quirúrgica y se remite al Servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital, donde un patólogo experto lo analiza. La intervención quirúrgica prosigue con la actuación sobre la mama afecta, bien realizando una cirugía conservadora con reconstrucción oncoplástica, bien realizando una mastectomía, según indicación preoperatoria.



*Figura 23: GC disecado para remitir a Anatomía Patológica.*

## MATERIAL Y METODO

### **3.2.5.- Análisis del ganglio centinela**

El análisis anatómo-patológico del GC puede ser realizado de diversas formas, según el momento (diferido o intraoperatorio) y según la técnica (por congelación, impronta citológica, hematoxilina-eosina, inmunohistoquímica, cuantificación de la CK-19). En nuestro hospital, a lo largo de estos 10 años se han utilizado dos métodos de BSGC equiparables entre sí (79, 80, 133):

a) Diferido mediante tinción con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica para citoqueratinas:

Esta técnica se ha realizado desde realizado Octubre 2002 hasta Mayo 2009 (fecha en la que se modificó el análisis del ganglio centinela en nuestro hospital).

Si el ganglio mide más de 5 mm de eje mayor, se secciona en porciones de 4 mm, mientras que si es menor de 5mm se secciona en dos y se continúa el proceso. A continuación, se fija en formol para su posterior inclusión en parafina, realizándose 15 cortes seriados de 4 micras de grosor, con un espacio entre cortes de 250 micras, teñidos de forma alternante con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica para citoqueratinas de forma habitual. Estas preparaciones fueron estudiadas por un médico especialista en Anatomía Patológica con un microscopio óptico convencional, estadificando el ganglio centinela según la clasificación de la 7ª edición del Tumor Node Metastases (TNM) realizada por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (56):

- Negativo: no existen células metastásicas.
- Células tumorales aisladas: foco de células malignas <0.2 mm.
- Micrometástasis: foco tumoral >0.2 mm, pero < 2 mm.
- Macrometástasis: foco tumoral >2 mm.

El tiempo de obtención de resultados con esta técnica es siempre inferior a 2 semanas, aproximadamente, momento en que la paciente es revisada en Consultas Externas de la Unidad de Mama e informada del resultado y, en el caso de ser necesario, se indica una re-intervención para la práctica de una linfadenectomía de forma diferida.

b) Intraoperatorio con análisis mediante One-Step Nucleic Acid Amplification (OSNA), desde Mayo 2009:

El GC es enviado en fresco al Servicio de Anatomía Patológica. A continuación, se prepara el mismo separando la grasa del ganglio, para ello se utiliza un bisturí y pinzas estériles por cada ganglio. Se pesa el ganglio (se pueden analizar hasta 4 muestras, cada una de 600mg, si un ganglio pesa más de 600 mg se debe seccionar). En los casos donde existe más de un GC, se identifican y registran las muestras que pertenecen a cada ganglio. A continuación, se procede al lisado/homogeneizado de las muestras al añadirles 4 mL de reactivo de Lynorhag®, y se centrifuga. La fase líquida de la mezcla se coloca en el OSNA RD100i, que realiza el pipeteo, amplificación y la detección de forma automática. El método de análisis OSNA está basado en una Loop Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP), que consiste en una transcripción reversa de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de citoqueratina 19 (CK-19), con amplificación de ácido desoxirribonucleico (ADN), evitando los pasos de extracción y purificación de ácidos nucleicos (134).

El tiempo total necesario desde el inicio de la preparación del ganglio hasta que se obtienen los resultados es aproximadamente 30-40 minutos para un ganglio linfático. Los datos se expresan tanto de forma cualitativa, estableciendo puntos de corte basados en la correlación entre el número de células tumorales por volumen de tejido: negativos (-), micrometástasis (+) y macrometástasis (++); como de forma cuantitativa: según el número de copias de ARNm de CK-19 por microlitro:

-No metástasis: <100 copias de ARNm de CK-19/μL

-Células tumorales aisladas: >100 y < 2.5 x 10<sup>2</sup> copias de ARNm de CK19/μL

-Micrometástasis: de 2.5x10<sup>2</sup> a 5x10<sup>3</sup> copias de ARNm de CK-19/μL

-Macrometástasis: >5x10<sup>3</sup> copias de ARNm de CK-19/μL

### **3.2.6.- Actuación sobre la axila**

La actuación sobre la axila es independiente de la cirugía mamaria y depende del resultado del estudio anatomopatológico de la biopsia del GC. En el caso de un resultado negativo, no se realiza linfadenectomía axilar; mientras que, si se diagnostica un GC positivo (micro, macrometástasis) se procede a completar la cirugía con un vaciamiento linfático axilar que incluye los niveles I y II de Berg (12). La muestra del tejido linfograso axilar es procesada por el Servicio de Anatomía Patológica para cuantificar el número de ganglios metastásicos del total extraídos.

### **3.2.7.- Estudio estadístico de las variables**

Una vez recogidas todas las variables, se realizó un análisis univariante y posteriormente uno multivariante para determinar qué variables se asociaban de forma significativa con el hecho de tener ganglios axilares no centinelas positivos/metastásicos, en nuestra población.

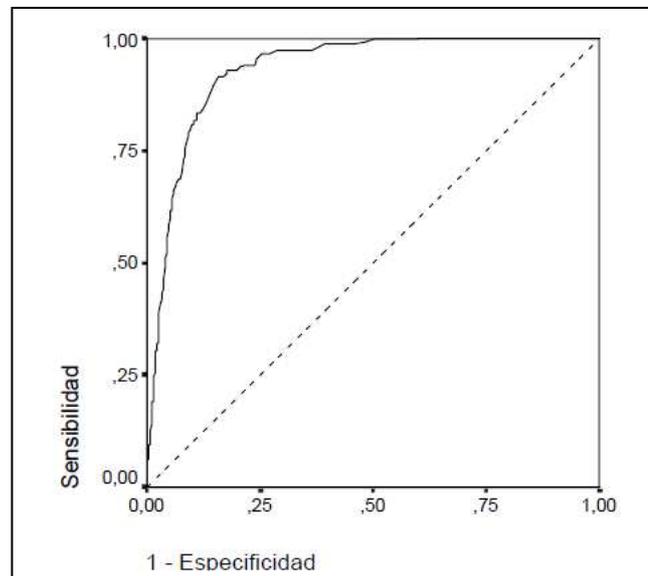
### **3.2.8.- Aplicación Nomogramas y Modelos Predictivos**

Los principales nomogramas publicados hasta la fecha fueron aplicados a nuestra población, y se construyeron curvas ROC (Receiver Operating Characteristic o Característica Operativa del Receptor) y se calculó al área bajo la curva (AUC) para cada uno de ellos en nuestra población.

Una curva ROC es una representación gráfica de la sensibilidad frente a (1-especificidad) de un test diagnóstico, que proporciona herramientas para seleccionar los modelos posiblemente óptimos y descartar modelos subóptimos (135).

La curva ROC es independiente de la prevalencia de una enfermedad en la población. Recorriendo todo el rango de valores obtendremos una serie de pares Sensibilidad-Especificidad que definirán cada prueba diagnóstica. Se define el punto óptimo diagnóstico como el que tiene el mejor par sensibilidad-especificidad. La

representación gráfica de todos estos puntos define la curva ROC. Se utiliza el par Sensibilidad - (1-Especificidad), para su representación gráfica (Gráfico 4).



*Gráfico 4: representación gráfica de una curva ROC. La línea de puntos expresa la nula capacidad de discriminación. Cuanto más se acerque la curva al extremo superior izquierdo de la cuadrícula, la prueba tendrá más capacidad de discriminación (135).*

La elección del mejor modelo se realiza mediante la comparación del área bajo la curva (AUC) de ambos, en este caso, nomogramas. Este área posee un valor comprendido entre 0.5 y 1, donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0.5 es una prueba sin capacidad discriminativa diagnóstica (azar). Para interpretar las curvas ROC se han establecido los siguientes intervalos para los valores de AUC:

Valor entre 0.5-0.6: test malo.

Valor entre 0.6 – 0.75: test regular.

Valor entre 0.75 -0.9: test bueno.

Valor entre 0.9 – 0.97: test muy bueno.

Valor entre 0.97 -1: test excelente.

## MATERIAL Y METODO

Así, empleamos en nuestra población los siguientes nomogramas, con el fin de intentar validarlos:

### 1.-Cálculo del riesgo según el MSKCC (111):

Este nomograma calcula el riesgo (en porcentaje) de cada paciente de presentar ganglios no centinelas axilares metastásicos en base a ocho variables: tipo de tumor (ductal, lobulillar) y grado nuclear, invasión linfoscavular, multifocalidad del tumor primario, presencia de receptor de estrógenos, número de GC negativos, número de GC positivos, tamaño tumoral histológico (cm) y método de detección de la metástasis en el GC.

Para su aplicación utilizamos la aplicación disponible en la web de los autores: <http://www.mskcc.org/cancer-care/prediction-tools> (112) e introdujimos las variables correspondientes a cada paciente. Este nomograma no recomienda las pautas a seguir con la probabilidad obtenida.

### 2.-Calculo del riesgo según el modelo de Stanford (113):

Calcula el riesgo de presentar ganglios axilares no centinelas metastásicos basándose en tres variables: tamaño tumoral histológico, tamaño de la metástasis en el GC y presencia de invasión linfoscavular. De forma similar que con el MSKCC, a partir de la web de los autores <http://www-stat.stanford.edu/~olshen/NSLNcalculator/> (114) fuimos introduciendo las variables correspondientes y calculando el riesgo individual de cada paciente.

3.-Aplicación del modelo de Tenon (104):

El modelo del Hospital de Tenon se basa en un sistema de puntuación, que aplica una puntuación determinada a una serie de variables: presencia de macrometástasis en el GC, el tamaño tumoral y la proporción de GC positivos del total extraídos (tabla 7).

Variable	Point value	Multivariate analysis ( <i>p</i> )
<b>Macrometastasis in the SN</b>		<i>p</i> = 0.02
No	0	
Yes	2	
<b>Histological tumor size (mm)</b>		<i>p</i> = 0.006
≤10	0	
11–20	1.5	
> 20	3	
<b>Proportion of involved SNs among all removed SNs</b>		<i>p</i> = 0.03
< 0.5	0	
Between 0.5 and 1	1	
1	2	

SN: Sentinel lymph node.

*Tabla 7: sistema de puntuación axilar para predecir el la probabilidad de ganglio axilar libre de enfermedad en pacientes con GC positivo (116).*

El resultado lo obtuvimos sumando la puntuación de cada variable. La escala de puntuación se desarrolla entre 0 y 6. Los pacientes con puntuación  $\leq 3.5$  tienen un 97.3% de posibilidades de no tener metástasis en ganglios no centinelas (Odds ratio: 42.75; intervalo de confianza al 95%: 20.5-90.00), sugiriendo que la linfadenectomía axilar pueda ser evitada en estos pacientes. En puntuaciones  $\leq 4$  las posibilidades de tener el resto de ganglios de la axila libres es de 94.7%. Así, fuimos obteniendo la puntuación entre 0-6 para nuestras pacientes.

## MATERIAL Y METODO

### 4.-Nomograma de Meretoja y cols (108):

Empleando el modelo estadístico disponible en su artículo (108) introdujimos las variables (diámetro tumoral y multifocalidad) específicas de cada paciente y obtuvimos el riesgo de metástasis en ganglios axilares no centinelas individual. Meretoja establece un punto de corte en una probabilidad <10% y, así establece, dos grupos: de alto y de bajo riesgo de metástasis.

$$p = \frac{\text{Exp}(-3.422 + 0.832[\text{if multifocal tumor}] + 0.031 \times \text{tumor diameter}[\text{mm}])}{1 + \text{Exp}(-3.422 + 0.832[\text{if multifocal tumor}] + 0.031 \times \text{tumor diameter} [\text{mm}])}$$

*Figura 17: Nomograma de Meretoja et al (117) para evaluar el riesgo de metástasis en ganglios no centinelas.*

### 5.-Nomograma Internacional y Multicéntrico (118):

Aplicamos este nomograma a nuestra población, introduciendo, en el modelo disponible en su artículo, las variables: significación tamaño histológico del tumor, multifocalidad, prevalencia de metástasis en ganglios axilares no centinelas, invasión linfovascular, presencia de Her-2, tamaño de la metástasis en el GC, extensión extracapsular, número de GC positivos y negativos. Y calculamos nuestra prevalencia de ganglios axilares no centinelas metastásicos.

$$\text{logit}(p) = -6.391 + 0.036 \times a + 0.321 \times b + 0.420 \times c - 0.594 \times d - 0.216 \times e + 0.278 \times f + 0.021 \times g + 1.274 \times h + 0.655 \times i$$

*Figura 18: (117): p: probabilidad de metástasis en ganglios no centinelas; a: prevalencia de metástasis de ganglios no centinelas en la serie de pacientes (en porcentaje); b: invasión linfovascular (1 si presente, 0 si no); c: multifocalidad (1 si multifocal, 0 si no); d: presencia de Her-2 (1 si positivo, 0 si negativo); e: número de GC negativos; f: número de GC positivos; g: tamaño histológico del tumor en milímetros; h: tamaño de la metástasis en el GC (1 si células tumorales aisladas, 2 si micrometástasis y 3 si macrometástasis); i: extensión extracapsular de la metástasis en el GC (1 si presente, 0 si no).*

Una vez aplicados los nomogramas, se obtuvieron las curvas ROC y AUC de cada uno de ellos, y así, determinamos si se pueden validar en nuestra población.

### **3.2.9.- Creación de nuestro propio nomograma**

Sólo si es posible, realizar un nomograma propio, basándonos en las variables identificadas en nuestra serie y planificar su aplicación prospectiva para su validación.

#### **4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis de los datos se realizó con los programas SPSS, versión 16.0 e IQUAL. Como medidas descriptivas de tendencia central se calcularon la media y el rango; y como medida de dispersión se calculó la desviación típica. Se realizó análisis univariante y multivariante, siendo la variable dependiente la presencia de metástasis en ganglios axilares no centinelas.

# RESULTADOS

## RESULTADOS

# **1.- ANALISIS DESCRIPTIVO**

## RESULTADOS

Desde Octubre 2002 hasta Diciembre 2011 se realizó a un total de 758 pacientes, diagnosticadas de carcinoma mamario, la BSGC en nuestro hospital, siguiendo los criterios de inclusión. Del total de BSGC, en 626 casos fueron negativas y la paciente no recibió más tratamiento quirúrgico sobre la axila, y en 132 casos (21.06%), fueron positivas (micro o macrometástasis).

