

DEPARTAMENT CIRURGIA

ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE
MAMA

M^a JULIA GIMÉNEZ CLIMENT

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2009

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 7 de novembre de 2008 davant un tribunal format per:

- D. Antonio Llombart Bosch
- D. Antonio Piñero Madrona
- D. Alvaro Ruibal Morell
- D. Augusto García Villanueva
- D^a. Ana Lluch Hernández

Va ser dirigida per:

D. Carlos Vázquez Albaladejo

D. Antonio García Vilanova

D^a. Nieves Martínez Alzamora

©Copyright: Servei de Publicacions

M^a Julia Giménez Climent

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-7425-2

D.L.:V-1284-2009

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Artes Gráficas, 13 bajo

46010 València

Spain

Telèfon: 963864115

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA

I

ODONTOLOGIA

DEPARTAMENT DE CIRURGIA



Estudio del Ganglio Centinela en el Cáncer de Mama.

Tesis Doctoral presentada por:

M^a Julia Giménez Climent

Dirigida por:

Dr. Carlos Vázquez Albaladejo
Prof. Dr. Antonio García Vilanova
Prof. Dra. Nieves Martínez Alzamora

Valencia, 2008

A mi madre. Siempre en mi corazón

A Pepe, Julia y Elena

AGRADECIMIENTOS

-A mis directores de tesis:

- Dr. Carlos Vázquez Albaladejo, por “mantener vivo” mi interés científico, por sus grandes dosis de motivación y, sobre todo, por su amistad.

- Profesor Dr. Antonio García Vilanova, por sus observaciones minuciosas, por enriquecer este trabajo con su experiencia, y por su celo por las cosas bien rematadas.

- Profesora Dra. Nieves Martínez Alzamora, por orientarme cuando esto sólo era un proyecto, por su imprescindible aportación y su perfeccionismo. Sin todas esas tardes, y muchas otras noches, de tablas, datos y números no habría sido posible.

-A mi tutor Profesor Dr. Bruno Camps

-A mi hermana Lola, la entrega y la bondad más incondicional.

-A mi querido amigo el Dr. Carlos Fuster, un entrañable “Pepito Grillo”.

-A mis compañeros del Servicio de Cirugía, Francisca Sancho, Francisco Llopis, Jorge Campos, Fina Camps, José Luis Arnal, Belén Merck, Antonio Barrasa, Isidro Bolumar, Ana M^a Bayón, Jorge Bakalian y Vicente Alapont.

-A los compañeros de Medicina Nuclear, por su total disposición y colaboración.

-A los compañeros de Anatomía Patológica, una parte imprescindible de este trabajo.

-A los compañeros del Servicio de Anestesia, por su confianza en la técnica.

-A los radiólogos Manolo González y Bernardo Cano, siempre a punto para todo.

-A las enfermeras y auxiliares del quirófano, por su infinita paciencia.

-Amparo y Chelo, no hay obstáculo que se os resista.

-A Vicky, Filo, Ana y Amparo Suay por sus cuidados y su cariño.

-A Héctor y Jorge, que han llegado a comprender el fundamento del ganglio centinela.

-A mis queridas amigas M^a Dolores y Pilar, siempre un gran apoyo.

-Al Profesor Dr. Albert Girona, la colaboración desde la amistad.

I-INTRODUCCIÓN.....	5
1.1	EPIDEMIOLOGÍA 9
1.2.	FACTORES DE RIESGO 10
1.2.1	HISTORIA FAMILIAR: 11
1.2.2	ALTERACIONES GENÉTICAS:..... 11
1.2.2.1	BRCA1. 12
1.2.2.2	BRCA 2. 13
1.2.3	ANTECEDENTES PERSONALES DE LESIONES MAMARIAS 13
1.2.3.1	MASTOPATÍA FIBROQUÍSTICA (MFQ) 15
1.2.3.2	LESIONES PRECANCEROSAS DE LA MAMA..... 15
1.2.3.3	CARCINOMAS MAMARIOS NO INVASIVOS..... 15
1.3.	CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES DE MAMA (OMS 1981):..... 17
1.4.	SISTEMA TNM..... 22
1.4.1	CLASIFICACIÓN CLÍNICA TNM 22
1.4.2	CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA pTNM 24
1.4.3	GRADO HISTOLÓGICO G 26
1.4.4	AGRUPACIÓN POR ESTADIOS 27
1.4.5	PEV 28
1.5.	FACTORES PRONÓSTICOS 29
1.5.1	FACTORES PRONÓSTICOS ESTABLECIDOS 29
1.5.1.1	AFECTACIÓN GANGLIONAR..... 29
1.5.1.2	TAMAÑO TUMORAL 31
1.5.1.3	GRADO TUMORAL 31
1.5.1.4	EL ÍNDICE PRONÓSTICO DE NOTTINGHAM (NPI)..... 32
1.5.1.5	INVASIÓN LINFÁTICA Y VASCULAR..... 32
1.5.1.6	RECEPTORES HORMONALES..... 33
1.5.1.7	EDAD 33
1.5.2	OTROS FACTORES PRONÓSTICOS..... 35
1.5.2.1	ANÁLISIS DEL CONTENIDO DE DNA Y DE LA FRACCIÓN CELULAR EN FASE S 35
1.5.2.2	KI-67 (MIB-1) 35
1.5.2.3	ONCOGÉN C-ERB B-2 (HER2/neu)..... 36
1.5.2.4	p53 36
1.5.2.5	CATEPSINA-D 37
1.5.2.6	Bcl-2 37
1.5.2.7	FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO 37
1.5.2.8	ESTUDIO DEL PERFIL GENÉTICO DEL CÁNCER DE MAMA..... 38
1.6.	PROGRESIÓN Y DISEMINACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA: EL PROCESO METASTÁSICO 41
1.7.	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA: EVOLUCIÓN HISTÓRICA 44
1.7.1	PERIODO PREHALSTEDIANO 44
1.7.2	PERIODO HALSTEDIANO..... 45
1.7.2.1	MASTECTOMÍA RADICAL CONVENCIONAL 45
1.7.2.2	MASTECTOMÍA RADICAL AMPLIADA 46
1.7.3	MASTECTOMÍA RADICAL MODIFICADA..... 46
1.7.4	MASTECTOMÍA SIMPLE..... 47
1.7.5	TRATAMIENTO CONSERVADOR..... 49
1.8	TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTÉMICO 51
1.9	GANGLIO CENTINELA 54
1.9.1	INTRODUCCIÓN..... 54
1.9.2	CONCEPTO Y EVOLUCIÓN HISTÓRICA 56
1.9.3	ANATOMÍA LINFÁTICA DE LA MAMA 59
1.9.4	TÉCNICAS PARA LA BÚSQUEDA DEL GC 69
1.9.4.1	TÉCNICA CON COLORANTES 69
1.9.4.2	TÉCNICA CON ISÓTOPOS..... 70
1.9.4.3	TÉCNICA COMBINADA..... 76
1.9.4.4	TÉCNICAS PARA EL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DEL GC 77

II-JUSTIFICACIÓN.....	79
III-HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	83
IV-OBJETIVOS.....	87
V- MATERIAL Y MÉTODO	91
5-1 SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	93
5.2 TÉCNICA DIAGNÓSTICA	93
5.3 MÉTODO DE DETECCIÓN DEL GC	94
5.3.1 TÉCNICA ISOTÓPICA.....	94
5.3.2 TÉCNICA CON COLORANTE	96
5.4 TÉCNICA QUIRÚRGICA	99
5.5 MÉTODO DE ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DEL GC.....	99
5.5.1 PRIMER ESTUDIO CON CORTES SERIADOS E INMUNOHISTOQUIMIA EN PACIENTES CON GC NEGATIVO EN EL ESTUDIO HISTOLÓGICO DE RUTINA	100
5.5.2 SEGUNDO ESTUDIO CON CORTES SERIADOS E INMUNOHISTOQUIMIA EN PACIENTES CON GC NEGATIVO EN EL ESTUDIO HISTOLÓGICO DE RUTINA	101
5.6 MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	102
5.6.1 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	103
5.6.1.1 INDICADORES ESTADÍSTICOS BÁSICOS PARA EVALUAR EL DESEMPEÑO DE UN PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO.....	103
5.6.2 ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS	105
5.6.2.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	106
5.6.2.1.1 Variables cualitativas: Análisis de tablas de contingencia.....	107
5.6.2.1.1.1 Tablas de contingencia.....	107
5.6.2.1.1.2 Test chi-cuadrado de independencia	108
5.6.2.1.1.3 Test de Fisher para muestras pequeñas	109
5.6.2.1.2 Variables cuantitativas: Test de comparación de medias.....	110
5.6.2.1.2.1 Tests paramétricos.....	111
5.6.2.1.2.2 Test no paramétricos	112
5.6.2.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE: MODELOS DE REGRESIÓN	113
5.6.2.2.1 Modelo Lineal Generalizado	114
5.6.2.2.2 Modelo de Regresión Logística	115
5.6.3 COMPARACIÓN DE MODELOS: CURVAS ROC.....	118
5.7 RECOGIDA DE DATOS.....	120
VI-RESULTADOS.....	123
6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL TUMOR.....	125
6.2 RESULTADO HISTOPATÓLOGICO DEL TUMOR	125
6.3 TÉCNICA ISÓTOPICA.....	129
6.4 TÉCNICA COMBINADA.....	130
6.5 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VISUALIZACIÓN LINFOGAMMAGRÁFICA DEL GC	134
6.6 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TINCIÓN CON COLORANTE	147
6.7 CAPTACIÓN EN CADENA MAMARIA INTERNA.....	159
6.8 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CAPTACIÓN EN CADENA MAMARIA INTERNA.....	162
6.9 RESULTADO DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO GANGLIONAR	172
6.10 RESULTADOS GLOBALES DE LA TÉCNICA	178
6.11 CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES CON GC FALSO NEGATIVO (FN).....	179
6.12 ESTADIFICACIÓN POSTQUIRÚRGICA pTN	180
6.13 RESULTADOS DE LA TÉCNICA EN FUNCIÓN DEL TAMAÑO DEL TUMOR.....	181
6.14 RESULTADOS EN FUNCIÓN DE LA TÉCNICA DE BÚSQUEDA DEL GC.....	184
6.15 ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GC	185

6.16	ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GANGLIOS NO CENTINELA	196
VII DISCUSIÓN		207
7-1	GRUPO DE ESTUDIO	209
7-2	VALORACIÓN DE LA TÉCNICA ISOTÓPICA.....	215
7.3	VALORACIÓN DEL EMPLEO DE COLORANTES VITALES EN COMBINACIÓN CON MARCADORES ISOTÓPICOS PARA LA VISUALIZACIÓN DEL GC: VENTAJAS E INCONVENIENTES	220
7.4	GANGLIO CENTINELA EN CADENA MAMARIA INTERNA: ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR A SU VISUALIZACIÓN, IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS DE SU ESTUDIO HISTOPATÓLOGICO.....	226
7.5	ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA	231
7.6	FACTORES CLÍNICO-BIOLÓGICOS QUE CONDICIONAN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GC	235
7.7-	FACTORES CLÍNICO-BIOLÓGICOS QUE INFLUYEN EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GANGLIOS NO CENTINELA	240
VII- CONCLUSIONES		245
VIII-BIBLIOGRAFIA.....		249

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABBI: Avanced breast biopsy instrumentation

AJCC: American joint comité on cancer

ASCO: American society of clinical oncology

BRCA: Breast cancer

BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela

C: Caliente

CDI: Carcinoma ductal infiltrante

CDIS: Carcinoma ductal in situ

CDNI: Carcinoma ductal no infiltrante

CdTe: Teluro de cadmio

CIE: Cuadrante inferior externo

CII: Cuadrante inferior interno

CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante

CLIS: Carcinoma lobulillar in situ

CM: Cáncer de mama

CSE: Cuadrante superior externo

CSI: Cuadrante superior interno

DNA: Acido desoxiribonucleico

E: Especificidad

ED: Edad

EEUU: Estados Unidos de Norte América

EGFR: Factor de crecimiento epidérmico

FDA: Food and drug administration

FN: Falso negativo

FP: Falso positivo

G: Grado histológico

GC: Ganglio centinela

GN: Grado nuclear

GNC: Ganglio no centinela

HE: Hematoxilina-eosina

HP: Histopatológico

HP1: Estudio histopatológico estándar de los ganglios (bisección y tinción con hematoxilina-eosina)

HP2: Estudio histopatológico se los ganglios mediante cortes seriados y tinción con hematoxilina-eosina

HP3: Estudio histopatológico de los ganglios mediante técnicas de inmunohistoquimia

HT: Hormonoterapia

IA: Inhibidor de la aromatasa

IC: Intervalo de confianza

IHQ: Inmunohistoquímica

ILE: Intervalo libre de enfermedad

ILV: Infiltración linfo-vascular

INa: yoduro sódico

LICE: Línea intercuadrántica externa

LICI: Línea intercuadrántica interna

LICINF: Línea intercuadrántica inferior

LICS: Línea intercuadrántica superior

LINFO: Linfogamagrafía

LNP: Lesión no palpable

LOC: Localización

LT: Localización del tumor

MBq: Megabequerelio

MCi: Milicurio

MFQ: Mastopatía fibroquística

MI: Cadena mamaria interna

MM: Micrometástasis

MR: Mastectomía radical

MRA: Mastectomía radical ampliada

mRem: Milirem

NC: Ganglios axilares palpables

NIH: National Institute of Health

NM: Nanometros

NPI: Nottingham pronostic index

NSABP: National surgical adjuvant breast and bowel projet

OMS: Organización mundial de la salud

P: Precisión

PET-FDG: Gammagrafía por emisión de positrones

PEV: Poussée évolutive

PQT: Poliquimioterapia

pTNM: TNM postquirúrgico

RC: Rotura capsular

RE: Receptores de estrógenos

RNA: Ácido ribonucleico

RP: Receptores de progesterona

RT: Radioterapia

RT-PCR: Reacción de la Polimerasa con Transcriptasa inversa

S: Sensibilidad

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

SG: Supervivencia global

SGD: Sonda gammadetectora

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SPF: Fracción celular en fase S

ST: Significativo

T: Teñido

T+C: Teñido y caliente

TAM: Tamoxifeno

Tc-99m: Tecnecio 99 metaestable

TFN: Tasa de falsos negativos

TH: Tipo histológico del tumor

TMGC: Tamaño de la metástasis del ganglio centinela

TNM: Tamaño del tumor, nódulos axilares, metástasis a distancia

TT: Tamaño del tumor

VN: Verdader negative

VP: Verdadero positive

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

µm: Micrometro

I-INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de muerte en los países desarrollados, después de las enfermedades cardiovasculares, aunque, si se consideran separadamente la enfermedad cardiovascular y la cardiopatía isquémica, el cáncer (incluyendo todas las localizaciones) ocuparía la primera posición.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres. Según los datos nacionales, su frecuencia aumenta un 2% anual. Su incidencia va incrementando cada día de forma alarmante desde los años cincuenta^{1,2,3,4}, aunque este fenómeno podría explicarse por el incremento de mujeres de mayor edad, el aumento de la detección, los cambios en la dieta y el retraso en tener hijos.

A pesar de los avances en el conocimiento de la biología tumoral y del desarrollo de las bases moleculares de numerosas enfermedades, en la actualidad el cáncer de mama es uno de los problemas sanitarios más importantes en los países industrializados.

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

La mamografía es la prueba de mayor validez en la detección precoz del cáncer de mama. Su aceptabilidad, mínimos efectos adversos y bajo coste de aplicación han facilitado la extensión de su utilización en cribado poblacional.

Las evidencias disponibles sobre la eficacia del cribado del cáncer de mama mediante mamografía periódica, en mujeres de 50 o más años de edad, es firme y consistente y se basa fundamentalmente en los resultados de los ensayos aleatorizados realizados en América del Norte y Europa. La reducción de la mortalidad por cáncer de mama obtenida en los grupos de estudio en este grupo de edad se aproxima al 30%. Esta reducción se va obteniendo de forma progresiva en los primeros 7 a 10 años de seguimiento⁵.

La historia natural del cáncer de mama está bien definida. Existe una fase preclínica detectable, cuya duración es de 1-3 años^{6,7}. La aplicación de la mamografía periódica, en cambio, permite adelantar el diagnóstico un tiempo medio de 1,7 años⁸.

La supervivencia del cáncer de mama está ligada fundamentalmente a la diseminación tumoral, de modo que, cuando la enfermedad está localizada, sin afectación ganglionar y sin lesiones a distancia, entre el 81,5% y el 85% de las pacientes siguen con vida a los 5 años. Cuando los ganglios están afectados, la supervivencia disminuye al 53% o menos.

INTRODUCCIÓN

El factor pronóstico más importante del cáncer de mama es la afectación de los ganglios axilares, este hecho condiciona la importancia de la linfadenectomía axilar en la estadificación del tumor y, como consecuencia, en la elección de la terapia adyuvante.

La linfadenectomía axilar es un tiempo necesario no tanto por razones terapéuticas, sino por las informaciones que aporta sobre el estado de los ganglios. Es decir, que en la actualidad aunque se ha reducido la amplitud de la exéresis tumoral, la linfadenectomía axilar persiste con las mismas indicaciones y técnicas, aunque con controversias en cuanto a la amplitud de su extensión.

Con el desarrollo de los programas de cribado se ha logrado que el 30% de los tumores diagnosticados sean iguales o menores de un centímetro. Esto permite, en la mayoría de los casos, realizar cirugía conservadora, apoyada en un tratamiento multidisciplinario. En estos tumores, diagnosticados precozmente, el porcentaje de afectación ganglionar es muy bajo (10%-18%)⁹. Ello, unido a la reciente evidencia de que, según las características del tumor primario, la terapia sistémica adyuvante es efectiva independientemente del estado ganglionar, plantea la necesidad de investigar técnicas quirúrgicas que permitan un abordaje axilar más conservador^{10,11,12}.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

En España, el cáncer supuso en 1992 el 24,3% de todas las muertes, con una tasa de mortalidad de 205,6 por 100.000 habitantes^{13,14,15}.

El cáncer de mama es el tipo más frecuente en las mujeres de la Unión Europea, las tasas de incidencia más altas se encuentran en Holanda, Luxemburgo y Bélgica (120/100.000) y la incidencia más baja se presenta en España y Grecia, con una tasa de 61-63/100.000. El cáncer de mama es raro por debajo de los 30 años y su incidencia aumenta con la edad. La mortalidad más alta por esta causa se observa en Dinamarca, siendo de 38 por 100.000, y la más baja en Grecia, 23 por 100.000. En la mayoría de los países europeos, las tasas de mortalidad han aumentado durante las últimas décadas, mientras que se han mantenido estables o han disminuido un poco en los Países Nórdicos y en el Reino Unido¹⁶.

En la Comunidad Valenciana, en 1994 el 3,7% de la mortalidad femenina se debió al cáncer de mama, siendo la primera causa de muerte tumoral. En el grupo de edad de 35-54 años, fue la primera causa absoluta de muerte. Se estima que en nuestra Comunidad en los próximos años se diagnosticarán una media de 1.350 casos nuevos cada año¹⁷.

1.2. FACTORES DE RIESGO

El riesgo absoluto de padecer un cáncer de mama (CM) se basa en la incidencia que presenta en una población determinada, estimándose que actualmente en España una mujer de cada 9-11 padecerá CM. Los factores de riesgo son fundamentalmente epidemiológicos: edad, raza, dieta (obesidad), historia hormonal (menarquia, nuliparidad, edad del primer embarazo, lactancia, menopausia y tratamientos hormonales anticonceptivos, terapéuticos, de infertilidad y sustitutivos). Tienen escasa relevancia en el riesgo individual y sólo justifican campañas de prevención primaria de educación sanitaria (dieta pobre en grasas y proteínas animales, evitar la obesidad o el tabaco y el alcohol), como las realizadas en Japón con resultados espectaculares en reducción del incremento de la incidencia y mortalidad¹⁸.

Sin embargo, es de gran importancia la valoración de los factores individuales de riesgo que determinarán el riesgo relativo de cada paciente de padecer cáncer de mama y que justificarán, en los grupos de *alto riesgo*, la adopción de medidas de prevención secundaria y primaria que incluyan por un lado programas de cribado mamográfico para la detección precoz y seguimientos exhaustivos y por otro tratamientos quirúrgicos (mastectomía profiláctica)¹⁹ y hormonales (quimioprevención con Tamoxifeno o Raloxifeno).

En un screening de 11.240 mujeres, Stark²⁰ descubrió una tasa de detección de cáncer de mama del 0,4% si no tenían factores de riesgo y del 3,3% y 17% si tenían uno o más de un factor respectivamente.

Según datos aportados por el National Breast Screenig Study de Canadá, si la mamografía se practica a los grupos de alto riesgo el número de pacientes estudiados se reduce el 60% sin disminuir el porcentaje de detección²¹.

Por lo tanto, es evidente que el conocimiento de los factores de riesgo relativo permitirá reconocer a las personas con alto riesgo de padecer CM y la adopción de medidas de prevención activas.

Los factores que aumentan el riesgo individual se pueden reunir en tres grupos: historia familiar, alteraciones genéticas y antecedentes de lesiones mamarias precancerosas y/o de carcinomas “in situ”.

1.2.1 HISTORIA FAMILIAR:

Desde los tiempos del Imperio Romano es conocida la existencia de familias con tendencia a padecer cáncer de mama. La mujer con antecedente de primer grado, madre o hermana, tiene una probabilidad de padecerlo entre el 27 y el 32% respectivamente. Si la antecedente tuvo el carcinoma premenopáusica la probabilidad es del 33% y si fue bilateral llega al 49%²².

Otro factor importante a tener en cuenta en el cáncer de mama familiar, es la relación inversa entre riesgo relativo de los familiares y edad en la que fue diagnosticado, siendo este de 4,3 si el cáncer se diagnosticó a los 30 años, de 2,7 si se diagnosticó a los 40 y de 1,7 si lo fue a los 50. Estos riesgos aumentan dramáticamente si hay múltiples miembros afectados. Estos riesgos relativos invitan a pensar en la existencia de un mecanismo genético que explicaría al menos una proporción de los cánceres de mama familiar.

1.2.2 ALTERACIONES GENÉTICAS:

En la actualidad, el estudio del Genoma Humano en la determinación de alteraciones cromosómicas abre a corto plazo grandes expectativas de conseguir descubrir a los individuos con alto riesgo de padecer determinada enfermedad, tumoral o no. Pero, hasta hoy, las alteraciones conocidas tienen poca traducción clínica. La más importante es la mutación BRCA-1 y BRCA-2 ligada al desarrollo de carcinomas de ovario y mama. La mutación de estos genes supresores produciría una inapropiada proliferación celular²³ (Tabla 1).

Tabla 1- PRINCIPALES MUTACIONES GENÉTICAS RELACIONADAS CON CÁNCER DE MAMA

Gen	Cromosoma	Frecuencia	Penetrancia	Tipo cáncer	Riesgo de cáncer de mama (%).
BRCA1	17q21	Rara	Alta	Mama, Ovario	5
BRCA2	17q12-13	Rara	Alta	Mama, Ovario	3
BRCA3?	8p12-22?	?	?	Mama	?
P53				Mama, Cerebro	
Li-Fraumeni	17p13.1	Rara	Alta	Sarcoma, Adrenal, Leucemia	<1
Cowden	10q22-23	Muy rara	Alta	Mama	<1
R.Andrógeno	Xq11.2-12	Muy raro	?	Mama hombres	?
ATM	11q22-23	Común	Baja	Linfoproliferativo	7
HRAS/VNTR	11p-15.5	Común	Baja		9

ATM= Mutación en ataxia-telangiectasia; VNTR= N° variable de repeticiones en tándem.

1.2.2.1 BRCA1.

El gen BRCA1 está localizado en el cromosoma 17q21 y su mutación predispone al desarrollo del cáncer de mama y/o de ovario. La proporción estimada de cáncer de mama en la población general debido a BRCA1 es del 8,2% para una edad menor de 40 años; de 4% para los comprendidos entre 40 y 49; y de un 1% para aquellos entre edades de 50 y 70²⁴.

Las proporciones correspondientes para cáncer de ovario serían 5,6; 4,2 y 1,8% respectivamente.

Los portadores de mutación en BRCA1 tienen un riesgo de padecer CM a lo largo de su vida de un 80-90%. Entre los portadores de mutación en BRCA1 con un primer CM, existe un riesgo de CM contra-lateral del 58% a los 50 años, y del 64% a los 70. El riesgo de cáncer de ovario y de colon aparece 4 veces más frecuente entre portadores de mutación BRCA1 que entre la población general. El CM masculino no parece tener participación en el espectro de la enfermedad de BRCA 1²⁵.

La mutación del BRCA1 aparece muy frecuentemente en la población judía Ashkenazi con una prevalencia en la raza 10 veces superior a la encontrada en la población normal²⁶.

1.2.2.2 BRCA 2.

Está localizado en el cromosoma 13q12-13, las alteraciones en este cromosoma están ligadas al CM masculino, siendo el riesgo para el cáncer de ovario menor que el de las familias con BRCA1.

Los judíos Ashkenazi también son portadores de una mutación en el gen BRCA2. También en las familias de Islandia se ha encontrado una mutación específica en el gen BRCA2. Esto sugiere la existencia de factores de riesgo tanto genéticos como medioambientales que influirían en el fenotipo de BRCA2²⁷.

Se podría decir que los genes BRCA1 y BRCA2 son responsables del 80% de los tumores de mama hereditarios.

Osorio²⁸, que ha analizado 32 familias españolas con al menos 3 mujeres con cáncer de mama, y una de ellas por lo menos diagnosticada antes de los 50 años, sólo ha detectado una proporción de mutaciones del 25%. Por ello el consejo genético es aún poco valorado por las pacientes²⁹.

1.2.3 ANTECEDENTES PERSONALES DE LESIONES MAMARIAS

Los antecedentes de biopsias previas de lesiones proliferativas como papilomatosis, hiperplasias epiteliales ductales o lobulillares, con o sin atipia, aumentan el riesgo relativo de padecer un cáncer de mama entre 1,5 y 5 veces sobre la población general. Este aumento llega hasta 10-12 veces en los casos de diagnóstico de carcinomas no infiltrantes, que son actualmente muy frecuentes desde la generalización de las campañas de detección precoz (Tabla 2). El modelo de Gail³⁰ es el más utilizado para calcular el riesgo relativo de una mujer; publicado en 1989, sin embargo, debería completarse con el riesgo, no estimado entonces, de presentar biopsia de carcinoma no infiltrante o mutación de BRCA 1 y 2.

Tabla 2-FACTORES QUE MODIFICAN EL RIESGO RELATIVO DE CÁNCER DE MAMA

FACTOR	R. R.
Población General Femenina	1
Obesidad	2
1 familiar (1ºG) con antecedente de cáncer de mama	1,2-3
1 familiar (1ºG) con cáncer de mama bilateral	4,0-5,4
1 familiar (1ºG) con antec. de cáncer de mama antes de los 45 años	3,2
1 familiar (1ºG) con antecedente de CM bilat. antes de los 45 años	8,5-9
1 familiar (2ºG) con antecedente de CM	1,5
2 familiares (1ºG) con CM	14
Menarquia antes de los 12 años	1,3
Menopausia después de los 55 años	1,5-2
Primer hijo después de los 25 años	1,5
Primer hijo después de los 30 años	1,9
Primer hijo después de los 35 años	2,0-3
Nulíparas	3
Biopsias previas de hiperplasia típica	1,5-2
Biopsias previas de hiperplasia atípica	4,0-5.0
Biopsias previas de C. Lobulillar in situ	6,9-12
Biopsias previas de C. Ductal in situ	10
Cáncer de mama previo	8-40
Mutación BRCA1 y BRCA2	80

RR: Riesgo relativo

1.2.3.1 MASTOPATÍA FIBROQUÍSTICA (MFQ)

La MFQ, es la entidad más usual, y que produce mayor número de consultas en mastología, de la mujer premenopáusicas. No se ha establecido que aumente el riesgo relativo de la mujer que la padece de sufrir cáncer de mama. Sin embargo, la nodularidad por micro y/o macroquistes junto a la fibrosis del estroma, unido al bajo rendimiento diagnóstico de las mamografías en las mujeres jóvenes, conlleva en la práctica una dificultad notable para diagnosticar tumores pequeños.

1.2.3.2 LESIONES PRECANCEROSAS DE LA MAMA

El hallazgo, generalmente en biopsias de lesiones no palpables de mama (LNP), de mastopatías proliferativas detecta cada vez con más frecuencia mujeres con riesgo relativo aumentado de sufrir cáncer de mama. El diagnóstico de papilomas y papilomatosis, cicatriz radial e hiperplasias ductales y lobulillares típicas o atípicas incrementa el riesgo de cáncer de mama de 1,5 a 5 veces³¹. En estos casos, en ausencia de más factores de riesgo relativo asociados, debe indicarse solo un seguimiento exhaustivo con mamografía anual.

1.2.3.3 CARCINOMAS MAMARIOS NO INVASIVOS

El diagnóstico de carcinomas ductales no infiltrantes, no invasivos o “in situ” (CDNI o CDIS) y carcinomas lobulillares no infiltrante o “in situ” (CLNI o CLIS) ha aumentado espectacularmente desde la generalización de las campañas de detección precoz del cáncer de mama con mamografías. Entre 1979 y 1986 la frecuencia aumentó en USA en más del 200%³². La mayoría de ellos se presentaban con LNP y/o micro-calcificaciones agrupadas.

El CDIS se considera un tumor en estado preinvasivo, no atenta contra la vida de la paciente pero sí contra su mama porque a su mayor tendencia a la recaída local que los carcinomas infiltrantes, se añade también más multicentricidad y bilateralidad.

El CLIS más que un tumor preinvasivo se considera un marcador de riesgo, por lo que una actitud expectante, con revisiones clínicas y mamográficas sería lo más recomendable en

INTRODUCCIÓN

la mayoría de los casos. Pero si existen dificultades para el seguimiento o se asocian más factores de riesgo relativo puede estar indicada una actitud quirúrgica activa. La escisión local, sin embargo, no estaría justificada, a causa de la elevada tasa de multicentricidad de esta lesión, en torno al 60 y 90%, así como la mastectomía total unilateral, que tampoco sería suficiente debido a su tendencia a la bilateralidad, del 37 al 68% en los estudios conocidos ^{33,34,35,36} . La mastectomía subcutánea bilateral sería, pues, una opción segura de prevención primaria en los CLIS de mayor riesgo, pese a que es una indicación poco frecuente en la literatura.

1.3. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES DE MAMA (OMS 1981)^{37,38}

I. -TUMORES EPITELIALES

A.- BENIGNOS

- 1.- Papiloma intraductal
- 2.- Adenoma del pezón
- 3.- Adenoma tubular

B.- MALIGNOS

1.- No invasor:

- a) Carcinoma Intraductal
- b) Carcinoma Lobulillar “in situ”

2.- Invasores:

- a) Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI)
- b) CDI con predominio Intraductal
- c) Carcinoma Lobulillar Invasor
- d) Carcinoma Mucinoso
- e) Carcinoma Medular
- f) Carcinoma Papilar
- g) Carcinoma Tubular
- h) Carcinoma Adenoide Quístico
- i) Carcinoma Secretor (juvenil)
- j) Carcinoma Apocrino
- k) Carcinoma con metaplasia
 - 1.- Tipo escamoso
 - 2.- Tipo fusiforme
 - 3.- Tipo cartilaginoso y óseo
- l) Otros

3.- Enfermedad de Paget del pezón

II.- TEJIDO CONECTIVO MIXTO Y TUMORES EPITELIALES

A.- FIBROADENOMA

B.- TUMOR PHYILLODES

C.- CARCINOSARCOMA

III.- TUMORES VARIOS

IV.- TUMORES NO CLASIFICADOS

V.- DISPLASIA MAMARIA/ENF. FIBROQUÍSTICA

VI.- LESIONES DE ASPECTO TUMORAL

A.- ECTASIA DUCTAL

B.- PSEUDOTUMORES INFLAMATORIOS

C.- HAMARTOMA

D.- GINECOMASTIA

E.- OTROS

I. TUMORES EPITELIALES MALIGNOS:

A-NO INVASORES O IN SITU

-Carcinoma ductal in situ (CDIS): Es toda proliferación epitelial con rasgos de carcinoma ductal que crece en los ductos mamarios sin sobrepasar el límite de la membrana basal. No suele ser palpable, y se descubre accidentalmente o en una mamografía de control, por la presencia de micro-calcificaciones, debido a la propiedad que presentan estas lesiones para depositar calcio³⁹.

Microscópicamente la relación núcleo-citoplasmática está aumentada. Las mitosis son más numerosas que en las hiperplasias atípicas y es muy característico el solapamiento nuclear. Se han descrito cinco subtipos básicos de CDIS: comedoniano, sólido, cribiforme, papilar y micropapilar.

En los últimos años se ha producido un aumento del número de pacientes diagnosticadas de CDIS. Esto es debido a la amplia difusión de la mamografía en las campañas de cribado, correspondiendo a un 25-30% de las lesiones diagnosticadas con esta técnica⁴⁰. La media de edad más frecuente al diagnóstico se sitúa entre los 55-60 años^{41,42}.

Un 25% de las mujeres portadoras de CDIS no intervenidas quirúrgicamente desarrollan carcinoma invasor en la misma localización³⁹, con un periodo de latencia de alrededor de cuatro años⁴³. Por este motivo, y debido a la introducción de la cirugía conservadora en estas pacientes, es necesario identificar las lesiones con mayor potencial de recaída mediante marcadores biológicos como son el de proliferación

nuclear Ki-67 o MIB 1 y el gen tumor supresor y mediador de la apoptosis p53 y el oncogén C-erbB-2⁴⁰.

Los factores pronósticos fundamentales en el CDIS son el tamaño del tumor, el estado del margen quirúrgico, el grado nuclear y la presencia de necrosis comedoniana. Atendiendo a estos parámetros se ha elaborado el “Índice Pronóstico de Van Nuys”⁴⁴ en el que, según la puntuación, es posible establecer el tratamiento más adecuado en cada caso.

-Carcinoma lobulillar in situ (CLIS): Suele ser una lesión subclínica e imperceptible en la mamografía, diagnosticada durante el estudio de otras lesiones benignas o malignas.

El CLIS no es considerado como un cáncer de mama real y se valora como un marcador biológico de riesgo^{45,46} de transformación posterior en un carcinoma, pudiendo calcularse en 10 veces mayor para aquellas mujeres que lo presentan. La posibilidad de desarrollar un carcinoma posterior durante el seguimiento en una paciente con CLIS, afecta a la mama ipsilateral en un 60% y en un 40% la mama contralateral⁴⁷.

B.- CARCINOMAS INVASORES:

- **Carcinoma ductal infiltrante:** Es el que se presenta con mayor frecuencia constituyendo aproximadamente el 75% de todos los tumores invasores. Se caracteriza por la ausencia de patrón histológico específico⁴⁸.

En el examen histopatológico se presenta como un tumor de crecimiento sólido o glandular con diferentes grados de fibrosis. Los que tienen más fibrosis reciben el nombre de escirros y tienen peor pronóstico, presentando un patrón de crecimiento en estrella que a veces alcanza la piel, ulcerándola⁴⁹. Afecta con frecuencia los ganglios axilares siendo su pronóstico más desfavorable que los restantes tumores.

- **Carcinoma lobulillar infiltrante:** Es el segundo tipo más frecuente de carcinoma invasor y su frecuencia esta entre el 3,7% y el 20% según las distintas series^{50,51}. Son frecuentemente multicéntricos, bilaterales y suelen producir metástasis óseas y meníngeas. A largo plazo su pronóstico es de los más desfavorables^{51,52}.

- **Carcinoma medular:** Representa el 3% de los carcinomas infiltrantes, afectando principalmente a mujeres menores de 40 años⁴¹.

Presenta un crecimiento expansivo, con un elevado número de mitosis, lo que contrasta con su pequeño número de metástasis y recidivas. Su pronóstico es mejor que el del carcinoma ductal infiltrante, alcanzando una supervivencia entre el 69-82,7% a los 5 años^{53,54}.