De las que fueron positivas fueron excluidas de nuestro estudio 33 pacientes por las siguientes causas: haber recibido neoadyuvancia previa (18 pacientes), no realización de linfadenectomía axilar por comorbilidades del paciente o por presencia de micrometástasis únicamente en la inmunohistoquímica (13 pacientes), 1 paciente se realizó la linfadenectomía axilar en otro hospital, y 1 paciente no aceptó la cirugía. (Gráfico 5).

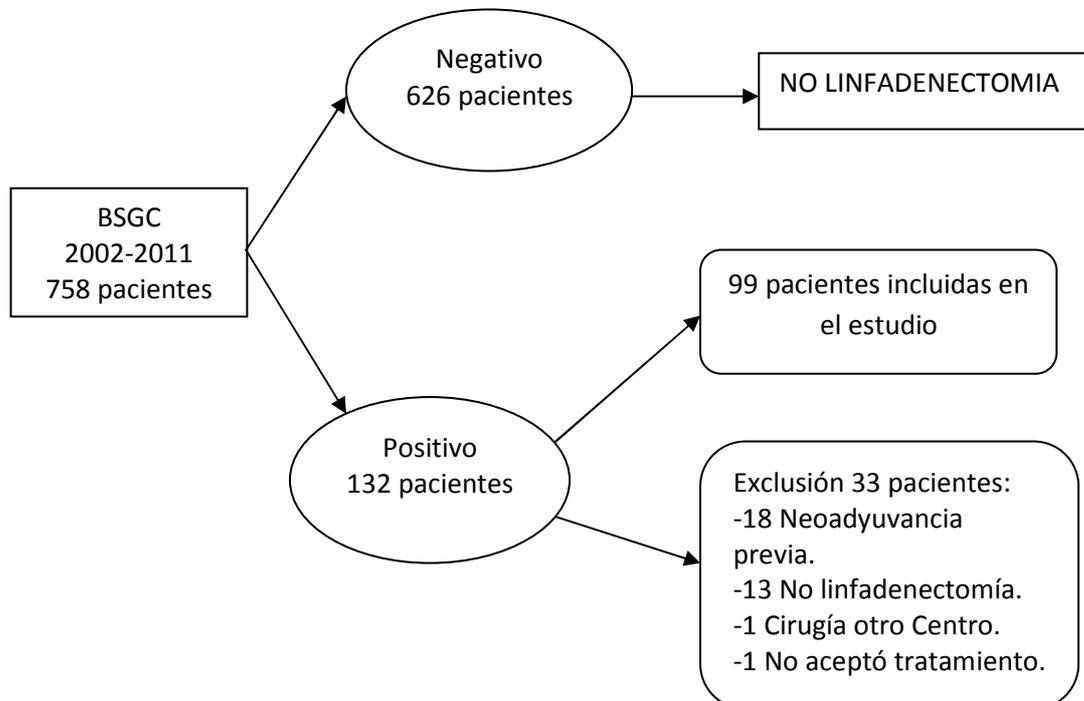


Gráfico 5: Población evaluada.

## RESULTADOS

Así, nuestra población está compuesta por 99 pacientes mujeres con edad media de  $55.48 \pm 18.3$  años (rango: 31-83), con un IMC medio de  $27.05 \pm 4.3$  (rango: 16.54-39.16). A las que se les recogió las variables que presentamos a continuación.

### 1.1.- MOTIVO DE CONSULTA

Del total de población, 53 mujeres (53.5%) fueron diagnosticadas a través del cribado poblacional del cáncer de mama, mientras que 46 mujeres (46.5%) acudieron a su médico por síntomas en la mama, el cual remitió a la Unidad de Mama de nuestro hospital (Tabla 9).

### 1.2.- TUMOR PALPABLE

En 60 pacientes (60.6%) el tumor era palpable a la exploración mamaria, mientras que en 39 (39.4%) el tumor no era palpable. (Tabla 9).

		PALPABLE	
		SI (n:60)	NO (n:39)
MOTIVO DE CONSULTA	CRIBADO	14	38
	SÍNTOMAS	46	1

*Tabla 9: Representación del motivo de consulta de las pacientes de nuestro estudio con respecto a la palpabilidad del tumor.*

### 1.3.- LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

La localización más frecuente fue el CSE (cuadrante superoexterno) de la mama en el 39.4% de los casos. (Tabla 10 y Figura 20).

LOCALIZACIÓN	Nº (%)
CSE	39 (39.4)
LIS	15 (15.2)
LIExterna	10 (10.1)
RA	9 (9.1)
CIE	8 (8.1)
CSI	7 (7.1)
LIIinferior	7 (7.1)
CII	2 (2)
LIIInterna	2 (2)

Tabla 10: Localización del tumor primario en la mama. LIS: línea intercuadrantica superior. LIExterna: línea intercuadrántica externa. RA: retroareolar. CIE: cuadrante inferoexterno. CSI: cuadrante superointerno. LIIinferior: Línea intercuadrántica inferior. CII: cuadrante inferointerno. LIIInterna: línea intercuadrántica interna.

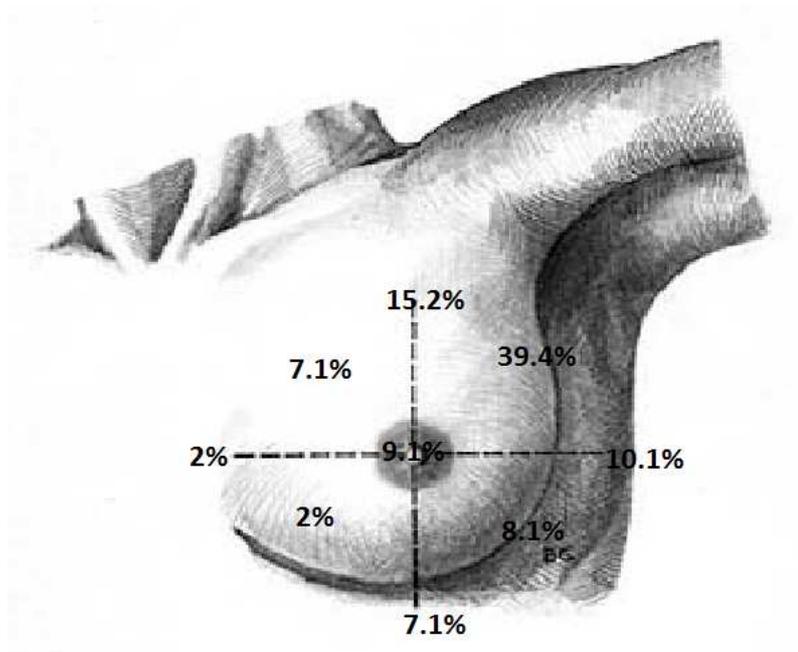


Figura 24: Representación gráfica de la localización tumoral.

## RESULTADOS

### 1.4.- TAMAÑO TUMORAL

Se determinó el tamaño del tumor, en centímetros (cm), mediante exploración clínica, estudio mamario realizado por mamografía-ecografía, resonancia magnética y el calculado por el patólogo en el espécimen. Obtuvimos los valores representados en la Tabla 11.

TAMAÑO (cm)	N	MEDIA (cm) ± DESVIACIÓN ESTANDAR	RANGO
EXPLORACIÓN	59	1.97 ± 0.97	0.5-5
MX+ECO	97	1.93 ± 1.25	0.5-10
RMN	78	2.34 ± 1.05	0.9-7.2
AP	99	2.5 ± 1.32	0.1-6.8

*Tabla 11: Tamaño medio del diámetro tumoral medido mediante la exploración física, mamografía + ecografía, RMN y tamaño histológico.*

De los 60 pacientes con tumor palpable, hubo un caso donde no obtuvimos el tamaño a la exploración pues no estaba recogido en la historia clínica. De los 2 casos en los que no se les realizó mamografía-ecografía los dos tumores eran palpables y se les realizó RMN directamente. La RMN se realizó en 78 casos porque, en los 15 primeros casos, no se realizaba de rutina en nuestro centro y en los últimos 5 años ha habido 6 casos donde la paciente no ha dado su consentimiento por claustrofobia.

### **1.5.- TAMAÑO SEGÚN TNM**

El 3% de los casos correspondió a un tumor microinfiltrante, el 1% a un tumor T1a, el 8.1% a un tumor T1b, el 33.3% a un T1c, el 49.5% a un T2, el 4% a un T3 y sólo un caso de T4 (Tabla 12).

<b>T según TNM</b>	<b>CASOS (%)</b>
<b>Tmi</b>	3 (3)
<b>T1a</b>	1 (1)
<b>T1b</b>	8 (8.1)
<b>T1c</b>	33 (33.3)
<b>T2</b>	49 (49.5)
<b>T3</b>	4 (4)
<b>T4</b>	1 (1)

*Tabla 12: Tamaño tumoral según la clasificación TNM (56).*

### **1.6.- MULTIFOCALIDAD**

El 29.3% (29 pacientes) de los casos fueron tumores multifocales, frente al 70.7% (70 pacientes) que fueron unifocales.

## RESULTADOS

### **1.7.- TIPO DE TUMOR**

El carcinoma ductal infiltrante es más frecuente (93.9%) que el carcinoma lobulillar (5.1%), y sólo hubo un caso de otra variedad histológica de tumor, correspondiente a un carcinoma metaplásico.

### **1.8.- GRADO HISTOLÓGICO**

El grado 1 se encontró en 29 pacientes (30.8%), el grado 2 en 40 (42.5%) y el grado 3 en 25 pacientes (26.6%).

### **1.9.- INVASIÓN LINFOVASCULAR**

En el 44.4% de los pacientes se encontró una invasión linfovascular del tumor, mientras que en el 55.6% el tumor no infiltraba capilares linfáticos ni sanguíneos.

### **1.10.- RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA**

El 84.8% de los pacientes presentaban receptores de estrógenos, y el 83.8% de progesterona (Tabla 13).

		RECEPTOR DE ESTROGENOS	
		POSITIVO (n: 84)	NEGATIVO (n: 15)
RECEPTOR DE PROGESTERONA	POSITIVO	77	6
	NEGATIVO	7	9

*Tabla 13: Representación del número de pacientes con receptores de estrógenos y de progesterona.*

## RESULTADOS

### 1.11.- PRESENCIA DE HER 2

Para cuantificar la presencia de HER-2, cabe destacar que no se realizó en los primeros 16 casos pues no se contaba con la técnica en el hospital, por tanto, se parte de una población de 83 casos. A estas pacientes se procedió a la identificación convencional del Her2neu obteniendo como resultados los expuestos en la Tabla 14.

Detección convencional	HER2	Positivo	9 (10.84%)
		Negativo	50 (60.24%)
		Dudoso	24 (28.91%)

*Tabla 14: Resultado del método de detección convencional del HER-2.*

En aquellos casos (24 pacientes) donde el resultado fue “dudoso” se decidió realizar una técnica molecular más sensible “FISH”, obteniendo como resultados los expuestos en la Tabla 15.

Detección mediante FISH	HER 2	Positivo	4 (16.6%)
		Negativo	20 (83.4%)

*Tabla 15: Detección mediante FISH del HER-2*

Así, de forma global, de las 83 pacientes a las que se les pudo cuantificar la presencia o no de HER-2, bien mediante técnica convencional, bien mediante FISH, fueron positivos 13 casos y fueron negativos 70 casos (Tabla 16).

HER2	Positivo	13 (15.7%)
	Negativo	70 (84.3%)

*Tabla 16: Resultados globales de la detección del HER-2.*

### **1.12.- TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA SOBRE LA MAMA**

Se realizó sobre la mama afecta una mastectomía en el 37.4% de los casos y una cirugía conservadora en el 62.6%.

### **1.13.- ECOGRAFIA AXILAR**

El estudio de la axila mediante ecografía para el estadiaje demostró que en el 27.3% de los casos la ecografía fue sospechosa (27 pacientes) y en el 72.7% se consideró normal (72 pacientes):

A las 27 pacientes en las que la ecografía axilar fue sospechosa (93-98), se les realizó una biopsia ganglionar (Tabla 17).

<b>BAG DEL GANGLIO SOSPECHOSO</b>	Linfocitos presentes y no metástasis	23 (85.2%)
	Material insuficiente	3 (11.1%)
	Sospechosa no definitiva	1 (3.7%)

*Tabla 17: Resultados de la biopsia de ganglios sospechosos detectados por ecografía.*

En los casos en los que se obtuvo material insuficiente o la muestra fue sospechosa no definitiva se repitió la biopsia ganglionar por punción (BAG) obteniendo en los 4 casos material linfoide no metastásico.

## RESULTADOS

### **1.14.- TÉCNICA DE DETECCIÓN DE LA METÁSTASIS EN EL GC**

La metástasis en el GC fue detectada como sigue: a) mediante cortes seriados con hematoxilina eosina en el 22.2%; b) con técnicas de inmunohistoquímica en el 3%; c) con ambas técnicas en el 42.4%; d) con el método OSNA en el 32.3% de los casos.

### **1.15.- RESULTADO DEL GC POSITIVO**

En el 38.4% de los casos se encontró micrometástasis en el GC y en el 61.6% macrometástasis.

### **1.16.- EXTENSIÓN EXTRANODAL DE LA METÁSTASIS EN EL GC**

Hubo extensión extranodal en el 23.2% de los GC, frente a un 76.8% donde la metástasis quedó limitada al GC.

### **1.17.- NÚMERO DE GC ENCONTRADOS**

Al no seguir una distribución normal se halló una mediana de 2 GC (con un percentil 25 de 1.75 y percentil 75 de 2.25).

### **1.18.- NÚMERO DE GC POSITIVOS Y NEGATIVOS**

La mediana de GC positivos fue de 1 ganglio centinela (rango 1-4) (Tabla 18).

		Nº (%)
Nº GANGLIOS CENTINELAS POSITIVOS	1	86 (86.9)
	2	10 (10.1)
	3	1 (1)
	4	2 (2)

*Tabla 18: número de ganglios centinelas positivos detectados.*

La mediana de GC negativos fue de 1 (rango: 0-2; percentil 25:0.75, percentil 75: 1.25)

### **1.19.- N° DE GANGLIOS AXILARES ENCONTRADOS**

La media de ganglios axilares extraídos en la linfadenectomía axilar fue de 20.16 ± 2.85 ganglios.

### **1.20.- N° DE GANGLIOS AXILARES POSITIVOS**

De nuestras 99 pacientes con ganglio centinela positivo sólo hubo 35 casos donde se detectó una metástasis en otro ganglio de la axila (no centinela). Ello supone una prevalencia de presentar ganglios no centinelas metastásicos del 35.35% en nuestro centro. La mediana de ganglios axilares no centinelas positivos fue de 1 (con percentil 25: 1 y percentil 75: 1.5)

## RESULTADOS

### **1.21.- TAMAÑO DE LA METASTASIS AXILAR**

Del total de pacientes con ganglios axilares no centinelas positivos (35 casos), el tamaño medio de la metástasis encontrada fue de 0.52 mm, con una mediana de 0.55 (rango: 0.02-1.70 mm).

## **2.- ANÁLISIS UNIVARIANTE**

## RESULTADOS

## 2.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Tener ganglios axilares no centinelas positivos se relaciona estadísticamente con el hecho de presentar un IMC menor. (Tabla 19).

	Ganglio axilar no centinela positivo		Ganglio axilar no centinela negativo		p
	N	Media ± DE	N	Media ± DE	
<b>Edad</b>	35	52.46 ± 12.9	64	57.14 ± 11.5	0.066
<b>IMC</b>	35	24.72 ± 4.0	64	28.32 ± 4.8	<0.001

*Tabla 19: Análisis de las variables demográficas y su relación con tener ganglios axilares no centinelas metastásicos.*

## RESULTADOS

### 2.2.- VARIABLES CLÍNICAS DEL TUMOR

El motivo de consulta inicial clínico de la paciente se relaciona de forma significativa con tener ganglios axilares afectos, es decir, el diagnóstico a través del cribado poblacional se relaciona de forma significativa con no tener metástasis en ganglios axilares no centinelas (Tabla 20).

		Ganglio axilar no centinela positivo	Ganglio axilar no centinela negativo	p
		N (%)	N (%)	
Motivo de consulta	Cribado	14 (40)	39 (60.9)	<b>0.046</b>
	Clínico	21 (60)	25 (39.1)	
Tumor palpable		24 (68.6)	36 (56.3)	0.230
Localización	LIS	4 (11.4)	11 (17.2)	0.159
	LII	2 (5.7)	5 (7.8)	
	LIExterna	6 (17.1)	4 (6.3)	
	LIInterna	2 (5.7)	0	
	CSE	15 (42.9)	24 (37.5)	
	CSI	0	7 (10.9)	
	CIE	3 (8.6)	5 (7.8)	
	CII	1 (2.9)	1 (1.6)	
	RA	2 (5.7)	7 (10.9)	
Ecografía sospechosa		10 (28.6)	17 (26.6)	0.830
Tipo de Cirugía	C. Conservadora	24 (68.6)	38 (59.4)	0.366
	Mastectomía	11 (31.4)	26 (40.6)	

*Tabla 20: Análisis de las variables clínicas del tumor, con respecto a tener ganglios axilares no centinelas metastásicos.*

### **2.3.- VARIABLES RELACIONADAS CON EL TAMAÑO DEL TUMOR EN CENTÍMETROS**

Ningún tamaño se relaciona de forma significativa con presentar ganglios axilares no centinelas positivos (Tabla 21).

	Ganglios axilares positivos		Ganglios axilares negativos		p
	N	Media ± DE	N	Media ± DE	
Tamaño clínico	24	2 ± 1.1	35	1.95 ± 0.9	0.869
Tamaño Mx/ecografía	34	1.92 ± 0.9	63	1.93 ± 1.4	0.977
Tamaño RMN	28	2.38 ± 1.1	50	2.31 ± 1.0	0.763
Tamaño AP	35	2.43 ± 1.2	64	2.54 ± 1.4	0.688

*Tabla 21: Análisis de las variables relacionadas con el tamaño tumoral, con respecto a tener ganglios axilares no centinelas metastásicos.*

## RESULTADOS

### 2.4.- VARIABLES HISTOLÓGICAS DEL TUMOR

El tumor multifocal se relaciona estadísticamente con tener ganglios axilares negativos (Tabla 22).

		Ganglios axilares no centinelas positivos	Ganglios axilares no centinelas negativos	p
		N (%)	N (%)	
TNM	T1mi	0	3 (4.7)	0.318
	T1a	1 (2.9)	0	
	T1b	3 (8.6)	5 (7.8)	
	T1c	13 (37.1)	20 (31.3)	
	T2	17 (48.6)	32 (50)	
	T3	1 (2.9)	3 (4.7)	
	T4	0	1 (1.6)	
Multifocalidad	Si	6 (17.1)	23 (35.9)	<b>0.049</b>
Tipo histológico	CDI	33 (94.3)	33 (93.8)	0.743
	CLI	2 (5.7)	3 (4.7)	
	Otro	0	1 (1.6)	
Grado histológico	I	13 (38.2)	16 (25.8)	0.194
	II	14 (41.2)	28 (45.2)	
	III	7 (20.6)	18 (29)	
Invasión linfovascular		17 (48.6)	27 (42.2)	0.541
Receptor de estrógenos positivo		33 (94.3)	51 (79.7)	0.053
Receptor de progesterona positivo		32 (91.4)	51 (79.7)	0.129
Her2 positivo		4 (14.3)	9 (16.4)	1

Tabla 22: Análisis de las variables histológicas del tumor, con respecto a tener ganglios axilares no centinelas metastásicos.

## 2.5.- VARIABLES RELACIONADAS CON EL GC

La presencia de macrometástasis en el ganglio centinela se asocia de forma significativa a las metástasis en el resto de ganglios axilares. La extensión extranodal de la metástasis en el ganglio centinela, aunque no es significativa su asociación, si se acerca a una  $p < 0.05$ . (Tabla 23 y 24)

		Ganglios axilares no centinelas positivos	Ganglios axilares no centinelas negativos	p
		N(%)	N(%)	
Técnica de detección de metástasis en el ganglio centinela	HE	7 (20)	15 (23.4)	0.899
	IHQ	1 (2.9)	2 (3.1)	
	Ambas	14 (40)	28 (43.8)	
	OSNA	13 (37.1)	19 (29.4)	
Resultado del GC	Micrometástasis	7 (20)	31 (48.4)	0.005
	Macrometástasis	28 (80)	33 (51.6)	
Extensión extranodal		12 (34.3)	11 (17.2)	0.054

Tabla 23: Análisis de las variables relacionadas con el GC, con respecto a tener ganglios axilares no centinelas metastásicos.

	Ganglios axilares no centinelas positivos		Ganglios axilares no centinelas negativos		p
	N	Media ± DE	N	Media ± DE	
Nº GC encontrados	35	1.74 ± 1.4	64	1.67 ± 1.2	0.792
Nº GC positivos	35	1.31 ± 0.75	64	1.1 ± 0.4	0.139
Nº GC negativos	35	0.42 ± 0.9	64	0.56 ± 1.1	0.544

Tabla 24: Análisis de las variables relacionadas con el número de GC, con respecto a tener metástasis en ganglios axilares no centinelas.

## RESULTADOS

De forma global, la probabilidad de tener ganglios no centinelas axilares positivos se relaciona de forma significativa con: un resultado de macrometástasis en la biopsia del ganglio centinela; un tumor no multifocal y que el diagnóstico de sospecha del cáncer de mama se iniciará por presentar clínica.

## **3.- ANÁLISIS**

# **MULTIVARIANTE**

## RESULTADOS

El análisis multivariante realizado mediante regresión logística identificó tres variables como predictores independientes de ganglios axilares no centinelas positivos.

El IMC muestra una OR de  $-0.227$ ; el resultado del análisis del ganglio centinela positivo (micro o macrometástasis) presenta una OR de  $-1.127$ ; y la presencia de extensión extranodal tiene una OR de  $1.244$ , para ganglios axilares no centinela positivo (Tabla 25).

	Odds Ratio	IC 95%	p
<b>IMC</b>	$-0.227$	0.701- 0.906	0.001
<b>Resultado GC</b>	$-1.127$	0.112- 0.939	0.038
<b>Extensión extranodal</b>	$1.244$	1.055- 11.413	0.041

*Tabla 25: Análisis multivariante para tener ganglios axilares no centinelas metastásicos.*

Sin embargo, el tamaño de nuestra población no es suficiente para crear un nomograma y validarlo.

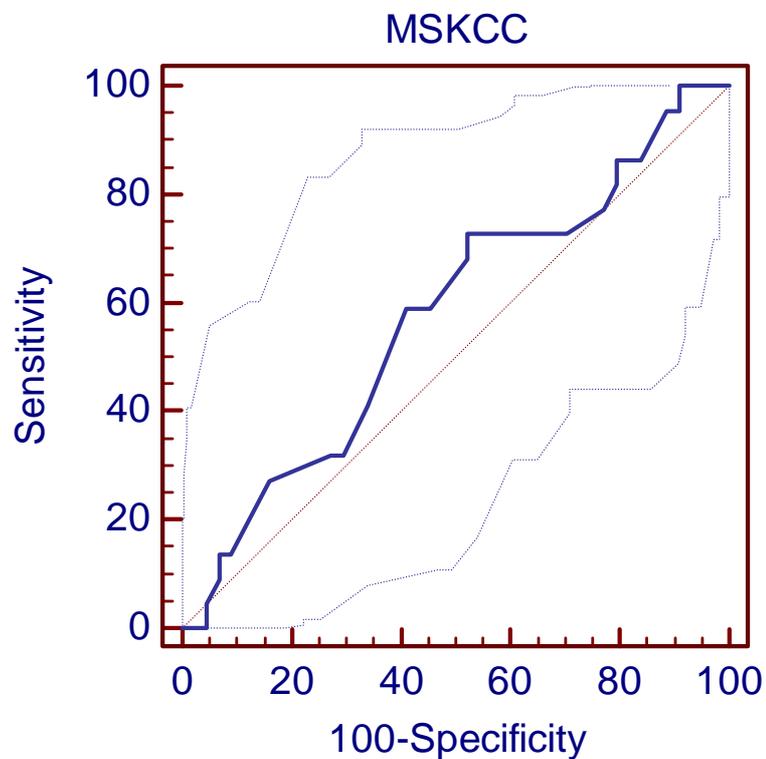
## RESULTADOS

## **4.- EVALUACIÓN DE LOS NOMOGRAMAS PUBLICADOS**

## RESULTADOS

#### **4.1.- EVALUACIÓN DEL MSKCC (MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTRE)(111)**

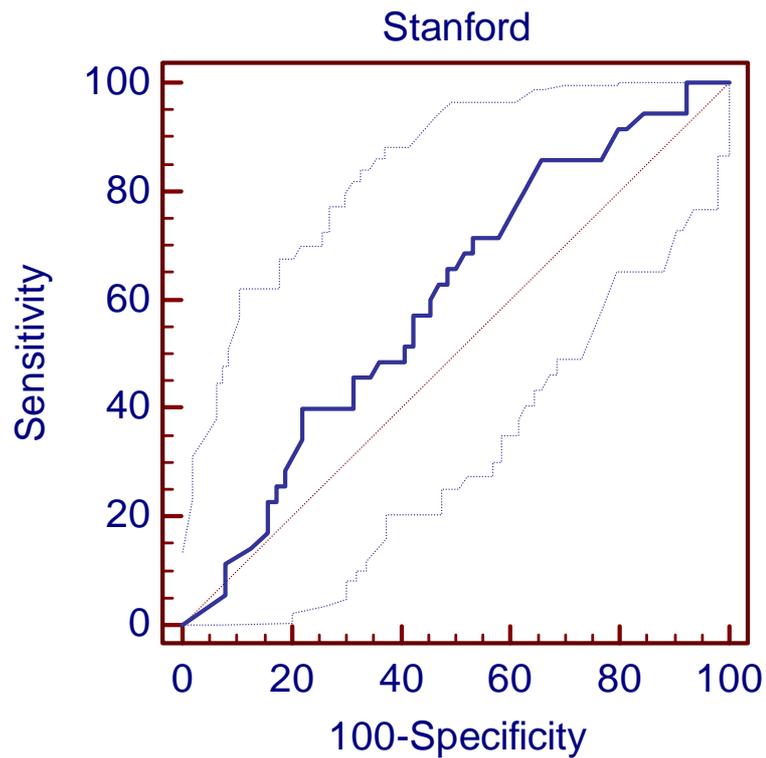
Se aplicó el nomograma creado por el grupo del MSKCC a nuestra población, se construyó la curva ROC, obteniendo un área bajo la curva (AUC) de 0.575, es decir, un test sin capacidad discriminatoria diagnóstica, con intervalo de confianza al 95% de 0.447 a 0.696 (Gráfico 6)



*Gráfico 6: Curva ROC de la aplicación del MSKCC a nuestra población.*

#### 4.2.- EVALUACIÓN DEL NOMOGRAMA DE STANFORD(113)

La aplicación del modelo creado por el grupo de Stanford a nuestra población obtuvo un AUC de 0.601, es decir, un test con capacidad discriminativa diagnóstica regular. Con un intervalo de confianza al 95% de 0.497 a 0.698 (Gráfico 7).

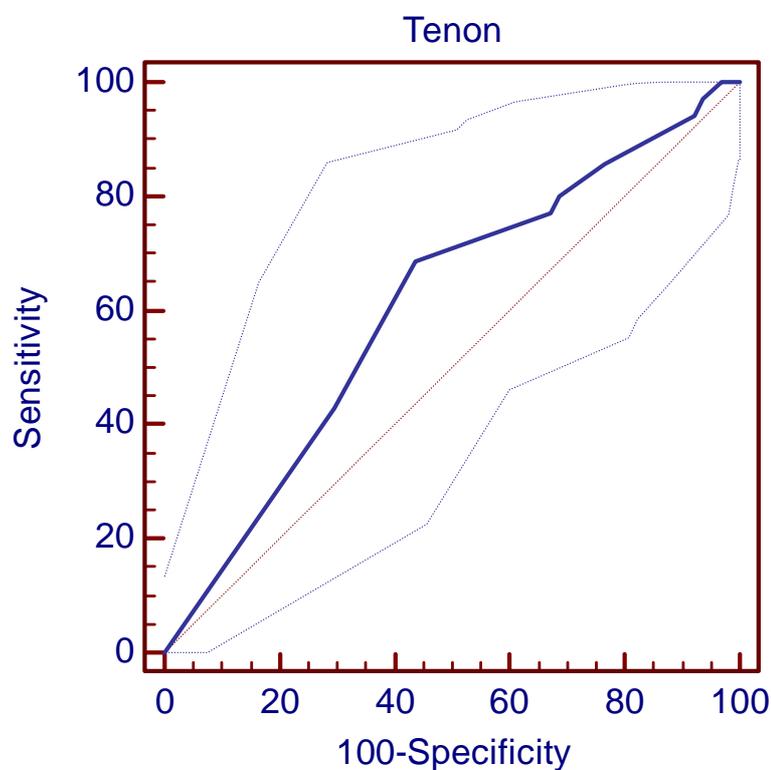


---

Gráfico 7: Curva ROC de la aplicación del nomograma de Stanford a nuestra población.