- **Carcinoma mucinoso o coloide:** Constituye alrededor del 3% de los cánceres de mama. Se da más frecuentemente en mujeres mayores. Sus bordes suelen ser lisos y se puede confundir mamográficamente con tumores benignos. Los carcinomas mucinosos puros tienen una incidencia del 1 al 2% de todos los cánceres mamarios afectando a mujeres postmenopáusicas, con un pico a los 60 años. Su pronóstico es de los más favorables. Las formas mixtas son frecuentes y presentan un peor pronóstico, con mayores índices de recidiva y metástasis que los puros⁵⁵.
- **Carcinoma papilar:** Es poco frecuente, encontrándose su incidencia entre el 0,8 y el 1,5 %. Pueden alcanzar gran tamaño, y ser sólidos o quísticos, con un único quiste o muchos, con contenido necrótico o hemorrágico. Tiene un pronóstico semejante al del carcinoma ductal invasor⁵².
- **Adenocarcinoma bien diferenciado o carcinoma tubular:** No es muy frecuente, correspondiendo al 2% de los cánceres de mama. Suelen ser multicéntricos y bilaterales. Es el cáncer de mama con mayor diferenciación. Para Linell y cols el origen de la mayor parte de los carcinomas tubulares se encuentra en las cicatrices radiales⁵⁶. El pronóstico de las formas puras es muy bueno llegando a ser el de mejor pronóstico del resto de subtipos⁵².
- **Enfermedad de Paget:** Tanto el Instituto Gustave Roussy como la OMS³⁸ consideran enfermedad de Paget a cualquier tumor, infiltrante o no, que presente afectación carcinomatosa de la epidermis del pezón, incluso en ausencia de tumor⁵². Se suele asociar a menudo con un carcinoma intraductal evidenciándose una continuidad entre las dos lesiones en algunas ocasiones.

El pronóstico está relacionado con la presencia o no de tumor asociado así como de su tipo histológico^{57,58}.

Carcinoma inflamatorio: Lesión mamaria que coexiste con piel inflamada, lo que tiene lugar cuando las células tumorales se diseminan a través de los linfáticos de la dermis y posiblemente de los tejidos subcutáneos. La piel aparece roja, caliente y ligeramente indurada con bordes bien delimitados (piel de naranja). El tumor primario subyacente frecuentemente es un carcinoma ductal infiltrante⁵⁹.

Es poco frecuente, aunque su pronóstico a corto plazo es muy desfavorable, debido a la gran capacidad de metastatizar que posee, alcanzando una supervivencia global del 18% a los 5 años. La incidencia es superior en mujeres jóvenes, con cierta tendencia a favor de la raza negra⁴¹.

1.4. SISTEMA TNM⁶⁰

Mediante el sistema TNM se pueden clasificar los carcinomas mamarios por estadios, según el tamaño tumoral (T), afectación ganglionar (N) y metástasis a distancia (M), utilizando para ello la exploración física y técnicas de imagen y la confirmación microscópica posterior del tumor y de las metástasis. Es el más utilizado en la práctica clínica, por su capacidad pronóstica y porque permite aplicar un plan terapéutico adecuado a cada estadio.

1.4.1 CLASIFICACIÓN CLÍNICA TNM .

- **T extensión del tumor primario**

- **T_x** El tumor primario no se puede evaluar

- **T₀** No hay evidencia de tumor primario

T_{is} Carcinoma in situ

Tis (CDIS) Carcinoma ductal in situ.

Tis (LCIS) Carcinoma lobulillar in situ.

Tis (Paget`s) Enfermedad de Paget del pezón no asociada al tumor. (Cuando esta última se asocia a tumor se clasifica según el tamaño del tumor).

T₁ Tumor de diámetro máximo ≤ 2 cm.

T_{1mic} Microinvasión de 0,1 cm de diámetro máximo.

T_{1a} Diámetro máximo $> 0,1$ cm pero $\leq 0,5$ cm.

T_{1b} Diámetro máximo $> 0,5$ cm pero ≤ 1 cm.

T_{1c} Diámetro máximo > 1 cm pero ≤ 2 cm.

T₂ Tumor de diámetro máximo > 2 cm

T₃ Tumor de diámetro máximo > 5 cm.

T₄ Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared del tórax o a la piel. (La pared del tórax incluye las costillas, los músculos intercostales y el músculo serrato mayor, pero no los músculos pectorales).

T_{4a} Extensión a la pared torácica.

T_{4b} Edema (incluyendo la piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama o nódulos satélites en la piel confinados a la misma mama.

T_{4c} 4_a y 4_b conjuntamente.

T_{4d} Carcinoma inflamatorio.

N Ausencia o presencia y extensión de las metástasis linfáticas regionales

N_x Los ganglios linfáticos no se pueden valorar.

N₀ No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales.

N₁ Metástasis móviles en ganglios axilares homolaterales.

N₂ Metástasis fijas (a otros ganglios o estructuras) en ganglios axilares homolaterales, metástasis en mamaria interna homolateral detectada por métodos de imagen (excluyendo linfoscintigrafía) o por examen clínico.

N_{2a} Metástasis en ganglios axilares homolaterales fijas entre sí o a otras estructuras.

N_{2b} Metástasis en mamaria interna homolateral detectada por métodos de imagen o exploración clínica, sin evidencia de metástasis axilares.

N₃ Metástasis en ganglios infraclaviculares homolaterales con o sin metástasis en ganglios axilares, o en ganglios mamarios internos detectadas por técnicas de imagen (excluyendo linfoscintigrafía), con presencia de metástasis axilares; o metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales con o sin afectación axilar y de cadena mamaria interna.

N_{3a} Metástasis en ganglios infraclaviculares homolaterales.

N_{3b} Metástasis en cadena mamaria interna homolateral y axilares.

N_{3c} Metástasis supraclaviculares homolaterales.

M Metástasis a distancia

M_x Las metástasis a distancia no se pueden evaluar.

M₀ No hay evidencia de metástasis a distancia.

M₁ Metástasis a distancia.

1.4.2 CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA pTNM

pT Tumor primario

Requiere el examen microscópico del carcinoma primario. Las categorías pT se corresponden con las categorías T. El tamaño del tumor es una medida del componente invasivo. Si el componente de carcinoma in situ es grande pero el componente invasivo es pequeño, el tumor se clasificará basado en el tamaño del tumor invasivo.

(pN)^a Ganglios linfáticos regionales:

pN_x No se pueden evaluar los ganglios linfáticos (porque no se realizó la linfadenectomía o porque se había realizado anteriormente).

pN₀ Ausencia de metástasis ganglionares, no se ha realizado estudios para detectar células tumorales aisladas (células tumorales aisladas se define como un acúmulo de células no mayor de 0,2 mm que solo se pueden detectar con inmunohistoquímica (IHQ) o técnicas de biología molecular y no pueden ser verificadas con HE).

pN0(i-) No metástasis ganglionares detectadas histológicamente ni con IHQ.

pN0(i+) No metástasis ganglionares histológicamente detectables, IHQ + para acúmulos celulares no mayores de 0,2 mm.

pN0(mol-) No metástasis ganglionares histológicamente detectables, estudios de biología molecular negativos (RT-PCR)^b.

pN0(mol +) No metástasis histológicamente detectables, estudios de biología molecular positivos (RT-PCR)^b.

^aLa clasificación se basa en la linfadenectomía axilar con o sin disección del ganglio centinela. La clasificación basada solamente en la biopsia selectiva del ganglio centinela sin linfadenectomía axilar, se designa (sn), por ejemplo: pN0(i +) (sn).

^bRT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

pN1 Metástasis en 1-3 ganglios axilares y/o en ganglios de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela, pero no detectada con métodos de imagen (excluida la linfogammagrafía) ni clínicamente.

pN1mi Micrometástasis (mayor de 0,2 mm y no mayor de 2 mm).

pN1a Metástasis en 1-3 ganglios axilares.

pN1b Metástasis en la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada con biopsia de ganglio centinela pero no con métodos de imagen (excepto linfoscintigrafía), ni clínicamente evidentes.

pN1c Metástasis en 1-3 ganglios axilares y cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada con biopsia del ganglio centinela (si la afectación de la cadena mamaria interna se acompaña de más de tres ganglios axilares afectados, se clasifica como pN3b para reflejar el incremento de carga tumoral).

pN2 Metástasis en 4-9 ganglios axilares o afectación de la cadena mamaria interna clínicamente evidente o detectada mediante técnicas de imagen (excluida la linfoscintigrafía) en ausencia de ganglios axilares afectados.

pN2a Metástasis en 4-9 ganglios axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2 mm).

pN2b Metástasis clínicamente aparentes o detectadas con estudios de imagen (excepto linfoscintigrafía), en cadena mamaria interna, en ausencia de metástasis axilares.

pN3 Metástasis en 10 o más ganglios axilares o infraclaviculares, o en cadena mamaria interna detectadas clínicamente o con técnicas de imagen (excluida la linfoscintigrafía) con presencia de 1 o más ganglios axilares positivos; o en más de 3 ganglios axilares con metástasis microscópica en mamaria interna; o en ganglios supraclaviculares homolaterales.

pN3a Metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos con un depósito mayor de 2 mm), o metástasis en ganglios infraclaviculares.

pN3b Metástasis en cadena mamaria interna detectada clínicamente o con métodos de imagen (excepto linfoscintigrafía) con 1 ó más ganglios

axilares afectos; o en más de 3 ganglios axilares y metástasis microscópica en mamaria interna detectada con ganglio centinela.

pN3c Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales.

1.4.3 GRADO HISTOLÓGICO G

Todos los tumores infiltrantes a excepción del carcinoma medular, tienen grado histológico. El grado se determina asignando un valor de 1-3 a tres características morfológicas del tumor: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y número de mitosis. La suma de los tres dígitos se agrupa posteriormente en tres categorías: 3-5 grado I, 6-7 grado II y 8-9 grado III (Nottingham combined histologic grade⁶⁰):

- G_x** El grado no puede ser determinado.
- G₁** Bajo grado histológico
- G₂** Moderadamente grado histológico
- G₃** Alto grado histológico

1.4.4 AGRUPACIÓN POR ESTADIOS

La agrupación por estadios se describe en la Tabla 3

Tabla 3- AGRUPACIÓN POR ESTADIOS

ESTADIOS	TUMOR	NÓDULOS GANGLIONARES	METÁSTASIS
ESTADIO 0	T _{is}	N ₀	M ₀
ESTADIO I	T ₁ [*]	N ₀	M ₀
ESTADIO IIA	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁ [*]	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
ESTADIO IIB	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
ESTADIO IIIA	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁ [*]	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N _{1,N2}	M ₀
ESTADIO IIIB	T ₄	N ₀	M ₀
	T ₄	N ₁	M ₀
	T ₄	N ₂	M ₀
ESTADIO IIIC	Cualquier T	N ₃	M ₀
ESTADIO IV	Cualquier T	Cualquier N	M ₁

*Incluye T_{1mic}

1.4.5 PEV

La evaluación dinámica del tumor se realiza en el momento en que la paciente es diagnosticada. Intenta expresar el grado de agresividad del tumor en un momento dado, reflejado fundamentalmente en la rapidez de crecimiento. Se basa en la teoría de que el crecimiento tumoral no sigue una curva exponencial sino en escalera, evolucionando a brotes.

El brote evolutivo tumoral⁶¹ fue descrito en el Instituto Gustave Roussy de Villejuif (Francia) conocido como PEV (Poussée évolutive). Se clasifica en cuatro niveles:

PEV0: Tumor sin crecimiento o crecimiento imperceptible.

PEV1: Tumor de crecimiento apreciable por la paciente o por el facultativo en dos exploraciones separadas por el tiempo.

PEV2: Tumor, generalmente de crecimiento rápido, acompañado de fenómenos inflamatorios moderados y localizados: eritema, edema peritumoral, que afectan a menos del 50% de la mama.

PEV3: Crecimiento rápido, edema acusado, dolor ocasional, enrojecimiento rápido y progresivo, afectando a más del 50% de la mama, en ocasiones propagación a piel extramamaria, frecuentes adenomegalias dolorosas, etc. Corresponde a la mastitis carcinomatosa o carcinoma inflamatorio⁶².

1.5. FACTORES PRONÓSTICOS

El conocimiento de los factores pronósticos permite establecer con probabilidad cuál va a ser la evolución del tumor y la calidad y duración de la vida del paciente.

Estos factores pronósticos vienen condicionados de una parte por el tumor, su calidad intrínseca, su propia agresividad evolutiva; y de otra, por el enfermo y su capacidad de respuesta inmunitaria ante el tumor⁶³, establecidos por el National Institute of Health (NIH) en 1990⁶⁴.

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

1. Tener un valor predictivo significativo e independiente, validado en ensayos clínicos.
2. Poder ser determinado de forma relativamente sencilla, reproducible y asequible en la mayoría de los pacientes, y disponer de controles de calidad que garanticen su valor.
3. Tener fácil interpretación clínica y representar implicaciones terapéuticas.

En este momento, existen factores pronósticos claramente relacionados con la recaída y supervivencia global del cáncer de mama, aunque por otra parte, se valoran otros factores biológicos, no aceptados aún como factores pronósticos, pero que pueden ser útiles para decidir el tratamiento adyuvante en ciertos casos.

1.5.1 FACTORES PRONÓSTICOS ESTABLECIDOS

1.5.1.1 AFECTACIÓN GANGLIONAR

El estado de los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama. La afectación de los ganglios es la variable más útil para predecir la supervivencia de las pacientes⁶⁵. En ausencia de terapia sistémica, la probabilidad de recidiva a los 10 años, en las pacientes con ganglios afectados es del 76%, mientras que, si éstos están libres de enfermedad, es del 24%⁶⁶.

Es importante destacar, que la afectación ganglionar está relacionada con el tamaño tumoral de forma que, a mayor tamaño del tumor, la probabilidad de ganglios positivos aumenta. En el Instituto Gustave Roussy, Koscienly y colaboradores⁶⁷ realizaron un estudio sobre la relación entre el tamaño del tumor y el número de ganglios afectados en 2.408 pacientes con cáncer de mama. Demostraron un aumento progresivo tanto en la frecuencia de afectación axilar como en el número de ganglios afectados, a medida que se incrementaba el tamaño del tumor.

El volumen tumoral medio para la producción de la primera metástasis axilar fue de $1,2 \text{ mm}^3$, lo que corresponde a un diámetro tumoral de 1,32 cm.

Fisher y cols⁶⁸ estudiaron la relación entre el número de ganglios axilares afectados (ninguno, de 1 a 3 o a partir de 4) y el tamaño del tumor primario. En los grupos con ganglios axilares positivos, el tamaño del tumor continúa siendo un factor pronóstico independiente. El pronóstico de las pacientes con ganglios negativos y tumores pequeños, es considerablemente bueno, presentando un índice de recidivas a los 5 años de alrededor del 10%.

La presencia de más de 4 ganglios metastásicos, se asocia con un aumento del fracaso terapéutico. Según los datos de la SEER⁶⁹ (Surveillance, Epidemiology and End Results) obtenidos tras un estudio de 24.740 casos de cáncer de mama en 1989, las tasas de supervivencia global a los 5 años son del 92% cuando no hay afectación ganglionar, siendo del 81% cuando hay menos de 4 ganglios afectados y del 57% si son más de 4. La supervivencia global puede ser inferior al 20% a los 10 años cuando están afectados más de 10 ganglios axilares⁷⁰.

El diagnóstico de micrometástasis ocultas, definidas por Huvos y colaboradores⁷¹ como la infiltración tumoral menor de 2 mm, se asocia a un peor pronóstico comparado con aquellas pacientes que no presentan afectación ganglionar⁷². En el estudio de Bonadonna y Valagussa⁷³, tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global a 10 años, fueron menores para las pacientes con tumores menores de 2 cm y una micrometástasis, que para las que no tenían afectación ganglionar.

Los ganglios de la cadena mamaria interna son también ganglios de drenaje primario de algunos tumores, estimándose que están afectados en el 9% de pacientes sin metástasis axilares, pudiendo alcanzar hasta un 25% cuando coexisten con ellas^{74, 75}. El riesgo de metástasis en ésta cadena ganglionar aumenta principalmente en las pacientes más jóvenes con tamaño tumoral mayor de 2 cm y cuando existen metástasis en los ganglios axilares⁷⁶.

1.5.1.2 TAMAÑO TUMORAL

El tamaño del tumor es uno de los factores pronósticos principales del sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC)⁶⁰.

El tamaño del tumor se considera como el diámetro máximo, expresado en milímetros e indicado en el informe histopatológico.

Existe una relación inversa entre el tamaño del tumor y la supervivencia⁷⁷, de tal forma que conforme aumenta el tamaño del tumor disminuye la supervivencia. Ya en 1969, Fisher y cols⁷⁸ señalan que esta relación inversa se debe a que cuanto mayor es el tumor más posibilidades existen de afectación de los ganglios axilares y recidivas, disminuyendo así la supervivencia. No obstante, ésta se encuentra influenciada por otros factores como son: la afectación axilar, el tipo histológico y la afectación de estructuras vecinas.

Sin embargo, los resultados obtenidos por la SEER⁶⁹ concluyen que, el tamaño del tumor es un factor pronóstico independiente, siendo la influencia mayor en las enfermas con adenopatías positivas que negativas, pero significativa en los dos grupos.

1.5.1.3 GRADO TUMORAL

El grado tumoral se basa en tres parámetros anatomopatológicos (histológicos y citológicos) que son la diferenciación tumoral o disposición tubular, el número de mitosis y el polimorfismo nuclear^{79 80}. Estos parámetros, permiten establecer tres grados de malignidad (Nottingham combined histologic grade⁶⁰) en la clasificación histopronóstica de Scarff-Bloom⁸¹.

GRADO I.- Tumor bien diferenciado, con baja malignidad. Son tumores con tendencia a formar túbulos, relativa uniformidad nuclear y escaso número de mitosis.

GRADO II.- Tumor moderadamente diferenciado, con malignidad intermedia. Corresponde a tumores con menor tendencia a formar túbulos, con variación en la forma, tamaño y tinción de los núcleos y nucleolos y con mayor número de mitosis.

GRADO III.- Tumor pobremente diferenciado, con alta malignidad. Son tumores con escasa tendencia a formar túbulos, gran polimorfismo nuclear y elevado número de mitosis.

Considerando estos tres factores y la puntuación asignada a cada uno de ellos, se constituye el índice de Scarff-Bloom, que tiene como mínimo tres puntos y como máximo

INTRODUCCIÓN

nueve, según la menor o mayor malignidad. Se corresponde así con los grados de Nottingham.

Grado I: índices 3, 4, 5.

Grado II: índices 6 y 7.

Grado III: índices 8 y 9.

El grado histológico está subordinado al tamaño tumoral y al estado ganglionar como factor pronóstico, y de forma general, puede predecir la mortalidad global de las pacientes con ganglios negativos o positivos⁷⁹. No obstante, estudios recientes⁸² demuestran que el grado histológico III puede considerarse como factor predictivo independiente de invasión nodal, junto con la negatividad para el CD44s, principalmente en los tumores < 2 cm.

1.5.1.4 EL ÍNDICE PRONÓSTICO DE NOTTINGHAM (NPI)

Está basado en el tamaño del tumor, grado histológico y el estado de los ganglios linfáticos. La fórmula para obtener este índice es la siguiente:

$NPI = 0,2 \times \text{tamaño tumoral (cm)} + \text{estadio de los ganglios linfáticos (1,2,3)} + \text{grado tumoral.}$

El valor más inferior del NPI tiene el mejor pronóstico⁸³.

1.5.1.5 INVASIÓN LINFÁTICA Y VASCULAR

La presencia de invasión vascular en forma de pequeños émbolos tumorales vasculares o linfáticos en el tejido mamario normal adyacente al tumor, se asocia a riesgo de recidiva 4,7 veces mayor que cuando aquella no existe⁸⁴. Se comportaría como un factor pronóstico independiente asociado con un 15% aproximadamente de incremento del riesgo de recidiva a los 5 años⁸⁵.

1.5.1.6 RECEPTORES HORMONALES

Con frecuencia, el carcinoma de mama es hormonodependiente, y su crecimiento viene determinado por la acción de las hormonas esteroideas a través de los receptores situados en el citoplasma de la célula tanto normal como neoplásica. Los receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP), pueden ser determinados por técnicas inmunohistoquímicas o cuantitativas a partir del citosol de las células tumorales⁸⁶. Su determinación es obligada debido a que su positividad constituye un factor pronóstico favorable en la supervivencia y, además, es la base del tratamiento hormonal.

La expresión de los receptores hormonales en el cáncer de mama, refleja la biología del tumor ya que, los tumores RE y RP positivos, suelen ser más diferenciados y menos agresivos⁸⁷. Cuando un tumor es RE positivo, suele asociarse además a otros indicadores de pronóstico favorable como: el bajo grado histológico, grado nuclear favorable, baja fracción de la fase S, complemento de DNA normal e índice proliferativo bajo⁸⁸.

Los tumores RE positivos cuando se diseminan, lo hacen con mayor frecuencia en forma de metástasis óseas, con mejor evolución que las viscerales, que son más frecuentes en los tumores con RE negativos y de peor evolución⁸⁹.

Ambos receptores deben ser interpretados con otros indicadores pronósticos como el tamaño tumoral, el estado de los ganglios axilares etc. Adquieren gran importancia en los cánceres mamarios sin afectación ganglionar, ya que en el estadio I, la positividad de los RE determina un aumento de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG)⁹⁰. El estado de los receptores hormonales (RE, RP), es el indicador más potente de la respuesta al tratamiento hormonal. Así, las pacientes con alta expresión de receptores hormonales, tienen mayor posibilidad de respuesta a hormonoterapia, mayor ILE y mejor pronóstico que las mujeres con receptores negativos⁹¹.

1.5.1.7 EDAD

En 1985, Adami⁹² realizó en Suiza una serie de trabajos donde se evaluaron 12.319 pacientes con cáncer de mama, calculándose la tasa de supervivencia relativa a 20 años para los distintos grupos de edad. Los resultados fueron: 44% para el grupo de 30-40 años, 51%

INTRODUCCIÓN

para 40-44 años, 41% para 50-54 años, 34% para 60-69 y 16% para el grupo de 70-79 años. Únicamente las pacientes más jóvenes (menores de 40 años), se apartan de la tendencia general de empeoramiento pronóstico conforme la edad aumenta.

Biológicamente, el peor pronóstico que presentan las pacientes más jóvenes, se explica por la existencia de un número mayor de tumores pobremente diferenciados y con una fracción de proliferación más alta, que se evidencia por un alto índice de captación de timidina. También, la mayoría de los cánceres de las mujeres jóvenes, tienen receptores hormonales negativos, que es por sí solo un factor de mal pronóstico. Además, ha sido descrito, que cuanto más joven es la paciente, más riesgo tiene de presentar afectación de la cadena mamaria interna⁷⁶. Las mayores presentan generalmente tumores más diferenciados y con receptores de estrógeno positivos.

En definitiva, los distintos estudios confirman que las pacientes de menos de 35 años y de más de 70 años tienen una posibilidad mayor de recaída y mortalidad que los grupos intermedios de edad, es decir, el pronóstico de las pacientes en los extremos de la vida es menos favorable^{93,50}.

La edad fue introducida como factor pronóstico en la reunión de expertos celebrada en St Gallen en febrero de 2001⁹⁴.

1.5.2 OTROS FACTORES PRONÓSTICOS

Existen otros factores biológicos, no aceptados aún como factores pronósticos, pero que pueden ser útiles para decidir el tratamiento adyuvante en ciertos casos.

1.5.2.1 ANÁLISIS DEL CONTENIDO DE DNA Y DE LA FRACCIÓN CELULAR EN FASE S

Este estudio se realiza mediante citometría de flujo, y permite identificar las características de crecimiento de un tumor determinando la fracción en fase S y la “ploidía”.

La ploidía o índice de DNA, refleja la relación del contenido de DNA en las fases G0/G1 entre la población normal y la población problema en base a un contenido anormal de DNA, bien por exceso (tetraploidía, multiploidía...), que es lo más frecuente, o por defecto (hipoploidía). Las formas aneuploides son típicas de los estadios más avanzados y presentan mayor riesgo de recidiva⁹⁵.

La fracción celular en fase S (SPF) o índice de proliferación celular, presenta un elevado valor pronóstico de recidiva y supervivencia.

Clark y colaboradores⁹⁵, en sus trabajos sobre pacientes con ganglios negativos, han demostrado que la combinación del índice de DNA con la fracción en fase S nos proporciona un valor pronóstico claro. Así, los pacientes con ploidía y fracción de fase S baja, tuvieron una SLE a los 5 años del 90% frente al 70,9% de los pacientes con tumores diploides con fase S alta o aneuploidía.

1.5.2.2 KI-67 (MIB-1)

Es un anticuerpo monoclonal que reacciona con un antígeno nuclear que sólo se detecta en las células en proliferación y no en las que están en reposo. Su síntesis se inicia en la fase G1 del ciclo celular y adquiere su máxima expresión al final de la fase S. Su desarrollo se debe a Gerdes y colaboradores⁹⁶.

Puede ser un factor predictor independiente. Una positividad superior al 20% significa alta actividad proliferativa y se interpreta como parámetro de mal pronóstico. El Ki-67 se utiliza en tejido congelado (para tejido incluido en parafina se utiliza el MIB-1, que detecta el mismo epítipo que el Ki-67).

1.5.2.3 ONCOGÉN C-ERB B-2 (HER2/neu)

Se localiza en el cromosoma 17q21. Su sobreexpresión es un indicador fiable de pronóstico desfavorable. Se asocia a ausencia de RE y RP y a un mayor índice de duplicación y aneuploidía. Predice la respuesta al tratamiento adyuvante⁹⁷.

La determinación del status del HER2/neu es necesaria para el tratamiento del cáncer de mama con trastuzumab. Los métodos más usados para la determinación de HER2/neu son la inmunohistoquímica, que determina sobreexpresión de la proteína y la hibridación “in situ”, que permite establecer el número de copias del gen. Ambos métodos están aprobados por la FDA para la selección de pacientes candidatos a recibir tratamiento con trastuzumab.

1.5.2.4 p53

Es un gen supresor. El alelo normal se localiza en el cromosoma 17 e interviene en el control de la duplicación celular y en la apoptosis. La aparición de mutaciones puede significar la pérdida de estas funciones y cuando esto ocurre en pacientes con cáncer de mama implica un peor pronóstico.

Su papel fundamental sería la identificación de los pacientes con cáncer de mama con pronóstico más desfavorable y elevado riesgo de muerte o recidiva precoz⁹⁸. En un análisis multifactorial, la p53 (+) se comporta como un factor independiente predictivo de recidiva y peor supervivencia⁹⁹.

1.5.2.5 CATEPSINA-D

Es una aspartil proteasa lisosómica de síntesis estrógeno-dependiente, por lo que su positividad se relaciona con el estado de RE y RP. Se relaciona con la capacidad invasora del tumor, pero la estimulación de las metástasis no sería su única función¹⁰⁰.

Es indicadora de buen pronóstico, incluso en casos con metástasis ganglionares.

Es un marcador de mal pronóstico, con relación directa con la actividad mitótica, e inversa con RE y diferenciación¹⁰¹.

1.5.2.6 Bcl-2

Gen antiapoptótico que, en condiciones normales, tiene un papel como guardián de la integridad microtubular. Su sobreexpresión se relaciona con menor grado nuclear, mayor diferenciación, RE-positividad y un pronóstico más favorable¹⁰².

1.5.2.7 FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

El EGFR ejerce un efecto estimulante de la proliferación de células del cáncer de mama y los tumores de mama con alta tasa de EGFR parecen tener un curso más agresivo¹⁰³. En un trabajo publicado por Gasparini y colaboradores¹⁰⁴ en 1994 se estudió la relación entre el EGFR y la evolución del cáncer de mama con un seguimiento de 5 años, concluyendo que era un indicador significativo de recaída, pero no de supervivencia global, siendo potenciado este valor pronóstico cuando se evalúa conjuntamente con la fracción celular en fase S. Su positividad predice, especialmente en tumores con afectación axilar, un mal pronóstico general y un menor intervalo libre de enfermedad¹⁰⁵.

1.5.2.8 ESTUDIO DEL PERFIL GENÉTICO DEL CÁNCER DE MAMA

La quimioterapia y la terapia hormonal logran reducir aproximadamente un tercio del riesgo de la capacidad para metastatizar. Sin embargo, un 60% - 70% de las pacientes que reciben estos tratamientos podrían haber sobrevivido sin quimioterapia. Es necesario por lo tanto realizar un diagnóstico más preciso para seleccionar a las pacientes que deben seguir tratamiento sistémico adyuvante.

Para establecer el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, existe un modelo de base informatizada que suministra información sobre el mismo a los 10 años (www.adjuvantonline.com)¹⁰⁶. Es una herramienta que, utilizada por oncólogos, ayuda a clínicos y pacientes a tomar decisiones sobre el tratamiento en función del pronóstico. Este modelo está basado en la supervivencia global a 10 años de las pacientes entre 36 y 69 años diagnosticadas de cáncer de mama en Estados Unidos y registradas en el Surveillance Epidemiology and end results (SEER). Los datos registrados incluyen: la edad, el sexo, el estado hormonal, la histología, grado y tamaño del tumor, número de ganglios afectos, invasión linfo-vascular, receptores hormonales, tratamiento locoregional y sistémico.

Pero en los últimos años la investigación en genética y cáncer de mama ha tenido un gran desarrollo. La alteración de los genes implicados en los mecanismos de control celular da lugar a que ciertas células puedan proliferar de manera descontrolada. Actualmente la investigación del cáncer se está enfocando a la identificación de los mecanismos genéticos que originan el tumor, la clasificación de los tumores con mayor precisión a partir de estos mecanismos y la elección de terapias específicas en base a esta clasificación. En los últimos años se ha desarrollado la tecnología de los microarrays o micromatrices que son ensayos en miniatura que permiten el análisis de miles de marcadores genéticos simultáneamente. La base de estos análisis de expresión genética es una hibridación competitiva entre un RNA de referencia y un RNA problema sobre una plataforma en la que se han impreso fragmentos de DNA correspondientes a secuencias de genes de interés (clones).

La tecnología de los microarrays ha derivado en el desarrollo de sistemas de clasificación del cáncer de mama según el perfil genético. Así se han descrito cinco subtipos de cáncer de mama: Receptor de estrógeno positivo y HER2/neu negativo (subtipos luminal A y luminal B), receptor de estrógenos negativo HER2/neu negativo (subtipo basal), Her2/neu

positivo y por último tumores que tienen características similares al tejido mamario normal (subtipo normal like). Estos diferentes subtipos se asocian con diferentes intervalos libres de enfermedad y supervivencia global.¹⁰⁷

Mediante el análisis por microarray de ADN en tumores de mama primarios de pacientes, ha sido posible identificar un perfil de expresión genética que pronostica la capacidad de metástasis, a corto o largo plazo, en pacientes sin afectación de ganglios linfáticos. El perfil de expresión genética de los 70 genes que se utiliza para establecer el pronóstico consta de genes que regulan el ciclo celular, la invasión tisular, la metástasis y la angiogénesis. Este perfil de expresión genética, denominado mammaprint® ha sido validado en un grupo consecutivo de, al menos, 1.000 pacientes (principalmente europeas) y ha demostrado que es posible obtener resultados superiores en el diagnóstico de la evolución de la enfermedad, a los de cualquier otro parámetro clínico utilizado actualmente¹⁰⁸.

Otro test basado en perfiles genéticos es el Oncotype Dx que mide la expresión de 21 genes en el tumor primario. Este test se ha evaluado para medir el riesgo de recaída en pacientes con cáncer de mama estadios I-II con receptores positivos y ganglios negativos, seleccionando de este modo las pacientes que se pueden beneficiar o no del tratamiento con quimioterapia¹⁰⁹.

Los factores pronóstico se han de tener en cuenta para diagnosticar a las pacientes en categorías de riesgo. En la reunión de expertos celebrada en St Gallen en 2005¹¹⁰ se clasificó a las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano sin metástasis ganglionares en dos grupos de riesgo, para separar a las pacientes de bajo riesgo de las que presentaban mayor riesgo de recaída y, por tanto, pueden beneficiarse de algún tipo de terapia adyuvante (Tabla.4).

Tabla 4-CATEGORÍAS DE RIESGO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA OPERABLE¹¹⁰

CATEGORÍAS DE RIESGO	
Bajo riesgo	Ganglios negativos y: pT ≤ 2 cm y Grado 1 y Ausencia de invasión vascular peritumoral y HER2/neu negativo y Edad ≥ 35 años
Riesgo intermedio	Ganglios negativos y al menos una de las siguientes características: pT >2 cm o Grado 2-3 o Presencia de invasión vascular peritumoral o HER2/neu sobre-expresado o amplificado o Edad < 35 años Ganglios positivos (1-3) y HER2/neu negativo
Alto riesgo	Ganglios positivos (1-3) y HER2/neu sobre-expresado o amplificado Ganglios positivos (4 o más)

1.6. PROGRESIÓN Y DISEMINACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA: EL PROCESO METASTÁSICO

La localización más frecuente de las metástasis en el cáncer de mama son los ganglios linfáticos regionales, principalmente en la axila homolateral. Los patrones clínicos de afectación metastásica a distancia más frecuentes son los siguientes: óseo (50%), pleuropulmonar (30%), hepático (30%), dérmico (25%) y sistema nervioso central (6%).

Las metástasis son lesiones neoplásicas producidas por subpoblaciones celulares procedentes del tumor primario que han adquirido un mayor potencial invasivo que el resto¹¹¹. Este potencial sería el resultado de un proceso evolutivo, adquirido mediante mutación, selección y amplificación genética, que afectaría a una o varias células tumorales quienes desarrollarían ciertas propiedades morfofuncionales, con la formación de clones celulares que progresarían al fenotipo metastásico, con habilidad para invadir y metastatizar. Estos clones celulares tendrían la capacidad de inducir neovascularización, evitar las defensas del huésped y producir factores de crecimiento autocrino¹¹². El proceso metastásico tendría lugar de la siguiente manera: Una vez que el tumor ha alcanzado un tamaño adecuado, en torno a 2 mm de diámetro máximo, adquiere capacidad de angiogénesis, definida como la formación de neovasos a partir de vasos sanguíneos preexistentes, necesaria para el crecimiento neoplásico, progresión y desarrollo de metástasis. El cáncer de mama presenta actividad angiogénica heterogénea y los tumores más vascularizados son biológicamente los más agresivos, asociándose a una peor evolución¹¹³.

Recientemente se está estudiando, basándose en la teoría de la transferencia horizontal de los genes, la hipótesis de la “Genometástasis”. Holmgren¹¹⁴ (Karolinska Institute’s Cancer Center in Stockholm, Sweden) y Damián García-Olmo^{115,116} (Universidad Autónoma de Madrid), defienden que oncogenes circulantes procedentes de células tumorales apoptóticas, podrían desarrollar metástasis a distancia como resultado de una transferencia horizontal del oncogén. Esto ocurre cuando el material genético (DNA) de una célula tumoral donante se transfiere a una célula receptora induciendo su transformación neoplásica. Si esta hipótesis se confirmara, habría que considerar, como un tratamiento complementario del cáncer, el dirigido a inactivar estos ácidos nucleicos circulantes.

Los principales factores, característicos del tumor, que habría que tener en cuenta en el proceso metastásico son: el tamaño del tumor, grado histológico, fenotipo y genotipo metastásico¹¹². La relación del tamaño tumoral con la capacidad de desarrollar metástasis en

INTRODUCCIÓN

ganglios linfáticos regionales parece ser menor que con la capacidad de desarrollar metástasis a distancia. Las metástasis ganglionares con frecuencia ocurren antes que éstas últimas, lo cual no implica que sean la causa de las mismas, ni que cuando estén presentes exista afectación de otros órganos. Ante la negatividad de los ganglios linfáticos, podemos considerar varias posibilidades:

- La enfermedad está en fase precoz y no se ha producido la diseminación ganglionar.
- Las células tumorales se han detenido en los ganglios pero han sido destruidas por éstos.
- Las células tumorales no se han detenido en los ganglios.
- Las células tumorales permanecen acantonadas en el ganglio.
- El estudio histopatológico ha sido insuficiente.