### **4.3.- EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE PUNTUACIÓN DE TENON (116)**

Se aplicó el sistema de puntuación de Tenon a nuestra población y se obtuvo un AUC de 0.607, es decir, con una capacidad discriminadora diagnóstica regular. Con un intervalo de confianza al 95% de 0.504 a 0.704 (Gráfico 8).



*Gráfico 8: Curva ROC del análisis del modelo predictivo del Tenon a nuestra población.*

## RESULTADOS

### 4.4.- EVALUACIÓN DEL NOMOGRAMA DE MERETOJA(117)

La aplicación del nomograma creado por Meretoja a nuestra población obtuvo un AUC de 0.577, es decir, con una capacidad discriminadora diagnóstica mala. Con un intervalo de confianza al 95% desde 0.473 a 0.675. (Gráfico 9)

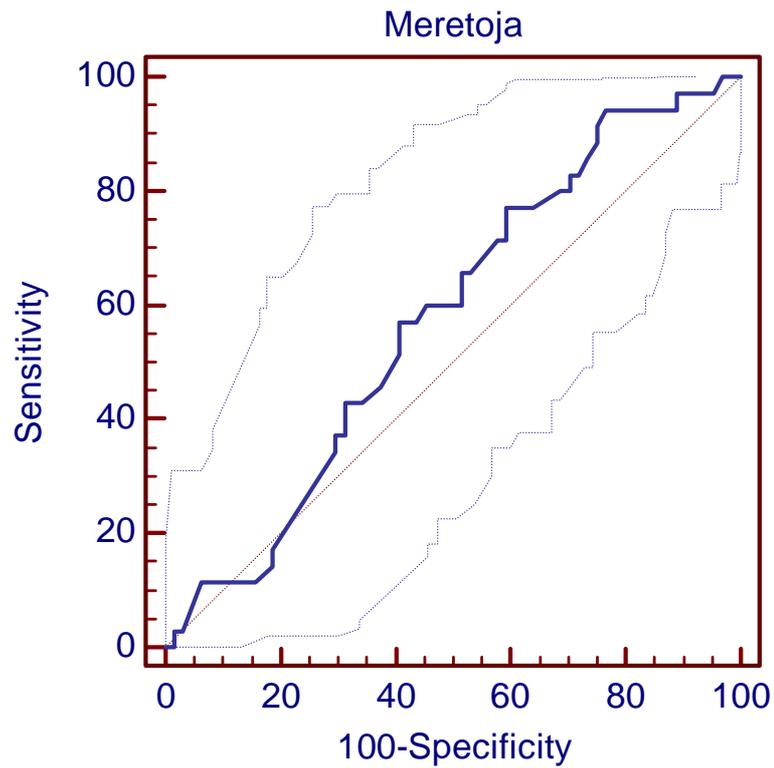
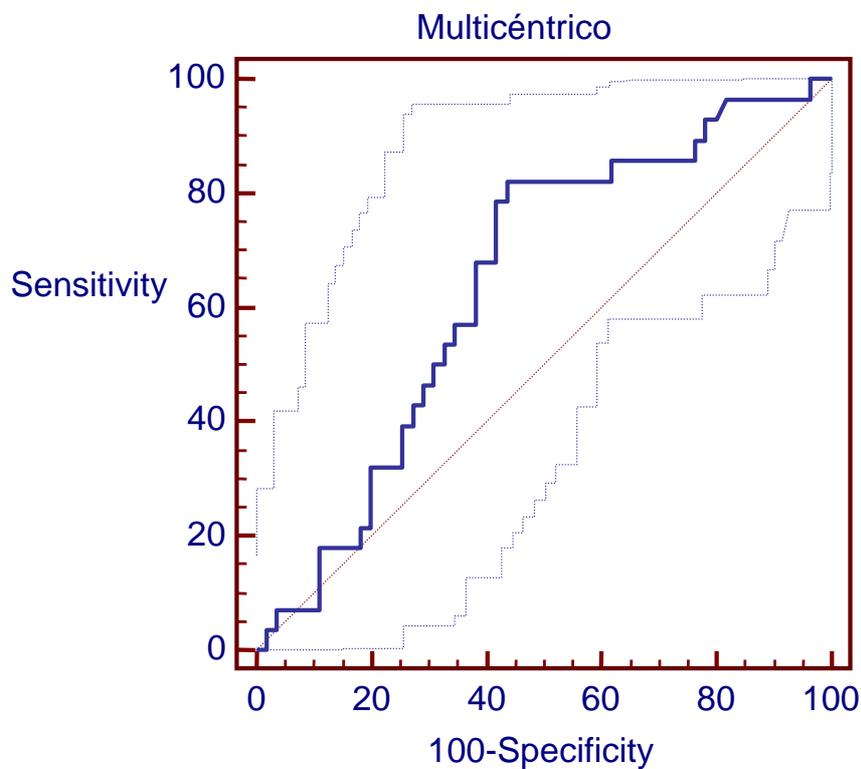


Gráfico 9: Curva ROC del análisis del nomograma de Meretoja a nuestra población.

#### **4.5.- EVALUACIÓN DEL MODELO INTERNACIONAL Y MULTICÉNTRICO DE MERETOJA (118)**

La aplicación de este nuevo nomograma a nuestra población obtuvo un AUC de 0.643, es decir, con una capacidad discriminadora diagnóstica regular. Con un intervalo de confianza al 95% desde 0.530 hasta 0.745 (Gráfico 10).



*Gráfico 10: Curva ROC del análisis del modelo predictivo internacional, multicéntrico de Meretoja.*

## RESULTADOS

### **4.6.- ELABORACIÓN DE NUESTRO PROPIO NOMOGRAMA**

El tamaño de nuestra población es suficiente para crear un nomograma, pero no para realizar la validación interna. Por tanto, carecería de valor estadístico.

# DISCUSIÓN

## DISCUSIÓN

## **1.- SOBRE LOS ESTUDIOS RECIENTES**

La utilidad de la BSGC ha permitido avanzar en el tratamiento del cáncer de mama y optar por una cirugía de la axila cada vez más conservadora. Así, cuando se obtiene un resultado negativo en el análisis del ganglio centinela, se evita la realización de una linfadenectomía innecesaria con la morbilidad que conlleva.

La presencia de metástasis en el ganglio centinela obliga no sólo a una linfadenectomía axilar, sino a asociar un tratamiento adyuvante, pues está demostrado que sin el mismo empeora el intervalo libre de enfermedad y la recurrencia (91). La linfadenectomía axilar sirve para cuantificar el número de ganglios axilares afectados, que es el principal factor pronóstico para determinar la supervivencia (136, 137).

Diferentes estudios que recogieron la experiencia en la BSGC evidenciaron que en el 40-70% de las pacientes con ganglio centinela positivo a las que se les practicó linfadenectomía axilar, el ganglio centinela era el único ganglio positivo (48, 84, 87-90, 138). Nuestra población tiene una prevalencia de afectación metastásica axilar con GC positivo del 35.35%, por lo que hay un 64.65% de linfadenectomías que son innecesarias.

Este hecho hizo que nos planteáramos dudas con respecto a la necesidad de realización de una linfadenectomía axilar cuando el ganglio centinela fuera positivo ante determinados casos, pues la morbilidad de la linfadenectomía no es despreciable (17, 18).

El estudio más ampliamente conocido y que obtuvo mayor impacto fue el encabezado por Giuliano (92) en el American College of Surgeons Oncology Group (Z0011), que realizó un ensayo aleatorio comparando la supervivencia y tiempo libre de enfermedad en dos grupos de pacientes con similares características (cáncer de mama infiltrante T1-T2, sin adenopatías palpables, con uno o dos ganglios centinelas con

## DISCUSIÓN

metástasis, que van a recibir cirugía conservadora sobre la mama afecta). Las pacientes fueron distribuidas aleatoriamente según el tratamiento a seguir sobre la axila: 1) linfadenectomía axilar; 2) No más tratamiento quirúrgico axilar más allá de la BSGC. Todas las pacientes recibieron tratamiento adyuvante según protocolo. En este estudio, no obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos, ni en cuanto a supervivencia a los 5 años, ni en cuanto al intervalo libre de enfermedad tras un seguimiento medio de 6.3 años.

A pesar de tener estos resultados tan prometedores, consideramos que hay que interpretarlo con cautela porque presenta una serie de limitaciones importantes. Para empezar es un ensayo de no-inferioridad, por tanto, por definición es un estudio que compara dos tratamientos para objetivar si el nuevo no es peor que el tratamiento preestablecido hasta un margen de no-inferioridad (139). Estos diseños son considerados válidos con la premisa de que el nuevo tratamiento tiene alguna ventaja con respecto al antiguo (mayor disponibilidad, reducir costes, menos invasivo, escasos efectos secundarios, etc). El nuevo tratamiento estaría recomendado si éste fuera similar o no peor que el antiguo, de acuerdo al margen de no-inferioridad. Una vez que el estudio es estadísticamente significativo de acuerdo al margen de no-inferioridad, la cuestión a plantear es si dicho margen es aceptable.

El margen de no-inferioridad en el estudio de Giuliano no está claro. Dicho margen está establecido de modo que, para el grupo de la BSGC, la supervivencia a los cinco años no debe ser inferior al 75% de la observada en el grupo de la linfadenectomía axilar. La supervivencia a los cinco años para el grupo de linfadenectomía axilar fue de un 80%, por lo que, basándonos en el margen de no-inferioridad definido previamente, una supervivencia a los cinco años para el grupo de BSGC no inferior a un 60%, sería suficiente para concluir que la BSGC no es inferior a la linfadenectomía axilar. Estos márgenes de no-inferioridad no serían aceptables para la mayoría de los médicos.

Otra limitación que hemos observado es el hecho de que se concluyó con menos pacientes de los estimados (891 de los 1900 proyectados), y los autores dieron dos

M<sup>a</sup> del Pilar Guillén Paredes

razones: la primera, que el porcentaje de pacientes reclutados para el estudio era lento, quizás por la preferencia por parte de los médicos en realizar la linfadenectomía axilar estándar; la segunda, que en ambos grupos la supervivencia era más alta de la esperada, por tanto, incluso recogiendo 1900 pacientes se tardarían 20 años de seguimiento, en observar las 500 muertes esperadas para declarar la no-inferioridad. Así, el estudio fue finalizado con 92 muertes.

Consideramos que el estudio estadístico elaborado por el grupo de Giuliano no es el adecuado, porque para un estudio de no inferioridad, como el que se plantea, se debe realizar un análisis a dos colas con un intervalo de confianza del 95% ( $p < 0.05$ ). No obstante, los autores elaboraron un estudio de no inferioridad a dos colas, pero con un intervalo de confianza al 90%, lo cual equivale a un estudio de una cola con un intervalo del 95%. Este análisis no está recomendado en los trabajos de no inferioridad (135,139); sin embargo, su principal ventaja es que requiere un tamaño de muestra menor para obtener unos resultados significativos.

Otro aspecto controvertido en este estudio fue la recogida de datos, pues durante el seguimiento hubo una pérdida del 21% (92 pacientes) del grupo de linfadenectomía y un 17% (74 pacientes) en el grupo de la BSGC. Así, cuando el número de pérdidas supera el 10% la validez de las conclusiones podrían estar sesgadas (135, 139). Además, hay una pérdida de datos en las variables demográficas y clínicas, destacando especialmente el amplio número de pacientes de los que no hay datos en cuanto al número de ganglios positivos (77 pacientes en el grupo de linfadenectomía axilar).

Los autores de este trabajo concluyen que en “los pacientes con cáncer de mama y metástasis en el ganglio centinela tratados con cirugía conservadora y tratamiento adyuvante, el uso de la BSGC únicamente comparado con la linfadenectomía axilar no resultó en menor supervivencia”. Los autores indican que la linfadenectomía axilar como

## DISCUSIÓN

tratamiento estándar no estaría justificada en estos pacientes, lo cual otorga un nuevo manejo, más conservador en estas pacientes. No obstante, a pesar del entusiasmo de los resultados obtenidos, los posibles sesgos metodológicos, incluyendo el margen de no-inferioridad y la pérdida de pacientes durante el seguimiento, cuestionarían dichos resultados.

Tras la publicación de este trabajo, se realizaron otros estudios similares. Uno desarrollado por el mismo grupo (93), comparando la recurrencia loco-regional entre dos grupos de pacientes de similares características que el estudio previo; no evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos, pero presentaban similares limitaciones estadísticas y en cuanto a recogida de datos que el anterior. En otro ensayo, el AMAROS EORTC trial (94), se comparan en caso de positividad en el GC dos tratamientos: linfadenectomía axilar sin tratamiento adyuvante versus radioterapia sobre la axila. Concluyeron que la radioterapia axilar es adecuada para control de la enfermedad local y con menor morbilidad, en comparación con la linfadenectomía axilar como único tratamiento. Sin embargo, en este estudio no se propone más tratamiento adyuvante, aunque se encuentren ganglios axilares no centinelas metastásicos en las pacientes tratadas con linfadenectomía axilar, lo que podría influir en los resultados a largo plazo.

Otros estudios retrospectivos (140, 141) que compararon las pacientes (cáncer de mama con BSGC positiva) a las que se les realizó linfadenectomía axilar con aquellas donde el estudio axilar se limitó a la BSGC, encontraron que, de forma significativa, se les realizó BSGC como única cirugía sobre la axila a las pacientes de mayor edad, aquellas con tumores de menor grado histológico y con receptores estrogénicos positivos. Tras un seguimiento medio de 50-63 meses no hubo diferencias en cuanto a supervivencia. Es decir, sin un protocolo establecido, los cirujanos seleccionaron a las pacientes con mayor edad y que presentaban tumores más diferenciados, pensando que en este tipo de pacientes los tumores serían menos agresivos. Además, tanto para micro

como para macrometástasis en el GC, no se obtuvieron diferencias en cuanto a supervivencia, ni recurrencia locorregional.

A pesar de los resultados obtenidos por los anteriores estudios y otros que evidencian una probabilidad relativamente baja de afectación axilar cuando el GC es metastásico (48, 84, 87-90, 138), el cambio en el tratamiento quirúrgico sobre la axila no ha sido ampliamente respaldado. Quizás porque no se evidenció una variable objetiva que identificase al grupo de pacientes que podrían beneficiarse de la no realización de la linfadenectomía, ya que no hay ningún estudio con resultados evidentes y totalmente fiables. En espera de nuevos estudios, por nuestro propio centro, por el momento no se ha protocolizado la no realización de linfadenectomía axilar en caso de afectación del ganglio centinela. En un intento de seleccionar un grupo de pacientes que pudiesen beneficiarse de un tratamiento conservador de la axila, iniciamos el estudio sobre las posibles variables relacionadas con la afectación metastásica axilar, así como la aplicación y diseño de los diferentes modelos predictivos.

## **2.- SOBRE LAS VARIABLES ASOCIADAS**

Diversos estudios buscaron las posibles variables que se relacionasen con la presencia de metástasis en los ganglios axilares no centinelas, es decir, intentaron determinar factores de riesgo para definir a las pacientes que se beneficiarían de la linfadenectomía axilar y a las que no. Para ello estudiaron diferentes variables de la paciente, del tumor y del ganglio centinela; obteniendo resultados muy dispersos, tanto para el análisis univariante como para el multivariante.

Nosotros, al tener una incidencia de ganglios axilares no centinelas metastásicos en pacientes con tumores T1-2 y GC positivo del 35.35%, también analizamos qué variables se relacionan en nuestra población con la presencia de metástasis en dichos ganglios.

El análisis univariante realizado en nuestra población obtuvo como variables significativas: IMC, motivo de consulta, multifocalidad y tamaño de la metástasis en el GC. Mientras que para el multivariante además del IMC y del tamaño de la metástasis en el GC, se sumó la extensión extranodal.

Comparando nuestro estudio con los publicados encontramos que, el IMC y el motivo de consulta, no son variables que usualmente se recojan. Sin embargo, consideramos que la relación significativa existente entre la presencia de síntomas (como motivo de consulta) y una mayor tasa de ganglios axilares no centinelas afectados podría deberse a un tumor más avanzado en el momento del diagnóstico, comparado con aquellos que se detectan a través del cribado poblacional del cáncer de mama. Así, el screening del cáncer de mama permite, tanto en nuestras pacientes como en la población

en general, la detección de tumores en estadios más iniciales y disminuye la mortalidad global (142,143).

Por otra parte, la asociación de forma significativa entre un menor IMC y la presencia de metástasis en ganglios axilares no centinelas, podría haber sido importante hace unos años cuando el diagnóstico se realizaba en el momento en que la paciente acudía por síntomas, siendo neoplasias en estadios muy avanzados, con el síndrome constitucional que asociarían. No obstante, dados los métodos de diagnóstico actual, así como la información de la que dispone la población a través de los medios de comunicación, consideramos un hecho casual la relación entre el IMC y la afectación axilar.

El tamaño de la metástasis en el ganglio centinela (macrometástasis) es una de las variables que más ha sido estudiada y con la que hay más concordancia entre los diversos ensayos, considerándola un factor de riesgo de metástasis en los ganglios axilares no centinelas (96, 97, 101, 106, 144-147). Por tanto, no es de extrañar que, en nuestro análisis, la presencia de macrometástasis se asocie con tener ganglios axilares no centinelas metastásicos. Por otro lado, hay múltiples estudios que cuestionan la necesidad de una linfadenectomía axilar cuando el resultado del ganglio centinela es una micrometástasis (82, 90, 98, 148, 149). En éstos no se realiza vaciamiento axilar ante el hallazgo de micrometástasis en el ganglio centinela (aunque las pacientes sí reciben tratamiento adyuvante) y obtienen unas tasas de recurrencia tanto axilar como a distancia muy bajas, casi nulas. Sin embargo, la presencia de micrometástasis no es un factor independiente para la ausencia de metástasis axilares, por lo que la búsqueda de variables relacionadas continuó.

## DISCUSIÓN

La extensión extranodal de la metástasis en el ganglio centinela, como factor de riesgo para la diseminación al resto de ganglios axilares, no es una variable que haya sido incluida habitualmente en los estudios, aunque aquellos que la evaluaron obtuvieron una relación significativa (97, 100, 101, 105, 106, 147). Biológicamente, se podría pensar que si la metástasis en el ganglio centinela ha sobrepasado su cápsula, tiene mayor agresividad para producir una diseminación ganglionar y así lo avalan, tanto nuestro trabajo, como los citados anteriormente.

La multifocalidad del tumor primario es una variable que en diferentes estudios ha producido resultados controvertidos, así como en el nuestro. Un tumor multifocal se define como la presencia de dos o más focos tumorales en el mismo cuadrante y a menos de 5 cm del foco primario (150). Clásicamente, la multifocalidad es considerada un factor de riesgo para afectación de ganglios axilares y así lo demuestran análisis comparativos a igualdad de clasificación TNM, según la AJCC (56), siendo los tumores multifocales los que presentan mayor incidencia de afectación axilar (151). Estudios recientes sobre variables de riesgo de metástasis axilares en pacientes con ganglio centinela positivo también lo constatan (111, 117, 118). No obstante, otros autores no encuentran una relación significativa entre ambas (101, 115). En nuestro estudio, sí obtenemos una relación significativa pero de protección, es decir, en nuestra población, es el tumor unifocal el que está asociado con tener ganglios axilares no centinelas metastásicos. Hemos medido el diámetro del foco principal en los tumores multifocales, que es el que el patólogo mide para realizar la clasificación, y lo comparamos con el diámetro de los tumores unifocales, por si encontrábamos diferencias significativas que justificasen dicha protección, pero no las obtuvimos, por lo que recomendamos realizar una interpretación cuidadosa de este dato, al menos en nuestra población.

Cabe destacar que, en el análisis univariante, se acercaron a la significación la edad y la presencia de receptores de estrógenos. En cuanto a la edad, llama la atención que ambos grupos (tanto los que tienen ganglios axilares no centinelas metastásicos, como los que no) presentan una edad media por encima de los 50 años. La incidencia del cáncer de mama aumenta de forma progresiva con la edad; la mayoría de los cánceres se desarrollan por encima de los 40 años y sólo el 1.5% antes de los 30 años. En la premenopausia la frecuencia aumenta hasta alcanzar una meseta entre los 45-55 años (152), por lo que la edad en ambos grupos se encuentra dentro de lo esperado. El grupo con ganglios axilares no centinelas metastásicos presenta una mayor edad, probablemente relacionado con estadios más avanzados en el momento del diagnóstico.

La presencia de receptores de estrógenos se ha calificado como un factor pronóstico, pues se ha visto una supervivencia más prolongada con respecto a los pacientes con receptores de estrógenos negativos. Este beneficio parece ser mayor en los primeros cinco años, además de permitir una buena respuesta al tratamiento con hormonoterapia (153), pues se trata de tumores más diferenciados y, por tanto, no tan agresivos. Nuestra población es un buen reflejo de ello pues hay mayor número de pacientes con receptores estrogénicos positivos en el grupo que no presenta metástasis en los ganglios no centinelas. En otros ensayos que buscan factores de riesgo de diseminación metastásica cuando el ganglio centinela es positivo, no se encuentra asociación significativa con el hecho de tener receptores estrogénicos positivos (101, 144, 146, 154).

### **3.- SOBRE LOS MODELOS PREDICTIVOS**

A pesar de la búsqueda de factores de riesgo, no se ha encontrado de forma unánime, una variable independiente asociada a la presencia de metástasis en ganglios axilares no centinelas. Así, se inició la búsqueda de fórmulas estadísticas que, atendiendo a la combinación de diferentes variables, calculasen el riesgo de enfermedad metastásica en ganglios axilares no centinelas, es decir, los nomogramas y otros modelos predictivos.

Un nomograma es un instrumento de cálculo que permite estimar el riesgo individual de cada paciente, teniendo en cuenta simultáneamente varias características específicas de ese paciente.

Decidimos aplicar los principales nomogramas publicados a nuestra población y validarlos, es decir, si efectivamente estimaban correctamente el riesgo de metástasis en ganglios no centinelas. Para ello aplicamos las curvas ROC.

El nomograma elaborado por el MSKCC (111) fue uno de los primeros en desarrollarse y, por tanto, de los más estudiados. El nomograma fue construido a partir de una cohorte de pacientes retrospectiva (702 pacientes) y los autores lo validaron con una cohorte prospectiva de 373 pacientes, obteniendo una AUC para esa población prospectiva de 0.77 (test con capacidad discriminativa diagnóstica buena). Sin embargo, al aplicar dicho nomograma a nuestra población obtuvimos un AUC de 0.575, lo que corresponde con un test sin capacidad discriminativa diagnóstica, es decir, un test malo.

Estos resultados tan dispares no sólo se obtuvieron en nuestra población. Así, encontramos diversos estudios donde la capacidad discriminativa diagnóstica del nomograma MSKCC no es tan buena como la validación que realizaron en su propia población, obteniendo un AUC desde 0.6 a 0.75, lo que clasifica el test diagnóstico como regular (120-124, 155-160). Además, si se aplica el test a una población aún más

concreta, como son las pacientes en cuyo ganglio centinela se haya obtenido micrometástasis, la capacidad diagnóstica del test baja aún más (156-159, 161).

Por otro lado, hay trabajos que sí obtienen un AUC superior al 0.75, (162-166), lo que refleja un test con capacidad discriminativa diagnóstica buena. Entonces, ¿a qué se debe esta divergencia en cuanto a resultados si el test es el mismo? Una explicación podría ser que las variables son diferentes para cada población. Es decir, como hemos observado, todo nomograma se elabora a partir de unas variables del paciente/tumor que se relacionan de forma significativa con el hecho de tener metástasis en ganglios axilares no centinelas. Si la población sobre la que se realiza la validación presenta esos mismos factores de riesgo, entonces, el nomograma podrá ser validado. Si por el contrario, son diferentes, se obtendrá un test con poca capacidad discriminatoria diagnóstica. Además, debemos tener en cuenta que el método de realización y análisis de la BSGC no está estandarizado a nivel mundial, por lo que posibles diferencias se deriven de dicho análisis.

Hay un hecho que nos llama la atención: si se ha aplicado dicho nomograma a diferentes poblaciones y no se obtienen AUC de suficiente valor que considere el test como bueno/muy bueno/excelente (AUC de 0.75/0.9/0.97), ¿por qué es uno de los nomogramas más reconocidos y hay autores que, a pesar de un AUC  $<0.75$ , lo validan? (122, 158, 160) Porque depende de lo que se considere aceptable. Así, en el grupo de pacientes consideradas de bajo riesgo,  $<10\%$  de metástasis en ganglios axilares no centinelas según el nomograma, tienen un porcentaje de falsos negativos entre 4.1% y 13% (122-155). Es decir, de cada 100 pacientes que, según el nomograma, se consideren de bajo riesgo para tener metástasis en ganglios axilares no centinelas, en 4-13 casos sí habrá metástasis. Por tanto, los resultados del nomograma deberían ser individualizados a

## DISCUSIÓN

cada paciente (edad, comorbilidades, efectividad del tratamiento adyuvante o retraso en recibir tratamiento quimioterápico) (167).

El nomograma de Stanford (113) se elaboró a partir de sólo tres variables (tamaño tumoral, invasión linfovascular y tamaño mayor de la metástasis en el GC). La aplicación del mismo a nuestra población obtuvo un AUC de 0.601, es decir, un test con capacidad discriminativa diagnóstica regular. Mientras que, los autores del test al validarlo en una población independiente obtuvieron una AUC de 0.74. Al revisar la bibliografía encontramos que su aplicación sobre diferentes poblaciones obtiene AUC diferentes, como ocurría en el anterior nomograma. Es decir, hay trabajos que lo validan porque obtienen una buena correlación con su población (121, 122, 156, 160, 163), mientras que otros no (120, 123, 155, 157).

La evaluación del sistema de puntuación de Tenon (116) obtuvo un AUC de 0.607, es decir, un test con capacidad discriminativa diagnóstica regular. Estos datos coinciden con la mayoría de las publicaciones (123, 157, 160, 168) donde los resultados del test no son muy buenos. Quizás se deba a que construyeron el test a partir de una población de tan sólo 81 pacientes en un único centro. Además, no definen claramente el punto de corte, por lo que no establece a qué pacientes hay que realizar linfadenectomía y a cuáles no. Tampoco, y esta es la limitación más importante, realizan una validación externa del test, es decir, una vez construido su sistema de puntuación, no lo aplican prospectivamente en una nueva población, lo que estadísticamente, no es aceptable.

El nomograma desarrollado por Meretoja en el 2012 (117) tiene como característica importante que lo aplicaron sólo a pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela y que su fórmula varía según el tumor sea multifocal o no. Así, construyeron un nomograma bastante simple con sólo dos variables (multifocalidad y el tamaño tumoral), lo que llama la atención si lo comparamos con anteriores nomogramas,

M<sup>a</sup> del Pilar Guillén Paredes

como el MSKCC (111) que cuenta con ocho variables. Al aplicarlo en nuestra población, obtuvimos un AUC de 0.577, es decir, un test sin capacidad discriminadora diagnóstica. Al comparar nuestros resultados con los obtenidos en otros estudios, no hemos encontrado que otro trabajo lo haya referenciado. Nosotros consideramos incluirlo en nuestro estudio, ya que la multifocalidad en nuestra población era un “factor de protección” y queríamos analizar el resultado de dicho hallazgo. Al obtener un test sin capacidad diagnóstica, no recomendamos su uso.

El nomograma desarrollado por Pal (115), en la Unidad de Mama de Cambridge, también ha sido ampliamente estudiado. Nosotros no hemos podido aplicarlo a nuestras pacientes ya que su fórmula cuenta con diferentes variables: grado histológico del tumor primario, diámetro mayor de la metástasis en el GC y proporción de GC positivos. El problema que se nos planteó fue con la variable “diámetro mayor de la metástasis en el GC”, pues entre los diferentes métodos anatomopatológicos de detección de metástasis en el GC que utilizamos en nuestro centro se encuentra el OSNA. El análisis mediante OSNA cuantifica las copias de ARN mensajero de la citoqueratina 19 presentes en el ganglio linfático centinela. Por tanto, no podíamos establecer una relación entre un número cuantitativo molecular referente a las copias de ARN mensajero y otro número cuantitativo referente al sistema métrico decimal.