También ante la positividad de los ganglios regionales cabe plantearse las siguientes posibilidades:

- Las células tumorales han invadido el ganglio y crecen porque la enfermedad está ya en fase avanzada.
- El gran número de células tumorales en el ganglio, agota la posibilidad de respuesta inmunitaria del mismo.
- Las alteraciones inmunológicas colocan al huésped en situación de indefensión, permitiendo la anidación tumoral.
- La excesiva agresividad tumoral ha sido la causa del desequilibrio de fuerzas de defensa inmunitaria.

De todo lo expuesto se deduce que la finalidad terapéutica de la intervención por carcinoma de mama debería ser desplazar el equilibrio inmunitario a favor del huésped, reduciendo la masa tumoral lo menos tardíamente posible (diagnóstico precoz), ayudados por la radioterapia y la quimioterapia, y teniendo en cuenta que también vamos a alterar el balance inmunológico, consiguiendo esta citorreducción con la mínima inmunosupresión.

A pesar de detectar estos tumores en etapas iniciales, cuando aún no han desarrollado su potencial metastásico, existe la posibilidad de recaídas en los años posteriores al diagnóstico. Éstas pueden explicarse por la llamada latencia tumoral y la presencia de micrometástasis en el momento del diagnóstico. La enfermedad puede estar diseminada incluso en estadios precoces, por la presencia de micrometástasis en el momento de la intervención así como la presencia de células tumorales en la circulación sanguínea y en los linfáticos tras la manipulación quirúrgica.

Las micrometástasis son depósitos microscópicos de células malignas distintos de la lesión primaria. Su característica biológica fundamental es la ausencia de un flujo sanguíneo específico, dependiendo de la difusión pasiva de oxígeno y nutrientes que les proporciona el tejido de alrededor, por ello tienen un crecimiento limitado a 2 mm.

Estas células tumorales pueden permanecer en estado latente o inactivo hasta que son detectadas y erradicadas por la vigilancia inmunológica, o bien, adquieren la capacidad de formación de neovasos que permiten su crecimiento, invasión vascular y diseminación metastásica. La resección del tumor primario puede estimular la angiogénesis por la desaparición de la influencia inhibitoria que ejerce éste sobre las micrometástasis, desencadenándose así la cascada metastásica¹¹⁷.

1.7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA: EVOLUCIÓN HISTÓRICA

1.7.1 PERIODO PREHALSTEDIANO

La primera referencia del cáncer de mama se hace en el papiro de Smith (3000 años a.C), en él se describen ocho casos de úlceras mamarias que fueron cauterizadas, con un criterio de que nada se podía hacer. En el papiro de Ebers (1600 a. C.), ya se menciona el tratamiento de los tumores mamarios mediante el cuchillo, el fuego y las hierbas¹¹⁸.

Celso (100 a. C.) ofrece la primera descripción clínica del cáncer de mama y propone que solo los tumores que ocupan menos de la mitad de la glándula deberían ser extirpados, aunque no da detalles de la técnica¹¹⁹.

Leónidas (siglo I a.C), describió su técnica quirúrgica, cortando con el cuchillo y quemando con el cauterio para evitar hemorragia. Por esta época, Galeno aconsejaba tratamientos locales con belladona u óxido de zinc en los casos de cáncer de mama ulcerados y vitriolo azul en los ocultos. Sin embargo, si el tumor era voluminoso la cirugía era lo único indicado¹²⁰.

Durante la Edad Media, básicamente se mantuvieron los principios galénicos y la técnica quirúrgica de Leónidas.

A partir de la mitad del siglo XV, la anatomía progresó con Vesalio y la cirugía del cáncer de mama se revitalizó, Ambrosio Paré (1510-1590) recomendó la extirpación local de cánceres pequeños. En la misma época, Fabricio Hildano empezó a extirpar quirúrgicamente el tumor primario y los ganglios axilares palpables, estos últimos disecados digitalmente.

En el siglo XIX muchos cirujanos trataron el cáncer de mama por medio de resecciones limitadas, siendo la regla la recidiva local. Sir James Paget (1814-1889) escribió: “no conozco un solo caso de recuperación franca” “en mi opinión podemos desechar la idea de que la operación constituye el remedio definitivo de la enfermedad”.¹²¹.

En 1867 Charles H Moore, practicó la extirpación de toda la mama y de los ganglios linfáticos axilares, destacando la naturaleza embólica de la metástasis cancerosa y planteó los principios básicos de la cirugía del cáncer de mama¹²².

La extirpación sistemática de los ganglios axilares, fue practicada desde 1871 por Kuster en Alemania y por Lister y Banks en Inglaterra. En 1902 Banks había operado más de 300 mujeres con una técnica de eliminación en bloque de la mama y contenido axilar, sin cortar el músculo pectoral menor, recomendando en todos los casos la extirpación de los ganglios axilares así como de la mama, se palpen adenopatías o no; ya que demuestra la existencia de adenopatías axilares afectas no palpables clínicamente^{123,124}. Richard Von Volkman en Europa y Samuel W Gross en América añaden la resección de la fascia del pectoral, tras estudios anatomopatológicos que demuestran la afectación microscópica de la misma sin afectación del músculo pectoral.

1.7.2 PERIODO HALSTEDIANO

1.7.2.1 MASTECTOMÍA RADICAL CONVENCIONAL

En 1882 Willian Stewart Halsted influido por las ideas de Volkman, sienta las bases de la mastectomía radical apoyándose en una concepción mecanicista del cáncer: el tumor crece localmente y posteriormente se disemina en continuidad desde el foco primario a los ganglios regionales, que actúan de barrera o filtro a la diseminación, incluso las células cancerosas anidan en ellos desde donde posteriormente pasan por las comunicaciones linfático-venosas a la circulación general, donde por vía hematógica ocasionan metástasis a distancia.

Simultáneamente a los estudios de Halsted en 1894, William Meyer dos días después leyó ante la Academia de Medicina de Nueva York una descripción de una técnica similar para la mastectomía radical.

En 1907 Halsted¹²⁵ informó de un índice de supervivencia del 32,3% a tres años y 29,8% a cinco años en 232 pacientes con mortalidad operatoria tan solo de 2,9%, considerada baja para aquél tiempo.

1.7.2.2 MASTECTOMÍA RADICAL AMPLIADA

Turner-Warwick, utilizando colorante e inyección coloidal de oro, demostraron que alrededor de un 75% de la linfa que sale de la mama va a los ganglios axilares homolaterales y una pequeña cantidad a los ganglios intercostales posteriores¹²⁶.

En 1946 Handley y Thackray biopsiaron ganglios mamarios internos de pacientes intervenidas, observando invasión de los mismos en el 31% de los pacientes que tenían tumores de cuadrantes internos. Cuando se localizaban en cuadrantes externos o zona central de la mama, dichos ganglios estaban afectados en el 19 y 47% respectivamente¹²⁷.

Cáceres demostró la incidencia de metástasis en la cadena mamaria interna por su extirpación junto con la mama y la axila en 600 casos consecutivos. Todos estos estudios llevaron al empleo de la llamada mastectomía radical ampliada, utilizándose una gran variedad de técnicas, pero dirigidas básicamente a la extirpación de la cadena mamaria interna.

Pero el lugar más agresivo de la cirugía del cáncer de mama lo ocupa Antonio Prudente, cirujano de Sao Paulo, quien en 1949 propuso para algunos tumores localmente extendidos la amputación interescapulo-mamotorácica¹²⁸.

1.7.3 MASTECTOMÍA RADICAL MODIFICADA

Patey y Dyson (1984), comenzaron llevando a cabo una operación que dejaba el pectoral mayor intacto, pero en la que extirpaban la mama, el pectoral menor y el contenido axilar^{129, 130}. Mientras que en 1972 sólo un 26% de intervenciones de mama primarias eran mastectomías radicales modificadas, en 1977 esta intervención comprendía el 58% de todos los procedimientos según un estudio del American College of Surgeons.

La mastectomía con linfadenectomía axilar conservando ambos músculos pectorales y con linfadenectomía del primer nivel, se conoce como intervención de Auchincloss (1963)¹³¹ o de Madden (1965)¹³² cuando la linfadenectomía es del primer y segundo nivel de Berg.

1.7.4 MASTECTOMÍA SIMPLE

Consiste únicamente en la exéresis completa de la mama, mediante una resección que se extiende desde la clavícula al margen costal y de la línea media al dorsal ancho. Los ganglios axilares no son extirpados.

Esta técnica comienza a preconizarse con el fin de disminuir la morbilidad locorregional, realizando una intervención que evita la linfadenectomía axilar, dejando a la radioterapia, con la incorporación de nuevas tecnologías, la posibilidad de esterilizar en un sentido tumoral los ganglios axilares.

En 1948 Mc Whirter del Royal Infirmary of Edimburgh, sugirió que la mastectomía total combinada con radioterapia postoperatoria podría ser la mejor modalidad a emplear en el tratamiento del cáncer de mama¹³³. Este autor sostenía que: cuando la enfermedad está limitada a la mama, la disección de la axila no es necesaria y cuando el tumor se ha extendido a los ganglios axilares, la mastectomía radical fracasa con frecuencia, porque pueden haber metástasis ocultas en los ganglios supraclaviculares que no permitan la disección quirúrgica, pero que pueden ser eliminadas con la radioterapia.

En 1961 en Estados Unidos, Crile publicó sus primeros resultados comparando la mastectomía simple con la mastectomía radical con o sin irradiación posterior en pacientes en estadios iniciales llegando a las siguientes conclusiones: a) en el estadio I del cáncer de mama, la mastectomía total sin irradiación profiláctica parecía al menos tan efectiva como la mastectomía radical con irradiación o sin ella, b) en pacientes con cáncer en estadio I que fueron tratadas con mastectomía total y cuya enfermedad reapareció más tarde en los ganglios axilares y fue entonces extirpada con disección axilar, las posibilidades de supervivencia no parecieron mejores que si la axila hubiese sido tratada profilácticamente como en la mastectomía radical; c) en cánceres en estadio II favorables, la mastectomía radical modificada sin irradiación era tan efectiva como cualquier otro tratamiento o combinación de tratamientos¹³⁴.

En 1970, Instituciones de EEUU y Canadá, iniciaron su participación en un Proyecto Nacional Quirúrgico Coadyuvante para el cáncer de mama (NSABP) Protocolo B-04 en el que compararon tratamientos alternativos del cáncer de mama operable primario con la mastectomía radical¹³⁵.

INTRODUCCIÓN

Los objetivos específicos del estudio consistieron en determinar, en pacientes sin afectación clínica de los ganglios axilares, si la mastectomía total (simple) era tan eficaz como la mastectomía radical, siempre que las enfermas sometidas a la primera en quienes aparecieran más tarde ganglios palpables fueran éstos rescatados; y si la mastectomía total con irradiación regional postoperatoria era tan eficaz como la mastectomía radical o total con disección subsiguiente en el momento de la operación de ganglios palpables.

En pacientes con afectación clínica de los ganglios axilares, el propósito primario fue investigar si la mastectomía radical y la mastectomía total con radiación regional son métodos equivalentes. Toda referencia de mastectomía total implica que las pacientes tratadas de esta manera, en quienes más tarde aparezcan ganglios palpables, éstos son tratados con disección axilar y que el hallazgo de estos ganglios no presenta un fracaso en el tratamiento a menos que no puedan extirparse. Ahora bien, la presencia de tales ganglios en pacientes sometidas a mastectomía total y radiación presenta un fracaso del tratamiento.

No se observó diferencia alguna en cuanto a fracaso del tratamiento y cifras de supervivencia entre pacientes con ganglios negativos tratadas con mastectomía radical y las sometidas a mastectomía total más radioterapia postoperatoria; ni tampoco entre las pacientes operadas con mastectomía radical y las sometidas a mastectomía total y disección axilar, tan sólo si aparecieron más tarde ganglios positivos^{136, 137}. Se observó que en el 40% de las pacientes con ganglios clínicamente negativos que habían sido tratadas con mastectomía radical, se encontraron ganglios positivos en los estudios histológicos. El hallazgo de que la no resección de los ganglios positivos no aumentó la frecuencia de metástasis a distancia, refuerza el punto de vista de que los ganglios linfáticos axilares positivos no constituyen un antecesor de la diseminación distante del tumor sino que en realidad son una manifestación de enfermedad diseminada¹³⁸.

Las bases en que hasta 1978 sustentaron la cirugía del cáncer, experimentaron una redefinición orientada en el sentido de proclamar la vigencia de los conocimientos descritos sobre la biología del tumor¹³⁹. Los principios anatómicos de otros tiempos fueron derogados consecuencia de observaciones y pruebas que indicaron que: a) el carcinoma de mama es casi siempre, sino en todos los casos, una enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico; b) que la resección de un tumor primario induce una serie de cambios en el huésped y en las células residuales del tumor; c) que el papel de los vasos y ganglios linfáticos difiere del asignado originalmente a los mismos.

El papel final de la cirugía en el tratamiento del cáncer de mama, debía ser definido por consideraciones biológicas y la base anatómica mecanicista ya no se estimaba apropiada.

1.7.5 TRATAMIENTO CONSERVADOR

La técnica quirúrgica del tratamiento conservador, pretende la conservación de la mama, mediante la escisión local, más o menos extensa, del tumor (mastectomía segmentaria, lumpectomía, tilectomía, cuadrantectomía o tumorectomía ampliada). Posteriormente se realiza tratamiento con radioterapia de supervoltaje, al volumen mamario con 60 Gy utilizándose para ello telecobalto, o bien con 50 Gy de telecobalto en el volumen mamario y sobreimpresión en el lecho tumoral de 10-20 Gy con electrones rápidos o mediante implantes de iridio (braquiterapia).

Mustakallio S. en 1954 en Finlandia ¹⁴⁰ fue el primer autor que realizó escisión tumoral con margen y tratamiento adyuvante con radioterapia.

Los estudios históricos de la utilización de la radioterapia tras escisión local del tumor, revelan a menudo buenos resultados. Así, series como la de Baclesse¹⁴¹, Vera Peters¹⁴², Calle¹⁴³ señalan buenos resultados en pacientes con neoplasias en estadio I-II tratadas con extirpación local seguida de radioterapia, aunque con mayor tasa de recidivas locales.

En Estados Unidos Crile, tras revisar la experiencia obtenida con mastectomía parcial en la Clevelan Clinic durante 1957 a 1976, llegó a la conclusión de que los resultados de supervivencia son iguales o mejores que con técnicas más agresivas. Sin embargo, pensó que dichos resultados guardaban relación con la selección de pacientes más favorables con tumores pequeños para la cirugía conservadora, y no con los efectos beneficiosos de la propia cirugía. Al identificar la afectación ganglionar como un factor adverso en la selección y que guardaba relación neta con la recidiva local, se planteó la resección segmentaria seguida de radioterapia como tratamiento establecido y aceptable en lugar de la mastectomía en mujeres con cáncer mamario localizado¹⁴⁴.

En 1973 en el National Cancer Institute de Milán, Veronesi emprendió un estudio prospectivo con asignación aleatoria para comparar los resultados de la mastectomía radical de Halsted y la cuadrantectomía con linfadenectomía axilar y radioterapia postoperatoria de la mama. Las cifras de supervivencia y de recidiva a los 9 años de seguimiento en más de 700 mujeres que participaron fué similar¹⁴⁵. Posteriormente, para el National Surgical Adjuvant

INTRODUCCIÓN

Breast Project B-6, Fisher dirigió un estudio con asignación aleatoria de pacientes para ser sometidas a mastectomía segmentaria, mastectomía segmentaria con radioterapia o mastectomía total¹⁴⁶.

A la vista de los resultados, el objetivo primario de la cirugía oncológica fue el de la reducción de la carga tumoral a cierto número de células viables susceptibles de destrucción por influjo de factores inmunológicos del huésped, por administración parenteral de agentes anticancerosos o por la combinación de ambos.

Las observaciones al respecto indicaban que, la resección del tumor primario podría inducir una serie de cambios beneficiosos para el huésped. Por otra parte, su extirpación, al incrementar la fracción de crecimiento de las células tumorales residuales, podría convertirlas en más susceptibles a los agentes anticancerosos. Tales hallazgos tuvieron enorme importancia y brindaron una base racional para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, considerándolo un apartado dentro de un tratamiento multidisciplinario¹⁴⁷ (cirugía, radioterapia y quimioterapia).

1.8 TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTÉMICO

El tratamiento administrado tras la cirugía, en cualquiera de sus modalidades tiene la finalidad de eliminar o prevenir el desarrollo de metástasis a distancia para prolongar la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global o conseguir la curación en las pacientes de bajo riesgo. En la reunión de expertos celebrada en St Gallen en 2005¹¹⁰ se propuso un esquema de tratamiento basado fundamentalmente en el estatus endocrino y las categorías de riesgo (Tabla 5).

Tabla 5- TRATAMIENTO ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

RIESGO	Sensible la HT	Sensibilidad incierta a HT	No sensible a HT
Bajo	HT No PQT	HT No PQT	No aplicable
Intermedio	HT sola o PQT + HT	PQT + HT	PQT
Alto	PQT + HT	PQT + HT	PQT

HT: Hormonoterapia, PQT: Poli quimioterapia

El único cambio respecto al consenso de St Gallen de 2005, que ha sido recomendado en la reunión de expertos de St Gallen 2007¹⁴⁸, hace referencia al trastuzumab. La adición de trastuzumab es una opción de tratamiento en cánceres de riesgo intermedio y alto en pacientes con HER2- positivo (Tabla 6).

Tabla 6- RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO CON TRASTUZUMAB

	ER-positivo	ER-negativo
HER2-positivo	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab • Chemotherapy • Endocrine therapy 	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab • Chemotherapy
HER2-negativo	<ul style="list-style-type: none"> • Endocrine therapy • +/- Chemotherapy 	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapy

Los puntos clave en cuanto a los esquemas de tratamiento son los siguientes:

TRATAMIENTO HORMONAL:

-Pacientes postmenopáusicas con receptores hormonales positivos:

Una opción es el tamoxifeno (TAM) como tratamiento único durante 5 años, aunque también es aceptable durante 2-3 años seguido de un inhibidor de aromatasa (IA) hasta completar los 5 años de tratamiento. La mayor parte de los expertos del consenso están de acuerdo con la segunda opción: TAM + IA

-Pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos:

El TAM solo o añadido a la supresión de la función ovárica es el tratamiento de elección.

TRATAMIENTO ADYUVANTE CON QUIMIOTERAPIA

No hay acuerdo en cuanto a si el esquema de tratamiento con quimioterapia debe ser distinto en pacientes HER2 negativo y HER2 positivos (estos últimos recibirían tratamiento con trastuzumab).

Los esquemas más utilizados son: doxorubicina, ciclofosfamida seguida de paclitaxel; docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida; ciclofosfamida, doxorubicina y 5 fluoruracilo.

No hay acuerdo sobre el régimen de quimioterapia estándar en pacientes HER2 positivo con receptores hormonales negativos. En HER2 negativo fluoruracilo, ciclofosfamida y epirubicina es el esquema más aceptado.

El tratamiento con trastuzumab en pacientes HER2 positivas debe prolongarse durante un año.

1.9 GANGLIO CENTINELA

1.9.1 INTRODUCCIÓN

El estado de los ganglios axilares constituye el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama, de modo que la afectación de los mismos disminuye la supervivencia a los 5 años hasta en un 40%^{167,149,150,151}. Este hecho condiciona la importancia de la linfadenectomía axilar en la estadificación del tumor y, como consecuencia, en la elección de la terapia adyuvante. Pero esta técnica quirúrgica, sin embargo, no está por completo exenta de morbilidad, produciéndose linfedema en miembro superior en un 3-12%^{151, 152, 153, 154}.

Un 30% de las pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar, presentan recaída de la enfermedad a los 10 años de seguimiento.¹⁵⁵ Diversos estudios retrospectivos, realizados en pacientes con ganglios negativos y con técnicas especiales de histopatología, mostraron metástasis ocultas en algunas de ellas.

Estos estudios pueden ser divididos en dos grupos según la metodología empleada. Los grupos iniciales, publicados desde 1948-1980, utilizaron secciones seriadas y tinción con hematoxilina-eosina (HE) para el análisis de los ganglios inicialmente negativos. Un 20-30% de estas pacientes tenían metástasis ocultas, pero no se observó diferencias en la supervivencia al compararlas con aquéllas con ganglios negativos.

Uno de estos estudios, realizado por Fisher (NSABPB04)^{156,157} muestra que entre las pacientes con micrometástasis $\leq 1,3$ mm. y las pacientes sin afectación ganglionar, no existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia. Pero el número de pacientes analizadas fue pequeño (78 pacientes), por lo cual el poder de este estudio para detectar hasta un 10% de diferencia en la supervivencia, requiere el doble ó más pacientes.

El Ludwig Breast Cancer Study Group en su publicación de 1990,²⁰³ incluye 921 pacientes N0, hallando con cortes seriados y HE, micrometástasis en el 9%, encontrando diferencias estadísticamente significativas tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la supervivencia global a los 5 años de seguimiento.

Entre 1980-1990 los estudios utilizan una nueva técnica: la inmunohistoquímica (IHQ), mediante la cual se observó que, el 20-30% de los ganglios negativos con cortes seriados y HE, presentaban micrometástasis. En contraste con las primeras publicaciones, si que se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia entre las

pacientes con ganglios negativos y ganglios afectados con micrometástasis. Pero estos trabajos incluyen gran número de pacientes y tiempo de seguimiento mayor de 10 años.

Dos publicaciones comparan directamente la detección de micrometástasis con HE y con IHQ: Nasser et al²⁰⁵ analizaron 159 pacientes con ganglios negativos con una mediana de seguimiento de 11 años. En 50 pacientes (31%) hallaron metástasis ocultas, de las cuales 28 fueron detectadas con cortes seriados y tinción con HE y el resto con técnicas de IHQ. Las pacientes con micrometástasis $\leq 0,2$ mm ó metástasis detectadas con IHQ, tuvieron una supervivencia comparable a las pacientes sin afectación metastásica. Las pacientes con metástasis mayores de 0,2 mm, tuvieron una alta tasa de recaídas (47% vs. 16%) y menor intervalo libre de enfermedad a 10 años (51% vs. 68%).

Un estudio similar fue realizado por Clare et al¹⁵⁸, en 86 pacientes con una mediana de seguimiento de 80 meses. 11 de ellas (13%) tuvieron metástasis ocultas. La supervivencia a 5 años fue del 90%, frente al 95% de las pacientes con N0.

El análisis histopatológico habitual de todos los ganglios extirpados en la linfadenectomía, consiste en la bisección de cada uno y estudio mediante tinción con HE. El coste adicional que supondría analizar de forma asistencial todas las adenopatías mediante cortes seriados por niveles y tinción con HE y técnicas de IHQ sería muy elevado. Pero con la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) se consigue la extirpación de entre 1-3 ganglios como primeras estaciones de drenaje linfático del tumor y, por tanto, representativos del estado de la axila. El estudio de estos ganglios con técnicas especiales de histopatología, no supone coste económico excesivamente elevado y permite la estadificación correcta.

Por otra parte, la linfadenectomía completa en pacientes con ganglios negativos, no varía la supervivencia como quedó demostrado en los trabajos de Fisher (NSABP-B04)^{146,136,137}. Otro dato interesante a destacar en éste, es que en el grupo de pacientes sometidas a mastectomía radical, el 40% presentaban afectación ganglionar, pero en el grupo en que se realizó mastectomía simple, solo se observó recaída de la enfermedad en la axila en el 18,6%, porcentaje muy por debajo de lo que era de esperar. Este hecho también queda constatado en el trabajo de Greco et al¹⁵⁹, tras 5 años de seguimiento en 401 pacientes con tumores de hasta 3 cm y sin afectación axilar clínica, solo se observa recaída axilar en el 6,7%.

Esto supone que solo un pequeño número de micro-émbolos tumorales axilares llegan a transformarse en metástasis.

1.9.2 CONCEPTO Y EVOLUCIÓN HISTÓRICA

Se denomina ganglio centinela (GC), a la primera estación de drenaje de una región linfática que sería invadida por las células tumorales procedentes de un tumor. La localización del GC dependerá de las vías de drenaje linfático que proceden del tumor, existiendo gran variabilidad en los patrones de drenaje.

El concepto de GC fue establecido inicialmente por Ramón Cabañas¹⁶⁰ en 1976, basándose en los estudios del drenaje linfático testicular realizados por Busch y cols¹⁶¹ con contraste radiológico. Cabañas utilizó la linfangiografía para localizar el GC en pacientes con cáncer de pene y afirmó que este ganglio, que se encuentra adyacente al borde interno de la vena epigástrica, era la primera localización de las metástasis ganglionares, pudiendo ser el único ganglio afecto. Por tanto, si la biopsia de este ganglio fuera negativa, se podría evitar la resección en bloque de los ganglios inguinales.

En la década de los 80, Morton y cols^{162,163} aplicaron el concepto de GC en el melanoma maligno mediante la inyección de colorantes vitales alrededor de la lesión y posteriormente visualización del trayecto linfático y GC teñidos. Morton definió el concepto de “mapeo linfático intraoperatorio” e indicó la necesidad de una curva de aprendizaje de la técnica en al menos 30 pacientes para conseguir buenos resultados.

Alex y Krag en 1993 utilizaron una sonda de detección de rayos gamma, iniciando el estudio en el modelo animal¹⁶⁴ y posteriormente, tras la inyección peritumoral de 99mTc-sulfuro coloidal en pacientes con melanoma¹⁶⁵ y cáncer de mama¹⁶⁸. Giuliano¹⁶⁶ en 1994 aplicó el uso intraoperatorio del colorante azul vital en cáncer de mama y Albertini¹⁶⁷ combinó ambos métodos en melanoma y cáncer de mama.

Se han publicado en la literatura buenos resultados con la utilización de colorantes, isótopos y la combinación de ambos (Tabla 7).

Tabla 7-EFICACIA O TASA DE DETECCIÓN DE LAS DISTINTAS TÉCNICAS DE LOCALIZACIÓN DEL GC

Autor y Ref	Técnica	Estudio histopatológico	Eficacia %	Precisión %
Krag DN. ¹⁶⁸	Isotópica	HE	82	100
Giuliano AE ¹⁶⁶	Colorante	HE	66	96
Albertini JJ ¹⁶⁷	Combinada	HE	92	100
Pipers R ¹⁶⁹	Isotópica	HE	92	100
Veronesi U. ¹⁷⁰	Isotópica	HE	98	98
Giuliano AE ¹⁷¹	Colorante	HE+IHQ	94	100
Guenther JM. ¹⁷²	Colorante	HE	71	97
Dale PS. ¹⁷³	Colorante	HE	66	100
Borgstein PJ. ¹⁷⁴	Isotópica	HE+IHQ	94	99
O'Hea BJ. ¹⁷⁵	Combinada	HE	93	95
Miner TJ. ¹⁷⁶	Isotópica	HE	98	98
Cox CE. ¹⁷⁷	Combinada	HE+IHQ	94	98
Koller M. ¹⁷⁸	Colorante	-	98	97
Crossin JA. ¹⁷⁹	Isotópica	-	84	98
Krag D. ¹⁸⁰	Isotópica	-	93	97
Hill AD. ¹⁸¹	Combinada	HE+IHQ	92	96
McMasters KM. ¹⁸²	Colorante. y/o Isotópica	HE+IHQ	88	97
Miltemburg DM. ¹⁸³	Colorante y/o Isotópica	HE	83,6	98
Cody III HS. ¹⁸⁴	Combinada	-	95	-

HE.= Hematoxilina-Eosina

IHQ = Inmunohistoquímica

Eficacia: = pacientes en que se ha localizado el GC/ n° total de pacientes x 100

Precisión: = Pacientes con GC histopatológicamente positivo + pacientes con GC negativo y resto de ganglios negativos/n° total de pacientes con GC localizado x 100

La localización, exéresis y biopsia de los GC, supone la obtención de una muestra comparativamente mucho menor que la linfadenectomía completa, lo cual permitirá un estudio histopatológico mucho más minucioso y sensible, evitando los efectos secundarios de la intervención más radical.

INTRODUCCIÓN

La hipótesis de validación histopatológica del GC la realizó Turner¹⁸⁵, estudiando las 103 primeras pacientes con cáncer de mama intervenidas por Giuliano. En estas pacientes se localizó el GC mediante la utilización de colorante y posteriormente se completó la linfadenectomía. El estudio histopatológico de los GC se realizó mediante tinción con hematoxilina eosina (HE) y mediante inmunohistoquímica (IHQ) con citoqueratinas. En las pacientes con GC libre de enfermedad, realizó el mismo estudio en el resto de ganglios extirpados (ganglios no centinela), hallando metástasis sólo en 1 ganglio no centinela.

Turner concluyó que si el GC está libre de metástasis, la probabilidad de afectación de los ganglios no centinela (GNC) es $< 0,1\%$ por tanto, la identificación meticulosa del GC y su estudio histopatológico mediante HE y técnicas de IHQ, es un indicador fiable del estado de los ganglios axilares en las pacientes con cáncer de mama.

La realización de la técnica de la BSGC, debe seguir un protocolo definido para tres aspectos técnicos del procedimiento que incluye la Medicina Nuclear, la Cirugía y la Anatomía Patológica.

1.9.3 ANATOMÍA LINFÁTICA DE LA MAMA

Vasos linfáticos de la mama.

En la mama existen linfáticos de la piel y linfáticos de la propia mama. Los linfáticos de la piel son iguales a los linfáticos de la piel del resto del cuerpo. No hay linfáticos en la epidermis; y en la dermis hay dos redes linfáticas, una superficial, de vasos finos y malla estrecha, situada en la base de las papilas, y otra profunda, de vasos mayores y malla más ancha, que se comunica por un lado con el tejido subcutáneo y por otro con la fascia, mediante anastómosis de dirección vertical.

Los linfáticos de la propia glándula mamaria, constituyen una delicada red alrededor de los acini y lóbulos mamarios. Sus vasos colectores discurren junto a los conductos galactóforos hasta desembocar en el plexo subareolar. Este plexo, descrito por Sappey (1885) forma un delicado casquete situado encima de la glándula mamaria y sus límites coinciden con los de la areola. Por fuera de los límites areolares el plexo amplía su malla, se hace menos denso y recibe el nombre de plexo periareolar o circumareolar. Este plexo, se comunica en su periferia con los linfáticos de la piel vecina, en su cara superficial con los linfáticos de la areola y el pezón, y en su cara profunda con los linfáticos yuxtagalactofóricos. Debido a la riqueza del plexo y las conexiones citadas, Sappey supuso que toda la linfa de la mama confluía en el plexo subareolar, y que desde allí drenaba hacia los ganglios axilares¹⁸⁶. Esta teoría ha sido apoyada por muchos autores¹⁸⁷.

Además de este sistema colector inicialmente centrípeto y posteriormente centrífugo, hay otros vasos linfáticos, que nacidos igualmente de los linfáticos perilobulillares, abandonan la mama directamente, sin ir hacia la areola y van a drenar pasando por la periferia o por la cara profunda de la glándula, a los distintos sistemas colectores ganglionares (axilar, mamaria interna, interpectoral, etc), sin pasar, por tanto, por el plexo subareolar¹⁸⁶. Esto da lugar a que se considere una Vía principal, que va hacia los ganglios axilares tras recoger la linfa del plexo areolar, y otras Vías accesorias, que desde distintos sectores de la glándula van directamente a los grupos ganglionares respectivos.

Troncos linfáticos eferentes de la mama.

Los linfáticos de la mama desembocan en su mayoría en los ganglios axilares y en menor proporción en los ganglios mamarios internos. También se describen otras vías accesorias de menor importancia e inconstantes.

Vías principales:

a.- Vía axilar principal

Es la vía más importante de drenaje linfático de la mama¹⁸⁷. Esta vía linfática principal drena al plexo subareolar. Está integrada por dos gruesos troncos que nacen del plexo subareolar, uno en su parte interna y otro en su parte externa.

El externo se dirige directamente hacia la axila y recibe como afluente principal un colector de la parte superior de la mama.

El interno pasa por debajo de la areola, describe una curva de concavidad superior y contorneando el borde libre del pectoral mayor llega hasta la axila, tras recibir colaterales de la mitad inferior de la mama.

Estos dos troncos abocan en los ganglios de la cadena mamaria externa, fundamentalmente en el grupo superior de la misma. A veces estos troncos van directamente al grupo de la vena axilar o al grupo central.

Según Auchincloss¹³¹, estos ganglios superiores de la cadena mamaria externa son los primeros invadidos en el cáncer de mama. Desde allí, las vías linfáticas atraviesan los filtros ganglionares escalonados a lo largo de la vena axilar, para llegar finalmente al grupo ganglionar subclavicular, que es el más alto de la axila. La vía linfática más allá de los ganglios subclaviculares se continúa en dos o tres colectores, que desde los ganglios subclaviculares siguen paralelos a la vena subclavia, para alcanzar la gran vena linfática del lado derecho o el canal torácico del lado izquierdo, que desembocan en la confluencia de las venas yugular y subclavia.

b.-Vía mamaria interna.

Esta formada por varios troncos linfáticos que nacen de la cara posterior de la glándula, fundamentalmente en su mitad interna, y que se dirigen en profundidad, siguiendo el trayecto de los vasos perforantes anteriores de la arteria mamaria interna, de este modo atraviesan primero el músculo pectoral y la parte más interna de la musculatura intercostal, desembocando finalmente en los ganglios de la cadena mamaria interna a nivel del segundo y tercer espacios fundamentalmente. Según Auchincloss¹³¹ esta vía está íntimamente relacionada con los elementos linfáticos intratorácicos: subpleurales, pericárdicos, diafragmáticos, etc.

Vías accesorias:**c.-Vía transpectoral.**

Esta vía está formada por linfáticos que saliendo de la base de la mama, atraviesan el pectoral a distintos niveles, aunque fundamentalmente a nivel de la entrada de la rama pectoral de la arteria acromiotorácica, estando intercalados en este trayecto los ganglios interpectoriales de Rotter y Grossmann, situados entre ambos pectorales, a la altura de la tercera costilla o entre el pectoral mayor y la fascia clavipectoral.

d.- Vía retropectoral.

La integran uno o dos troncos linfáticos que naciendo de la parte superior de la glándula mamaria, se dirigen hacia el borde libre del pectoral mayor, lo contornean, y se localizan entre ambos músculos pectorales desembocando también en los ganglios de Rotter. Otras veces pueden situarse detrás de los dos pectorales, al lado de la vena axilar.

e.- Vía intercostal.

Viene determinada esta vía por el hecho de que, algunos linfáticos eferentes de la mama, acompañan a veces a las ramas perforantes de las arterias intercostales, y una vez en el espacio intercostal pueden dirigirse hacia atrás, llegando a los ganglios paravertebrales. Algunos desembocan en el ganglio de Bartels, y desde allí se dirigen hacia delante, desembocando en la cadena mamaria interna¹³¹.

f.- Vía subclavicular.

Se han descrito vías linfáticas que, desde la glándula mamaria, drenan directamente al grupo subclavicular de los ganglios de la axila sin pasar previamente por las estaciones ganglionares de la parte inferior de la axila, como es lo habitual en la vía axilar principal¹⁸⁷.

g.-Comunicación intermamaria.

Existen vías subcutáneas que desde la mama atraviesan la línea media y acaban desembocando en la axila del otro lado¹⁸⁸.

h.- También se ha descrito una vía linfática que uniría el cuadrante inferointerno de la mama con los ganglios subdiafragmáticos a lo largo de la aponeurosis del recto anterior del abdomen¹⁸⁹. Siguiendo esta vía se produciría la invasión del hígado por la ruta del mediastino anterior, siguiendo el ligamento suspensor y falciforme hepático.