De todas formas, al igual que el resto de nomogramas descritos, hay trabajos que al aplicarlo en sus poblaciones respectivas obtienen valores de AUC de 0.69-0.72 (120, 123, 157, 160), con capacidad discriminadora diagnóstica regular, similar a la que hemos obtenido en el resto de nomogramas analizados.

## DISCUSIÓN

Diversos estudios se han realizado comparando los diferentes nomogramas entre sí. En general, aunque el MSKCC (111) ha sido el más validado, concluyen que no hay diferencias significativas entre los modelos predictivos MSKCC, Stanford y Cambridge (120-122,155-157, 160). Sin embargo, el valor predictivo de cada uno de ellos varía si son aplicados a un subgrupo de pacientes compuesto únicamente por aquellas que hayan obtenido un resultado de micrometástasis en el ganglio centinela (169), de forma que, el modelo que mejor predice el riesgo de metástasis en ganglios axilares no centinelas en dicho subgrupo de pacientes es el de Tenon (169).

Un meta-análisis recientemente publicado (170) realizó una revisión sistemática de 6 modelos predictivos: MSKCC (111), Cambridge (115), Stanford (113), Tenon (116), Mayo (163) y MDA (171). Su objetivo era determinar, de entre todos ellos, el mejor nomograma. Los criterios de inclusión fueron: estudios que validaran cualquiera de los 6 modelos predictivos citados y aquellos estudios que incluyeran el valor del AUC, el número total de pacientes y el número de pacientes con metástasis en ganglios axilares no centinelas. Partiendo de 333 trabajos, finalmente fueron incluidos en el meta-análisis 35. Los criterios de exclusión fueron entre otros: referencias repetidas, estudios no relacionados con cáncer de mama, artículos de opinión y estudios donde la BSGC se realizó tras tratamiento neoadyuvante. Sus resultados fueron que, en general, todos los modelos eran mejores que el azar, aunque el AUC medio de cada uno de los modelos era  $< 0.75$ , por tanto, con regular capacidad discriminadora diagnóstica. Además, en poblaciones con alto porcentaje de micrometástasis, los modelos de Tenon (116) y Stanford (113) predecían con mayor seguridad, mientras que los de Cambridge (115) y el MSKCC (111) no se veían afectados por este factor. Por tanto, los nomogramas de Tenon y Stanford eran influenciados por la cantidad de carga tumoral existente en el ganglio centinela.

El análisis realizado sobre los diferentes modelos predictivos en nuestra población tampoco obtiene un AUC lo suficientemente buena como para considerarlos con una aceptable capacidad discriminadora diagnóstica. Por tanto, no podemos aplicarlos en nuestro entorno. Las posibles razones por las que esto ocurre son, bien porque los factores de riesgo de nuestra población (sobre los que se basan los nomogramas para su elaboración), no son los mismos, o bien debido a la no estandarización a nivel mundial del método de análisis del ganglio centinela. Con respecto a la posible primera causa, debemos decir que en el análisis multivariante de las variables recogidas en nuestra población obtuvimos como significativas, el menor IMC, la presencia de macrometástasis y la extensión extranodal. Estas variables, como hemos podido demostrar anteriormente, coinciden con el resto de estudios publicados (96, 97, 100, 101, 105, 106, 144-147), así que, nuestra población no debe ser muy diferente de la del resto, de hecho, es posible que los factores de riesgo evaluados sean los mismos, con pequeñas diferencias. Con respecto a la segunda razón, en España sí se ha estandarizado el proceso de detección y análisis del ganglio centinela a partir de las Reuniones de Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (65), pero quizás haya diferencias entre los modelos de los diferentes países.

Los modelos predictivos evaluados hasta ahora eran principalmente unicéntricos, por lo que era necesario uno que fuera internacional y multicéntrico, con un número importante de pacientes, que estudiase los factores de riesgo que son comunes a las diferentes poblaciones y así, poder solventar esas diferencias.

El modelo predictivo internacional multicéntrico desarrollado, recientemente, por Meretoja (118) incluye a 5 hospitales europeos diferentes, con una población de 1000 pacientes (200 pacientes por centro). Este modelo estudió las variables habituales para

## DISCUSIÓN

determinar cuál se relacionaba de forma significativa con la presencia de metástasis en los ganglios axilares no centinelas y, además, añadió una nueva variable: la prevalencia en la población de metástasis en los ganglios no centinelas cuando el GC es positivo. Dicha prevalencia en su estudio fue de 32.7% (27%-40%), la de nuestra población es de un 35.35%, por tanto, nos encontramos dentro del mismo rango de estudio. Así, se elaboró una fórmula estadística que incluyó las siguientes variables: prevalencia de enfermedad metastásica en ganglios no centinelas, tamaño histológico del tumor, multifocalidad, invasión linfovascular, presencia de HER-2, tamaño de la metástasis en el GC, extensión extracapsular, número de GC positivos y negativos. Con estos datos obtuvieron un AUC de 0.756 (test con capacidad discriminativa diagnóstica buena), además, realizaron la validez interna sobre otros 500 pacientes procedentes de los mismos centros y la validez externa sobre otros 1068 pacientes procedentes de otros diferentes hospitales. Así, se obtuvo en la validez interna un AUC de 0.714 (IC al 95%: 0.458-0.841), para una prevalencia de metástasis en ganglios axilares de 20.8-36%; y para la validez externa se obtuvo un AUC de 0.719 (IC al 95%: 0.577-0.949), para una prevalencia de 30.2-53%. Esta diferencia en cuanto a la prevalencia (32.7% en la población con la que se elaboró el test, frente a un 42.2% de algunos centros que participaron en la validez externa) es un dato relevante, ya que el resto de modelos predictivos/nomogramas elaborados hasta ahora no lo tenían en cuenta y el hecho de que varíe entre poblaciones, puede influir en la disparidad de los resultados.

El estudio de Meretoja presenta las características para esclarecer los factores de riesgo de metástasis en ganglios no centinelas y, a su vez, elaborar un modelo predictivo definitivo que identificase correctamente a las pacientes con más riesgo de tener metástasis en ganglios axilares no centinelas, es decir, con una capacidad discriminativa diagnóstica alta. Sin embargo, a pesar de ser internacional, multicéntrico, de contar con 1000 pacientes y de una correcta validación interna y externa, presenta unos amplios intervalos de confianza para la AUC, pudiendo variar desde un test con nula capacidad

M<sup>a</sup> del Pilar Guillén Paredes

discriminatoria diagnóstica hasta un test muy bueno, según el hospital. Como los autores explican, esto puede ser debido al número de pacientes que aporte cada centro, así a menor número de pacientes, las AUC son menores. Los autores concluyen que este modelo queda pendiente de ser validado por una serie numerosa de pacientes antes de poder ser aplicado en la práctica clínica.

Nuestra población muestra una prevalencia de metástasis en ganglios axilares no centinelas cuando el GC es positivo del 35.35%, bastante similar a la presentada por el estudio anterior (32.7%). La aplicación de dicho modelo matemático a nuestra población obtuvo un AUC de 0.643 (un test con capacidad discriminatoria diagnóstica regular). ¿Cómo es posible que obtengamos estos resultados si es un estudio bien estructurado? Estos resultados no son muy alentadores, ya que a simple vista no se diferencian del resto de AUC obtenidas con los modelos predictivos anteriores. Quizás sea debido a que nuestra población no es lo suficientemente grande como para poder validarlo, pero esto lo rebatimos por varios motivos: 1) hay centros que realizaron la validez externa o interna contando con menos de 50 pacientes; 2) el reclutamiento es lento porque es una población muy seleccionada, no sólo porque sean tumores T1-2 clínicamente negativos, sino porque la prevalencia de GC positivo es del 21.06% en nuestra población, es decir, casi el 80% de los GC que se realizan a las pacientes con cáncer de mama son negativos. Por tanto, no es de extrañar que a lo largo de 10 años, nuestro estudio haya recogido una población de 99 pacientes. 3) Además, en nuestra población el estudio axilar se realiza con ecografía y biopsia de los ganglios sospechosos, lo cual disminuye el número de pacientes candidatas al GC, porque está demostrado que un 13% de las pacientes cuya axila es clínicamente negativa, tendrán en la ecografía/punción metástasis ganglionares y se les realizará de entrada una linfadenectomía axilar (172).

## DISCUSIÓN

Otra razón podría ser el hecho de no tener estandarizado el método de análisis y detección del ganglio centinela. Se demostró que, en 240 departamentos de anatomía patológica de hospitales europeos, había 123 protocolos diferentes de análisis histológico del ganglio (173). Sin embargo, el estudio de Meretoja (118) es multicéntrico e internacional, compuesto por diversos hospitales donde tampoco está estandarizado el método de análisis, y, a pesar de esto, consiguieron una buena validación, evidenciando la escasa influencia de la metodología histológica, aunque cabe destacar que es la principal desventaja de su modelo (174).

Un reciente estudio multicéntrico aplicó diferentes modelos predictivos de metástasis en ganglios axilares no centinelas cuando el GC es positivo (175). Su objetivo no consistía en medir si los test realizaban una buena discriminación diagnóstica, sino en determinar si los pacientes considerados de bajo riesgo según los modelos predictivos, variaban entre los diferentes hospitales donde se realizó el estudio; y así lo demostró. El estudio concluye que cada modelo predictivo debe ser evaluado en cada institución antes de ser utilizado y considerar si el porcentaje de falsos negativos, en la población considerada de bajo riesgo, según el test predictivo, es aceptable.

Por tanto, si sabemos que los modelos predictivos no son perfectos (es decir, su AUC no es igual a 1), y que además, sus resultados varían según la población donde se realicen, nos planteamos una nueva cuestión: ¿son realmente útiles los modelos matemáticos predictivos de metástasis en ganglios no centinelas?

Las variables relacionadas con la diseminación metastásica axilar en el cáncer de mama con ganglio centinela positivo varían de una población a otra, a diferencia de lo que ocurre en otras patologías, como en el melanoma (176). Quizás sea este el motivo de que los modelos predictivos desarrollados obtengan resultados diferentes en cada población.

A pesar de los múltiples esfuerzos desarrollados por los grupos de investigación para poder determinar aquel grupo específico de pacientes con ganglio centinela positivo en el cáncer de mama que se podría beneficiar de la no realización de la linfadenectomía axilar, no hay un modelo predictivo lo suficientemente bueno, que se pueda estandarizar de forma global. Y ya hay grupos que consideran que los nomogramas no tienen suficiente valor predictivo por sí solos, y que son una herramienta más a tener en cuenta en el tratamiento individualizado de cada paciente (177-180).

Ante estos resultados, hay diferentes opciones que podríamos considerar:

- La primera sería evaluar los principales nomogramas en cada población de pacientes y aplicar aquel que mejor se adaptase a dicha población (mejor AUC). Se evitaría la linfadenectomía axilar, en aquellas pacientes a las que el nomograma seleccionado prediga un riesgo de metástasis en ganglios axilares no centinelas bajo, para una población determinada.
- Otra opción sería, basándonos en los trabajos del American College of Surgeons Oncology Group (Z0011) (92) o el AMAROS EORTC trial (94), dejar de hacer linfadenectomía axilar a las pacientes con GC positivo y administrarles un tratamiento adyuvante sobre la axila. Sin embargo, vista las limitaciones que han presentado estos estudios, no parece una opción recomendable.
- Por último, otra opción planteable y que está ganando cada vez más adeptos es la no realización de la linfadenectomía axilar en aquellas pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela.

## DISCUSIÓN

Una de las variables que de forma global, incluida en nuestro estudio, ha sido considerada como factor de riesgo para tener metástasis en ganglios no axilares, es el tamaño de la metástasis en el GC (96, 97, 101, 106, 144-147). No es de extrañar que haya grupos que ante la presencia de una micrometástasis no realicen linfadenectomía axilar y asocien tratamiento adyuvante (98, 139, 148, 149). Estos estudios, de forma prospectiva, compararon dos grupos, uno con micrometástasis en el GC sobre el que se realizaba una linfadenectomía axilar, y otro grupo también con micrometástasis en el GC que no recibía más tratamiento quirúrgico sobre la axila, aunque sí tratamiento adyuvante. Ambos grupos no presentaban diferencias significativas en cuanto a las características clínicas ni el tipo de tumor y, con un seguimiento medio entre 60 meses (148) y 6 años (149), han demostrado que no existen diferencias significativas para la mortalidad a los cinco años, ni para el intervalo libre de enfermedad en ambos grupos.

Aunque hay ensayos donde el seguimiento medio es de hasta seis años, de momento no se disponen de estudios que valoren la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad a más largo plazo. A pesar de ello, estos estudios son muy prometedores, ya que el seguimiento es amplio y no se han evidenciado diferencias con el grupo tratado con la linfadenectomía.

Entre los objetivos que nos planteábamos, uno era la realización de nuestro propio nomograma, siempre que fuera posible. No lo hemos realizado ya que no nos era posible realizar una validación interna. Es decir, con las variables significativas en el análisis multivariante y la población que tenemos (99 pacientes) podríamos haber construido un modelo matemático que predijera el riesgo de tener metástasis en ganglios no centinelas; sin embargo, estadísticamente carecería de valor porque no hubiéramos podido validarlo, debido a que necesitaríamos una serie de pacientes más amplia de nuestra misma población, para realizar la validación interna. Podríamos llevarlo a cabo en próximos ensayos de forma prospectiva para evaluar cómo se comportaría nuestro propio

M<sup>a</sup> del Pilar Guillén Paredes

nomograma. No obstante, ante los resultados obtenidos con el resto de modelos predictivos, nos cuestionamos si éstos son realmente útiles.

#### **4.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

- Se trata de un estudio retrospectivo donde se han consultado datos provenientes de diferentes fuentes existentes en nuestro hospital. Aunque es importante decir que era necesario realizar un estudio de estas características, debido a la escasa incidencia de los casos al ser una población altamente seleccionada.
- Moderado número de casos: a pesar de haber abarcado aproximadamente 9 años, el número de casos se sitúa en 99, por ser una población muy seleccionada.
- Estudio unicéntrico: nuestro hospital protege un área de más de 250.000 habitantes.

Pese a la existencia de estas limitaciones creemos que no llegan a invalidar los resultados de este trabajo.

# CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

1.- Los modelos predictivos de metástasis en ganglios axilares no centinelas no pueden ser validados en nuestra población, por presentar una capacidad discriminativa diagnóstica baja.

2.- Las variables que estadísticamente se relacionan con la presencia de metástasis en ganglios axilares no centinelas en nuestra población son para el análisis univariante: el menor IMC, la presencia de macrometástasis en el ganglio centinela, la detección del cáncer de mama por la presencia de síntomas y la ausencia de multifocalidad. En el análisis multivariante, son el menor IMC y la presencia de macrometástasis en el ganglio centinela, y se añade la extensión extranodal de la metástasis en el ganglio centinela.

3.- No hemos podido realizar un nomograma propio porque, a pesar de tener suficientes pacientes para elaborarlo, se requiere un grupo mayor de pacientes para poder realizar la validación interna.

## CONCLUSIONES

# BIBLIOGRAFÍA

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tortora G, Grabowski S. Principios de anatomía y fisiología. 9ª Ed. México: Editorial Oxford University Press; 2000.
2. Stevens. Histología humana. 2ª Ed. Harcourt: Editorial Mosby; 1998.
3. Latorre Vilallonga J, Maeso Lebrún J. Anatomía, fisiología y fisiopatología del sistema linfático. 1ª Ed. Barcelona: Editorial Edika-Med; 1991.
4. Moore KL, Dalley AF. Anatomía con orientación clínica. 4º Ed. México: Panamericana; 2008.
5. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología medica. 10º Ed. Madrid: McGrawHill. Interamericana; 2001.
6. Orts Llorca F. Anatomía humana. Tomo tercero. 6ª Ed. Barcelona: Editorial Científico Médica; 1986.
7. Rouvière H, Delmas A. Anatomía humana. Tomo II. 10ª Ed. Barcelona: Masson; 2001.
8. Testut L, Latarjet A. Compendio de anatomía descriptiva. 22ª Ed. Barcelona: P. Salvat; 1983.
9. Vinagre Martínez LM. Anatomía quirúrgica de la mama. En: Sierra García A, Piñero madrona A, Illana Moreno J. Cirugía de la mama. 1ª Ed. Madrid: Editorial Arán; 2006. p. 27-37.
- 10.- Netter FH.  
<http://www.mastologia.net/IMA.MAS.NET/anatomia/IRRIGACION.gif>
11. Caplan I. Lymphatic drainage of the mammary gland (based on 300 cases). Anat Clin. 1982; 4: 329-35.
12. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. Cancer. 1955; 8: 776-8.
13. Fernández-Cid A. Mastologia. 2º ed. Barcelona: Masson; 2000.

## BIBLIOGRAFÍA

14. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. *Ann Surg.* 1983; 197: 276-83.
15. Földi M. Physiopathological aspects of lymphoedema. *J Mal Vasc.* 1980; 5: 90-1.
16. Kinmonth JB. Primary lymphoedema of the lower limb. *Proc R Soc Med.* 1965; 58: 1021-3.
17. McWayne J, Heiney SP. Psychologic and social sequelae of secondary lymphedema: a review. *Cancer.* 2005; 104: 457-66.
18. Becker C, Assouad J, Riquet M, Hidden G. Postmastectomy lymphedema: longterm results following microsurgical lymph node transplantation. *Ann Surg.* 2006; 243: 313-5.
19. Duff M, Hill AD, McGreal G, Walsh S, McDermott EW, O'Higgins NJ. Prospective evaluation of the morbidity of axillary clearance for breast cancer. *Br J Surg.* 2001; 88: 114-7.
20. Moskovitz AH, Anderson BO, Yeung RS, Byrd DR, Lawton TJ, Moe RE. Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg.* 2001; 181: 434-9.
21. Burak WE, Hollenbeck ST, Zervos EE, Hock KL, Kemp LC, Young DC. Sentinel Lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg.* 2002; 183: 23-7.
22. Pérez JA, Salem C, Henning E, Uherek F, Schultz C. Linfedema de miembro superior secundario al tratamiento de cáncer de mama. *Cuad Cir.* 2001; 15: 107-15.
23. Mausell E.,Brisson J.,Deschenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Can J Surg.* 1993; 36: 315-20.
24. Bunce IH, Mirolo BR, Hennessy JM, Ward LC, Jones LC. Postmastectomy lymphoedema treatment and measurement. *Med J Aust.* 1994; 161: 125-8.
25. Larson NE, Crampton AR. A surgical procedure for postmastectomy edema. *Arch Surg.* 1973; 106: 475-81.

26. Samaniego Arrillaga E. Linfedema postmastectomía. 1º Ed. Barcelona: Edika-Med; 1993.

27. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1890. *Ann Surg.* 1894; 20: 497-555

28. Die Goyanes A. Breve relato de la evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. *Cir Esp.* 1993; 54: 61-8.

29. Salomon A. Beltrage sur pathologie und klinik der mammatumoreu. *Arch F Klins Chirurgie.* 1913; 101: 573-80.

30. Kleinschmidt O, Brustduse. En: Zweife P, Payr E. *Die Klinik der Bosartigen Geschulste.* Leipzig: S. Hirzel; 1927: p. 5-90.

31. Gerhoson-Cohen J, Colcher AE. Evaluation of roentgen diagnosis of early carcinoma of breast. *JAMA.* 1937; 108: 867-71.

32. Keynes G. The place of radium in the treatment of cancer of the breast. *Ann Surg.* 1937; 106: 619-30.

33. Baclesse F, Ennuyer A, Cheguillaume J. May a simple tumorectomy followed by radiotherapy be performed in the case of mammary tumor? *J Radiol Electrol Med Nucl.* 1960; 41: 137-9.

34. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *The Lancet.* 1896; 148: 162-165.

35. Dodds EC. Estrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature.* 1938; 141: 247-248.

## BIBLIOGRAFÍA

36. Ehrlich P. Über die Färbung der Tuberkelbazillen. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1882; 8: 269-73.

37. Fisher B, Wolmark N, Redmond C, Deutsch M, Fisher ER. Findings from NSABP Protocol No. B-04: Comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biological significance of medial-central breast cancers. Cancer. 1981; 48: 1863-72.

38. Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. N Engl J Med. 1981; 304: 10-5.

39. McWhirter R. The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast. Br J Radiol. 1948; 21: 599-610.

40. Handley RS, Thackray AC. Conservative radical mastectomy (Patey's operation). Ann Surg. 1969; 170: 880-2.

41. Auchincloss H. Significance of Location and Number of Axillary Metastases in Carcinoma of the Breast. Ann Surg. 1963; 158: 37-46.

42. Haagensen CD, Cooley E. Radical mastectomy for mammary carcinoma. Ann Surg. 1969; 170: 884-8.

43. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the Breast. II-Criteria of Operability. Ann Surg. 1943; 118: 1032-51.

44. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the Breast: II. Criteria of Operability. Ann Surg. 1943; 118: 859-70.

45. Fisher B, Fisher ER. The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination: an experimental study. Rev Inst Nac Cancerol (Mex). 1966; 19: 576-81.

46. Salvadori B, Veronesi U. Conservative methods for breast cancer of small size: the experience of the National Cancer Institute, Milan (1973-1998). Breast. 1999; 8: 311-4.

47. Montague ED. Conservation surgery and radiation therapy in the treatment of

operable breast cancer. *Cancer*. 1984; 53(3 Suppl): 700-4.

48. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA*. 1991; 265: 391-5.

49. Donegan WL. Tumor-related prognostic factors for breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 1997; 47: 28-51.

50. Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM, Osborne CK. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 2334-40.

51. Acea Nebril B, Sogo Manzano C, Gómez Freijoso C. Linfadenectomía axilar en los carcinomas no infiltrantes de mama. *Cir Esp*. 1999; 65:421-7.

52. Ramos Boyero M, Gonzalez-Orus Marcos JM, Gómez Alonso A. Linfadenectomía axilar y biopsia del ganglio centinela en el tratamiento del cáncer de mama. *Cir Esp*. 1999; 66: 333-8.

53. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977; 39: 456-66.

54. Morton DL, Wen DR, Won JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992; 127: 392-9.

55. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994; 220: 391-8.

56. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging TNM classification of malignant tumors*, 7<sup>th</sup> edition. 2010. Springer.

57. Black RB, Steele RJ, Collins WC, Forrest AP. Site size and significance of palpable metastatic and 'reactive' nodes in operable breast cancer. *Clin Oncol*. 1982; 8: 127-35.

## BIBLIOGRAFÍA

58. Mathijssen IM, Strijdhorst H, Kiestra SK, Wereldsma JC. Added value of ultrasound in screening the clinically negative axilla in breast cancer. *J Surg Oncol.* 2006; 94: 364-7.
59. Yang WT, Suen M, Metreweli C. Mammographic, sonographic and histopathological correlation of benign axillary masses. *Clin Radiol.* 1997; 52: 130-5.
60. Harlow S. Another Role for Ultrasonography in the Management of Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology.* 2006; 13: 1-2.
61. Popli MB, Sahoo M, Mehrotra N, Choudhury M, Kumar A, Pathania OP, et al. Preoperative ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for axillary staging in breast carcinoma. *Australas Radiol.* 2006; 50: 122-6.
62. Oruwari JU, Chung MA, Koelliker S, Steinhoff MM, Cady B. Axillary staging using ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in locally advanced breast cancer. *Am J Surg.* 2002; 184: 307-9.
63. Kvistad KA, Rydland J, Smethurst HB, Lundgren S, Fjosne HE, Haraldseth O. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol.* 2000; 10: 1464-71.
64. Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, Al-Kasi NL, Shenk RR. Axillary lymph node metastases: screening with [F-18]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. *Radiology.* 1997; 203: 323-7.
65. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Cano R, Cordero JM, Giménez J, et al. Actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Senologia Patol Mam.* 2010; 23: 201-8.
66. Berman K. <http://www.umm.edu/graphics/images/es/19305.jpg>
67. Ell PJ, Gambhir SS. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment.* Vol II. 3ª Ed. Philadelphia: Churchill-Livingston; 2004.
68. Zanzonico P and Séller S. The intraoperative gamma probe: basic principles and choices available. *Semin Nucl Med.* 2000; 30: 33-48.

69. Schneebaum S, Even-Sapir E, Cohen M, Shacham-Lehrman H, Gat A, Brazowsky E et al. Clinical applications of gamma-detection proves radioguided surgery. *Eur J Nucl Med.* 1999; 26 (Suppl): S26-S35.

70. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg.* 1998; 227: 645-53.

71. Stratmann SL, Todd MM, Jun JA. Radiation safety with breast sentinel node biopsy. *Am J Surg.* 1999; 178: 454-7.

72. Edwards MJ, Whitworth P, Taft L, McMasters KM. The details of successful sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg.* 2000; 180; 257-61.

73. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph node metastases in management of breast cancer. *Lancet.* 1999; 354: 896-900.

74. Sakaguchi M, Virmani A, Dudak MW, Peters GN, Leitch AM, Saboorian H, et al. Clinical relevance of reverse transcriptase-polymerase chain reaction for the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10: 117-25.

75. Noguchi S, Aihara T, Nakamori S, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, et al. The detection of breast carcinoma micrometastases in axillary lymph nodes by means of reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer.* 1994; 74. 1595-600.

76. Chao C, Wong SI, Ackermann D, Simpson D, Carter MB, Brown CM, et al. Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg.* 2001; 182: 609-15.

## BIBLIOGRAFÍA

77. Tanis PJ, Boom RP, Koops HS, Faneyte IF, Peterse JL, Nieweg OE, et al. Frozen section investigation of the sentinel node in malignant melanoma and breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8: 222-6.
78. Barranger E, Antoine M, Grahek D, Callard P, Uzan S. Intraoperative imprint cytology of sentinel nodes in breast cancer. *J Surg Oncol*. 2004; 86: 128-33.
79. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-Step Nucleic Acid Amplification for Intraoperative Detection of Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2007; 13: 4807-16.
80. Visser M, Jiwa M, Horstman A, Brink AA, Pol RP, van Diest P, et al. Intraoperative rapid diagnosis method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int J Cancer*. 2008; 122: 2562-7.
81. Guillén-Paredes MP, Carrasco-González L, Cháves-Benito A, Campillo-Soto A, Carrillo A, Aguayo-Albasini JL. One-Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) assay for sentinel lymph node metastases as an alternative to conventional postoperative histology in breast cancer: A cost-benefit analysis. *Cir Esp*. 2011; 89: 456-62.
82. Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg*. 2004; 91: 1245-52.
83. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancer. *Lancet*. 1990; 335: 1565-8.
84. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997; 349: 1864-7.
85. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 2345-50.

86. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer: a multi-center validation study. *N Engl J Med.* 1998; 339: 941-6.

87. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 17: 368-73.

88. Cody HS 3rd. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 1999; 13: 25-34.

89. Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy and breast cancer. *Br J Surg.* 2002; 89: 21-34.

90. Fournier K, Schiller A, Perry RR, Laronga C. Micrometastases in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. *Ann Surg.* 2004; 239: 859-65.

91. de Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA, Borm GF, van Diest PJ, Adang EM, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361: 653-63.

92. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2011; 305:569-75.

93. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel node metastases. *Ann Surg.* 2010; 252: 426-33.

## BIBLIOGRAFÍA

94. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJH, Mansel RE, Bogaerts J, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 1854-61.

95. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg.* 2005; 241: 319-25.

96. Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, Cantor A, Berman C, Ku NN, et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla. *Arch Surg.* 2010; 136: 688-92.

97. Fleming FJ, Kavanagh D, Crotty TB, Quinn CM, McDermott EW, O'Higgins N, et al. Factors affecting metastases to non-sentinel lymph nodes in breast cancer. *J Clin Pathol.* 2004; 57: 73-6.

98. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Rouanet P, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of non-sentinel lymph node involvement- Group des Chirurgiens de la Federation des Centres de lutte contre le cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 1814-22.

99. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, Grant Cs, Farley DR, Callans LS, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastases: can be avoided in some patients with breast cancer?. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 1720-6.

100. Joseph KA, El-Tamer M, Komenaka I, Troxel A, Ditsch KA, Schanabel F, et al. Predictors of nonsentinel node metastases in patients with breast cancer after sentinel node metastases. *Arch Surg.* 2004; 139: 648-51.

101. Boler DE, Uras C, Ince U, Cabioglu N. Factors predicting the non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases. *The breast.* 2012; 21: 518-23.

102. Wada N, Imoto S, Yamauchi C, Hasebe T, Ochiai A. Predictors of tumor involvement in remaining axillary lymph nodes of breast cancer patients with positive sentinel lymph node. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32: 29-33.