Ganglios linfáticos axilares

Según Haagensen¹⁹⁰, los ganglios axilares se clasifican en 6 grupos:

1º.- Ganglios mamarios externos:

Esta cadena está debajo del borde lateral del pectoral mayor, a lo largo del borde lateral de la axila, siguiendo el curso de la mamaria externa sobre la pared del torax, de la 6ª a la 2ª costilla. Son escasos y pequeños, estando situados muy cerca del borde lateral de la mama y son relativamente superficiales.

Se distinguen dos subgrupos:

a.- Subgrupo superointerno: Situados por delante de la mamaria externa, a nivel de los espacios intercostales segundo y tercero. Frecuentemente se encuentran de uno a tres ganglios a nivel del tercer espacio intercostal, que se sitúan inmediatamente por debajo del pectoral mayor; este grupo se denomina “grupo de Sorgius”.

Las vías aferentes vienen de:

- Cuadrante superoexterno de la mama
- Colector procedente del plexo subareolar
- Colector procedente del grupo inferointerno

Las vías eferentes van a:

- La mayor parte a los ganglios del grupo infraclavicular
- Algunos al grupo central de la axila y al de la vena axilar

b.- Subgrupo inferoexterno: Situados a nivel de los espacios intercostales cuarto, quinto y sexto. Se llaman ganglios “paramamarios”.

Las vías aferentes vienen de:

- La zona areolar (va directo a un ganglio constante situado debajo del borde lateral del pectoral mayor: ganglio de Most)
- La zona externa e inferior de la mama

Las vías eferentes van a:

- El subgrupo superointerno

2.- Ganglios escapulares.

Comprenden de dos a seis ganglios que van unidos a los vasos subescapulares y a sus ramas toracodorsales, desde el origen de la vena subescapular en el tronco axilar, hasta la entrada de estos vasos en el dorsal ancho y pared lateral del torax.

Las vías aferentes vienen de:

- Principalmente de la piel y músculos de la parte superior del dorso y de la parte inferior de la nuca.
- Se cree que no tiene relación directa con el parénquima mamario, pero pueden llegar al mismo tronco, linfáticos eferentes del grupo central.

Las vías eferentes van a:

- El grupo central
- Excepcionalmente, al grupo infraclavicular

3.- Ganglios centrales.

Se encuentran inmersos en la grasa del centro de la axila. Es el grupo de mayor tamaño, así como el más numeroso y suele corresponder a los ganglios palpables clínicamente en la axila. Son los ganglios de mayor interés puesto que son los que con mayor frecuencia albergan las metástasis.

Lateralmente respecto a los ganglios paramamarios y a un nivel superior al de éstos, sobre el trayecto final de los vasos mamarios externos, se encuentran dos o más ganglios llamados “ganglios de la base de la axila”¹⁸⁸, que están en el límite inferior del hueco axilar, inmediatamente por debajo de la aponeurosis de la axila, en vecindad con la piel.

Las vías aferentes son las más numerosas y de mayor importancia entre los ganglios axilares inferiores:

- Linfáticos procedentes del miembro superior
- Linfáticos procedentes directamente de la zona central mamaria

-Troncos eferentes de los grupos de la vena axilar, ganglios mamarios externos, escapulares y del pectoral.

Las vías eferentes van a:

-Principalmente a los ganglios infraclaviculares.

4.- Ganglios de la vena axilar.

Situados al lado de la vena axilar, siguiendo su trayecto en su parte inferior y posterior, desde el tendón blanco del dorsal ancho hasta un punto medial respecto al origen de la arteria acromiotorácica. Son los más frecuentes junto con los del grupo central.

Las vías aferentes vienen de:

-Grupos ganglionares mamarios externos, subescapulares y centrales

-Zona central y cuadrantes superiores de la mama.

-Linfáticos del miembro superior

Las vías eferentes van a:

-El grupo infraclavicular.

5.- Ganglios subclaviculares, o del vértice axilar.

Es el grupo más alto y medial. Situados a lo largo de la parte ventral y caudal de la vena axilar, desde el origen de la vena acromiotorácica hasta el mismo vértice de la axila, donde la vena axilar desaparece por debajo del tendón del músculo subclavio. Suele haber uno o dos de éstos ganglios en las piezas de exéresis, y su afectación ensombrece el pronóstico, hasta el punto de considerar que la intervención ya no es curativa cuando la metástasis ha alcanzado este grupo.

6.- Ganglios interpectorales o de la cadena acromiotorácica.

Comprenden dos grupos:

A.- Grupo ganglionar de Grossmann.

Llamado también grupo interpectoral. Comprende de dos a cuatro ganglios, no siempre existentes, que se escalonan a lo largo de la rama pectoral de la arteria acromiotorácica y el tronco de ésta. Van a drenar al grupo subclavicular o subclavio.

B.- Grupo ganglionar de Rotter.

Se sitúa a nivel de las ramificaciones de los vasos acromiotorácicos. También llamado grupo retropectoral mayor. Está formado por un grupo de ganglios constante únicamente en el cuareta y cinco-cincuenta por ciento de los casos y cuyo número varía de uno a cuatro, siendo lo mas frecuente encontrar uno o dos ganglios situados en la superficie

esternocostal del pectoral mayor, entre éste y su fascia superficial, a nivel de la tercera costilla.

Reciben un colector procedente de la mitad superior de la mama, generalmente del cuadrante superointerno de la misma. Sus vías eferentes van a parar a los ganglios del grupo de Grossmann.

7.- **Ganglios linfáticos subcutáneos premamarios**¹⁸⁸.

Son pequeños, inconstantes, situados a mitad de camino entre el pezón y la axila (ganglios prepectores de Haagensen). El más frecuente es un pequeño ganglio situado en la periferia del cuadrante superointerno, cerca del borde inferoexterno del pectoral mayor, situado en el tejido subcutáneo. Rara vez aparece otro pequeño ganglio más bajo, a nivel de la línea intercuadrántica externa cerca del borde de la mama.

Desde un punto de vista quirúrgico y con una base anatomopatológica pronóstica, es habitual en cirugía mamaria, el establecer una división ganglionar según los niveles de Berg¹⁹¹:

-I Nivel o grupo I (externo): Comprende todos los ganglios situados desde las porciones más externas de la axila hasta el borde externo del músculo pectoral mayor.

-II Nivel o grupo II (medio): Comprende todos los ganglios existentes por debajo del músculo pectoral menor, o sea aquellos ganglios que se encuentran por debajo del músculo, entre sus bordes externo e interno.

-III Nivel o grupo III (interno): Van incluidos todos los ganglios que se encuentran desde el borde interno del pectoral menor hasta el límite máximo de disección interna (vértice de la axila).

Vía y ganglios linfáticos mamarios internos:

Vía

Los troncos linfáticos mamarios internos se originan de los ganglios linfáticos prepericárdicos anteriores, que a su vez reciben linfáticos colectores desde la porción anterior y superior del hígado por el ligamento falciforme.

Los principales linfáticos eferentes van desde la mama hacia la mamaria interna, emergen de la parte profunda y del borde medial de la glándula mamaria. No obstante existen colectores, menores en número que llegan a partir de los cuadrantes externos y zona central. Se sitúan en la fascia pectoral o la perforan, para penetrar en el músculo pectoral mayor y corren en dirección medial, acompañando a las ramas de los vasos perforantes, para alcanzar los extremos mediales de los espacios intercostales. En un punto situado justo por encima de cada cartílago costal, los haces vasculares y linfáticos cambian súbitamente en dirección hacia adentro y penetran en el espesor del pectoral mayor y los intercostales, atravesando una fascia muy delgada, por debajo de la cual están los vasos y linfáticos mamarios internos a los que abocan. Suele haber dos o tres colectores linfáticos que suelen desembocar en el lado derecho, en el conducto linfático derecho y en el lado izquierdo, en el conducto torácico. Más rara vez desembocan directamente en la confluencia yugulosubclavia.

Ganglios:

Son pequeños, de dos a cinco mm de diámetro. Se encuentran sobre la fascia endotorácica, en los espacios intercostales, entre los cartílagos costales, se sitúan a lo largo del trayecto de los vasos mamarios internos. Suele haber de tres a cinco ganglios en cada lado, siendo mucho más frecuentes en los tres primeros espacios intercostales, menos en el cuarto y de presentación mucho más rara en el resto.

Existe conexión linfática entre los colectores linfáticos mamarios internos derechos e izquierdos en un 25% de los casos, esta conexión se efectúa habitualmente a nivel del primer espacio intercostal y algunas veces se han encontrado pequeños ganglios linfáticos retroesternales.

Vías y ganglios supraclaviculares

Vía

a)-Directa: es la menos frecuente, siendo discutida por muchos autores. Va desde los ganglios axilares en sentido cefálico sobre el plexo braquial hasta llegar a los ganglios linfáticos supraclaviculares.

b)-Indirecta: es el camino más usual para producirse las metástasis supraclaviculares. Ocurre cuando los ganglios situados en la confluencia yugulo-subclavia, están afectados y su flujo linfático bloqueado; entonces el proceso se disemina en dirección retrógrada a lo largo de los linfáticos que conectan estos ganglios con otros del grupo cervical transversal, que están situados más lateralmente y más superficialmente en la región supraclavicular.

Ganglios

Son los citados del grupo cervical transversal.

Vía a la mama y axila opuestas

Existen dos vías posibles, aunque ambas han sido discutidas.

Primera: Por vía mamaria interna, por la comunicación existente entre los colectores de uno y otro lado a nivel del primer espacio intercostal.

Segunda: En casos de bloqueo masivo de drenaje linfático de una mama (carcinoma muy avanzado), pasando por vía subcutánea a los plexos linfáticos subcutáneos del otro lado, pudiendo llegar incluso a la axila opuesta.

Vía linfática hacia el hígado

Descrita por Handley. Los linfáticos que acompañan a las ramas de los vasos epigástricos que corren desde la porción inferior de la mama hacia la hendidura epigástrica, perforan la vaina del recto y penetran en este músculo. Estos linfáticos desembocan en los ganglios linfáticos prepericárdicos, situados sobre la cara superior del diafragma encima del ligamento falciforme. Esta vía de propagación a contracorriente puede tener lugar cuando está bloqueado el desagüe de la corriente mamaria interna.

Vía de drenaje linfático de la pared torácica subyacente a la mama

Los linfáticos de la pared torácica subyacente a la mama siguen, en general, el curso de los vasos sanguíneos que la irrigan:

- Porción medial pectoral mayor: vía linfática mamaria interna
- Resto pectoral mayor y pectoral menor: a ganglios linfáticos axilares
- Fascia Serrato y superficie del músculo: a ganglios axilares por la toraco-dorsal
- Parte profunda del serrato: a los linfáticos de los intercostales externos
- Intercostales externos: siguen los vasos intercostales hasta la parte posterior desembocando en los ganglios intercostales posteriores, que están situados en cada espacio intercostal sobre la parte interna de la pared torácica, cerca de la cabeza de las costillas. Al recibir estos ganglios linfa de la pleura, las vértebras y los músculos espinales, se plantea la posibilidad de metástasis en estas zonas por vía retrógrada.
- Intercostales internos (ruta de Badson): reciben linfáticos de la pleura parietal; desaguan en la vía mamaria interna.

1.9.4 TÉCNICAS PARA LA BÚSQUEDA DEL GC

Para la búsqueda del GC se utilizan dos tipos de sustancias:

- a) colorantes
- b) sustancias coloides marcadas con un isótopo radiactivo, generalmente ^{99m}Tc .

Ambas sustancias penetran en los capilares linfáticos cuando son inyectadas en la vecindad de la lesión y fluyen pasivamente a los ganglios linfáticos, depositándose en el primero de la cadena linfática regional a la que drena dicho tumor, reproduciendo así el camino que seguirían las células tumorales en su diseminación.

1.9.4.1 TÉCNICA CON COLORANTES

Diversos colorantes han sido valorados para la obtención de un mapa linfático: (azul de metileno, azul de Evans, fluoresceína, verde de indocianina, índigo carmín...), pero los más frecuentemente utilizados para la realización de esta técnica son los colorantes vitales de la familia de los trifenilmetanos: el Azul Patente y su isómero el Azul de Isosulfán. Ambos fueron aprobados para su utilización en humanos por la Food and Drug Administration (FDA), a raíz de un estudio experimental y clínico publicado por Hirsch¹⁹² en 1982, por su eficacia para la identificación de los linfáticos tras inyección subcutánea.

La técnica consiste en la inyección del colorante alrededor del tumor, con un volumen total de entre 2-5 ml, tras la inducción anestésica. En caso de que el tumor haya sido extirpado, la inyección se realiza alrededor del lecho de escisión. Si se trata de lesiones no palpables la inyección se puede realizar en el plexo subareolar.

El intervalo entre la inyección del colorante y la incisión quirúrgica sobre el área ganglionar oscila entre 5-20 minutos, según la proximidad de la zona de la punción a la axila. Es recomendable la realización de un masaje durante 2-3 minutos tras la inyección del colorante para facilitar su difusión al torrente linfático. Posteriormente se realiza la incisión en el área axilar, identificando los linfáticos aferentes teñidos que confluyen hacia el GC teñido asimismo de azul.

La utilización de colorantes tiene como ventajas:

- Es una técnica sencilla sin necesidad de medios técnicos adicionales.
- Permite el control visual del linfático aferente y GC teñidos de azul.

INTRODUCCIÓN

- La hipótesis de validación histopatológica del GC, la realizó Turner¹⁸⁵ en la serie de 103 pacientes intervenidas por Giuliano¹⁶⁶ y en las que se utilizó la técnica con colorante para la búsqueda del GC.

La utilización de los colorantes para la búsqueda del GC tiene, también, una serie de inconvenientes:

- Precisa de un aprendizaje para localizar el linfático y GC teñidos.
- Es necesaria una mayor incisión quirúrgica, que cuando se utiliza la técnica isotópica, sobre todo en el periodo de aprendizaje, para visualizar los linfáticos y GC teñidos.
- Desconocimiento previo de la localización, número de GC y drenajes múltiples al no tener una linfogammagrafía previa.
- Existe posibilidad de reacciones adversas graves¹⁹³, por lo que la inyección se debe realizar en quirófano tras la inducción anestésica.
- Mezclado el colorante en la misma jeringa con anestésicos locales, se produce una reacción de precipitación, por lo que no es recomendable realizarlo.

La eficacia o tasa de identificación del GC con esta técnica depende del aprendizaje, y aumenta con el número de casos realizados (Tabla 7).

1.9.4.2 TÉCNICA CON ISÓTOPOS

RADIOFÁRMACOS

Múltiples radionúclidos han sido evaluados para la realización de estudios linfogammagráficos. El Au-198 coloidal fue el primer agente que se utilizó¹⁹⁴, pero fue rápidamente reemplazado por otros radionúclidos porque emite una alta dosis de radiación y produce necrosis en el punto de inyección.

Con el trabajo publicado por Garzom et al.¹⁹⁵, mediante la utilización de un coloide marcado con Tecnecio 99m (Tc-99m), una nueva era comenzó para la linfoscintigrafía. Este radionúclido ha sido ampliamente aceptado como ideal por sus características para la detección de imágenes y por su bajo coste por Megabequerelio (MBq).

La adicción de distintas sustancias coloides al Tc-99m, da lugar a los diferentes radiofármacos conocidos (Tabla-8).

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 desde 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 los ganglios linfáticos es dependiente de la ausencia o presencia de metástasis. Es más, cuando el ganglio linfático está extensamente invadido por metástasis, no puede atrapar el trazador al perder la función de filtro linfático.

Los coloides deben tener un tamaño lo suficientemente pequeño para facilitar la rápida migración a través de los capilares linfáticos y, lo suficientemente grande para no pasar al torrente sanguíneo. Una vez en los ganglios linfáticos, deben quedar retenidas durante varias horas. Así, las partículas menores de 100 nm ($0,1 \mu$) satisfacen los requisitos de rápida transferencia a los capilares linfáticos, siendo atrapadas por los macrófagos de los ganglios donde son retenidas durante varias horas. Cuando exceden el tamaño de 500 nm, apenas penetran en los capilares permaneciendo en el punto de inyección.

Las características que debe cumplir el coloide ideal para la localización del GC son las siguientes:

- Producto autorizado
- Tamaño de partícula adecuado
- Marcación isotópica con Tc-99m
- Fácil difusión y transporte por los linfáticos
- Retención en los ganglios centinela
- Estable en sangre

-

Tabla 8¹⁹⁶. TAMAÑO DE PARTÍCULAS Y DISTRIBUCIÓN EN % DEL TAMAÑO DE PARTÍCULAS EN VARIOS RADIOFÁRMACOS DE TC-99M

Tc-99m	Tamaño de partícula (nm)	% de partículas
Antimonio trisulfuro coloidal	3-30	
	<80	95
Nanocoloide	80-100	4
	>100	1
Seroalbúmina humana	0,00000724	
Microlite	200-2000 con 90% < 1000 nm	
	<100	15-20
Sulfuro coloidal	100-600	70-80
	700-5000	2-4
	>5000	0,5-5
	<30	47
	30-50	0
	50-80	1
	80-200	5
Sulfuro coloidal modificado	200-400	21
	400-800	16
	800-2000	5
	2000-5000	1
	5000-10000	0
	>10000	5

Otro aspecto importante es el volumen a inyectar. Parece que la eficacia del marcaje de los ganglios linfáticos en inyecciones intramamarias de radiocoloides, está estrechamente relacionada con el volumen de inyección. Sin embargo, la captación del radiofármaco, también está relacionada con la vía de inyección (más adelante en el desarrollo de éste estudio, se tratará la importancia de la vía de inyección del radiofármaco). Esta puede ser: subdérmica, peritumoral, intratumoral o subareolar.

En la actualidad no existe consenso en cuanto a la utilización de los distintos radiofármacos, dosis, actividad isotópica y vías de inyección. En Europa se utiliza mayoritariamente el coloide de albúmina, en Australia se utiliza el antimonio trisulfuro coloidal y en Estados Unidos, el sulfuro coloidal es el agente más comúnmente utilizado.

LINFOGAMMAGRAFÍA

La adquisición de imágenes linfogammagráficas, proporciona información sobre el patrón de drenaje dominante y la presencia de drenajes únicos, múltiples y drenajes aberrantes. De este modo se puede visualizar la cadena axilar, la cadena mamaria interna, ganglios infra y supraclaviculares o incluso la presencia de más de una vía de drenaje. El tiempo transcurrido desde la inyección del radiofármaco y la adquisición de imágenes linfogammagráficas depende del tamaño de partícula del coloide, vía de administración y actividad isotópica (medida en MBq) utilizados. Con partículas menores de 200 nm, 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 matrix de 256x256. Deben obtenerse imágenes en al menos 2 proyecciones (frente y perfil), realizando una tercera en oblicuo si fuera necesario para la localización del GC.

SONDA PORTÁTIL DETECTORA DE RADIACIONES GAMMA

Para la detección intraoperatoria de la radiación gamma emitida tanto en el punto de inyección del radiofármaco como en la zona de localización del GC, se utiliza una sonda portátil detectora de partículas gamma (SGD).

Las sondas detectoras 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 dos tipos: de centelleo (con un cristal de yoduro sódico (INa) acoplado a un tubo fotomultiplicador) o semiconductoras de telurio de cadmio (CdTe)¹⁹⁷. 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.¹⁹⁸

INTRODUCCIÓN

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

- 1° Visualización de la imagen linfogammagráfica apreciando el número y localización de los ganglios centinela.
- 2° Colocación de la sonda sobre el punto de inyección del radiofármaco midiendo la actividad en cuentas por 10 segundos.
- 3° Colocación de la sonda en los puntos marcados en piel correspondientes a los ganglios centinela, midiendo la actividad en cuentas por 10 segundos y señalando la zona de incisión.
- 4° Incisión en el área marcada disección y detección mediante la sonda, del punto de máxima actividad (puntos calientes), midiendo las cuentas in vivo.
- 5° Extirpación del GC detectado y medida 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.
- 6° Rastreo del lecho de biopsia con la sonda para la detección de la 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.
- No existe consenso en cuanto a la utilización de los distintos radiofármacos, dosis y vías de inyección.
- No hay consenso en cuanto a la definición de GC identificado con radiofármacos debido a que se utilizan distintos preparados, a distintas dosis y actividad y existen varios modelos de sondas detectoras en el mercado.
- 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 linfogammagrafía previa porque el GC puede ser indistinguible de otros ganglios calientes detectados intraoperatoriamente.

DOSIMETRÍA

Se han llevado a cabo varios estudios en los que se concluye que la tasa de radiación es mínima tanto para el paciente como para el personal sanitario 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 entre 1 y el 5% de la actividad inyectada, y cuando es manipulado, ya ha transcurrido el tiempo suficiente como para que esta actividad haya disminuido¹⁷⁷.

Stratmann et al¹⁹⁹ detallan la exposición del personal que interviene durante todo el proceso. La mayor exposición la reciben las manos del médico nuclear que inyecta el isótopo y las del cirujano que manipula la mama inyectada (35 mrem/h) cuando se inyecta 1 milicurio (mCi). La segunda mayor exposición es para las manos del patólogo al manipular el tumor inyectado y los GC.

En la Tabla 9 se muestra un estudio comparativo de la exposición a la radiación en distintas circunstancias, tanto en situaciones de la vida habitual como al realizar distintos procedimientos diagnósticos.

Tabla 9-COMPARACIÓN DE LA EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN (TOMADO DE EDWARDS ET AL²⁰⁰)

EXPOSICIÓN RADIATIVA HABITUAL	
▪ Fondo medio por año (ambiental)	350 mRem
▪ Vuelo de 4 horas	3 mRem
▪ Fumar 20 cigarrillos	30 mRem
▪ Radiografía de torax	30 mRem
EXPOSICIÓN A 1 mCi DE Tc-99m	
▪ A 1,30 cm	2-4 mRem/h
▪ A 12,7 cm	0,4 mRem/h
▪ A 1 m	0,04 mRem/h

Si analizamos estas cifras, fácilmente se deduce que la irradiación a la que se expone el personal que realiza esta técnica es mínima.

1.9.4.3 TÉCNICA COMBINADA

Consiste en la utilización sincrónica de la técnica isotópica y la técnica con colorantes. Ambas técnicas son complementarias y realizadas de forma conjunta, ofrecen mayor eficacia aumentando la tasa de detección del GC y la sensibilidad, al disminuir el número de falsos negativos^{182,183,184, 201}.

1.9.4.4 TÉCNICAS PARA EL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DEL GC

La técnica histopatológica habitual realizada en los especímenes procedentes de la linfadenectomía, consiste en la bisección de los ganglios, inclusión en parafina y estudio con tinción de hematoxilina-eosina (HE). Esto supone que se analiza un pequeño porcentaje de cada ganglio. Por otro lado, un estudio más minucioso, resultaría muy costoso y laborioso dada la gran cantidad de adenopatías extirpadas en una linfadenectomía completa.

La hipótesis del GC, como primera estación de drenaje linfático de un tumor, quedó validada tras el estudio de Turner¹⁸⁵ que demostró que si el GC estaba libre de enfermedad, la probabilidad de afectación de los ganglios no centinela (GNC) es menor de 0,1%.

Como consecuencia, el estudio de los GC puede predecir el estado del resto del área ganglionar. De este modo, el número de ganglios que se analizan queda reducido a un rango de 1-3 por paciente, lo que permite la realización de técnicas histopatológicas especiales.

Alrededor de un 30% de pacientes con cáncer de mama estadificados como N₀ con estudio histopatológico habitual, desarrollan recidiva de su enfermedad dentro de los primeros 10 años de seguimiento.

Varios estudios retrospectivos en melanoma²⁰² y cáncer de mama^{203,204,205}, realizando técnicas histopatológicas especiales en las adenopatías, han puesto de manifiesto la presencia de micrometástasis entre un 9-30% de los pacientes estadificados inicialmente como N₀ con las técnicas de rutina. Los pacientes que presentaron micrometástasis tuvieron peor pronóstico y supervivencia.

Las micrometástasis fueron definidas por el American Joint Committee on cancer (AJCC) como los depósitos de células tumorales en los ganglios linfáticos con un tamaño menor de 2mm.

Existen tres técnicas para la detección de micrometástasis que, en orden creciente de sensibilidad son:

- Cortes seriados y tinción con HE
- Inmunohistoquímica (IHQ) para citoqueratinas
- Técnicas de Biología Molecular, como la Reacción de la Polimerasa con Transcriptasa inversa (RT-PCR).

Mediante estas técnicas se consigue un estadificación al alza de los ganglios entre un 9-50%. Pero hay que tener en cuenta que también pueden presentar falsos negativos y falsos positivos, que pueden ser debidos a las siguientes circunstancias²⁰⁶:

INTRODUCCIÓN

- 1º Sobreinterpretación de las secciones teñidas con HE
 - a. Pequeños y apretados racimos de histiocitos sinusales
 - b. Degeneración atípica de histiocitos únicos en el seno subcapsular
- 2º Infrainterpretación de secciones teñidas con HE:
 - a. Pequeñas células tumorales citológicamente blandas
 - b. Células tumorales individuales aisladas o racimos de células tumorales
 - c. Pequeños túbulos que imitan capilares
 - d. Cribado incompleto de secciones de ganglios linfáticos
 - e. Pobre calidad de las secciones o pobre fijación
- 3º Sobreinterpretación de las secciones teñidas con citoqueratinas por IHQ
 - a. Inmunoreacción de células dendríticas
 - b. Inmunoreacción de citoplasma histiocítico
 - c. Queratinocitos cuticulares de descamación del personal de laboratorio
 - d. Precipitado globular teñido
 - e. Tejido epitelial contaminante extraño

En las Conferencias de consenso sobre GC realizadas en Salamanca y Valencia en 2001²⁰⁷ el estudio histopatológico propuesto incluye:

- Secciones múltiples en la totalidad del ganglio, a partir de una sección central a lo largo del eje mayor del mismo (cortes cada 2 mm y secciones cada 200µm).
- Se deben realizar estudios con HE y con IHQ cuando la HE es negativa.

En la última Conferencia de Consenso española que tuvo lugar en Murcia²⁰⁸ se aconsejó el estudio intraoperatorio del GC para, de este modo, evitar reintervenciones innecesarias. Las técnicas más aconsejadas para el análisis intraoperatorio son los cortes seriados por congelación, citología por raspado o impronta citológica. Se consideró que la inmunohistoquímica intraoperatoria es una técnica óptima para el estudio intraoperatorio pero no accesible o disponible en todos los casos.

El significado pronóstico de las micrometástasis en el GC no se conoce. Hay que establecer con claridad que características histológicas (tamaño, número de colonias de células tumorales...) tiene la invasión micrometastásica y cuales van a ser las que realmente adquieren capacidad prospectiva para implantarse. En el momento actual se están llevando a cabo varios estudios clínicos prospectivos aleatorizados para valorar su significado pronóstico.

II-JUSTIFICACIÓN

La detección y estudio del GC en cáncer de mama tiene un protagonismo creciente en el tratamiento de los tumores en estadios iniciales.

Mientras que en el melanoma maligno está perfectamente establecida la técnica y sus indicaciones, en el cáncer de mama no existe consenso en varios puntos, existiendo todavía algunos interrogantes:

- ¿Hasta qué tamaño tumoral se puede realizar la técnica con garantías de una tasa de falsos negativos aceptable? (< 5%).
- ¿Cuál es el radiofármaco ideal para la realización de la técnica?
- ¿Qué vía de inyección proporciona mayor eficacia o tasa de detección?
- ¿Cuál es el número de cortes y niveles que se deben realizar en el estudio histopatológico del GC?
- ¿Tienen el mismo significado pronóstico las micrometástasis detectadas mediante estudio morfológico (cortes seriados con HE) que las que solo pueden ser detectadas con IHQ y/o RT-PCR?

El impacto de la BSGC en cáncer de mama se ha puesto de manifiesto, tras la publicación de la AJCC de la revisión de los factores pronósticos²⁰⁹, en los siguientes cambios publicados a este respecto en la sexta edición del TNM⁶⁰:

- La micrometástasis queda definida como el depósito tumoral mayor de 0,2 mm pero no mayor de 2 mm, que puede tener evidencia de actividad maligna (proliferación o reacción estromal).
- El concepto “células tumorales aisladas” se define como un grupo de células no mayor de 0,2 mm sin evidencia histológica de actividad maligna (proliferación o reacción estromal).
- Las micrometástasis se pueden identificar mediante la técnica de la BSGC.
- Las adenopatías (N) se clasifican teniendo en cuenta tanto el número como el grado de afectación de las mismas determinado por el estudio habitual con HE o con técnicas de IHQ.

III-HIPÓTESIS DE TRABAJO

1º- El estudio linfogammagráfico de los patrones de drenaje ganglionar puede estar influido por algunos parámetros que pueden condicionar la visualización del ganglio centinela. Los parámetros que creemos que pueden afectar a la prueba son: la edad de la paciente, el estado hormonal, la ubicación del tumor en la mama, la técnica diagnóstica empleada, el tamaño del tumor, la infiltración linfo-vascular, el tipo histológico del tumor, la vía de inyección del isótopo y el resultado histopatológico del ganglio centinela.

2º- El empleo de colorantes puede aportar un beneficio a la técnica en cuanto a la tasa de identificación y sensibilidad. La tinción con colorantes puede estar influida por factores distintos a los que influyen en la captación isotópica y por ello es posible que ambas técnicas se pueden complementar. Hemos considerado que la visualización del linfático aferente o el ganglio centinela teñido pueden estar influidos por los siguientes parámetros: la edad de la paciente, el estado hormonal, la ubicación del tumor en la mama, la técnica diagnóstica, el tamaño del tumor, la infiltración linfovascular, el tipo histológico del tumor y el resultado histopatológico del ganglio centinela.

3º- En ocasiones se visualizan drenajes extraaxilares en el estudio linfogammagráfico. La extirpación y estudio de estos ganglios puede tener implicaciones terapéuticas en caso de que esté afecto.

Consideramos que el drenaje hacia la cadena mamaria interna puede depender de los siguientes parámetros: edad de la paciente, estado hormonal, ubicación del tumor en la mama, técnica diagnóstica, tamaño del tumor, vía de inyección del isótopo y tipo histopatológico del tumor.

4º- La técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela supone la extirpación y estudio del ganglio o ganglios a los que se supone drena en primer lugar el tumor. Partimos de la hipótesis de que el ganglio centinela es representativo del resto del área ganglionar, por lo que su estudio exhaustivo mediante cortes seriados separados por niveles y tinción con hematoxilina-eosina y técnicas de inmunohistoquímica, aportaría la información pronóstica necesaria evitando la morbilidad de una linfadenectomía completa.

5º- Las técnicas especiales de estudio histopatológico del ganglio centinela, permiten mejorar la sensibilidad y disminuir la tasa de falsos negativos en el estudio del ganglio centinela.

6º- La afectación metastásica axilar en cáncer de mama está condicionada a una serie de factores ya conocidos como el tamaño del tumor, la invasión linfovascular, el grado histológico y nuclear del tumor etc. La biopsia del ganglio centinela está indicada solo en pacientes sin evidencia clínico-radiológica de afectación ganglionar. Probablemente la afectación metastásica del ganglio centinela dependa de los mismos factores, por lo que hemos analizado: la edad de la paciente, estado hormonal, tamaño del tumor, infiltración linfo-vascular, Scarff diferenciación, Scarff polimorfismo y Scarff mitosis y tipo histológico del tumor.

7º- El estudio del ganglio centinela pone de manifiesto un alto porcentaje de pacientes con micrometástasis, en muchas de las cuales hemos constatado que el resto de la linfadenectomía es negativa. Creemos que es necesario analizar que parámetros pueden influir en que exista afectación metastásica de los ganglios no centinela cuando el ganglio centinela es metastático. Hemos estudiado la posible influencia de los siguientes factores: edad de la paciente, tamaño del tumor, estado hormonal, infiltración linfovascular, tipo histológico del tumor, Scarff diferenciación, Scarff polimorfismo, Scarff mitosis y el resultado histopatológico del GC (negativo, micrometástasis, macrometástasis sin ruptura capsular y con ruptura capsular).

IV-OBJETIVOS

Por todo ello, los objetivos de esta Tesis son los siguientes:

- 1º- Valoración del empleo de la técnica Isotópica para la localización del GC: estudio del patrón de drenaje linfático de los tumores mamarios y los factores que pueden influir en la visualización linfogammagráfica del GC.
- 2º- Estimación del empleo de colorantes vitales en combinación con marcadores isotópicos para la visualización del GC y las ventajas e inconvenientes que pueden tener.
- 3º- Ganglio centinela en cadena mamaria interna: análisis de los factores que pueden afectar a su visualización, implicaciones terapéuticas de su estudio histopatológico.
- 4º- Determinación de si el estudio histopatológico del ganglio centinela (GC) puede predecir de forma precisa el estado del resto de ganglios axilares en todas las pacientes con cáncer de mama.
- 5º- Valoración comparativa de los resultados de las técnicas de estudio histopatológico del GC en cuanto a la sensibilidad y tasa de falsos negativos.
- 6º- Conocimiento de los factores clínico-biológicos que pueden condicionar la presencia de metástasis en los GC.
- 7º.- Determinación de los factores clínico-biológicos que pueden condicionar la presencia de metástasis en otros ganglios axilares además del GC.

V- MATERIAL Y MÉTODO

5-1 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Para la realización de este estudio se han evaluado 256 pacientes, procedentes de los programas de cribado mamográfico y de seguimiento por patología benigna del Instituto Valenciano de Oncología desde noviembre de 1998 hasta junio de 2002.

Todas las pacientes eran mujeres, de edades comprendidas entre 84 y 32 años (mediana: 56 años, media: 56,49 años, desviación típica: 11,28), el 35,2% premenopáusicas y el 64,8% postmenopáusicas. A todas ellas se les realizó exploración clínica, mamografía y ecografía si aquella no era concluyente.

Se excluyeron las pacientes que cumplían las siguientes características:

- Tamaño tumoral clínico o radiológico mayor de 5 centímetros
- Adenopatías axilares palpables
- Cirugía amplia previa (mamoplastias de aumento o de reducción)
- Tratamiento con quimioterapia ó radioterapia
- Embarazo o lactancia
- Multifocalidad/multicentricidad del tumor conocida.

Todas las pacientes que se incluyeron en el estudio, fueron informadas de la técnica verbalmente y por escrito, mediante consentimiento informado según modelo adjunto en el anexo I.

5.2 TÉCNICA DIAGNÓSTICA

En las pacientes con lesiones no palpables (87 casos), se realizó la biopsia con el sistema ABBI (Advanced breast biopsy instrumentation) en el 87%, biopsia estereotaxia en el 7% y punción con aguja gruesa (tru-cut) dirigido por estereotaxia en el 5%.

En las pacientes con lesiones palpables (171 casos), se realizó punción con aguja gruesa en el 58,5%, biopsia escisional en el 23,4% y biopsia incisional en el 18,1%.

La descripción global de las técnicas diagnósticas empleadas queda reflejada en la Tabla 10.

Tabla 10- TÉCNICA DIAGNÓSTICA

	Frecuencia	Porcentaje
TRUCUT	105	41,0
ABBI	74	28,9
B. INCISIONAL	31	12,1
B. ESCISIONAL	40	15,6
B. ESTEREOTAXIA	6	2,3
Total	256	100,0

5.3 MÉTODO DE DETECCIÓN DEL GC

El método utilizado para la búsqueda del GC en este estudio fue en 42 pacientes (16,4%) la técnica isotópica exclusivamente y en 214 pacientes (83,6%), la combinación de la técnica isotópica y la técnica con colorantes. Ambas se describen a continuación.

5.3.1 TÉCNICA ISOTÓPICA

Para la realización de la técnica isotópica se utilizó coloide de albúmina marcado con ^{99m}Tc (nanocoll®), con un tamaño de partículas de 80-100 nanometros. El volumen empleado fue de 3 ml, con una actividad de ^{99m}Tc de 3 mCi.