103. Rivers AK, Griffith KA, Hunt KK, Degen AC, Sabel MS, Diehl KM. Clinicopathologic features associated with having four or more metastatic axillary nodes in breast cancer patients with a positive lymph node. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13: 36-44.

104. Rutledge H, Davis J, Chiu R, Cibull M, Brill Y, McGrath P, et al. Sentinel node micrometastases in breast carcinoma may not be an indication for complete axillary dissection. *Mod Pathol*. 2005; 18: 762-8.

105. Ozmen V, Karanlik H, Cabioglu N, Igci A, Kecer M, Asoglu O, et al. Factors predicting the sentinel and non-sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 95: 1-6.

106. Degen AC, Griffith KA, Sabel MS, Hayes DF, Cimmino VM, Diehl KM, et al. Clinicopathologic features of metastases in nonsentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. *Cancer*. 2003; 98: 2307-15.

107. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, Zurrada S, Galimberti V, Luini A, et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2001; 92: 1378-84.

108. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer*. 1957; 11: 359-77.

109. Turner RR, Chu KU, Qi K, Botnick LE, Hansen NM, Glass EC, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer*. 2000; 89: 574-81.

110. den Bakker MA, van Weezenberg A, de Kanter AY, Beverdam FH, Pritchard C, van der Kwast TH, et al. Non-sentinel lymph node involvement in patients with breast cancer and sentinel node micrometastasis; too early to abandon axillary clearance. *J Clin Pathol*. 2002; 55: 932-5.

## BIBLIOGRAFÍA

111. Van Zee KJ, Manasseh DME, Bevilacqua JLB, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10: 1140-51.

112. Van Zee KJ, Manasseh DME, Bevilacqua JLB, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. <http://www.mskcc.org/nomograms>

113. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, 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: 66-80.

114. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, et al. <http://www-stat.stanford.edu/~olshen/NSLNcalculator/>

115. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Purushotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when sentinel lymph node is positive. *Br J Surg*. 2008; 95: 302-9.

116. Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E and Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 91: 113-9.

117. Meretoja TJ, Strien L, Heikkilä PS, Leidenius MH. A simple nomogram to evaluate the risk of nonsentinel node metastases in breast cancer patients with minimal sentinel node involvement. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19: 567-76.

118. Meretoja TJ, Leidenius MH, Heikkilä PS, Boross G, Sejben I, Regitnig P, et al. International multicenter tool to predict the risk of nonsentinel node metastases in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104: 1888-96.

119. Meretoja TJ, Leidenius MH, Heikkilä PS, Boross G, Sejben I, Regitnig P, et al. [www.hus.fi/breastsurgery/predictivemodel](http://www.hus.fi/breastsurgery/predictivemodel)

120. Moghaddam Y, Falzon M, Fulford L, Williams NR, Keshtgar MR. Comparison of three mathematical models for predicting the risk of additional axillary

nodal metastases after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Br J Surg.* 2010; 97: 1646-52.

121. Scow JS, Degnim AC, Hoskin TL, Reynolds C, Boughey JC. Assessment of the performance of the Stanford Online Calculator for the prediction of nonsentinel lymph node metastases in sentinel lymph node-positive breast cancer patients. *Cancer.* 2009; 4064-70.

122. Hessman CJ, Naik AM, Kearney NM, Jensen AJ, Diggs BS, Troxell ML, et al. Comparative validation of online nomograms for predicting nonsentinel lymph node status in sentinel lymph node-positive breast cancer. *Arch Surg.* 2011; 146: 1035-40.

123. Gur AS, Unal B, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, Gordon P, et al. Predictive probability of four different breast cancer nomograms for non-sentinel axillary lymph node metastases in positive sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg.* 2009; 208: 229-35.

124. Van den Hoven I, Kuijt GP, Voogd AC, van Beck MWPM, Roumen RMH. Value of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram in clinical decision making for sentinel lymph node-positive breast cancer. *Br J Surg.* 2010; 97: 1653-58.

125. Diaz Faes J, Fuster CA. Conferencia de consenso sobre el ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Oncol.* 2002; 4: 154-6.

126. Piñero A, Giménez J, Merck B, Vázquez C y grupo de expertos. Reunión de Consenso sobre la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela en el Cáncer de Mama. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Cir Esp.* 2007; 82: 146-9.

127. Verbanck J, Vandewiele I, De Winter H, Tytgat J, Van Aelst F, Tanghe W. Value of axillary ultrasonography and sonographically guided puncture of axillary nodes: a prospective study in 144 consecutive patients. *J Clin Ultrasound.* 1997; 25: 53-6.

## BIBLIOGRAFÍA

128. de Kanter AY, van Eijck CH, van Geel AN, Kruijt RH, Henzen SC, Paul MA, et al. Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 1999; 86: 1459-62.

129. Feu J, Tresserra F, Fabregas R, Navarro B, Grases PJ, Suris JC, et al. Metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes: in vitro US detection. *Radiology.* 1997; 205: 831-5.

130. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, Edieken BS, Fornage BD, Kuerer HM, et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer.* 2002; 95: 982-8.

131. Abe H, Schmidt RA, Sennett CA, Shimauchi A, Newstead GM. US-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: why and how to do it. *Radiographics.* 2007; 27 Suppl 1: S91-9.

132. Mainiero MB. Regional lymph node staging in breast cancer: the increasing role of imaging and ultrasound-guided axillary lymph node fine needle aspiration. *Radiol Clin North Am.* 2010; 48: 989-97.

133. Yasuhiro Tamaki, Futoshi Akiyama, Takuji Iwase, Tomoyo Kaneko, Hitoshi Tsuda, Kazuhiko Sato, et al. Molecular Detection of Lymph node Metastases in Breast Cancer Patients: Results of a Multicenter Trial Using the One-Step Nucleic Acid Amplification Assay. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 2879-84.

134. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg.* 1995; 222: 394-401.

135. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Faulin-Fajardo FJ. *Bioestadística amigable.* 2ª Ed. España: Diaz de Santos; 2006.

136. Wilkin N, Rutqvist LE, Carstensen J, Mattson A, Skoog L. Prognostic significance of axillary nodal status in primary breast cancer in relation to the number of resected nodes. *Acta Oncol.* 1992; 31: 29-35.

137. Moore P, Kinne DW. Axillary lymphadenectomy: a diagnostic and therapeutic procedure. *J Surg Oncol.* 1997; 66: 2-6.

138. Cady B. Case against axillary lymphadenectomy for most patients with infiltrating breast cancer. *J Surg Oncol.* 1997; 66: 7-10.

139. Latosinsky S, Berrang TS, Cutter CS, George R, Olivotto I, Julian TB, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastases. *Can J Surg.* 2012; 65: 66-9.

140. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2946-53.

141. Yi M, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Mittendorf EA, Kuerer HM, Hwang RF, et al. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: S343-51.

142. Hofvind S, Lee CI, Elmore JG. Stage-specific breast cancer incidence rates among participants and non-participants of a population-based mammographic screening program. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 135: 291-9.

143. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012; 380: 1778-86.

144. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do All Patients With Sentinel Node Metastasis From Breast Carcinoma Need Complete Axillary Node Dissection?. *Ann Surg.* 1999; 229: 536-41.

145. Bolster MJ, Peer PG, Bult P, Thunnissen FB, Schapers RF, Meijer JW, et al. Risk factors for non-sentinel lymph node metastases in patients with breast cancer. The outcome of a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: 181-9.

## BIBLIOGRAFÍA

146. Zhang T, Wang H, Zhang HS, Wei XL, Fu Y, Li Z, et al. Risk factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *Chin Med J*. 2008; 121: 2107-9.

147. van la Parra RF, Peer PG, Ernst MF, Bosscha K. Meta-analysis of predictive factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN. *EJSO*. 2011; 37: 290-9.

148. Pernas S, Gil M, Benítez A, Bajen MT, Climent F, Pla MJ, et al. Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastases of breast cancer: a prospective analysis of axillary or distant recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17: 772-7.

149. Rayhanabad J, Yegiyants S, Putchakayala K, Haigh P, Romero L, Difronzo A. Axillary recurrence is low in patients with breast cancer who do not undergo completion axillary lymph node dissection for micrometastases in sentinel lymph nodes. *Am Surg*. 2010; 76: 1088-91.

150. Fisher B. Sounding board: Breast cancer management-Alternatives to radical mastectomy. *N Engl J Med*. 1979; 301: 326-8.

151. Coombs NJ, Boyages J. Multifocal and multicentric breast cancer: Does each focus matter?. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7497-502.

152. Ramos Boyero M. Cáncer de mama: epidemiología, factores de riesgo y presentación clínica. En: Sierra García A, Piñero madrona A, Illana Moreno J. *Cirugía de la mama*. 1ª ed. Madrid: Editorial Arán; 2006. p. 213-9.

153. Hawkins RA, Tesdale AL, Prescott RJ, Forster T, McIntyre MA, Baker P, et al. Outcome after extended follow-up in a prospective study of operable breast cancer: key factors and prognostic index. *Br J Cancer*. 2002; 87: 8-14.

154. Bauerfeind IG, Kahlert S, Himsl I, Sorokina Y, Ruehl IM, Lebeau A, et al. The risk of non-sentinel metastases in primary breast cancer. *Anticancer Res*. 2007; 27: 1929-32.

155. Piñero A, Canteras M, Moreno A, Vicente F, Giménez J, Tocino A, et al. Multicenter validation of two nomograms to predict non-sentinel node involvement in breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2013; 15: 117-23.

156. Tanaka S, Sato N, Fujioka H, Takahashi Y, Kimura K, Iwamoto M. Validation of online calculators to predict the non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node-positive breast cancer patients. *Surg Today*. 2013; 43: 163-70.

157. Berrang TS, Lesperance M, Truong PT, Walter C, Hayashi AH, Olivotto IA. Which prediction models best identify additional axillary disease after a positive sentinel node biopsy for breast cancer?. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 133:695-702.

158. Alran S, Rycke YD, Fourchette V, Charitansky H, Laki F, Falcou MC, et al. Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14: 2195-201.

159. D'Eredità G, Troilo VL, Giardina C, Napoli A, Rubini G, Fischetti F, et al. Sentinel lymph node micrometastasis and risk of non-sentinel lymph node metastasis: validation of two breast cancer nomograms. *Clin Breast Cancer*. 2010; 10: 445-51.

160. Gur AS, Unal B, Ozbek U, Ozmen V, Aydogan F, Gokgoz S, et al. Validation of breast cancer nomograms for predicting non-sentinel lymph node metastases after a positive sentinel lymph node biopsy in a multi-center study. *EJSO*. 2010; 36: 30-5.

161. Houvenaeghel G, Bannier M, Nos C, Giard S, Mignotte H, Jacquemier J, et al. Non-sentinel node involvement prediction for sentinel node micrometastases in breast cancer: nomogram validation and comparison with other models. *The breast*. 2012; 21: 204-9.

## BIBLIOGRAFÍA

162. Smidt ML, Kuster DM, van der Wilt GJ, Thunnisen FB, Van Zee KJ, Strobbe LJA. Can de Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram predict the likelihood of non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients in The Netherlands? *Ann Surg Oncol*. 2005; 12: 1066-1072.

163. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaitya G, Zakaria S, Hoskin T, Barnes S, et al. Nonsentinel nodemetastasis en breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg*. 2005; 190: 543-50.

164. Ciper MH, Beran LC, Liang WC, Sickle-Santanello BJ. The likelihood of additional nodal disease following a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: a validation of a nomogram. *Am J Surg*. 2006; 192: 484-7.

165. Cho J, Han W, Lee JW, Ko E, Kang SY, Jung SY, et al. A scoring system to predict nonsentinel lymph node status inbreast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a comparation with other scoring system. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 2278-86.

166. Klar M, Foeldi M, Market S, Gitsch G, Stickeler E, Watermann D. Good prediction of the likelihood for sentinel lymph node metastasis by using the MSKCC nomogram in a German breast cancer population. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: 1136-42.

167. Perhavec A, Perme MP, Hocevar M, Besic N, Zgajnar J. Ljubljana nomograms for predicting the likelihood of non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 119: 357-66.

168. Andresson Y, Frisell J, de Boniface J, Bergkvist L. Prediction of non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases: evaluation of the Tenon score. *Breast Cancer (Auckl)*. 2012; 6: 31-8.

169. Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, Fondrinier E, Marchal F, Guillemin F, et al. Comparison of models to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 2800-08.

170. Zhu L, Jin L, Li S, Chen K, Jia W, Shan Q, et al. Which nomogram is best for predicting non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 137: 783-95.

171. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feiq B, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10: 248-54.

172. Zgajnar J, Hocevar M, Podkrajsek M, Hertl K, Frkovic-Grazio S, Vidmar G, et al. Patients with preoperatively ultrasonically uninvolved axillary lymph nodes: a distinct subgroup of early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 97: 293-9.

173. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol.* 2004; 57: 695-701.

174. Slomski C, Julian TB. Does predicting positive nonsentinel nodes answer the question of axillary dissection and provide a benefit?. *JNCI.* 2012; 104: 1858-9.

175. Cserni G, Boross G, Maraz R, Leidenius MHK, Meretoja TJ, Heikkila PS, et al. Multicentre validation of different predictive tools of nonsentinel lymph node involvement in breast cancer. *Surg Oncol.* 2012; 21: 59-65.

176. Piñero A, de Torre C, Martínez-Escribano J, Campillo J, Canteras M, Nicolás F. Multiple lymphatic basin drainage from cutaneous melanoma as a prognostic factor. *Worl J Surg.* 2012; 36: 579-85.

177. Sasada T, Kataoka T, Shigematsu H, Masumoto N, Kadoya T, Okada M, et al. Three models for predicting the risk of non-sentinel lymph node metastases in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2013 January 10 [Epub ahead of print].

## BIBLIOGRAFÍA

178. Orsoni M, Clerc J, Golfier F, Cortet M, Raudrant D, Krauth JS. Axillary lymph node dissection in the case of sentinel lymph node micrometastatic invasion: evaluation of three predictive models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 158: 334-7.

179. Dauphine CE, Haukoos JS, Vargas MP, Isaac NM, Khalkhali I, Vargas HI. Evaluation of three scoring systems predicting non sentinel node metastasis in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: 1014-19.

180. Acea B, Calvo-Martínez L, Antolín-Novoa S, Albaina-Latorre L, Juaneda-Magdalena M, Santiago-Freijanes P, et al. Propuesta de una nueva estrategia terapéutica multidisciplinar en la mujer con cáncer de mama y afectación del ganglio centinela. *Cir Esp.* 2012; 90: 626-33.