La inyección del radiocoloide se realizó a todas las pacientes del estudio entre 16 y 18 horas antes de la intervención, en posición decúbito supino y tras la desinfección de la piel con alcohol. Se emplearon distintas vías de inyección para posteriormente realizar un estudio comparativo de su eficacia:

- Vía subdérmica en 106 pacientes (41,4%)
- En el plexo subareolar en 31 pacientes (12,1%)
- Peritumoral o alrededor del lecho de biopsia (en las pacientes que habían sido sometidas a biopsia escisional previa) en 81 pacientes (31,3%)
- Repartiendo el volumen 1/3 por vía subareolar y 2/3 por vía peritumoral en 38 pacientes (14,8%).
- Las imágenes gammagráficas se realizaron en gammacámara General Electric Starcam 3200i utilizando un colimador de baja energía de propósito general.

La posición de la paciente en la camilla deslizante de la gammacámara fue decúbito supino, con el brazo homolateral a la mama afecta en abducción completa y la palma de la mano en región occipital, para asegurar una mayor aproximación al cabezal de la cámara.

La adquisición de las imágenes se realizó con matriz 256x256 en proyección anterior y oblicua, incluyendo el área axilar y la cadena mamaria interna. Posteriormente se procedió a localizar los depósitos de actividad visualizados en el monitor, marcando con tinta indeleble sobre la piel el punto correspondiente al depósito de trazador isotópico que acumuló mayor actividad, que corresponde al GC.

Las imágenes adquiridas se presentan en placas fotográficas de 2x1 ó 2x2, o papel fotográfico (Figuras 1 y 2).

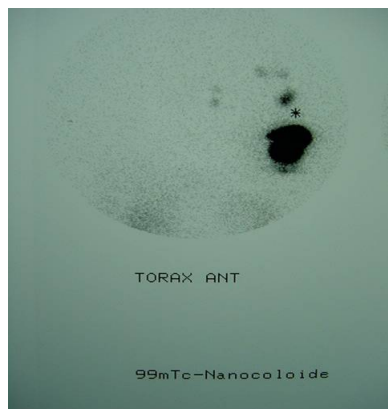


Figura 1: Linfogramagrafía
Con captación axila y mamaria interna

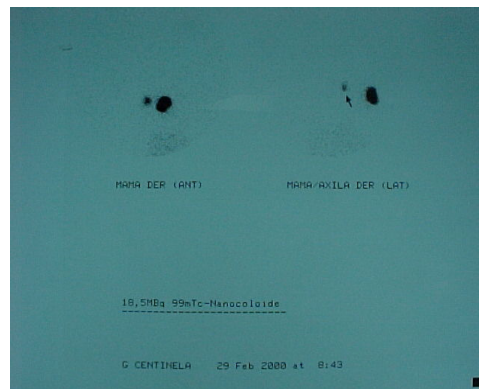


Figura 2: Linfogramagrafía proyecciones
frente y perfil con captación en GC axilar

Una vez en el quirófano, con la paciente anestesiada y el campo quirúrgico preparado, se introduce la sonda detectora de radiación gamma en una funda estéril para su utilización. Empleamos la sonda Navigator®, colocando el monitor en lugar visible, con volumen adecuado para escuchar las señales acústicas en forma de pulsos y con el tiempo de registro de cuentas cada 10 segundos.

En primer lugar medimos la actividad en el punto de inyección del isótopo (Figura 3), posteriormente se localiza con la sonda el punto de mayor actividad en el área

MATERIAL Y MÉTODO

ganglionar, correspondiente al GC. Tras realizar la incisión en el área axilar, se introdujo la sonda para detectar áreas de actividad mayores de 3/1 con respecto al fondo, localizando y extirpando el GC. Posteriormente se procede a la medición de las cuentas ex vivo del GC, es decir, la actividad del GC aislado fuera del campo quirúrgico (Figura 4). A continuación, se introduce de nuevo la sonda para la medición de la actividad residual.

A todas las pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante, se les realizó linfadenectomía completa.



Figura3: Medida de la actividad en el punto de inyección



Figura4: Medida de las cuentas ex vivo

5.3.2 TÉCNICA CON COLORANTE

Para la realización de la técnica con colorante, utilizamos el azul de Isosulfán (Lymphazurín®), que es un colorante vital isómero del azul Patente V. Para la obtención de este preparado, como medicación extranjera, se solicitó autorización a la Conselleria de Sanitat de Valencia acompañándolo de un informe que a continuación se adjunta:

JUSTIFICACIÓN DE LA PETICIÓN DEL COLORANTE AZUL DE ISOSULFÁN PARA LA LOCALIZACIÓN DEL GC

En la mayoría de los tumores sólidos, el factor pronóstico de más importancia y mejor predicción es el estado de los nódulos linfáticos regionales.

El diagnóstico precoz del cáncer de mama, ha conducido a un creciente número de disecciones en las que los ganglios axilares están libres de enfermedad, lo que plantea problemas acerca de la necesidad de llevar a cabo la disección.

Al igual que en el melanoma, si un método diagnóstico no invasivo o mínimamente invasivo pudiese proporcionar información precisa del estadio tumoral, podrían evitarse disecciones ganglionares en pacientes sin ganglios afectados.

Con este fin se ha desarrollado el estudio del "GANGLIO CENTINELA", definido como el primer ganglio de drenaje linfático de una lesión primitiva y, por tanto, con la máxima probabilidad de albergar una metástasis inicial.

Este ganglio puede identificarse con una precisión del 98 al 100 % realizando un mapping linfático con una combinación de un colorante supravital azul y un coloide de azufre filtrado y marcado con tecnecio.

(Albertini et al. JAMA 11 dic. 1996, vol 276.

Brian et al. J. Am Coll Surg Vol 186. No. 4, Abril 1998).

MATERIAL Y MÉTODO

Los colorantes vitales del grupo de los trifenilmetanos (Azul Patente y su isómero el Azul de Isosulfán), fueron aprobados para su utilización en humanos por la Food and Drug Administration (FDA), a raíz de un estudio experimental y clínico publicado por Hirsch¹⁹² en 1982, por su eficacia para la identificación de los linfáticos tras inyección subcutánea.

La técnica con colorante se realizó en 214 pacientes y siempre en combinación con la técnica isotópica.

Con la paciente en quirófano y tras la inducción anestésica, se inyectó un volumen de 2 ml. de azul de isosulfán repartidos en los 4 puntos cardinales del tumor por vía intersticial. En los casos en que el tumor había sido extirpado, se inyectó el colorante alrededor del lecho de escisión. Posteriormente se realizó un masaje durante 2-3 minutos para facilitar su difusión al torrente linfático.

El intervalo entre la inyección del colorante y la incisión quirúrgica osciló entre 5-20 minutos, según la proximidad de la zona de la punción a la axila. Por último, se realiza la incisión en el área axilar, identificando los linfáticos aferentes teñidos que confluyen hacia el GC teñido también de azul (Figura 5). En este grupo de pacientes, se utilizó asimismo la sonda detectora de radiación gamma de forma combinada con el colorante, siendo la concordancia del ganglio teñido y con actividad isotópica del 100% (Figura 6).



Figura 5: GC teñido de azul



Figura 6: Localización combinada del GC mediante sonda y colorante

Tras la localización del GC y su extirpación, se completó la linfadenectomía en todas las pacientes con carcinoma infiltrante.

5.4 TÉCNICA QUIRÚRGICA

Se realizó tumorectomía amplia con toma de márgenes del lecho y linfadenectomía axilar de los 3 niveles de Berg en el 71,1% de las pacientes, mastectomía radical modificada en el 23,8%, tumorectomía amplia con toma de márgenes en el 3,9%, mastectomía radical convencional en el 0,4%, mastectomía simple con reconstrucción inmediata mediante colocación de expansor tisular en el 0,4% y mastectomía simple en el 0,4% (Tabla 11).

Tabla 11- TÉCNICA QUIRÚRGICA

	Frecuencia	Porcentaje
Tumorectomía amplia + Linfadenectomía axilar	182	71,1
Mastectomía radical modificada	61	23,8
Tumorectomía amplia	10	3,9
Mastectomía radical convencional	1	0,4
Mastectomía simple y Reconstrucción con expansor	1	0,4
Mastectomía simple	1	0,4
Total	256	100

5.5 MÉTODO DE ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DEL GC

Los GC se estudiaron en todos los casos de forma diferida. En primer lugar se fijaron en formol, posteriormente fueron seccionados en dos mitades, a través de su hilo y en el plano que contiene el eje mayor, para su inclusión en parafina.

El diagnóstico inicial se emitió según la técnica de estudio histopatológico estándar, posteriormente, todas las pacientes con GC histopatológicamente negativo, fueron incluidas en dos estudios sucesivos con técnicas especiales de estudio histopatológico, que se describen a continuación:

5.5.1 PRIMER ESTUDIO CON CORTES SERIADOS E INMUNOHISTOQUIMIA EN PACIENTES CON GC NEGATIVO EN EL ESTUDIO HISTOLÓGICO DE RUTINA

El primer estudio fue realizado por el Dr. Octavio Burgués Gasión, Médico Especialista en Anatomía Patológica, y supervisado por el Catedrático de Anatomía Patológica Profesor Antonio Llombart Bosch. Se analizaron los GC histopatológicamente negativos con técnicas habituales (HP1), de 42 pacientes distribuidas de la siguiente manera:

- Con 3 GC: 2 pacientes
- Con 2 GC: 4 pacientes
- Con 1 GC: 36 pacientes

Se obtuvieron 50 muestras, cada una de las cuales fue vaciada en su totalidad mediante la realización de cortes seriados de 4 micras de grosor separados entre sí por 150 micras de tejido no analizado. Arbitrariamente se delimitó que un nivel correspondía a **14 secciones histológicas**: El material procedente de estos cortes quedó distribuido de la siguiente forma:

- Las 10 primeras secciones fueron teñidas con HE
- Las 2 siguientes se destinaron al estudio IHQ
- Se reservaron los 2 últimos cortes para posibles estudios posteriores.

Técnicamente se elaboraron 4.746 preparaciones, correspondientes a 339 niveles, distribuidas de la siguiente manera:

- Preparaciones teñidas con HE: 3.390
- Preparaciones con técnicas IHQ: 678
- Preparaciones en blanco: 678

Se realizó una media de 6,78 niveles por caso, lo que ofrece una media de 67,8 preparaciones teñidas con HE, 13,6 con técnicas IHQ y 13,6 preparaciones en blanco por cada caso.

5.5.2 SEGUNDO ESTUDIO CON CORTES SERIADOS E INMUNOHISTOQUIMIA EN PACIENTES CON GC NEGATIVO EN EL ESTUDIO HISTOLÓGICO DE RUTINA

Este estudio fue realizado por el Dr. David Ramos Soler, médico especialista en Anatomía Patológica y supervisado por el Catedrático de Anatomía Patológica Profesor Antonio Llombart Bosch.

Se incluyó el material procedente de los GC de 135 pacientes que resultaron previamente negativos en HP1, distribuidos de la siguiente manera:

- Con 1 GC: 104 pacientes
- Con 2 GC: 25 pacientes
- Con 3 GC: 5 pacientes
- Con 4 GC: 1 paciente

Se obtuvieron 206 muestras, cada una de las cuales fue vaciada en su totalidad mediante la realización de cortes seriados de 4 micras de grosor separados entre sí por 150 micras de tejido no analizado. Arbitrariamente se decidió que un nivel correspondía a un total de **9 secciones** histológicas. El material procedente de estos cortes quedó distribuido de la siguiente manera:

- Las 5 primeras secciones fueron teñidas con HE
- Los 2 siguientes cortes se destinaron al estudio IHQ
- Se reservaron los 2 últimos cortes en blanco para posibles estudios ulteriores

Técnicamente se elaboraron 8.874 preparaciones, correspondientes a 986 niveles, distribuidas de la siguiente manera:

- Preparaciones teñidas con HE: 4.940
- Preparaciones con técnicas IHQ: 1.972
- Preparaciones en blanco: 1.972

Para el estudio IHQ se seleccionaron dos marcadores con reconocido valor para la identificación de células epiteliales y sus equivalentes neoplásicos: Antígeno epitelial de membrana EMA (DAKO, clon E29, monoclonal) y las citoqueratina AE1/AE3 (DAKO, clon 002D, monoclonal).

Todas las preparaciones de cada caso fueron ordenadas por niveles, estudiadas exhaustivamente por el médico especialista en Anatomía Patológica con un microscopio

óptico convencional y posteriormente revisadas por el Catedrático de Anatomía Patológica.

5.6 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se describen en este capítulo las técnicas estadísticas utilizadas en el desarrollo de esta tesis:

- Estudio de pruebas diagnósticas
- Técnicas de análisis univariante para la identificación de factores que influyen en el éxito de las técnicas utilizadas para localizar el GC, factores que influyen en la captación en cadena mamaria interna, factores que influyen en la afectación metastásica del GC y factores que influyen en la afectación metastásica de los ganglios no centinela.
- Modelos de regresión logística para interpretar con más objetividad el efecto de cada uno de los factores considerados en las variables respuesta y para poder estimar, a priori, en una paciente con unas características concretas la probabilidad de éxito o fracaso de las distintas pruebas estudiadas para la localización del GC y la probabilidad de afectación metastásica de los GC y de los ganglios no centinela para una determinada paciente.
- Curvas ROC para analizar el poder predictivo de los modelos de regresión logística estimados, estudiando su sensibilidad y especificidad. La comparación del poder predictivo de los modelos que estudian el éxito de las distintas técnicas de localización del GC se ha realizado mediante *medidas de calibración* (bondad de ajuste del modelo) y *medidas de discriminación* (probabilidad de que el modelo asigne una probabilidad de éxito en la localización del GC mayor a una paciente en la cual la localización se ha llevado a cabo con éxito que a una paciente en la cual no sido posible la localización).

5.6.1 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Se denomina prueba diagnóstica a cualquier proceso, más o menos complejo, que pretende determinar en un paciente la presencia de cierta condición, supuestamente patológica, no susceptible de ser observada directamente. El uso de pruebas diagnósticas para la detección y evaluación de varias enfermedades en la práctica médica, ha crecido notablemente en años recientes y tiende a incrementarse exponencialmente. El desarrollo tecnológico de los últimos decenios ha permitido incorporar a la práctica clínica médica sofisticados medios diagnósticos que, sin duda, constituyen adelantos en el perfeccionamiento del trabajo médico. Lamentablemente, estos adelantos en los métodos diagnósticos se han acompañado también de una tendencia a su uso indiscriminado. La necesidad de herramientas cuantitativas que contribuyan a dirigir con racionalidad las indicaciones es indispensable. Se trata, en particular de obtener índices o medidas de eficacia de cada medio diagnóstico que sirvan de pauta orientadora para su selección en el momento necesario.

5.6.1.1 INDICADORES ESTADÍSTICOS BÁSICOS PARA EVALUAR EL DESEMPEÑO DE UN PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO

Por una parte, se ha valorado la **Eficacia Técnica** o **Tasa de Detección** de las distintas técnicas utilizadas para la localización del GC como el cociente entre el número de pacientes en las que se consiguió detectar y analizar al menos un GC y el total de pacientes incluidas en el estudio.

Por otra parte se han utilizado los indicadores estadísticos básicos, que miden la discriminación diagnóstica de una prueba en relación con un criterio de referencia, para estudiar la correlación entre el estado del GC y el resto de la axila.

Se ha considerado como:

- VERDADERO NEGATIVO (VN): Número de pacientes con GC libre de metástasis y el resto de ganglios axilares también sin enfermedad.
- VERDADERO POSITIVO (VP): Número de pacientes que presentan metástasis en el GC, siendo éste el único ganglio afecto o estando afectados otros ganglios axilares o de la cadena mamaria interna.

- FALSO NEGATIVO (FN): Pacientes con GC libre de metástasis, pero con ganglios afectos en el resto de la cadena ganglionar.
- FALSO POSITIVO (FP): En este estudio, por definición, no existen FP, dado que una metástasis única en axila indica axila positiva.

La SENSIBILIDAD (S), o capacidad de una prueba para detectar a los individuos enfermos, se ha estimado como el cociente entre el número de pacientes con GC metastásico (VP) y el total de pacientes que presentan metástasis axilares (VP + FN) expresado en %.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Pacientes con GC}^+}{\text{Pacientes con metástasis axilares}} = \frac{VP}{VP + FN}$$

Consecuentemente, la TASA DE FALSOS NEGATIVOS (TFN) o probabilidad de que una prueba no detecte a los individuos enfermos, se ha estimado como el cociente entre FN y el total de pacientes con axila positiva (VP + FN) expresado en %.

$$TFN = 1 - \text{Sensibilidad} = \frac{\text{Pacientes con GC}^-}{\text{Pacientes con metástasis axilares}} = \frac{FN}{VP + FN}$$

La ESPECIFICIDAD (E), o capacidad de una prueba para identificar como sanos a los pacientes que efectivamente lo están, se ha estimado como el cociente entre el número de pacientes con GC negativo (VN) y el total de pacientes que no presentan metástasis axilares (VN + FP) expresado en %. Dado que no existen FP, el valor estimado de la especificidad para la prueba del GC será del 100%.

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Pacientes con GC}^-}{\text{Pacientes sin metástasis axilares}} = \frac{VN}{VN + FP}$$

El VALOR PREDICTIVO POSITIVO (VPP), o probabilidad condicional de que los individuos con una prueba positiva tengan realmente la enfermedad, se ha estimado como el cociente entre las pacientes VP y la suma de VP y FP expresado en %. Al no existir FP su valor para la prueba del GC será del 100%.

$$\text{Valor predictivo positivo} = \frac{\text{Pacientes con metástasis axilares}}{\text{Pacientes con GC}^+} = \frac{VP}{VP + FP}$$

El VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (VPN), o probabilidad condicional de que los individuos con una prueba negativa no tengan realmente la enfermedad, se ha estimado como el cociente entre VN y el total de pacientes que presentan GC negativo (VN + FN) expresado en %.

$$\text{Valor predictivo negativo} = \frac{\text{Pacientes sin metástasis axilares}}{\text{Pacientes con GC}^-} = \frac{VN}{VN + FN}$$

La PRECISIÓN O CONCORDANCIA ENTRE EL ESTADO DEL GC Y DEL RESTO DE LA AXILA (P), se ha estimado como el cociente entre la suma de VP y VN y el número total de pacientes en las que se ha conseguido localizar y estudiar al menos un GC expresado en %. Hay que tener en cuenta, no obstante, que este valor cambia a medida que cambia la prevalencia.

$$\text{Precisión} = \frac{VP + VN}{N}$$

5.6.2 ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS

En el estudio de factores pronósticos es habitual considerar las técnicas de análisis univariante como una criba previa al análisis de regresión, realizando el análisis de regresión únicamente sobre aquellos factores que han sido previamente seleccionados en el análisis univariante. No obstante, esta forma de proceder no siempre lleva a las mejores conclusiones. De hecho, la identificación de los factores que influyen en la variable respuesta y la correcta interpretación de su verdadero efecto sobre la variable respuesta es un proceso que requiere un estudio más detallado.

Las técnicas de análisis univariantes resultan efectivamente útiles para investigar, en una primera etapa, el efecto individual de distintos factores, cualitativos o

cuantitativos, sobre la variable respuesta. No obstante, la validez de las conclusiones obtenidas a partir de un análisis univariante es siempre limitada, debido a que la influencia de un factor pronóstico sobre una variable respuesta puede ser enmascarada o aumentada por el efecto de otros factores, cuando se realiza un estudio sobre poblaciones no homogéneas. Consecuentemente, es posible que en esta primera fase puedan ser descartados algunos factores con efecto significativo sobre la variable respuesta o considerados algunos otros factores que realmente no tienen un efecto directo sobre dicha variable.

Un análisis de regresión stepwise, realizado de forma complementaria y el estudio detallado de los resultados obtenidos en cada etapa nos permitirá interpretar correctamente el efecto real de cada uno de los factores sobre la variable respuesta.

5.6.2.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE

El análisis univariante del efecto de los factores pronósticos considerados, cuando éstos eran *cualitativos*, ha sido realizado mediante el análisis de tablas de contingencia, estudiando la relación de dependencia entre cada factor y el éxito de la técnica para la identificación del GC. Si ambas características han resultado independientes, esto ha indicado que la distribución de probabilidad del factor considerado era idéntica en el grupo de pacientes en los que la técnica ha permitido identificar correctamente el GC y en el grupo de pacientes en los que la prueba no ha logrado su localización.

El análisis univariante del efecto de los factores pronósticos considerados, cuando éstos eran *cuantitativos* ha sido realizado bien por métodos paramétricos, estudiando los parámetros que identifican estas distribuciones, o bien por métodos no paramétricos, estudiando otras características más generales.

Los tests no paramétricos presentan la ventaja de que no requieren una distribución normal para las poblaciones en estudio. A cambio son menos potentes que los tests paramétricos y tienen por lo tanto más probabilidad de cometer un error de tipo II. Se han utilizado, por lo tanto, preferentemente los tests paramétricos, recurriendo a los no paramétricos cuando no ha sido posible admitir la hipótesis de normalidad. A continuación, se describen las técnicas utilizadas en el análisis univariante.

5.6.2.1.1 Variables cualitativas: Análisis de tablas de contingencia

5.6.2.1.1.1 Tablas de contingencia

Dadas dos variables categórica X e Y , X con I categorías e Y con J categorías, se denomina *tabla de contingencia* de estas variables a una tabla de doble entrada, de dimensiones $I \times J$, en la cual cada celda contiene las frecuencias observadas de las posibles combinaciones de resultados. Si n_{ij} indica la frecuencia observada de cada celda, el tamaño de la muestra será $n = \sum_i \sum_j n_{ij}$ y las frecuencias marginales $n_{i+} = \sum_j n_{ij}$ y $n_{+j} = \sum_i n_{ij}$ respectivamente.

Si se considera que cada individuo de la muestra ha sido extraído al azar de una población y clasificado en las distintas celdas que constituyen la tabla, las probabilidades de que la variable (X, Y) tome valores cada una de las celdas que constituyen la tabla,

$$\pi_{ij} = P(X=i \ Y=j) \quad i \in I, j \in J$$

constituyen la *distribución conjunta* de las variables X e Y . Las *distribuciones marginales* de cada una de las variables se obtienen sumando los totales por filas y columnas respectivamente.

$$\pi_{i+} = \sum_j \pi_{ij} \quad i \in I$$

$$\pi_{+j} = \sum_i \pi_{ij} \quad j \in J$$

En las referencias a las *distribuciones muestrales* se sustituye la notación griega por la notación latina.

$$p_{ij} = \frac{n_{ij}}{n} \quad p_{i+} = \frac{n_{i+}}{n} \quad p_{+j} = \frac{n_{+j}}{n}$$

Si en una tabla de contingencia, la variable columna Y es una *variable respuesta* y la variable fila X es una *variable explicatoria* es útil construir de forma separada la distribución de probabilidades de Y para cada nivel de X . Esta distribución se denomina *distribución condicional*.

5.6.2.1.1.2 Test chi-cuadrado de independencia

Dos variables se considera que son estadísticamente independientes si las distribuciones condicionales de Y son idénticas para cada nivel de X . La independencia estadística se puede definir equivalentemente como la propiedad de que todas las probabilidades conjuntas puedan descomponerse como el producto de sus probabilidades marginales $\pi_{ij} = \pi_{i+}\pi_{+j}$ $i \in I, j \in J$. Consecuentemente en una tabla de doble entrada, la hipótesis nula de independencia estadística puede establecerse como,

$$H_0: \pi_{ij} = \pi_{i+}\pi_{+j} \quad i \in I, j \in J$$

Para una muestra de tamaño n con frecuencias observadas $\{n_{ij}\}$, se denominan *frecuencias esperadas* a los valores $\mu_{ij} = n\pi_{ij}$. Si la hipótesis nula es cierta, las frecuencias esperadas de las celdas serán,

$$\mu_{ij} = n\pi_{i+}\pi_{+j} \quad i \in I, j \in J$$

El estadístico utilizado para verificar la hipótesis H_0 ha sido el estadístico chi-cuadrado,

$$\chi^2 = \sum_{i,j} \frac{(n_{ij} - \mu_{ij})^2}{\mu_{ij}}$$

propuesto por Karl Pearson en 1900²¹⁰. Su teoría y aplicaciones fueron posteriormente desarrolladas por el y R.A. Fisher (Lancaster 1969²¹¹ Capítulo 1). La distribución muestral de este estadístico converge a la distribución chi-cuadrado con $(I-1)(J-1)$ grados de libertad cuando el tamaño muestral $n \rightarrow \infty$ para un número determinado de celdas N . La adecuación de la aproximación chi-cuadrado depende de n y de N . Tiende a mejorar

cuando el promedio de observaciones por celda, n/N , aumenta. Este estadístico toma el valor 0 cuando para todas las celdillas se verifica que $n_{ij}=\mu_{ij}$. En muestras de un mismo tamaño, el incremento de las desviaciones $n_{ij}-\mu_{ij}$ aumenta el valor del estadístico χ^2 y produce una evidencia mayor contra H

Para obtener el valor del estadístico se estimarán las frecuencias esperadas sustituyendo las probabilidades marginales por frecuencias marginales,

$$\hat{\mu}_{ij} = np_{i+}p_{+j} = n \frac{n_{i+}}{n} \frac{n_{+j}}{n} = \frac{n_{i+}n_{+j}}{n}$$

La calidad de la aproximación del test χ^2 de Pearson, para el estudio de la independencia en tablas de doble entrada, ha sido estudiada en detalle por varios autores (Fisher 1925²¹², Cochran 1954²¹³, Roscoe and Byars 1971²¹⁴, Lawal y Upton 1984²¹⁵). La mayor parte de las reglas utilizadas habitualmente hacen referencia a las frecuencias esperadas de las celdas. Cuando $g.l.>1$, se considera que una frecuencia mínima esperada aproximadamente igual a 1 en una celda es admisible, siempre que el número de celdas con valores esperados inferiores a 5 sea menor del 20%. La frecuencia mínima admisible en una celda decrece cuando N aumenta. Por otra parte, la aproximación puede no ser muy buena si las matrices son dispersas y contienen valores esperados muy pequeños y muy grandes. Desafortunadamente no existe una regla válida para todos los casos.

5.6.2.1.1.3 Test de Fisher para muestras pequeñas

Cuando se trabaja con muestras pequeñas, como ha sido nuestro caso, es frecuente encontrarse con tablas en las cuales el valor esperado en las celdas es tan pequeño que las aproximaciones chi-cuadrado son inadecuadas. En este caso, pueden combinarse categorías de variables con objeto de aumentar estos valores. Estas combinaciones, sin embargo, no resultaban aconsejables en algunos casos, ya que no existía una forma clara de combinar categorías sin perder información. En este caso se ha utilizado el test para muestras pequeñas en tablas 2x2 propuesto por el estadístico británico R.A.Fisher en 1934²¹⁶ denominado *test exacto de Fisher*.

Este test se basa en el hecho de que, en una tabla 2x2, la hipótesis nula de independencia es equivalente a la hipótesis

$$H_0: \theta=1$$

siendo θ el odds ratio. Para verificar la independencia, el p-valor se obtiene sumando las probabilidades hipergeométricas de aquellos resultados que sean al menos tan favorables a la hipótesis alternativa como el resultado observado. Los cálculos para la distribución hipergeométrica se complican al aumentar el tamaño muestral, y hasta ahora se aproximaba este p-valor obteniendo el p-valor de la distribución chi-cuadrado para un ajuste del estadístico de Pearson utilizando la corrección de continuidad de Yates²¹⁷. No obstante, no hay razón para seguir utilizando esta corrección, ya que el software actual permite realizar el test exacto de Fisher, incluso para muestras bastante grandes. El SPSS calcula la prueba exacta de Fisher cuando una tabla 2x2 presenta una casilla con frecuencia esperada menor que 5. Para las restantes tablas 2x2 calcula el estadístico de Pearson con la corrección de Yates.

Existen tests exactos de independencia para tablas de mayores dimensiones que utilizan una versión multivariante de la distribución hipergeométrica (Bennett y Nakamura 1963²¹⁸). Software desarrollado recientemente permite la realización de estos tests.

5.6.2.1.2 Variables cuantitativas: Test de comparación de medias

El estudio de la independencia entre una variable cuantitativa y una variable binaria, se basa en la comparación de la distribución de la variable cuantitativa en los dos grupos poblacionales definidos por la variable binaria. Con objeto de llevar a cabo esta comparación, se han desarrollado varios tests. Estos tests pueden ser paramétricos o no paramétricos. Los tests no paramétricos presentan la ventaja de que no requieren una distribución normal para las poblaciones en estudio. A cambio son menos potentes que los tests paramétricos. Se utiliza por lo tanto preferentemente los tests paramétricos, recurriendo a los no paramétricos cuando no es posible admitir la hipótesis de normalidad.

5.6.2.1.2.1 Tests paramétricos

El objetivo de los tests paramétricos es comparar los parámetros poblacionales a partir de los estadísticos muestrales. El test utilizado habitualmente para contrastar la igualdad de medias, $H_0: \mu_1 = \mu_2$, en dos grupos independientes es un test paramétrico, conocido como el *t test*. Dadas 2 muestras independientes de tamaños n_1 y n_2 , extraídas de dos poblaciones independientes con medias muestrales \bar{x}_1 y \bar{x}_2 y cuasi-varianzas muestrales s_1^2 y s_2^2 , el estadístico base de este contraste es el estadístico,

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

Este test requiere que las observaciones sean muestras aleatorias e independientes extraídas dos poblaciones normales con la misma varianza. En este caso, si es cierta la hipótesis nula, el estadístico seguirá una distribución t de Student con $n_1 + n_2 - 2$ grados de libertad.

Violación de las hipótesis

a) Hipótesis de normalidad

Como se ha comentado, el t-test asume que las dos muestras proceden de poblaciones normales con varianzas iguales. Afortunadamente, el estadístico t es bastante robusto para desviaciones de la normalidad, especialmente si los tamaños de las dos muestras son aproximadamente iguales (Boneau²¹⁹, Box 1953²²⁰, Cochran 1947²²¹). No obstante, conviene utilizar algún test de normalidad como el test de Kolmogorov-Smirnov²²² o el test de Saphiro-Wilk²²³ y comprobar por métodos gráficos la simétrica de la distribución y la ausencia de outliers.

b) Hipótesis de igualdad de varianzas

En caso de ser admisible la hipótesis de normalidad, se puede utilizar el test de Levene para verificar la hipótesis de igualdad de varianzas en las dos poblaciones, $H_0: \sigma_1^2 = \sigma_2^2$. El estadístico utilizado en este contraste será el estadístico,

$$F = \frac{s_1^2/n_1}{s_2^2/n_2}$$

siendo s_1^2 es la mayor varianza muestral y s_2^2 la menor varianza muestral. Si es cierta la hipótesis nula, este cociente seguirá aproximadamente una distribución F de Snédecor con n_1 y n_2 grados de libertad.

En caso de no ser admisible la igualdad de varianzas en las dos poblaciones se utiliza para el contraste de medias la modificación del estadístico t conocida como la t aproximada de Welch²²⁴

$$t' = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

que sigue también una distribución t de Student.

5.6.2.1.2.2 Test no paramétricos

Si no se verifica la hipótesis de normalidad, existe una alternativa a los test paramétricos que son los test no paramétricos. El más utilizado es el test propuesto originalmente para muestras de igual tamaño, por Wilcoxon (1945)²²⁵ y después generalizado por Mann y Whitney (1947)²²⁶ o simplemente el test Mann-Whitney.

Este test requiere que todas las observaciones se ordenen como si provinieran de una sola muestra. En caso de empate se promediarán los rangos. A continuación, se obtiene la suma de los rangos en cada grupo. El estadístico U debido a Mann y Whitney se obtiene como,

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - R_1$$

dónde R_1 es la suma de los rangos de las observaciones de la primera muestra. Este estadístico presenta la ventaja de que es uno de los pocos estadísticos no paramétricos que tienen una interpretación intuitiva, ya que $U/n_1 n_2$ es la probabilidad estimada que una observación seleccionada al azar de la primera población sea menor que una observación seleccionada al azar de la segunda población. Para muestras pequeñas existen tablas²²⁷ que recogen los valores críticos de este estadístico y para muestras grandes (20 o más en cada grupo) puede utilizarse la aproximación normal.

Dentro de los tests no paramétricos el test Mann-Whitney es uno de los test más potentes. Si se puede aplicar este test y el t test, el test Mann-Whitney alcanza un 95% de la potencia del t test (Mood 1954)²²⁸ y si las hipótesis del t test son seriamente violadas, el test Mann-Whitney puede ser mucho más potente (Hodges y Lehmann, 1954).²²⁹

5.6.2.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE: MODELOS DE REGRESIÓN

Los modelos de regresión multivariante se utilizan para intentar describir la relación entre aquellos factores que han resultado significativos en el análisis univariante y la variable respuesta, atribuyendo cualquier variación no recogida por el modelo a fluctuaciones o “ruido” no relevante para el problema que se analiza. Estos modelos generalmente se describen mediante una función matemática, cuya forma es controlada por parámetros con un valor que debe ser ajustado a partir de los datos. El papel de los es describir las relaciones entre las variables observadas.

La utilización de modelos de regresión multivariante presenta dos *ventajas* importantes frente a un simple contraste de hipótesis: permite analizar simultáneamente el efecto de distintos factores pronóstico y permite estimar parámetros que describen el efecto de cada factor pronóstico sobre la variable respuesta.

5.6.2.2.1 Modelo Lineal Generalizado

La mayor parte de los modelos de regresión existentes puede considerarse que son casos especiales del *Modelo Lineal Generalizado* (MLG). Esta es una amplia clase de modelos que incluye modelos de regresión ordinaria, modelos logit, modelos probit, modelos log-lineal y modelos de respuesta multinomial.

Los modelos lineales generalizados incluyen tres componentes:

- La *componente aleatoria* que identifica la variable respuesta Y .
- La *componente sistemática* $X = \{x_i\}$ que especifica las variables explicatorias utilizadas como predictores en el modelo.
- El *enlace* $g(\cdot)$ que especifica la relación funcional entre el predictor lineal y el valor medio $\mu = E(Y)$ de la componente aleatoria.

El MLG establece que,

$$g(\mu) = X\beta$$

La función enlace más simple posible es el enlace identidad. Si usamos este enlace obtendremos el modelo ordinario de regresión para respuesta continua.

El MLG generaliza el modelo de regresión ordinaria de 2 formas. Primero, permite que la componente aleatoria tenga una distribución distinta a la distribución normal. Segundo, permite modelizar la relación existente entre los predictores y funciones de la media. Ambas generalizaciones son importantes para una variable respuesta categórica. Una forma tradicional de analizar datos no normales es intentar transformar la variable respuesta para que sea aproximadamente normal con varianza constante. En este caso, los métodos de regresión ordinarios por mínimos cuadrados son aplicables. En la práctica ocurre generalmente que una transformación que produce normalidad no produce varianza constante y a la inversa. Con la teoría y la metodología de los modelos lineales generalizados, no es necesario transformar los datos ya que el MLG utiliza métodos de máxima verosimilitud y por lo tanto no está restringido a la normalidad.

5.6.2.2.2 Modelo de Regresión Logística

Los *modelos de regresión logística* o *modelos logit* son casos particulares del MLG. En estos modelos el interés se centra en predecir la probabilidad de ocurrencia de un suceso respuesta binaria. La *variable respuesta* Y tiene dos posibles resultados “éxito” o “fracaso” representados por 0 y 1. La distribución de probabilidad de esta variable viene especificada por la probabilidad de éxito $P(Y=1/X) = \pi(X)$ y la probabilidad de fracaso $P(Y=0/X) = 1-\pi(X)$. Esta distribución tiene como valor medio $\mu = E(Y/X) = P(Y=1/X)$.

El modelo de regresión logística es equivalente a un MLG en el cual la *componente aleatoria* sigue una distribución binomial y se considera *como función de enlace* el logaritmo de la función odd, denominado logit,

$$\text{odds}\{Y = 1 / X\} \equiv \frac{P\{Y = 1 / X\}}{1 - P\{Y = 1 / X\}}$$

$$g_{\text{logit}}(\mu) = \log(\text{odds}\{Y = 1 / X\}) = \log\left(\frac{P\{Y = 1 / X\}}{1 - P\{Y = 1 / X\}}\right) = \log\left(\frac{\mu}{1 - \mu}\right)$$

El modelo será, por lo tanto,

$$\log\left(\frac{P\{Y = 1 / X\}}{1 - P\{Y = 1 / X\}}\right) = X\beta$$

que puede expresarse como,

$$\log\left(\frac{P\{Y = 1 / X\}}{1 - P\{Y = 1 / X\}}\right) = \beta_0 + \sum_j^{\text{\# variables de entrada}} \beta_j \cdot x_j$$

donde β_0 es la constante del modelo de regresión, o sesgo, que multiplica a un valor fijo $x_0=1$ y el sumatorio indica la suma β_i -ponderada de todos los predictores x_j . Las estimaciones, $\hat{\beta}_j$, de los parámetros del modelo son obtenidos por el método de máxima verosimilitud, generalmente de modo iterativo, ya que, a diferencia del modelo de regresión lineal ordinario, no existe una expresión cerrada que permita obtener los parámetros del modelo.

Si el resto de los predictores mantienen su valor, el *odds* del suceso “éxito” se multiplicará por e^{β_j} cuando el predictor x_j incremente su valor en una unidad. Por lo tanto si el predictor x_j es binario el valor estimado del *odds ratio* será $e^{\hat{\beta}_j}$.

Un intervalo de confianza para el parámetro β_j será para muestras grandes $\hat{\beta}_j \mp z_{\alpha/2} S_{\hat{\beta}_j}$. El *intervalo de confianza para el efecto multiplicativo sobre el odds del suceso “éxito”* del incremento de una unidad en un predictor será $EXP(\hat{\beta}_j \mp z_{\alpha/2} S_{\hat{\beta}_j})$. Para muestras grandes, el *estadístico de Wald* $(\hat{\beta}_j / S_{\hat{\beta}_j})^2$ tiene una distribución χ^2 con 1 grado de libertad cuando $\beta_j=0$. Esto nos permitirá realizar un contraste de hipótesis acerca de la nulidad de los coeficientes.

El *valor estimado de la función logit* para el individuo i -ésimo será $x_i \hat{\beta}$. El error estándar de esta estimación será, por lo tanto,

$$S_{x_i \hat{\beta}} = Var \left(\hat{\beta}_0 + \sum_j^{\# \text{ variables de entrada}} \hat{\beta}_j x_{ij} \right) = Var(\hat{\beta}_0) + \sum_j^{\# \text{ variables de entrada}} x_{ij}^2 Var(\hat{\beta}_j) + 2 \sum_{\substack{j,k \\ j \neq k}}^{\# \text{ variables de entrada}} \sum x_{ij} x_{ik} Cov(\hat{\beta}_j, \hat{\beta}_k)$$

y el *intervalo de confianza* para la función logit, $x \hat{\beta} \mp 1.96 * S_{x \hat{\beta}}$.

La probabilidad estimada de éxito será,

$$P\{Y = 1 / X = x\} = \frac{1}{1 + \exp(-x\hat{\beta})}$$

y el *intervalo de confianza* para esta estimación se obtendrá sustituyendo los extremos del intervalo anterior en esta expresión.

El determinar la *contribución de cada predictor al modelo* en un análisis multivariante, no es sencillo, y su valor no es un indicativo absoluto, ya que la contribución de un predictor depende de los restantes predictores incluidos en el modelo. Un estadístico utilizado para medir la correlación parcial en un modelo de regresión logística es el *estadístico R* (Atkinson 1980)²³⁰ cuyo valor oscila entre -1 y +1. Este estadístico está definido en base al estadístico de Wald,

$$R = \pm \sqrt{\left(\frac{Wald - 2 * K}{-2L_0} \right)}$$

donde K indica los grados de libertad de la variable y el denominador es menos dos veces el logaritmo de la función de verosimilitud de un modelo que contiene únicamente una constante.

Si se desea *comparar la bondad de ajuste de dos modelos diferentes*, siendo uno de los modelos un caso particular del otro, el estadístico más eficiente es el basado en el *ratio de verosimilitudes*. Si L_1 es el logaritmo de la función de verosimilitud para el modelo más complejo y L_0 es el logaritmo de la función de verosimilitud para el modelo más simple, el estadístico $-2(L_1 - L_0)$ seguirá una distribución χ^2 donde el número de grados de libertad será la diferencia de parámetros entre los dos modelos.

Si existe un número elevado de predictores con fuerte correlación entre ellos puede presentarse un problema de *colinealidad* y el método de optimización puede no converger. Por otra parte, puede parecer que una variable no influya sobre la variable respuestas si están incluidas en los modelos otras variables muy correlacionadas con ella y la interpretación del modelo puede ser difícil. Para evitar este problema puede utilizarse la técnica *stepwise*. Si el número de variables analizadas es muy elevado es conveniente utilizar el *estadístico score*, como alternativa al estudio de la variación en la función de verosimilitud, para decidir las variables que deben ser incorporadas al modelo en cada etapa debido al ahorro que supone la no estimación de parámetros en cada etapa (Rao 1973)²³¹

5.6.3 COMPARACIÓN DE MODELOS: CURVAS ROC

Las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) se crearon inicialmente para poder comparar la eficacia de pruebas diagnósticas cuyo resultado es cuantitativo sin necesidad de establecer previamente un punto de corte. En nuestro estudio no tendría sentido su utilización para medir el poder predictivo de la prueba del GC en el estudio de la afectación del ganglio axilar en el cáncer de mama, ya que la prueba diagnóstica no es cuantitativa. No obstante su aplicación ha ganado aceptación en otras áreas como la comparación del poder predictivo de diferentes modelos de regresión logística. En este caso, la *sensibilidad* del modelo es el porcentaje, de aquellos individuos en los cuales *se ha presentado* el suceso en estudio, que son correctamente clasificados por el modelo y la *especificidad* del modelo es el porcentaje, de aquellos individuos en los cuales *no se ha presentado* el suceso en estudio, que son correctamente clasificados. El valor predicho por el modelo es un valor continuo, que indica la probabilidad de que se presente el suceso en estudio y los valores de la sensibilidad y la especificidad dependerán del punto de corte establecido.

Una curva ROC es una representación de la relación entre la sensibilidad y la especificidad de un modelo y no depende del punto de corte. Es un gráfico de la sensibilidad, o tasa de positivo-verdadero y el complemento de la especificidad, la tasa de positivo-falso para todos los posibles puntos de corte.

El índice de concordancia (índice C) es una medida no paramétrica de la precisión de un conjunto de predicciones. Es especialmente útil para comparar las características de dos o más algoritmos clasificatorios. El índice C es la probabilidad de que el modelo de clasificación asigne una probabilidad mayor a un individuo con una etiqueta de clase superior que a un individuo con una etiqueta de clase inferior. Es decir, que el modelo discrimine entre individuos de diferentes clases. Su valor es igual a 0,5 si la probabilidad predicha para los individuos es aleatoria con respecto al verdadero valor de salida, y alcanza un valor máximo de 1 si todos los valores son concordantes.

El índice C ha sido calculado por el método de Harrel et al (1984)²³². En el caso de resultados binarios, (Ej. vivo o muerto), el resultado obtenido por este método es idéntico al resultado que se obtendría usando la aproximación trapezoidal no paramétrica

del área bajo la curva ROC (Hanley y McNeil 1982)²³³ El resultado conseguido es el mismo que el obtenido por métodos de máxima verosimilitud (Centor y Schwarz 1985)²³⁴ En el caso de clasificaciones binarias, el método se basa en separar los individuos por clases, después seleccionar pares de individuos, uno de cada clase y comparar las predicciones para los dos individuos del par. Un par se considerará concordante si el individuo con la etiqueta de clase más alta tiene también la probabilidad más alta. Una vez determinado el número de pares concordantes, el número de pares con idéntica puntuación y el número total de pares, el índice C se obtendrá como:

$$C = \frac{\# \text{ pares concordantes} + 0'5 * \# \text{ pares con idéntica puntuación}}{\# \text{ total de pares}}$$

Aunque para realizar una clasificación es necesario establecer puntos de corte, que se seleccionaran en base al porcentaje de sucesos ocurridos en la población real, el coste relativo de falso positivo y falso negativo y el beneficio relativo de verdadero positivo y verdadero negativo, para calcular el índice C no es necesario especificar el punto de corte ya que el índice C es un promedio para todos los posibles puntos de corte. Es suficiente con indicar la puntuación asignada por el modelo a cada individuo y la clase a la que realmente pertenece el individuo.

El error estándar del índice C se obtiene por el método de Hanley y McNeil²³⁵ Los p-valores se obtienen restando 0'5 al índice C, dividiendo por el error estándar, y buscando el valor z resultante en una tabla de la distribución normal.

Las comparaciones entre dos índices C correspondientes a dos algoritmos sobre los mismos datos se ha realizado utilizando la técnica de Hanley y MacNeil.²³⁶

5.7 RECOGIDA DE DATOS

Para la recogida de datos y posterior informatización de los resultados, se ha utilizado una hoja que a continuación se describe:

En la hoja clínico-patológica se recogen las características clínicas de las pacientes, las características del tumor, la técnica diagnóstica y quirúrgica, la técnica empleada para la búsqueda del GC y el resultado de la misma, así como el resultado histopatológico tanto del tumor como de los ganglios axilares y de la cadena mamaria interna (Hoja nº 1).

En la hoja de datos de la técnica, se recogen los datos relativos a los hallazgos durante la realización de la técnica del GC: número de GC, localización de los mismos, cuentas por unidad de tiempo registradas con la sonda detectora en el tumor y en los ganglios y resultados de la técnica con colorante (Hoja nº 2).

Hoja nº 1

Apellidos:		Nombre:		Hria:							
Fecha nac.		Fecha Diag:		Fecha intervención							
Estado Hormonal 0. premen 1. postmen		Tipo lesión 0. LNP 1. LP		Localización 0. MD 1. MI 2. Ambas							
				Cerb: Bcl2: Mib1: Catep: Vimen: P53:							
				Edad: <table border="1" style="width:100%;"><tr><td>RE</td><td>RP</td></tr><tr><td>0.+</td><td>0.+</td></tr><tr><td>1.-</td><td>1.-</td></tr></table>		RE	RP	0.+	0.+	1.-	1.-
RE	RP										
0.+	0.+										
1.-	1.-										
Zona 0. CSE 1. CSI 2. CIE 3. CII 4. LICS 5. LICE 6. LICInf 7. LICI 8. Retr.		Tec. Diagnóstica 0. TRUCUT 1. ABBI 2. B Incisional 3. B Escisional		Tec Quirúrgica 0. Q+VAX 1. Q 2. MRM 3. MRC 4. AM+P 5. MS							
				AP 0. CDNI 1. CDI 2. CLI 3. Medular 4. Mixto 5. Tubular							
				Tamaño mm: Multicentricidad 0 No 1 Si Pred com. Intrad 0. No 1. Si							
Infiltrac linfat 0 No 1 Si		GRADO: Scarff Bloom:		PT 0. is 1. 1mic 2. 1a 3. 1b 4. 2<3cm 5. 2>3cm 6. 3							
Via inyec. Isót 0. Subcutánea 1. Subareolar 2. Peritumoral 3. Subc+Perit		Linfogammagrafia 0. + Ax 1 + MI 2 + Ax y MI 3 + Intram		PN 0. 0 1. 0 i (-) 2. 0 i (+) 3. 1 mi 4. 1a 5. 1b 6. 1c							
				ESTADIO 0. 0 1. I 2. IIA 3. IIB 4. IIIA 5. IIIB 6. IIIC 7. IV							
TOTAL GC =		Total GC AP +		Localiz. ax 0. Teñido 1. caliente 2. Teñido + caliente 3. NO							
TOTAL GNC =		Total GNC AP +		Locali. MI 0. teñido 1. caliente 2. Teñido+caliente 3. NO							
GC NI=	GC NII =	GC NIII =	GC AP 0. + AP1 1. + AP2 2. + AP3 3. - AP								
GC + NI =	GC + NII =	GC + NIII =	GC MI =								
GNC NI=	GNCNII =	GNCNIII =	GC + MI =								
GNC + NI.=	GNC + NII =	GNC + NIII =	TIPO AFECT. GC 0. MicroM 1. MacroM SRC 2. MacroM CRC								
			TIPO AFEC GNC 0. MicroM 1. MacroM SRC 2. MacroM CRC								
Cirujano:											

MATERIAL Y MÉTODO

Hoja nº 2

Cuentas piel tumor =

Cuentas piel GC axila =

Cuentas piel GC MI =

Colorante usado: SI-NO

Cuentas por 10 segundos detectadas con sonda :

GC AXILA nº1

In vivo:

Ex vivo:

Teñido SI-NO

GC AXILA nº2

In vivo:

Ex vivo:

Teñido SI-NO

GC AXILA nº3

In vivo:

Ex vivo:

Teñido SI-NO

Actividad residual axila:

GC MI nº1

In vivo:

Ex vivo:

Teñido SI-NO

GC MI nº2

In vivo:

Ex vivo:

Teñido SI-NO

GC MI nº3

In vivo:

Ex vivo:

Teñido SI-NO

Actividad residual en MI:

VI-RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL TUMOR.

El tumor estaba localizado en la mama derecha en 123 pacientes (48%) y en la mama izquierda en 133 casos (52%). La ubicación del tumor dentro de la mama queda reflejada en la Tabla 12.

Tabla 12- UBICACIÓN DEL TUMOR EN LA MAMA

Ubicación	Frecuencia	Porcentaje
CSE	102	39,8
CSI	42	16,4
CIE	7	2,7
CII	22	8,6
LICS	30	11,7
LICE	14	5,5
LICINF	10	3,9
LICI	8	3,1
RETROAREOLAR.	12	4,7
MULTIFOCAL.	3	1,2
MULTICENTRICO.	6	2,3
TOTAL	256	100

CSE: Cuadrante superior externo, CSI: cuadrante superior interno, CIE: cuadrante inferior externo, CII: cuadrante inferior interno, LICS: Línea intercuadrántica superior, LICE: línea intercuadrántica externa, LICINF: Línea intercuadrántica inferior; LICI: Línea intercuadrántica interna

El tumor fue menor o igual de 2 cm en 184 pacientes (71,8%) entre 2-5 cm en 72 pacientes (28,2 %).

6.2 RESULTADO HISTOPATÓLOGICO DEL TUMOR

El resultado histopatológico del tumor fue: en 199 (77,7%) casos carcinoma ductal infiltrante, 12 (4,7%) carcinoma ductal no infiltrante, 15 (5,85%) carcinomas de fenotipo mixto ductal y lobulillar, 8 (3,1%) carcinoma lobulillar infiltrante, 7 (2,7%) carcinoma tubular, 1 (0,4%) carcinoma medular y 14 (5,5%) otros tipos histológicos menos frecuentes como el carcinoma coloide, carcinoma mucinoso etc.

Los tipos histológicos de los tumores de las pacientes en que se localizó el GC y en las que no se localizó el GC quedan reflejados en la Tabla 13.

RESULTADOS

Tras el análisis del tumor en las piezas quirúrgicas la media del tamaño fue de $16,37 \pm 10,64$ mm, mediana = 14 mm (máximo = 60, mínimo = 0). Se ha considerado valor 0 en los carcinomas ductales no infiltrantes ya que el tamaño del tumor viene dado por el tamaño del componente infiltrativo, que en estos casos fue de 0 (TNM AJCC).

La media del tamaño del tumor en las pacientes con GC afecto fue de $20,3 \pm 11,4$ mm, mediana = 17,5 mm (máximo = 60 mm, mínimo = 1 mm).

La media del tamaño tumoral en pacientes con ganglio centinela negativo fue de $13,4 \pm 9$ mm, mediana = 12 mm (máximo = 40 mm, mínimo = 0)

En un caso la paciente fue estadificada clínicamente como T2 y el tamaño histológico del tumor fue de 60 mm.

Tabla 13- TIPO HISTOPATÓLOGICO DEL TUMOR (HP) EN LAS PACIENTES CON GC LOCALIZADO Y NO LOCALIZADO

Tipo histológico	No localizado	Localizado	Total
Ductal infiltrante	14	185	199
Ductal no infiltrante	1	11	12
Lobulillar infiltrante		8	8
Medular		1	1
Mixto ductal y lobulillar		15	15
Tubular		7	7
Otros	1	13	14
TOTAL	16	240	256

La estadificación del tumor tras el estudio histopatológico (pT), se expone en la Tabla 14.

Tabla 14- ESTADIFICACIÓN pT AJCC

pT AJCC	Frecuencia	Porcentaje
Tis	12	4,7
T1mic	8	3,1
T1a	14	5,5
T1b	53	20,7
T1c	96	37,5
T2	72	28,1
T3	1	0,4
Total	256	100

La distribución del grado tumoral según la clasificación de Nottingham se describe en la Tabla 15.

Tabla 15- GRADO TUMORAL

GRADO TUMORAL	Frecuencia	Porcentaje
1	84	32,8
2	95	37,1
3	44	17,2
Desconocido	33	12,9
Total	256	100

Otras características histológicas reseñables fueron:

- Componente intraductal extenso en 49 carcinomas ductales infiltrantes (19,1%).
- Infiltración linfovascular peritumoral en 38 tumores (14,8%).
- Multicentricidad en 6 pacientes (2,3%) y multifocalidad en 2 pacientes (0,78%).
- Los receptores hormonales se consideraron positivos cuando la tinción inmunohistoquímica fue superior al 10%. Los receptores estrogénicos fueron positivos en 188 pacientes (73,4%), negativos en 62 (24,2%) y desconocidos en 6 pacientes (2,3%).
- Los receptores de progesterona fueron positivos en 167 pacientes (65,2%), negativos en 82 (32%) y desconocidos en 7 (2,7%).

RESULTADOS

-El Cerb-B2 fue positivo en 166 pacientes (64,8%), negativo en 23 (9%) y no se determinó en 67 (26,2%).

6.3 TÉCNICA ISOTÓPICA

En las 42 pacientes en que sólo se empleó el isótopo, la linfogammagrafía detectó captación en axila en 32 casos, sincrónicamente en axila y cadena mamaria interna en 3 y exclusivamente en cadena mamaria interna en 2 casos.

En una de las 5 pacientes en que la linfogammagrafía no mostró captación en área axilar, se pudo localizar el GC tras rastrear con la sonda la axila hallando actividad.

El GC se localizó en 38 de estas pacientes y no se localizó en 4 casos, por lo que la tasa de detección o eficacia técnica fue del 90,5% (Tabla 16).

Tabla 16-MAPA LINFOGAMMAGRÁFICO EN TÉCNICA ISOTÓPICA

Linfogammagrafía	N	%	Localizados	No localizados
Negativa	5	12	1	4
+ Axila	32	76,2	32	-
+ Axila y MI	3	7	3	-
+ MI	2	4,8	2	-
Total	42	100	38	4

MI = Cadena mamaria interna, N: número de pacientes

6.4 TÉCNICA COMBINADA

En 214 pacientes se utilizó isótopo en combinación con colorante para la búsqueda del GC (técnica combinada). La linfogammagrafía resultó negativa en 28 casos, positiva en axila en 166, positiva en cadena mamaria interna en 1, positiva en axila y mamaria interna en 18 pacientes y hubo captación en un caso en un ganglio intramamario (Tabla 17).

Tabla 17- MAPA LINFOGAMMAGRÁFICO EN LA TÉCNICA COMBINADA

	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	28	13,1
Positivo en axila	166	77,6
Positivo en mamaria interna	1	0,5
Positivo intramamario	1	0,5
Positivo en axila y mamaria interna	18	8,4
Total	214	100

La utilización sincrónica del colorante permitió la localización del GC en axila en 19 de los 28 casos en los que la linfogammagrafía había sido negativa y en 1 caso en que, a pesar de ser positiva la linfogammagrafía, no se consiguió detectar actividad con la sonda gammadetectora (Tabla 18).

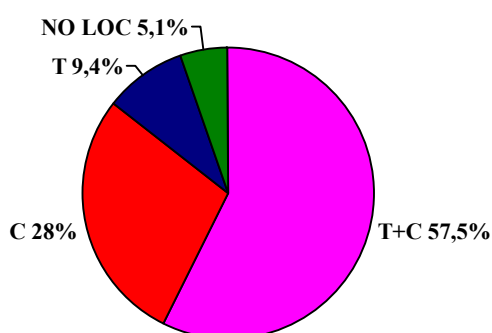
La forma de localización del GC en axila cuando se utilizó la técnica combinada fue: T+C en 122 casos (57,5%), C en 60 casos (28%), T en 20 casos (9,4%) y no se localizó el GC en 11 pacientes (5,1%) (Gráfico 1) Tabla 18.

Tabla 18- RELACIÓN ENTRE EL MAPA LINFOGAMMAGRÁFICO EN TÉCNICA COMBINADA Y LOCALIZACIÓN DEL GC EN AXILA

Mapa linfogammagráfico	No localizado	T	C	T +C	Total
Negativo	7	19	1	1	28
Positivo en axila	4	1	55	106	166
Positivo axila y MI			4	14	18
Positivo intramamario				1	1
Total	11	20	60	122	213

T: Teñidos, C: Calientes, MI: Mamaria interna

Gráfico 1- FORMA DE LOCALIZACIÓN DEL GC EN AXILA



En la cadena mamaria interna, el colorante ayudó a la localización del GC en una paciente al encontrarse teñido y existir distorsión por captación con la sonda del punto de inyección del isótopo en el área del tumor.

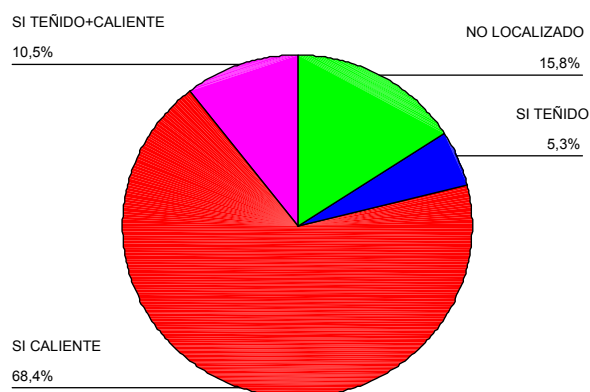
La forma de localización del GC en la cadena mamaria interna en las 19 pacientes en que hubo captación a este nivel cuando se utilizó la técnica combinada fue: caliente (C), es decir, con captación de radiación gamma mediante la sonda detectora, en 13 pacientes (68,4%), teñidos y además calientes (T+C) en 2 casos (10,5%), sólo teñidos (T) en 1 caso porque a pesar de haber captación en la linfogammagrafía, la distorsión del punto de inyección del radiofármaco no permitía distinguir la actividad del GC. No se localizó GC en 3 pacientes por nula actividad gamma y falta de tinción con colorante (Gráfico2) Tabla 19.

Tabla 19- RELACIÓN ENTRE EN MAPA LINFOGAMMAGRÁFICO Y LA FORMA DE LOCALIZACIÓN DEL GC

MAPA LINFOGAMMAGRÁFICO	NO LOC.	T	C	T+C	Total
Positivo en MI	1				1
Positivo en axila y MI	2	1	13	2	18
Total	3	1	13	2	19

T = Teñido, C = Caliente, MI: Mamaria interna, NO LOC: No localizado

Gráfico 2 FORMA DE LOCALIZACIÓN DEL GC EN CADENA MAMARIA INTERNA



En resumen, la eficacia o tasa de detección del GC cuando se utilizó la técnica combinada fue de 94,39% (202/214).

Valorando los resultados de forma comparativa cuando se utilizó la técnica isotópica vs. la técnica combinada, se observa una mayor tasa de detección a favor de la última. La tasa de detección global de la serie fue de 93,75% (240/256) (Tabla 20).

Tabla 20-TASA DE DETECCIÓN DEL GC O EFICACIA, SENSIBILIDAD Y TASA DE FALSOS NEGATIVOS EN FUNCIÓN DE LA TÉCNICA EMPLEADA.

TÉCNICA	N	LOC	NO LOC	ET %	S %	TFN %
ISOTÓPICA	42	38	4	90,5	93,33	6,66
COMBINADA	214	202	12	94,4%	94,7	5,3
TOTAL	256	240	16	93,75	94,5	5,4

LOC = GC localizado, NO LOC = GC no localizado, ET: Eficacia técnica, TFN: Tasa de falsos negativos.

La sensibilidad de la técnica fue mayor y la tasa de falsos negativos fue menor cuando se empleó la técnica combinada que con la técnica isotópica (Tabla 20).

6.5 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VISUALIZACIÓN LINFOGAMMAGRÁFICA DEL GC

Se ha realizado un estudio de los factores que pueden incidir en el éxito con la técnica isotópica, estudiando la influencia de las siguientes variables:

- Edad de la paciente: se ha considerado como edad de corte los 50 años por su relación con el estado hormonal.
- Ubicación del tumor en la mama
- Técnica diagnóstica empleada
- Tamaño del tumor
- Infiltración linfo-vascular
- Tipo histológico del tumor
- El estado hormonal
- Vía de inyección del Isótopo (subdérmica, subareolar, peritumoral o peritumoral+subareolar)
- Resultado histopatológico del GC (negativo, micrometástasis, macrometástasis sin ruptura capsular, macrometástasis con ruptura capsular)

Se ha considerado un total de 256 pacientes

ANÁLISIS UNIVARIANTE

A nivel univariante tienen influencia significativa sobre el éxito en la técnica isotópica:

- La edad de las pacientes

Tabla 21- RESULTADO DE LA LINFOGAMMAGRAFÍA EN FUNCIÓN DE LA EDAD

EDAD	Linfog. – (nº, %)	Linfog. + (nº, %)	Total
≤ 50 años	4 4%	84 95,5	88
> 50 años	29 17,3	139 82,7	168
Total	33 12,9	223 87,1	256

Linfo-: Linfogramagrafía negativa, Linfo+: Linfogramagrafía positiva, nº: número de pacientes.

Las pacientes en las que no se detectó captación isotópica en la linfogramagrafía, tenían una edad media \pm desviación estandar de $61,67 \pm 9,94$. La edad media de las pacientes con captación isotópica en la linfogramagrafía fue de $55,73 \pm 11,29$.

Cuando utilizamos como edad de corte los 50 años por ser este el momento en que con mayor frecuencia varía el estado hormonal, se observa que el porcentaje de captación isotópica es mayor de forma significativa en pacientes más jóvenes ($p = 0,002$), siendo el odds ratio estimado de las pacientes > 50 años $0,228$ (I.C. 95% $0,078-0,672$).

Esto puede ser debido a que el tejido mamario es más abundante en las pacientes más jóvenes, mientras que en las pacientes de mayor edad, el tejido noble es sustituido por tejido graso, menos rico en vascularización linfática.

-Localización del tumor en la mama

Tabla22- RESULTADOS DE LA LINFOGAMMAGRAFÍA EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR EN LA MAMA

LOC. DE TUMOR	LINFO – (n°. %, rt)	LINFO + (n°. %, rt)	TOTAL
CSE	16 15,7 1,1	86 84,3 -1,1	102
CSI	5 11,9 -,2	37 88,1 ,2	42
CIE	0 0 -1	7 100 1	7
CII	2 9,1 -,6	20 90,9 ,6	22
LICS	6 20 1,2	24 80 -1,2	30
LICE	2 14,3 ,2	12 85,7 -,2	14
LICINF	0 ,0 -1,2	10 100 1,2	10
LICI	1 12,5 ,0	7 87,5 ,0	8
RETROAREOLAR	1 8,3 -,5	11 91,7 ,5	12
MULTIFOCAL	0 ,0 -,7	3 100 ,7	3
MULTICÉNTRICO	0 ,0 -1,0	6 100 1	6
TOTAL	33 12,9	223 87,1	256 100

CSE: Cuadrante superior externo, CSI: Cuadrante superior interno; LICS: Línea intercuadrántica superior, LIE: Línea intercuadrántica externa, LICINF: Línea intercuadrántica inferior, LICI: Línea intercuadrántica interna, CSI: Cuadrante superior interno, CII: Cuadrante inferior interno, LOC: Localización, LINFO: Linfogammagrafía, rt: Residuos tipificados.

La localización del tumor en la mama no es un factor que influya de forma significativa en la visualización del ganglio centinela ($p= 0,774$).

-Técnica diagnóstica

Tabla 23- RESULTADOS DE LA LINFOGAMMAGRAFÍA EN FUNCIÓN DE LA TÉCNICA DIAGNÓSTICA

TÉCNICA DIAGNÓSTICA	LINF. - (nº, %)	LINF + (nº, %)	TOTAL
TRUCUT	15 14,3	90 85,7	105
CIRUGÍA	18 11,9	133 88,1	
TOTAL	33 12,9	223 87,1	256 100%

Linfo-: Linfogramagrafía negativa, Linfo +: Linfogramagrafía positiva, nº: número de pacientes.

Se ha valorado la técnica utilizada para el diagnóstico del tumor comparando la punción con aguja gruesa con el resto de técnicas empleadas (todas quirúrgicas), no hallando diferencias estadísticamente significativas ($P = 0,355$).

-Tamaño del Tumor

Ranks

	LINFOGAMMAGRAFIA	N	Mean Rank	Sum of Ranks
TAMAÑO DE T EN mm	NO	33	133,82	4416,00
	SI	223	127,71	28480,00
	Total	256		

Test Statistics^a

	TAMAÑO DE T EN mm
Mann-Whitney U	3504,000
Wilcoxon W	28480,000
Z	-,443
Asymp. Sig. (2-tailed)	,658

a. Grouping Variable: LINFOGAMMAGRAFIA

Tras comprobar que esta variable no sigue una distribución normal, se utilizó el estadístico de Mann-Whitney para estudiar la independencia entre una variable cualitativa y una variable cuantitativa.

El tamaño del tumor no resultó ser una variable con poder determinante en cuanto al éxito con la técnica isotópica. La media del tamaño de los tumores en los que no se detectó captación isotópica fue de $17,39 \pm 12,33$, mientras que la media del tamaño de los tumores en los que si hubo captación isotópica fue de $16,22 \pm 10,39$, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,658$).

-La infiltración linfo-vascular

Tabla24- RESULTADOS DE LA LINFOGAMMAGRAFÍA EN FUNCIÓN DE LA INFILTRACIÓN LINFOVASCULAR DEL TUMOR

INFILTRACIÓN LINFO-VASCULAR	LINF. - (nº, %,rt)	LINF + (nº, %,rt)	TOTAL
NO	24	194	218
	11	89	
	-2,2	2,2	
SI	9	29	38
	23,7	76,3	
	2,2	-2,2	
TOTAL	33	223	256
	12,9	87,1	100%

Linf-: Linfogramagrafia negativa, Linf. +: Linfogramagrafia positiva, nº: número de pacientes, rt: Residuos tipificados

Se observa que el porcentaje de captación isotópica es mayor de forma significativa en pacientes sin invasión linfo-vascular ($p = 0,035$), siendo el odds ratio de las pacientes con invasión linfo-vascular respecto de las que no la tienen del 0,399 (IC 95%.0,169-0,942) reduciéndose por tanto el odds ratio en un 60'1% para las pacientes con infiltración linfo-vascular.

-Tipo histológico del tumor**Tabla 25-** RESULTADOS DE LA LINFOGAMMAGRAFÍA EN FUNCIÓN DEL TIPO HISTOLÓGICO DEL TUMOR

TIPO HISTOLÓGICO TUMOR	LINF. - (nº, %)	LINF + (nº, %)	TOTAL
CDI	28 14,1 1,1	171 85,9 -1,1	199
CDNI	1 8,3 -,5	11 91,7 ,5	12
CLI	1 12,5 ,0	7 87,5 ,0	8
MEDULAR	0 0 -,4	1 100 ,4	1
MIXTO	1 6,7 -,7	14 93,3 ,7	15
TUBULAR	0 0 -1	7 100 1	7
OTROS	2 14,3 ,2	12 85,7 -,2	14
TOTAL	33 12,9	223 87,1	256 100%

Linfo-: Linfogramagrafia negativa, Linfo +: Linfogramagrafia positiva, nº: número de pacientes.

El tipo histológico del tumor no ha sido un factor con influencia significativa en cuanto a la captación isotópica ($p = 0,901$).

-Estado hormonal**Tabla 26-** RESULTADOS DE LA LINFOGAMMAGRAFÍA EN FUNCIÓN DEL ESTADO HORMONAL

ESTADO HORMONAL	LINF. - (nº, %)	LINF + (nº, %)	TOTAL
PREMENOPÁUSICA	4	85	89
	4,5	95,5	
POSTMENOPÁUSICA	29	138	167
	17,4	82,6	
TOTAL	33	223	256
	12,9	87,1	100%

Linfo-: Linfogammagrafía negativa, Linfo +: Linfogammagrafía positiva, nº: número de pacientes.

Se observa que el porcentaje de captación isotópica es mayor de forma significativa en pacientes premenopáusicas ($p = 0,002$), siendo el odds ratio estimado de las pacientes postmenopáusicas frente a premenopáusicas de 0,224 (I.C. 95% 0,076, 0.659) reduciéndose por tanto el odds ratio en un 77'6% para las pacientes postmenopáusicas.

-La vía de inyección del isótopo:**Tabla 27-** RESULTADOS DE LA LINFOGAMMAGRAFÍA EN FUNCIÓN DE LA VÍA DE INYECCIÓN DEL ISÓTOPO

VÍA INYECCIÓN ISÓTOPO	LINF. - (nº, %, rt)	LINF + (nº, %, rt)	TOTAL
SUBCUTÁNEA	21 19,8 2,8	85 80,2 -2,8	106
SUBAREOLAR	1 3,1 -1,8	31 96,9 1,8	32
PERITUMORAL	9 11,3 -,5	71 88,8 ,5	80
SUBA. + PERIT	2 5,3 -1,5	36 94,7 1,5	38
TOTAL	33 12,9	223 87,1	256 100%

Linfo-: Linfogramagrafía negativa, Linfo +: Linfogramagrafía positiva, nº: número de pacientes, rt: Resíduos tipificados

Existe una relación significativa entre la vía de inyección del isótopo y el éxito en la captación del GC ($p=0'024$). En concreto, la vía de inyección que menor eficacia tiene en cuanto a la captación linfogammagráfica es la subcutánea (80,2%), siendo esta desviación significativa a nivel poblacional (r.t -2'8).

La vía subareolar y la combinación de ésta con la peritumoral, son las más eficaces (96,9% y 94,7% respectivamente), mientras que con la inyección peritumoral del isótopo también se obtiene una eficacia cercana al 90%.

-Resultado histológico del GC (negativo, micrometástasis, macrometástasis sin ruptura capsular, macrometástasis con ruptura capsular).

Tabla 28- RESULTADO DE LA LINFOGAMMAGRAFÍA EN FUNCIÓN DEL RESULTADO HISTOLÓGICO DEL GC

RESULTADO HISTOLÓGICO DEL GC	LINF. - (nº, %, rt)	LINF + (nº, %, rt)	TOTAL
NEGATIVO	11 8,1 -,7	125 91,9 ,7	136
MICROMETÁSTASIS	3 5,6 -1	51 94,4 1	54
MACROMETÁSTASIS	2 6,5 -,6	29 93,5 ,6	31
ROTURA CAPSULAR	6 31,6 3,5	13 68,4 -3,5	19
TOTAL	22 9,2	218 90,8	240 100%

Linfo-: Linfogammagrafía negativa, Linfo +: Linfogammagrafía positiva, nº: número de pacientes, rt: Residuos tipificados

Cuanto mayor es el tamaño de la metástasis del GC, menor es el porcentaje de detección del mismo (94,4% cuando se trata de micrometástasis vs. 68,4% en el caso de macrometástasis con ruptura capsular), siendo la diferencia estadísticamente significativa especialmente cuando existe invasión extracapsular ($p < 0,005$).

RESULTADOS

El estudio de los residuos ajustados en la tabla de contingencia permite localizar las celdas con una falta de veracidad significativa de la hipótesis de dependencia. Estos residuos identifican los factores con influencia significativa sobre la visualización linfogammagráfica del GC. Así, los pacientes con rotura capsular en el GC tienen una probabilidad significativamente menor de captación linfogammagráfica ($p < 0,005$)

ANÁLISIS MULTIVARIANTE:

Se ha utilizado el método stepwise para seleccionar un grupo independiente de factores predictivos del éxito en la visualización del ganglio centinela. Nos hemos basado en el valor del estadístico score para decidir las variables que debían ser incorporadas al modelo y se ha utilizado el test del ratio de verosimilitudes para decidir las variables que debían ser eliminadas del modelo. Se ha considerado $\alpha = 0,05$ como nivel de significación máximo para la incorporación de una variable, y $\alpha = 0,10$ como nivel de significación mínimo para la eliminación de una variable.

La Tabla 29 recoge las estimaciones de los coeficientes, el error estándar de estas estimaciones, los niveles de significación del estadístico de Wald correspondiente a los test sobre la nulidad de los coeficientes, el odds ratio estimado para los predictores seleccionados en el análisis stepwise y el intervalo de confianza al 95% de dichas estimaciones obtenidas en el análisis de regresión.

Tabla 29-ANÁLISIS MULTIVARIANTE FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CAPTACIÓN LINFOGAMMAGRÁFICA

		Variables en la ecuación						I.C. 95,0% para EXP(B)	
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 3 ^a	MAYOR50(1)	-1,927	,772	6,239	1	,012	,146	,032	,660
	ROTURA(1)	-1,924	,593	10,527	1	,001	,146	,046	,467
	Constante	4,092	,752	29,630	1	,000	59,876		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: MAYOR50.

Al realizarlo con la metodología stepwise ha entrado en primer lugar la rotura capsular del GC ($p < 0'001$). Al incorporarse esta variable ha perdido significación la variable infiltración de linfáticos intramamarios que no se incorpora al modelo. En segundo lugar ha entrado la edad ($p = 0'005$), codificada en >50 años y ≤ 50 años, absorbiendo la información proporcionada por la variable estado hormonal de las pacientes, por ser variables muy correlacionadas. El hecho de que haya entrado antes la variable edad, nos indica que esta variable aporta más información que la variable estado hormonal, ya que en el éxito de la prueba va a influir tanto el cambio hormonal como el envejecimiento producido por la edad. La variable vía de inyección no se ha incorporado definitivamente al modelo como factor independiente. Dado que los residuos tipificados indicaban, en el análisis univariante, que solo se detectaba una reducción significativa en el éxito de la localización del GC cuando la inyección se realizaba por vía subcutánea, hemos probado a definir una variable binaria subcutánea vs. otros quedando el p-valor para la incorporación de esta variable al modelo en el límite de la significación estadística ($p = 0'08$).

De los resultados, se concluye que las pacientes postmenopáusicas, con invasión extracapsular del GC tienen mayor probabilidad de fallo en la visualización del ganglio centinela con la técnica isotópica.

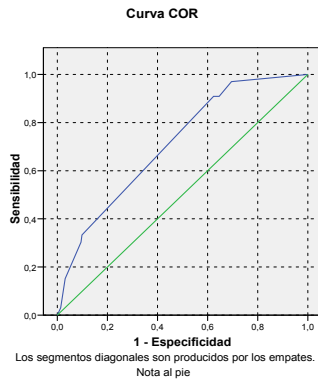
Cuando existe invasión ganglionar extensa con rotura capsular, hay mayor dificultad de paso del radiofármaco al interior del GC. El odds ratio se multiplica por 0'146 (I.C.95% 0'046-0'467) o lo que es equivalente la razón entre probabilidad de éxito y probabilidad de fracaso se divide por 6'84 (I.C.95% 2'14-21'74) para las mujeres con rotura capsular.

Por otra parte, el valor estimado del odds ratio para mujeres >50 se multiplica en este caso por 0'146 (I.C.95% 0'032-0'660), o lo que es equivalente la razón entre probabilidad de éxito y probabilidad de fracaso en la visualización del GC por la vía isotópica se reduce en un 85'4% para las mujeres con rotura capsular. Esto puede ser debido por un lado a la disminución del componente vascular linfático a medida que el parénquima mamario es sustituido por tejido graso conforme aumenta la edad, lo que dificulta la visualización linfogammagráfica.

RESULTADOS

El valor del índice de concordancia, o área bajo la curva ROC (Figura 7) en el modelo es de 0'708 (IC95% 0'602-0'814)

-FIGURA 7- CURVA ROC PARA EL ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CAPTACIÓN LINFOGAMMAGRÁFICA DEL GC



Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Probabilidad pronosticada

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,708	,054	,001	,602	,814

La variable (o variables) de resultado de contraste: Probabilidad pronosticada tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Este valor indica que la probabilidad de que el modelo asigne mayor probabilidad de éxito en la localización del GC a una paciente que realmente se le puede localizar es 0'708. El valor del índice C para este modelo es significativamente mayor que 0'5 ($p=0'001$).

6.6 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TINCIÓN CON COLORANTE

Se ha estudiado la posible influencia de los mismos factores que en el caso de la captación linfogammagráfica. No se incluye la vía de inyección puesto que el colorante se puncionó en todas las ocasiones por vía peritumoral. Se ha considerado un total de 214 pacientes (en las cuales se utilizó el colorante asociado con el isótopo).

ANÁLISIS UNIVARIANTE

A nivel univariante tienen influencia significativa sobre el éxito en la tinción con colorantes:

-Edad de la paciente

Tabla 30- RESULTADOS DE LA TÉCNICA CON COLORANTE EN FUNCIÓN DE LA EDAD.

EDAD	NO T (nº, %)	T (nº, %)	TOTAL
≤ 50 años	22	51	73
	30,1	69,9	
> 50 años	48	93	141
	34	66	
TOTAL	70	144	214
	32,7	67,3	100 %

T: Teñido, nº: número de pacientes.

Al considerar la variable edad, no se observó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tinción con colorante, siendo la media de edad de las pacientes en las que se apreció coloración azul de $56,69 \pm 11,6$ y la media de edad de las pacientes en las que no se apreció coloración azul en el GC de $56,80 \pm 10$. ($p = 0,338$).

- Estado hormonal

Tabla 31- RESULTADOS DE LA TÉCNICA CON COLORANTE EN FUNCIÓN DEL ESTADO HORMONAL

ESTADO HORMONAL	NO T (nº, %)	T (nº, %)	TOTAL
PREMENOPÁUSICA	21	54	75
	28	72	
POSTMENOPÁUSICA	49	90	139
	35,3	64,7	
TOTAL	70	144	214
	32,7	67,3	100%

T: Teñido, nº: número de pacientes.

Aunque las pacientes postmenopáusicas tienen una tasa de tinción con colorante inferior (64,7% vs 72 %), esta diferencia no ha resultado estadísticamente significativa ($p = 0,177$).

-Localización del tumor en la mama

Se ha valorado la proximidad o lejanía del tumor respecto a la axila para determinar si es un factor significativo para la tinción con colorante. La localización del tumor en áreas más próximas a la axila (cuadrantes externos), es un factor determinante para la tinción con colorante que tiene significación estadística ($p < 0,001$).

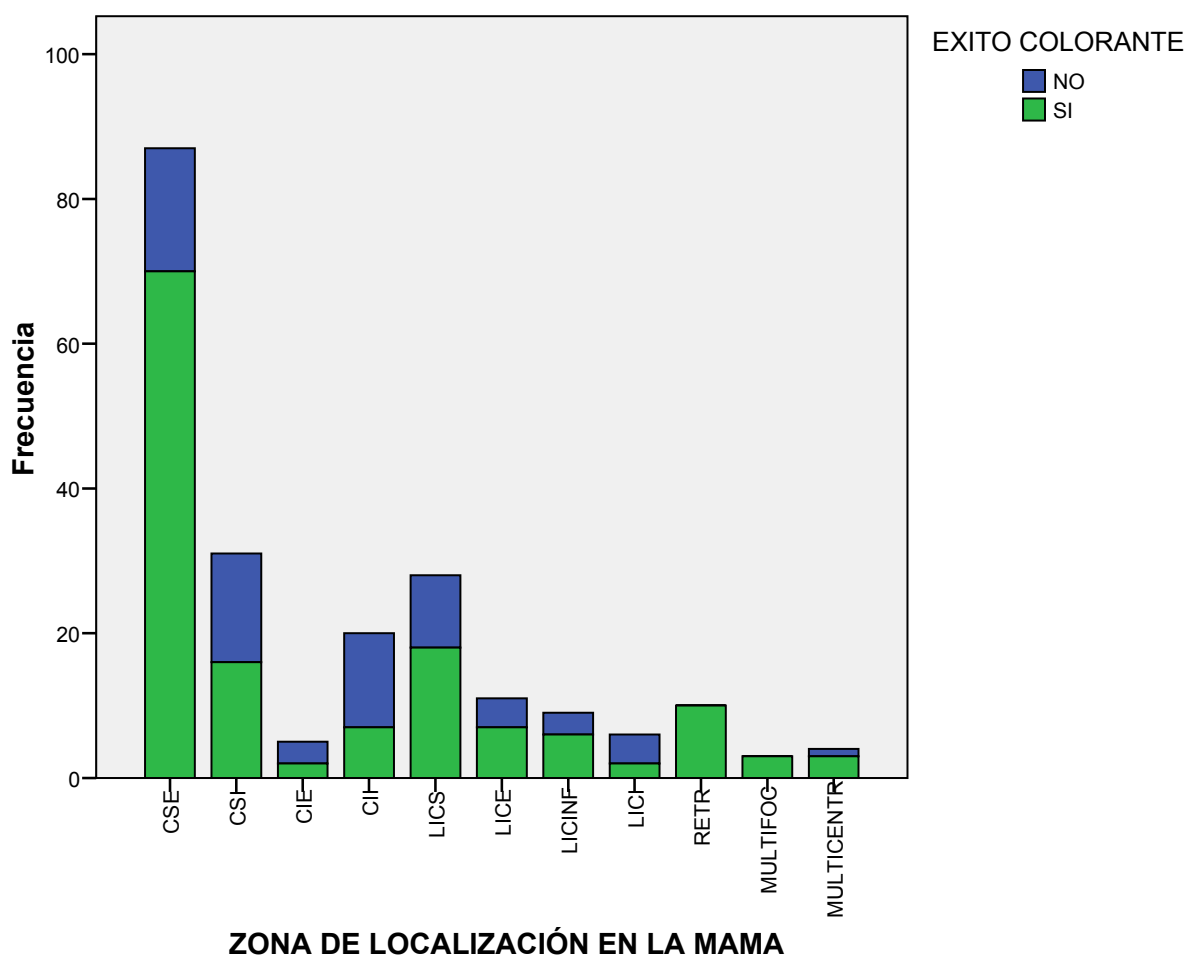
Tabla 32- RESULTADO DE LA TÉCNICA CON COLORANTE EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

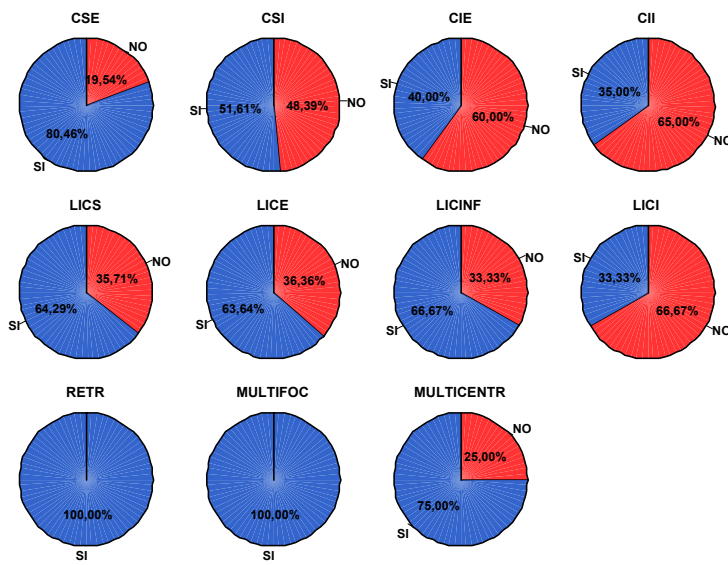
LOC. DE TUMOR	NO TEÑIDO (n°. %, rt)	TEÑIDO (n°. %, rt)	TOTAL
CSE	17 19,5 -3,4	70 80,5 3,4	87
CSI	15 48,4 2	16 51,6 -2	31
CIE	3 60 1,3	2 40 -1,3	6
CII	13 65 3,2	7 35 -3,2	20
LICS	10 35,7 ,4	18 64,3 -4	28
LICE	4 36,4 ,3	7 63,6 -3	11
LICINF	3 33,3 ,0	6 66,7 ,0	9
LICI	4 66,7 1,8	2 33,3 -1,8	6
RETROAREOLAR	0 ,0 -2,3	10 100 2,3	10
MULTIFOCAL	0 ,0 -1,2	3 100 1,2	3
MULTICÉNTRICO	1 25 -3	3 75 ,3	4
TOTAL	70 32,7	144 67,3	214 100

CSE: Cuadrante superior externo, CSI: Cuadrante superior interno; LICS: Línea intercuadrántica superior, LIE: Línea intercuadrántica externa, LICINF: Línea intercuadrántica inferior, LICI: Línea intercuadrántica interna, CII: Cuadrante inferior interno, LOC: Localización, rt: Residuos tipificados.

RESULTADOS

El estudio de los residuos tipificados ajustados en la tabla de contingencia, nos permitió localizar las celdas con una falta de veracidad significativa de la hipótesis de independencia. Así observamos que la proporción de éxito en la localización del GC es significativamente menor que la media para un nivel de significación del 5% ($r.t.<1'96$) cuando el tumor está localizado en el CSI o bien en el CII. La proporción de éxito supera la media ($r.t.>1'96$) cuando el tumor está ubicado en el CSE.





EXITO COLORANTE
■ NO
■ SI

Los sectores muestran porcentajes

-Técnica diagnóstica:**Tabla 35-** RESULTADOS DE LA TÉCNICA CON COLORANTE EN FUNCIÓN DE LA TÉCNICA DIAGNÓSTICA EMPLEADA PARA EL TUMOR

TÉCNICA DIAGNÓSTICA	NO T (nº, %)	T (nº, %)	TOTAL
TRUCUT	18	72	90
	20	80	
CIRUGÍA	52	72	124
	41,9	58,1	
TOTAL	70	144	214
	32,7	67,3	100%

T: Teñido, nº: número de pacientes.

Existe una relación significativa entre la técnica utilizada para el diagnóstico del tumor y la visualización del GC mediante tinción con colorante. En concreto, se observa que el porcentaje de tinción con colorante es mayor de forma significativa en pacientes en las que se empleó la punción trucut como método diagnóstico ($p = 0,001$), siendo el odds ratio estimado de las pacientes en las que se realizó el diagnóstico mediante punción trucut frente a las que se realizó mediante técnicas quirúrgicas 2'889 (I.C. 95% 1'542-5'412)

-Tamaño del tumor:

Tras comprobar que esta variable no sigue una distribución normal, se utilizó el estadístico de Mann-Whitney para estudiar la independencia entre una variable cualitativa y una variable cuantitativa.

Rangos

EXITO COLORANTE		N	Rango promedio	Suma de rangos
TAMAÑO DE T EN mm	NO	70	98,55	6898,50
	SI	144	111,85	16106,50
	Total	214		

Estadísticos de contraste^a

	TAMAÑO DE T EN mm
U de Mann-Whitney	4413,500
W de Wilcoxon	6898,500
Z	-1,477
Sig. asintót. (bilateral)	,140

a. Variable de agrupación: EXITO COLORANTE

La media \pm desviación estándar del tamaño del tumor en las pacientes en las que el GC se tiñó fue de $17,7 \pm 11,36$ mm mientras que en las pacientes en las que se no se tiñó el GC fue de $15 \pm 8,14$ mm, no existiendo diferencias significativas en cuanto a este parámetro.

-Infiltración linfovascular:

Tabla 36- RESULTADOS DE LA TÉCNICA CON COLORANTE EN FUNCIÓN DE LA INFILTRACIÓN LINFO-VASCULAR DEL TUMOR

INFILTRACIÓN LINFO-VASCULAR	NO T (nº, %)	T (nº, %)	TOTAL
NO	59 32,8	121 67,2	180
SI	11 32,4	23 67,6	34
TOTAL	70 32,7	144 67,3	214 100%

T: Teñido, nº: número de pacientes

RESULTADOS

No existen diferencias significativas respecto a la tinción con colorante en las pacientes con infiltración linfovascular comparadas con las que no tienen infiltración linfovascular ($p = 0,566$).

-Tipo histopatológico del tumor

Tabla 37- RESULTADOS DE LA TÉCNICA CON COLORANTE EN FUNCIÓN DEL TIPO HISTOLÓGICO DEL TUMOR

TIPO HISTOLÓGICO	NO T (nº, %,rt)	T (nº, %,rt)	TOTAL
CDI	61 35,7 1,8	110 64,3 -1,8	171
CDNI	0 0 -1,9	7 100 1,9	7
CLI	1 16,7 -,8	5 83,3 ,8	6
MEDULAR	0 0 -,7	1 100 ,7	1
MIXTO	4 33,3 ,0	8 66,7 ,0	12
TUBULAR	3 50 ,9	3 50 -,9	6
OTROS	1 9,1 -1,7	10 90,9 1,7	
TOTAL	70 32,7	144 67,3	214 100%

T: Teñido, nº: número de pacientes, rt: Residuos tipificados

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la tinción con colorante según el tipo histopatológico del tumor ($p = 0,181$). No obstante, cabe destacar que en el caso de tumores CDNI el valor del residuo tipificado es 1'9.

- Resultado histológico del GC (negativo, micrometástasis, macrometástasis sin ruptura capsular, macrometástasis con ruptura capsular).

Tabla 38- RESULTADOS DE LA TÉCNICA CON COLORANTE EN FUNCIÓN DEL RESULTADO HISTOPATOLÓGICO DEL GC

RESULTADO HISTOLÓGICO DEL GC	NO T (nº, %,rt)	T (nº, %,rt)	TOTAL
NEGATIVO	35 31,3 ,9	77 68,8 -,9	112
MICROMETÁSTASIS	11 23,4 -,9	36 76,6 ,9	47
MACROMETÁSTASIS	10 37 1	17 63 -,1	27
ROTURA CAPSULAR	2 12,5 -1,5	14 87,5 1,5	16
TOTAL	58 28,7	144 71,3	202 100%

T: Teñido, nº: número de pacientes, rt: Residuos tipificados

El resultado histopatológico del GC no influye para la localización del mismo probablemente porque la sola visualización del linfático aferente es suficiente para la localización del GC ($p = 0,265$).

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis multivariante se han considerado los 214 pacientes en que se empleó el colorante.

Se ha utilizado también el método stepwise para seleccionar un grupo de factores predictores independientes del éxito en la visualización del ganglio centinela con la técnica de tinción con colorantes. Al igual que en el apartado anterior, nos hemos basado en el valor del estadístico score para decidir las variables que debían ser incorporadas al modelo y se ha utilizado el test del ratio de verosimilitudes para decidir las variables que debían ser eliminadas del modelo. Se ha considerado $\alpha=0'05$ como nivel de significación máximo para la incorporación de una variable, y $\alpha=0'10$ como nivel de significación mínimo para la eliminación de una variables.

La Tabla 39 recoge las estimaciones de los coeficientes, el error estándar de estas estimaciones, los niveles de significación del estadístico de Wald correspondiente a los test sobre la nulidad de los coeficientes, el odds ratio estimado para los predictores seleccionados en el análisis stepwise y el intervalo de confianza al 95% de dichas estimaciones obtenidos en este análisis de regresión.

Tabla 39- FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO CON COLORANTE

		Variables en la ecuación						I.C. 95,0% para EXP(B)	
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 3	INTERNOS(1)	-1,587	,346	21,035	1	,000	,204	,104	,403
	TRUCUT(1)	1,167	,370	9,941	1	,002	3,213	1,555	6,637
	Constante	1,090	,247	19,471	1	,000	2,974		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: TRUCUT.

Al realizarlo con la metodología stepwise ha entrado en primer lugar, como factor que reduce la posibilidad de localizar el GC mediante la técnica de tinción con colorante, el hecho de que el tumor esté situado en el cuadrante superior interno ($p < 0'001$). En segundo lugar ha entrado, también como factor que incrementa la posibilidad de localizar el GC mediante la técnica de tinción con colorante el hecho de que el tumor haya sido diagnosticado mediante punción trucut ($p = 0'001$). En tercer lugar ha entrado, también como factor que reduce la posibilidad de visualización el GC mediante la técnica de tinción con colorante el hecho de que el tumor esté situado en el cuadrante inferior interno ($p = 0'035$). De los resultados, se concluye que hay una mayor probabilidad de visualización del GC con la técnica de tinción con colorante en las pacientes con el tumor localizado en un cuadrante externo diagnosticado mediante punción trucut y mayor probabilidad de fallo si el tumor está localizado en el cuadrante inferior interno.

El valor estimado del odds de visualización del GC para mujeres con un tumor localizado en el CSE es 3'068 (I.C.95% 1'441-6'532) veces el valor estimado del odds para mujeres con otras localizaciones del tumor, o lo que es equivalente la razón entre la probabilidad de visualización del GC y la probabilidad de no visualización se multiplica por 3'068 (I.C.95% 2'481-9'615) cuando el tumor está ubicado en el CSE.

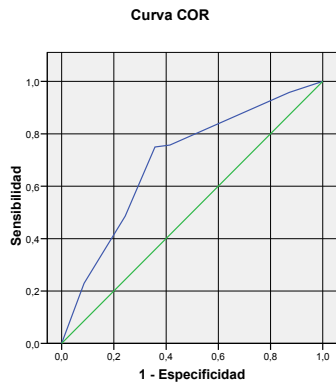
Del mismo modo, el valor estimado del odds de visualización del GC para mujeres con un tumor localizado en el CII es 0'333 (I.C.95% 0'116-0'952) veces el valor estimado del odds para mujeres con otras localizaciones del tumor o lo que es equivalente la razón entre la probabilidad de visualización del GC y la probabilidad de no visualización se reduce en un 66% cuando el tumor está ubicado en el CII.

Por último, el valor estimado del odds de visualización del GC para mujeres en las que el diagnóstico del tumor se ha realizado mediante punción trucut es 3'056 (I.C.95% 1'496-6'240) veces el valor estimado del odds para mujeres en las que el diagnóstico del tumor se ha realizado mediante cirugía.

El valor del índice de concordancia, o área bajo la curva ROC (Figura 8) en el modelo es de 0'698 (IC95% 0'622-0'774).

RESULTADOS

Figura 8- - CURVA ROC PARA EL ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TINCIÓN CON COLORANTE DEL GC



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Probabilidad pronosticada

Área	Error t _p . ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,698	,039	,000	,622	,774

La variable (o variables) de resultado de contraste: Probabilidad pronosticada tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Este valor indica que la probabilidad de que el modelo asigne mayor probabilidad de éxito en la localización del GC a una paciente que realmente se le puede localizar es 0'698. El valor del índice C para este modelo es significativamente mayor que 0'5 ($p < 0'001$).

6.7 CAPTACIÓN EN CADENA MAMARIA INTERNA

El mapa linfogammagráfico detectó captación en cadena mamaria interna en 24 pacientes: 5 en las que se había utilizado la técnica isotópica y 19 en las que se había utilizado la técnica combinada (Tabla 40).

Tabla 40: TÉCNICA DE BÚSQUEDA DEL GC/ CAPTACIÓN EN CADENA MAMARIA INTERNA

TÉCNICA DE BÚSQUEDA DEL GC	NO CAPTACIÓN MI n° (%)	CAPTACIÓN MI n° (%)	TOTAL (n°)
ISOTÓPICA	37 (80)	5 (12,9)	42
COMBINADA	195 (91,1)	19 (8,9)	214
TOTAL	232 (90,6)	24 (9,4)	256

MI: Mamaria interna, n°: número de pacientes

La ubicación del tumor dentro de la mama en las pacientes con captación en cadena mamaria interna se detalla en la Tabla 41.

Tabla 41- RELACIÓN ENTRE LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR EN LA MAMA Y LA CAPTACIÓN EN MAMARIA INTERNA

ZONA DE LOCALIZACIÓN TUMOR EN LA MAMA	CAPTACIÓN MI FRECUENCIA (%)
CSE	11 (45,8)
CSI	5 (20,8)
CII	1 (4,2)
LICS	4 (16,7)
RETOAREOLAR	2 (8,3)
MULTICÉNTRICO	1 (4,2)
TOTAL	24 (4,2)

RESULTADOS

Se obtuvo captación en cadena mamaria interna con mayor frecuencia cuando se utilizó la vía de inyección intraparenquimatosas. La vía utilizada para inyectar el isótopo en las dos técnicas empleadas (isotópica y combinada) queda detallada en la Tabla 42.

Tabla 42- VÍA DE INYECCIÓN DEL ISÓTOPO EN LAS PACIENTES CON CAPTACIÓN EN MAMARIA INTERNA EN FUNCIÓN DE LA TÉCNICA DE BÚSQUEDA DEL GC

VÍA DE INYECCIÓN DEL ISÓTOPO	TÉCNICA ISOTÓPICA n° (%)	TÉCNICA COMBINADA n° (%)
SUBCUTÁNEA	0	2 (10,5)
SUBAREOLAR	0	2 (10,5)
PERITUMORAL	5 (100)	14 (73,7)
SUBAREOLAR+PERITUMORAL	0	1 (5,3)
TOTAL	5	19

El mapa linfogammagráfico mostró captación simultánea en axila y cadena mamaria interna en 21 casos y en cadena mamaria interna exclusivamente en 3 pacientes (Tabla 43).

Tabla 43- MAPA LINFOGAMMAGRÁFICO EN PACIENTES CON CAPTACIÓN EN CADENA MAMARIA INTERNA.

MAPA LINFOGAMMAGRÁFICO	FRECUENCIA (%)
POSITIVO EN MI	3 (12,5)
POSITIVO EN AXILA Y MI	21 (87,5)
TOTAL	24

MI: Mamaria interna

El GC de MI se localizó en 21 de las 24 pacientes (87,5%) y no se localizó en 3 (12,5%). La forma en que se localizó el GC queda descrita en la Tabla 44.

Tabla 44- FORMA DE LOCALIZACIÓN DEL GC EN PACIENTES CON CAPTACIÓN EN CADENA MAMARIA INTERNA EN FUNCIÓN DE LA TÉCNICA DE BÚSQUEDA EMPLEADA

TÉCNICA DE BUSQUEDA EMPLEADA	NO LOC.	T n° (%)	C n° (%)	T + C n° (%)	TOTAL n°
ISOTÓPICA	0	0 (0)	5 (100)	0 (0)	5
COMBINADA	3 (15,8)	1 (5,3)	13 (68,4)	2 (10,5)	19
TOTAL	3 (12,5)	1 (4,2)	18 (75)	2 (8,3)	24 (100%)

T: Teñido, C: Caliente, T+C: Teñido y Caliente, LOC: Localizado

El GC fue metastásico en cadena mamaria interna en 4 pacientes (4/21 = 19%), siendo el único ganglio afecto en un caso (1/4 = 25%) y habiendo afectación metastásica en otros ganglios en las otras 3 pacientes (Tabla 45). Esto supone un 1,7% de afectación metastásica en cadena mamaria interna si tenemos en cuenta el total de pacientes con GC localizado (4/240).

Tabla 45-CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES CON GC + EN MI

PACIENTE	Loc de tumor	Tamaño T mm	GC axila	GNC
1	LICS	17	1+/3	Negativos
2	CSE	10	0	Negativos
3	CSE	42	0/1	Positivos
4	CSI	16	0	Positivos

GC: Ganglio centinela, GNC: Ganglio no centinela, LICS: Línea intercuadrántica superior, CSE: Cuadrante superior externo, CSI: Cuadrante superior interno. En negrita la paciente con GC afecto en cadena mamaria interna y resto de ganglios negativos.

6.8 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CAPTACIÓN EN CADENA MAMARIA INTERNA

ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se ha realizado un estudio de los factores que pueden incidir en la captación en cadena mamaria interna: edad de la paciente (mayor o menor de 50 años), estado hormonal, ubicación del tumor en la mama, la técnica diagnóstica empleada, tamaño del tumor, vía de inyección del isótopo y el tipo histológico del tumor.

- Edad de la paciente:

Tabla 46- CAPTACIÓN EN CADENA MAMARIA INTERNA EN FUNCIÓN DE LA EDAD

EDAD	CAPTACIÓN MI + (nº, %)	CAPTACIÓN MI – (nº, %)	TOTAL
≤ 50 años	15	73	88
	17	83	
> 50 años	9	159	168
	5,4	94,6	
TOTAL	24	232	256
	9,4	90,6	100%

MI: Mamaria interna, nº: número de pacientes

La edad de la paciente es una variable que influye de manera estadísticamente significativa en la captación isotópica tanto a nivel axilar como a nivel de la cadena mamaria interna ($p = 0,003$). Las pacientes mayores de 50 años tuvieron menor captación en cadena mamaria interna. La edad media de las pacientes con captación isotópica en mamaria interna fue de $50,50 \pm 11,47$, mientras que la edad media de las pacientes en las que no se observó captación en cadena mamaria interna fue de $57,11 \pm 11,10$ años.

El odds ratio estimado de las pacientes mayores de 50 años vs. pacientes menores o iguales de 50 años es de 0,273 (I.C. 95% 0,115-0,659). Dicho de otro modo, se reduce la probabilidad de éxito de la captación en cadena mamaria interna en un 72,7% para las pacientes > 50 años.

- Estado hormonal:

Tabla 47- CAPTACIÓN EN CADENA MAMARIA INTERNA EN FUNCIÓN DEL ESTADO HORMONAL

ESTADO HORMONAL	CAPTACIÓN MI + (nº, %)	CAPTACIÓN MI – (nº, %)	TOTAL
PREMENOPÁUSICA	14 15,7	75 84,3	89
POSTMENOPÁUSICA	10 6	157 94	167
TOTAL	24 9,4	232 90,6	256 100%

MI: Mamaria interna, nº: número de pacientes.

La valoración del estado hormonal pone de manifiesto que la probabilidad de éxito en la captación isotópica de cadena mamaria interna se reduce de forma significativa en las pacientes postmenopáusicas ($p=0,012$), siendo el odds ratio estimado en las pacientes postmenopáusicas 0,341 (I.C. 95% 0,145-0,804).

-Localización del tumor en la mama

Tabla 48- CAPTACIÓN EN CADENA MAMARIA INTERNA EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR EN LA MAMA

LOC. DE TUMOR	CAPTACIÓN MI + (n°. %, rt)	CAPTACIÓN MI - (n°. %, rt)	TOTAL
CSE	11 10,8 ,6	91 89,2 -,6	102
CSI	5 11,9 ,6	37 88,1 -,6	42
CIE	0 ,0 -,9	7 100 ,9	7
CII	1 4,5 -,8	21 91,5 ,8	22
LICS	4 13,3 ,8	26 86,7 -,8	30
LICE	0 ,0 -1,2	14 100 1,2	14
LICINF	0 ,0 -1	10 100 1	10
LICI	0 ,0 -,9	8 100 ,9	8
RETROAREOLAR	2 16,7 ,9	10 83,3 -,9	12
MULTIFOCAL	0 ,0 -,6	3 100 ,6	3
MULTICÉNTRICO	1 16,7 ,6	5 83,3 -,6	6
TOTAL	24 9,4	232 90,6	256 100

CSE: Cuadrante superior externo, CSI: Cuadrante superior interno; LICS: Línea intercuadrántica superior, LIE: Línea intercuadrántica externa, LICINF: Línea intercuadrántica inferior, LICI: Línea intercuadrántica interna, CSI: Cuadrante superior interno, CII: Cuadrante inferior interno, LOC: Localización, MI: Mamaria interna, rt: Residuos tipificados.

La zona de localización del tumor no es un factor estadísticamente significativo en cuanto a la captación en cadena mamaria interna ($p = 0,708$). Tampoco existen residuos tipificados significativos para ninguna zona específica.

-

- Técnica diagnóstica empleada:

Tabla 49- CAPTACIÓN EN CADENA MAMARIA INTERNA EN FUNCIÓN DE LA TÉCNICA DIAGNÓSTICA

TÉCNICA DIAGNÓSTICA	CAPTACIÓN + EN MI (nº, %)	CAPTACIÓN – EN MI (nº, %)	TOTAL
TRUCUT	12 11,4	93 88,6	105
CIRUGÍA	12 7,9	139 92,1	151
TOTAL	24 9,4	232 90,6	256 100 %

MI: Mamaria interna, nº: número de pacientes

La técnica diagnóstica empleada no es un factor que tenga influencia significativa en la captación en cadena mamaria interna ($p=0'387$).

-Tamaño del tumor:

El test de Mann-Whitney no ha indicado que existiera relación significativa entre el tamaño del tumor y la captación del GC en mamaria interna ($p=0'880$).

RESULTADOS

Test Statistics^a

	TAMAÑO DE T EN mm
Mann-Whitney U	2732,000
Wilcoxon W	3032,000
Z	-,151
Asymp. Sig. (2-tailed)	,880

a. Grouping Variable: CAPTACION EN MI

Ranks

	CAPTACION EN MI	N	Mean Rank	Sum of Ranks
TAMANO DE T EN mm	NO	232	128,72	29864,00
	SI	24	126,33	3032,00
	Total	256		

- Tipo histológico del tumor:**Tabla 50-** CAPTACIÓN EN CADENA MAMARIA INTERNA EN FUNCIÓN DEL TIPO HISTOLÓGICO DEL TUMOR

TIPO HISTOLÓGICO	CAPTACIÓN + EN MI (nº, %, rt)	CAPTACIÓN – EN MI (nº, %,rt)	TOTAL
CDI	19 9,5 ,2	180 90,5 -2	119
CDNI	1 8,3 -1	11 91,7 ,1	12
CLI	2 25 1,5	6 75 -1,5	8
MEDULAR	1 100 3,1	0 0 -3,1	1
MIXTO	0 0 -1,3	15 100 1,3	15
TUBULAR	1 14,3 ,5	6 85,7 -5	7
OTROS	0 0 -1,2	14 100 1,2	14
TOTAL	24 9,4	232 90,6	256

CDI: Carcinoma ductal infiltrante, CDNI: Carcinoma ductal no infiltrante, CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante, rt: Residuos tipificados

RESULTADOS

A nivel univariante existe una relación de dependencia significativa entre el tipo histológico del tumor y la captación en mamaria interna ($p = 0,019$). El estudio de los residuos tipificados ajustados en la tabla de contingencia, nos permite estudiar con más detalle las celdas con una mayor falta de veracidad significativa de la hipótesis de independencia. Se observa que las pacientes con tumores lobulillares infiltrantes tienen una tendencia mayor de drenaje a mamaria interna (r.t. 1,5) no obstante, el reducido número de pacientes con captación en MI en los distintos subgrupos no permite que las conclusiones sean extrapolables.

-Vía de inyección del isótopo:**Tabla 51-** CAPTACIÓN EN CADENA MAMARIA INTERNA EN FUNCIÓN DE LA VÍA DE INYECCIÓN DEL ISÓTOPO

VÍA DE INYECCIÓN DEL ISÓTOPO	CAPTACIÓN + EN MI (nº, %, rt)	CAPTACIÓN – EN MI (nº, %, rt)	TOTAL
SUBCUTÁNEA	2 1,9 -3,5	104 98,1 3,5	106
SUBAREOLAR+PERITUMORAL	1 2,6 -1,5	37 97,4 1,5	38
SUBAREOLAR	2 6,3 -,6	30 93,8 ,6	32
PERITUMORAL	19 23,8 5,3	61 76,3 -5,3	80
TOTAL	24 9,4	232 90,6	256 100%

MI: Mamaria interna, rt: Residuos tipificados

A nivel univariante, se observa también una relación de dependencia significativa entre la vía de inyección del isótopo y la captación en mamaria interna ($p < 0,001$).

El estudio de los residuos tipificados ajustados en la tabla de contingencia, nos permitió localizar las celdas con una falta de veracidad significativa de la hipótesis de independencia. En concreto, la vía de inyección que menor eficacia tiene en cuanto a la captación en MI es la subcutánea (1'9%) siendo esta desviación significativa a nivel poblacional (r.t. -3'5). La vía de inyección más eficaz es la vía peritumoral (23'8, r.t. 5'3).

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

La Tabla 52 recoge las estimaciones de los coeficientes, el error estándar de estas estimaciones, los niveles de significación del estadístico de Wald correspondiente a los test sobre la nulidad de los coeficientes, el odds ratio estimado para los predictores seleccionados en el análisis stepwise y el intervalo de confianza al 95% de dichas estimaciones obtenidos en este análisis de regresión.

Tabla 52-ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CAPTACIÓN EN CADENA MAMARIA INTERNA

		Variables en la ecuación						I.C. 95,0% para EXP(B)	
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 3	MAYOR50(1)	-1,344	,475	7,992	1	,005	,261	,103	,662
	PERIT(1)	2,399	,535	20,135	1	,000	11,007	3,861	31,381
	Constante	-2,834	,489	33,640	1	,000	,059		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: MAYOR50.

Al realizarlo con la metodología stepwise ha entrado en primer lugar, como factor que influye de manera decisiva en la captación en cadena MI la vía de inyección del isótopo siendo la peritumoral la más adecuada ($p < 0'001$), debiendo profundizar hasta donde se encuentra el tumor o el lecho de la biopsia al realizar la punción. En segundo lugar ha entrado la edad ($p = 0'003$), codificada en >50 años y ≤ 50 años, absorbiendo la información proporcionada por la variable estado hormonal de las pacientes, por ser variables muy correlacionadas.

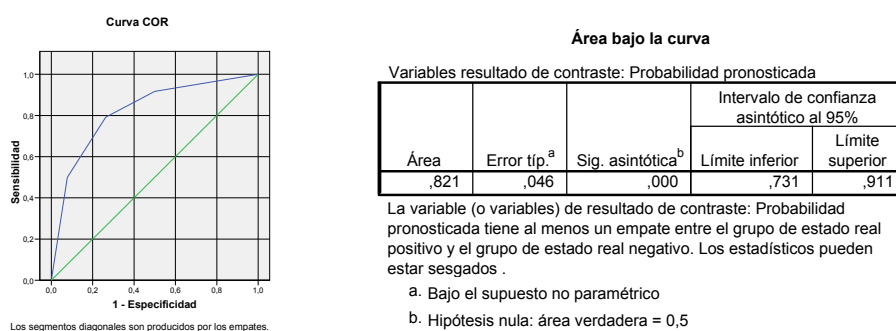
De los resultados, se concluye que hay una mayor probabilidad de éxito en la captación del GC cuando se utiliza como vía de inyección del isótopo la vía peritumoral, especialmente si las pacientes tienen una edad ≤ 50 años.

El valor estimado del odds ratio para las mujeres en las que se utiliza como vía de inyección la vía peritumoral es 11'007 (I.C.95% 3'861-31'381).

El valor estimado del odds ratio para las mujeres >50 años es 0'261 (I.C.95% 0'103-0'662), o lo que es equivalente la razón entre probabilidad de éxito y fracaso en la captación del GC en MI se reduce en un 73'9% para las mujeres de este grupo de edad.

El valor del índice de concordancia, o área bajo la curva ROC (Figura 9) en el modelo es de 0'821 (IC95% 0'731-0'911).

FIGURA 9- CURVA ROC PARA FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CAPTACIÓN ISOTÓPICA DE CADENA MAMARIA INTERNA



Este valor indica que la probabilidad de que el modelo asigne mayor probabilidad de éxito en la localización del GC en MI a las pacientes con mayores posibilidades de localización es 0'821. El valor del índice C para este modelo es significativamente mayor que 0'5 ($p < 0'001$).

6.9 RESULTADO DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO GANGLIONAR

Se realizó linfadenectomía axilar de los 3 niveles de Berg a todas las pacientes con tumores infiltrantes y se extirparon, además, los GC de la cadena mamaria interna, cuando hubo captación en este nivel. No se completó la linfadenectomía a aquellas pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal no infiltrante.

El número total de ganglios extirpados (GC+GNC) en las 256 pacientes intervenidas fue de 4.830: media \pm DS= 18,94 \pm 6,59 (máximo = 44, mínimo = 1). El número total de ganglios metastásicos fue de 312: media \pm DS = 1,22 \pm 3,68 (máximo = 42, mínimo = 0).

El número total de GC extirpados en las 240 pacientes en que éste fue localizado fue de 392: media \pm DS = 1,63 \pm 0,98. De estos ganglios, 123 (31,4%) fueron metastásicos: media \pm DS = 0,51 \pm 0,69. El número total de GNC extirpados en las 256 pacientes fue de 4.438: media \pm DS = 18,19 \pm 5,6. De estos GNC, solo 189 (4,3%) fueron metastásicos: media \pm DS = 0,77 \pm 3,52. Esto demuestra que cuando se produce afectación metastásica ganglionar, lo hace con mayor incidencia en los GC (31,4% frente a 4,3%).

La distribución de los GC según la localización en los 3 niveles de Berg y cadena mamaria interna queda reflejada en la Tabla 53.

Tabla 53- DISTRIBUCIÓN DE LOS GC EN LOS 3 NIVELES DE BERG Y CADENA MAMARIA INTERNA

	Berg I	Berg II	Berg III	MI
GC/GC +	356/114	12/5	0/0	24/4

En el estudio histopatológico habitual (HP1) hubo al menos un GC histopatológicamente afecto en 63 pacientes (Verdaderos Positivos = VP); hallándose afectación metastásica además en otros ganglios en 25 casos (39,68%).

En 10 pacientes hubo afectación de GNC, estando el GC libre de enfermedad (Falsos Negativos = FN), y en 167 pacientes, tanto el GC como los GNC estaban libres de afectación metastásica (Verdaderos Negativos =VN).

Todos los GC histopatológicamente negativos (VN y FN), fueron incluidos en 2 grupos de estudio sucesivos:

El primer estudio, incluyó los GC negativos de las primeras 42 casos intervenidos: 38 pacientes con GC y GNC negativos (VN) y 4 en las que el GC fue negativo y en el resto de la linfadenectomía hubo al menos un GNC afecto (FN).

Se encontró afectación metastásica al realizar cortes seriados (HP2) en 11 pacientes (10 VN y 1 FN), en todos los casos hubo además positividad en el estudio de los cortes con IHQ (HP3). Adicionalmente, en otras 5 pacientes, se observaron micrometástasis (MM) detectadas únicamente con HP3 que habían pasado desapercibidas tanto en HP1 como en HP2 (Tabla 54).

Tabla 54- RESULTADOS DEL PRIMER ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO EN 42 PACIENTES CON GC NEGATIVO EN EL ANÁLISIS CON TÉCNICAS HABITUALES.

RESULTADO DE LA TÉCNICA	HP 1	HP 2	HP 3
VN	38	28	23
FN	4	3	3
VP	-	11	16
TOTAL	42	42	42

HP 1 = Técnica de estudio histopatológico habitual, HP 2 = Cortes seriados y tinción con HE, HP 3 = IHQ, VN = Verdaderos negativos, FN = Falsos negativos, VP= Verdaderos positivos

Se obtuvo una **estadificación al alta** (reconversión de GC negativo en positivo) del **38%** de las pacientes (16/42).

El segundo estudio, incluyó los GC histopatológicamente negativos en HP1, de 135 pacientes, (129 VN y 6 FN).

Se encontró afectación metastásica con HP2 en 15 pacientes (13 VN y 2 FN). En 14 de éstas, se observó también positividad con HP3 pero, en un caso, se identificaron en un solo nivel, micrometástasis en 2 de las 5 secciones teñidas con HE, que no se pudieron identificar posteriormente en HP3.

RESULTADOS

Adicionalmente, en otras 10 pacientes (9 VN y 1 FN) se detectaron MM en HP3, que habían pasado desapercibidas tanto en HP1 como en HP2 (Tabla 55).

En tres casos se detectaron células tumorales aisladas en el estudio inmunohistoquímico (pN0 (i+) AJCC).

Tabla 55 RESULTADOS DEL SEGUNDO ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO EN 135 PACIENTES CON GC NEGATIVO EN EL ANÁLISIS CON TÉCNICAS HABITUALES.

RESULTADO DE LA TÉCNICA	HP 1	HP 2	HP 3
VN	129	116	107
FN	6	4	3
VP	-	15	25
TOTAL	135	135	135

HP 1 = Técnica de estudio histopatológico habitual, HP 2 = Cortes seriados y tinción con HE, HP 3 = IHQ, VN = Verdaderos negativos, FN = Falsos negativos, VP= Verdaderos positivos

Se obtuvo una **estadificación al alta** (conversión de GC negativo en positivo) del **18,5%** (25/135).

Analizando conjuntamente ambos estudios, se observa que, de las 177 pacientes cuyos GC fueron diagnosticados inicialmente en HP1 como libres de metástasis, 41 presentaron afectación metastásica (estadificación al alta = $41/177 = 23\%$). Para ello fue necesario el empleo de técnicas especiales de análisis histopatológico incluyendo los cortes seriados por niveles (HP2) y las técnicas de IHQ (HP3) (Tabla 56).

Tras los tres estudios histopatológicos de los ganglios centinelas, la prevalencia de afectación metastásica ganglionar en las 240 pacientes en que se localizó el GC fue de 45,8% (104 VP y 6 FN). La prevalencia de afectación metastásica ganglionar de toda la serie fue de 44,5%, ya que 4 de las 16 pacientes en que no se localizó el GC, tenían afectación metastásica ganglionar.

Tabla 56- RESULTADOS DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO EN LAS 240 PACIENTES EN LAS QUE FUE LOCALIZADO EL GC.

TÉCNICA DE ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO	VP	VN	FN	SENSIBILIDAD	TFN
HP 1	63	167	10	86,3 %	13,7 %
HP 2	89	144	7	92,5 %	7,5 %
HP 3	104	130	6	94,5 %	5,4 %

HP 1 = Técnica de estudio histopatológico habitual, HP 2 = Cortes seriados y tinción con HE, HP 3 = IHQ, VN = Verdaderos negativos, FN = Falsos negativos, VP = Verdaderos positivos, TFN = tasa de falsos negativos (FN/VP+FN x 100)

Los ganglios no centinela (GNC) se procesaron según la técnica de estudio histopatológico estándar, es decir, mediante bisección y tinción con hematoxilina-eosina. En 35 de los 240 casos en que se localizó el GC (14,6%), se detectaron metástasis en los GNC.

El número de pacientes con afectación de otros ganglios axilares además del GC fue decreciente en relación con el tamaño de la metástasis del GC siendo la diferencia estadísticamente significativa como más adelante se muestra en el análisis estadístico (Tabla 57).

Tabla 57- AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GANGLIOS NO CENTINELA EN FUNCIÓN DEL ESTADO HISTOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA

GC AFECTO	GNC – n° (%)	GNC + n° (%)	TOTAL n°
NO	130 (95,6)	6 (4,4)	136
MICROMETÁSTASIS	46 (85,2)	8 (14,8)	54
MACROMETÁSTASIS	21 (67,7)	10 (32,3)	31
ROTURA CAPSULAR	8 (42,1)	11 (57,9)	19
TOTAL	205 (85,4)	35 (14,6)	240

GC: Ganglio centinela, GNC: Ganglio no centinela

RESULTADOS

En relación con la técnica histopatológica empleada para el estudio de los ganglios: 25 de las 63 pacientes con GC afecto en el estudio HP1 (39,68%), tuvieron metástasis en otros ganglios, solo 3 de las 26 pacientes en las que se detectó MM con HP2 (11,5%), tenían metástasis en otros ganglios y, únicamente 1 de las 15 pacientes en las que las MM fueron detectadas con HP3, tenían metástasis en otros ganglios (6,6%).

De las 104 pacientes con GC metastático, en 75 casos (72%) éste fue el único ganglio afecto.

Con respecto a la valoración de los marcadores inmunohistoquímicos empleados, cabe mencionar lo siguiente:

EMA: aunque demostró una alta sensibilidad, para la identificación de las células epiteliales metastásicas, resultó ser un marcador con baja especificidad, pues se comprobó en todas las muestras una marcada expresión citoplasmática en las células plasmáticas presentes de forma normal en el parénquima ganglionar y en los senos. Como algunas de estas células presentaban, además, un citoplasma relativamente amplio, su marcaje puede llevar a confusión con células epiteliales neoplásicas, sobre todo en el caso de metástasis por carcinoma lobulillar. Además, se observó expresión débil y heterogénea de este marcador en el citoplasma de algunas células histiocitarias.

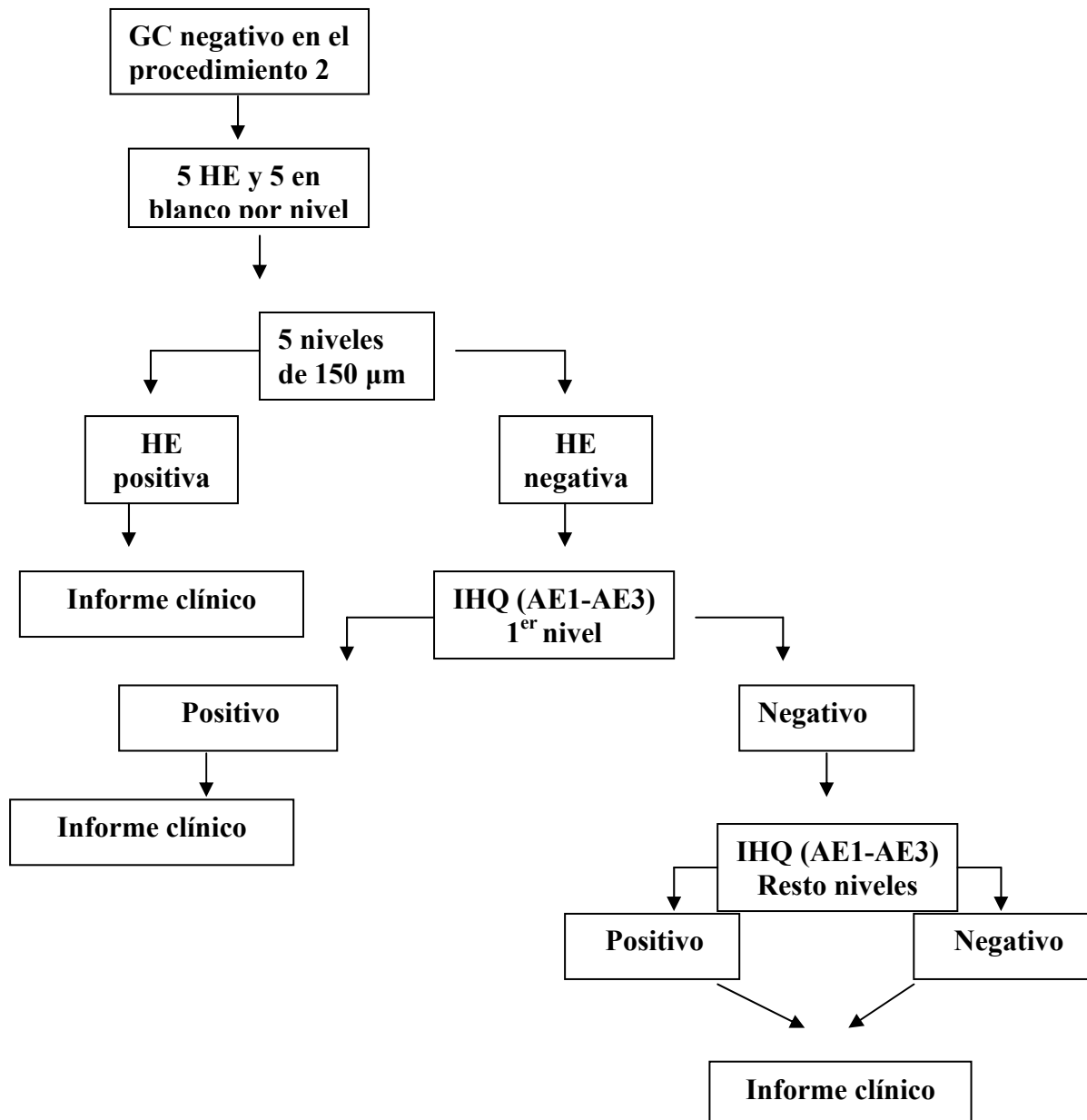
Citoqueratinas AE1-AE3: Aunque en teoría debería ser un marcador específico de células epiteliales y, por tanto, de células metastásicas, se comprobó una expresión moderada a intensa en numerosas células propias del parénquima ganglionar y que morfológicamente resultaban compatibles con células endoteliales y reticulares del ganglio. Sin embargo, esta expresión no planteó problemas de confusión con las células epiteliales tumorales, en las que la positividad es mucho más intensa y, además, adopta un patrón citoplasmático y no lineal, siendo su sensibilidad muy alta. En alguno de los casos estudiados, también se pudo observar marcaje específico de célula plasmática, al igual que con EMA. Otro problema de la citoqueratina que no se observó con EMA es la presencia de abundantes precipitados de material granular amorfo, y que cuando alcanzan un tamaño considerable son confundibles a pocos aumentos con células tumorales. Sin embargo, a mayores aumentos, queda claro el carácter artefactual de estos precipitados, y en ningún caso se planteó la confusión con elementos metastásicos. Su elevada especificidad se demuestra en algún caso que resultó positivo frente a citoqueratinas pero esas mismas células tumorales no reaccionaron frente a EMA.

En base a los dos estudios realizados, se ha propuesto el siguiente algoritmo para el análisis del GC:

1°-Inclusión del ganglio en su totalidad. En los ganglios menores de 0,5 cm, la inclusión del mismo se hace en bloque completo. Cuando éste es mayor de 0,5 cm, se efectúa una sección media e inclusión posterior de ambas mitades.

2°-Cortes de rutina (10 secciones de 4 micras) y tinción con HE. Si el resultado es negativo:

3°-Análisis del resto de cortes con técnicas de Inmunohistoquímica



6.10 RESULTADOS GLOBALES DE LA TÉCNICA

Tras el análisis definitivo de los GC, con técnicas especiales de histopatología, los resultados de la técnica han sido: 104 verdaderos positivos (GC afecto), 130 verdaderos negativos (GC libre de enfermedad y resto de ganglios también negativos) y 6 falsos negativos (GC negativo y afectación metastásica de otros ganglios).

- Sensibilidad = $104/104 + 6 \times 100 = 94,54\%$
- Especificidad = $130/130 \times 100 = 100\%$, la especificidad es por definición de 100% ya que no existen falsos positivos.
- Valor predictivo negativo = $130/130 + 6 \times 100 = 95,6\%$.
- El valor predictivo positivo al estar relacionado con la especificidad, por definición es del 100%
- Tasa de falsos negativos = $6/6 + 104 \times 100 = 5,45\%$.
- Precisión = $104 + 130/240 = 97,5\%$. Este dato aporta la concordancia entre el estado del GC y el resto de ganglios.

De estos resultados se deduce que se hubiera podido prescindir de la linfadenectomía axilar en un 54,2% de las pacientes (130 verdaderas negativas), por ser negativo el GC.

6.11 CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES CON GC FALSO NEGATIVO (FN)

Las pacientes en las que el GC resultó libre de metástasis pero tuvieron otros ganglios afectos (FN) fueron un total de seis, por lo que la tasa de falsos negativos de la serie (cociente entre el número de FN y el total de axilas afectas) es de 5,45%. Para analizar las causas de FN se han estudiado como posibles variables que pueden estar relacionadas: la edad, la invasión linfovascular, la técnica diagnóstica empleada, la técnica de búsqueda del GC y la experiencia del cirujano (Tabla 58).

Tabla 58- ANÁLISIS DE VARIABLES EN RELACIÓN CON LOS FALSOS NEGATIVOS

VARIABLES	VP	FN	TFN %
EDAD:			
≤ 50 a	43	1	1/44 = 2,3
> 50 a	61	5	5/66 = 7,6
INVASIÓN LV			
NO	81	3	3/84 = 3,6
SI	23	3	3/26 = 11,5
TÉCNICA DIAGNÓSTICA			
TRUCUT	58	3	3/61 = 4,9
CIRUGÍA	46	3	3/49 = 6,1
TÉCNICA DE MARCADO			
ISOTÓPICA	14	1	1/15 = 6,6
COMBINADA	90	5	5/95 = 5,3
EXPERIENCIA DEL CIRUJANO			
CIRUJANO 1	66	3	3/69 = 4,3
CIRUJANO 2	25	1	1/26 = 3,8
CIRUJANO 3	6	2	2/8 = 25

VP: Verdaderos positivos, FN: Falsos negativos, TFN: Tasa de FN

RESULTADOS

La tasa de falsos negativos es mayor en pacientes con más de 50 años y con invasión linfovascular del tumor. Para valorar la experiencia del cirujano se han seleccionado los 3 cirujanos con más de diez casos intervenidos. La experiencia del cirujano en la técnica es un factor determinante en la TFN (Tabla 58).

La técnica diagnóstica y la de marcado del GC muestran también alguna diferencia en la TFN, siendo ésta mayor cuando se tomó la muestra tumoral mediante alguna técnica quirúrgica que cuando se practicó trucut, y cuando se utilizó un solo marcador para localizar el GC que cuando se emplearon a la vez isótopo y colorante.

6.12 ESTADIFICACIÓN POSTQUIRÚRGICA pTN

El pTN de la serie completa, tras el estudio histopatológico completo de los GC y estudio habitual de los GNC, se describe en la Tabla 59.

Tabla 59- ESTADIFICACIÓN POSTQUIRÚRGICA AJCC DE TODA LA SERIE

pT	pN0	pN0(i-) n°/%	pN0(i+)	pN1mi n°/%	pN1a n°/%	pN1b n°/%	pN1c n°/%	pN2a n°/%	pN3a n°/%	pN3b n°/%	T
Tis	1 8,3	11 91,7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	12
T1mic	1 12,5	5 62,5	0 0	2 25	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	8
T1a	0 0	9 64,3	0 0	4 28,6	1 7,1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	14
T1b	2 3,8	33 62,3	1 2	9 17	6 11,3	1 1,9	0 0	2 3,8	0 0	0 0	53
T1c	3 3,1	50 52,1	2 2,1	15 15,6	21 21,9	0 0	1 1	4 4,2	1 1	1 1	96
T2	5 6,9	22 30,5	0 0	16 22,2	21 29,2	0 0	0 0	6 8,3	1 1,4	1 1,4	72
T3	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	0 0	0 0	1
Total	12 4,7	127 50,8	3 1,2	46 18	49 19,1	1 ,4	1 ,4	13 5,1	2 ,8	2 ,8	256 100

T: Total

6.13 RESULTADOS DE LA TÉCNICA EN FUNCIÓN DEL TAMAÑO DEL TUMOR

Los resultados de la técnica en función del pT quedan reflejados en la Tabla 60, se puede observar que cuando el tumor es ≤ 10 mm la precisión de la técnica es del 100% al no existir ningún caso falso negativo.

Tabla 60- RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL TAMAÑO DEL TUMOR

pT	VN	VP	FN	NL	Total
	n° (%)	n° (%)	n° (%)	n° (%)	n° (%)
Tis	11 (91,7)	0	0	1 (83,3)	12 (4,7)
T1mi	5 (62,5)	2 (25)	0	1 (12,5)	8 (3,1)
T1a	9 (64,3)	5 (35,7)	0	0	14 (5,5)
T1b	33 (62,3)	16 (30,2)	0	4 (7,5)	53 (20,7)
T1c	50 (52)	39 (40,6)	3 (3,1)	4 (4,2)	96 (37,5)
T2	22 (30,5)	41 (57)	3 (4,2)	6 (8,3)	72 (28,1)
T3	0	1 (100)	0	0	1 (0,4)
Total	130 (50,8)	104 (40,6)	6 (2,3)	16 (6,25)	256 (100)

VN: Verdadero negativo, VP: Verdadero positivo, FN: Falso negativo, NL: No localizado

La afectación metastásica de los GC aumenta de forma significativa a medida que aumenta el tamaño del tumor siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabla 61).

RESULTADOS

Tabla 61- AFECTACIÓN DE LOS GC EN FUNCIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL
(INCLUYE LAS PACIENTES EN QUE SE LOCALIZÓ AL MENOS UN GC)

pT	GC- (nº, %, rt)	GC+ (nº, %, rt)	TOTAL
Tis	11 100 3	0 0 -3	11
T1mi	5 71,4 ,8	2 28,6 -,8	7
T1a	9 64,3 ,6	5 35,7 -,6	14
T1b	33 67,3 1,7	16 32,7 -1,7	49
T1c	53 57,6 ,2	39 42,4 -,2	92
T2 ≤ 3 cm	19 42,2 -2,2	14 71,4 2,2	45
T2 > 2 cm	6 28,6 -2,7	15 71,4 2,7	21
T3	0 0 -,1,1	1 100 1,1	1
Total	136 56,7	104 43,3	240 100

GC: Ganglio centinela, rt: Residuos tipificados

La afectación metastásica de los ganglios no centinela aumenta a medida que el tamaño de la metástasis del GC es mayor. Cuando el GC está afecto por micrometástasis los ganglios no centinela son positivos en el 14,8% mientras que cuando el GC tiene macrometástasis con ruptura capsular, los ganglios no centinela están afectados en el 57,9% siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabla 62).

Tabla 62- AFECTACIÓN DE LOS GANGLIOS NO CENTINELA (GNC) EN FUNCIÓN DEL TAMAÑO DE LA METÁSTASIS DEL GC (INCLUYE LAS PACIENTES CON GC AFECTO)

TAMAÑO DE LA M+ DEL GC	GNC- (nº, %, rt)	GNC+ (nº, %, rt)	TOTAL (nº, %, rt)
MICROMETÁSTASIS	46 85,2 3,1	8 14,8 -3,1	54
MACROMETÁSTASIS	21 67,7 -,6	10 32,3 ,6	31
ROTURA CAPSULAR	8 42,1 -3,2	11 57,9 3,2	19
TOTAL	75 72,1	29 27,9	104 100 %

GC: Ganglio centinela, GNC: Ganglio no centinela, rt: Residuos tipificados

6.14 RESULTADOS EN FUNCIÓN DE LA TÉCNICA DE BÚSQUEDA DEL GC

Los resultados en función de la técnica de búsqueda del GC empleada (Isotópica ó Combinada), se exponen en la Tabla 63. Cabe destacar que la sensibilidad es mayor y la tasa de falsos negativos menor cuando se utiliza la técnica combinada.

Tabla 63- RESULTADOS EN FUNCIÓN DE LA TÉCNICA DE BÚSQUEDA DE GC

RESULTADOS	ISOTÓPICA	COMBINADA	AMBAS
VP	14	90	104
% GC UNICO +	85,7%	71,1%	73%
VN	23	107	130
FN	1	5	6
SENSIBILIDAD	93,3%	94,7%	94,5%
VPN	95,8%	95,5%	95,6%
PRECISIÓN	97,4%	97,5%	97,5%
TFN	6,6%	5,2%	5,4%

VP: Verdadero positivo, GC: Ganglio centinela, VN: Verdadero negativo, FN: Falso negativo, VPN: Valor predictivo negativo, TFN: Tasa de falsos negativos

6.15 ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GC

ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se ha realizado un análisis univariante de los factores que pueden influir en la afectación del GC: edad de la paciente, tamaño del tumor, estado hormonal, infiltración linfovascular, Scarff diferenciación, Scarff polimorfismo, Scarff mitosis y tipo histológico del tumor.

- Edad de la paciente:

Tabla 64- AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GC EN FUNCIÓN DE LA EDAD

EDAD	GC - (nº, %)	GC + (nº, %)	TOTAL
> 50 años	94 60,6	61 39,4	155
≤ 50 años	42 49,4	43 50,6	85
TOTAL	136 56,7	104 43,3	240 100 %

GC: Ganglio centinela.

La edad media de las pacientes con GC afecto es de $54,56 \pm 10,79$ años, mientras que la edad media de las pacientes sin afectación del GC es de $57,43 \pm 11,65$ años. Se observa mayor incidencia de afectación metastásica del GC en pacientes más jóvenes, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,062$). Odds ratio 0,634 (I.C. 95% 0,372-1,081).

RESULTADOS

- Tamaño del tumor:

Ranks

	METASTASIS EN GC	N	Mean Rank	Sum of Ranks
TAMAÑO DE T EN mm	NO	136	101,34	13782,00
	SI	104	145,56	15138,00
	Total	240		

Test Statistics^a

	TAMAÑO DE T EN mm
Mann-Whitney U	4466,000
Wilcoxon W	13782,000
Z	-4,899
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

a. Grouping Variable: METASTASIS EN GC

El tamaño medio de los tumores que no tienen el GC afecto es de $13,37 \pm 9,05$ mm y el tamaño medio de los tumores con afectación del GC es de $20,26 \pm 11,39$ mm, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

- Estado hormonal:**Tabla 65-** AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GC EN FUNCIÓN DEL ESTADO HORMONAL

ESTADO HORMONAL	GC - (nº, %)	GC + (nº, %)	TOTAL
POSTMENOPÁUSICA	93 60,8	60 39,2	153
PREMENOPÁUSICA	43 49,4	44 50,6	87
TOTAL	136 56,7	104 43,3	240 100 %

GC: Ganglio centinela.

Las pacientes premenopáusicas tienen una frecuencia de GC metastásico del 50,6%, mientras que las postmenopáusicas tienen afectación del GC en el 39,2%, estando próxima esta diferencia a la significación estadística ($p = 0,058$). Odds ratio 1,586 (I.C. 95% 0,933-2,697).

- Infiltración linfovascular:**Tabla 66-** AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GC EN FUNCIÓN DE LA INFILTRACIÓN LINFO-VASCULAR

INFILTRACIÓN LINFO-VASCULAR	GC - (nº, %)	GC + (nº, %)	TOTAL
NO	124 60,5	81 39,5	205
SI	12 34,3	23 65,7	35
TOTAL	136 56,7	104 43,3	240 100 %

GC: Ganglio centinela.

Las pacientes con invasión linfo-vascular tienen mayor porcentaje de afectación del GC que las que no la tienen, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,005$). El odds ratio estimado es de 2,935 (I.C. 95% 1,383-6,224).

-Scarff diferenciación:

El Scarff diferenciación no pudo determinarse en 40 de los 240 casos incluidos en el análisis (7 carcinomas ductales microinvasivos, 11 carcinomas ductales no infiltrantes, 8 carcinomas lobulillares infiltrantes, 1 carcinoma medular, 1 tubular, 2 de fenotipo mixto ductal y lobulillar y 10 de otros tipos histológicos), siendo 200 el total de pacientes en que se analizó este parámetro.

Tabla 67- AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GC EN FUNCIÓN DEL SCARFF DIFERENCIACIÓN

SCARFF DIFERENCIACIÓN	GC - (nº, %, rt)	GC + (nº, %, rt)	TOTAL
1	20 66,7 1,6	10 33,6 -1,6	30
2	62 57,9 1,5	45 42,1 -1,5	107
3	24 38,1 -2,9	39 61,9 2,9	63
TOTAL	106 53	94 47	200 100%

GC: Ganglio centinela, rt: Residuos tipificados

Existe una relación significativa entre el grado de Scarff diferenciación y la afectación metastásica del GC ($p = 0,012$). El estudio de los residuos tipificados ajustados en la tabla de contingencia, nos permitió localizar las celdas con una falta de veracidad significativa de la hipótesis de independencia. De este modo se observa que la probabilidad de metástasis en el GC es mayor de forma significativa en las pacientes con Scarff diferenciación grado 3 (r.t. 2,9).

- Scarff polimorfismo nuclear:

El Scarff polimorfismo no se determinó en 40 casos (7 carcinomas ductales microinvasivos, 11 carcinomas ductales no infiltrantes, 8 carcinomas lobulillares infiltrantes, 1 carcinoma medular, 1 tubular, 2 de fenotipo mixto ductal y lobulillar y 10 de otros tipos histológicos), siendo 200 el total de pacientes en que se analizó este parámetro.

Tabla 68- AFECTACIÓN METÁSTASICA DEL GC EN FUNCIÓN DEL SCARFF POLIMORFISMO NUCLEAR

SCARFF POLIMORFISMO	GC - (nº, %, rt)	GC + (nº, %, rt)	TOTAL
1	14 70 1,6	6 30 -1,6	20
2	79 59 2,4	55 41 -2,4	134
3	13 28,3 -3,8	33 71,1 3,8	46
TOTAL	106 53	94 47	200 100%

GC: Ganglio centinela, rt: Residuos tipificados

Existe una relación significativa entre el grado de Scarff polimorfismo y la afectación metastásica del GC. El estudio de los residuos tipificados ajustados en la tabla de contingencia, nos permitió localizar las celdas con una falta de veracidad significativa de la hipótesis de independencia. De este modo se observa que la probabilidad de metástasis en el GC es mayor de forma significativa en las pacientes con Scarff polimorfismo grado 2 (r.t. -2,4) y grado 3 (r.t. 3,8).

- Scarff mitosis:

El Scarff mitosis no se determinó en 41 casos (8 carcinomas ductales microinvasivos, 11 carcinomas ductales no infiltrantes, 8 carcinomas lobulillares infiltrantes, 1 carcinoma medular, 1 tubular, 2 de fenotipo mixto ductal y lobulillar y 10 de otros tipos histológicos), siendo 199 el total de pacientes en que se analizó este parámetro.

Tabla 69- AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GC EN FUNCIÓN DEL SCARFF MITOSIS

SCARFF MITOSIS	GC - (nº, %, rt)	GC + (nº, %, rt)	TOTAL
	60	44	104
1	57,7	42,3	
	1,5	-1,5	
2	23	29	52
	44,2	55,8	
	-1,4	1,4	
3	22	21	43
	51,2	48,8	
	-,2	,2	
TOTAL	105	94	199
	52,8	47,2	100%

GC: Ganglio centinela, rt: Residuos tipificados

RESULTADOS

No existe una relación estadísticamente significativa entre el grado de Scarff mitosis y la afectación metastásica del GC ($p = 0,276$).

- Tipo histológico del tumor:

Tabla 70-AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GC EN FUNCIÓN DEL TIPO HISTOLÓGICO DEL TUMOR

TIPO HISTOLÓGICO DEL TUMOR	GC - (nº, %, rt)	GC + (nº, %, rt)	TOTAL
CDNI	11 100 3	0 0 -3	11
OTROS	10 71,4 1,1	4 28,6 -1,1	14
TUBULAR	5 71,4 ,8	2 28,6 -,8	7
CDI	101 54,6 -1,2	84 45,4 1,2	185
CLI	4 50 -,4	4 50 ,4	8
MIXTO	5 33,3 -1,9	10 66,7 1,9	15
TOTAL	136 56,7	104 43,3	240 100 %

CDI: Carcinoma ductal infiltrante, CDNI: Carcinoma ductal no infiltrante, CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante, GC: Ganglio centinela, rt: Residuos tipificados

Existe una relación significativa entre el tipo histológico del tumor y la afectación metastásica del GC ($p = 0,012$). El estudio de los residuos tipificados ajustados en la tabla de contingencia, nos permitió localizar las celdas con una falta de veracidad significativa de la hipótesis de independencia. Existe mayor tendencia a la afectación metastásica del GC en los tumores mixtos (r.t. 1,9). En los carcinomas no invasivos, hasta el momento no hemos encontrado afectación metastásica en el GC.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GC

Este análisis se ha realizado sobre 199 pacientes, ya que de las 256 pacientes incluidas en el estudio no fue posible localizar el GC en 16 pacientes y el Scarff diferenciación y polimorfismo no se estudió en 40 pacientes y el Scarff mitosis no se estudió en 41 pacientes. Presentaron metástasis en GC 94 pacientes lo que supone un 47'2% de las pacientes consideradas.

La Tabla 71 recoge las estimaciones de los coeficientes, el error estándar de estas estimaciones, los niveles de significación del estadístico de Wald correspondiente a los test sobre la nulidad de los coeficientes, el odds ratio estimado para los predictores seleccionados en el análisis stepwise y el intervalo de confianza al 95% de dichas estimaciones obtenidos en este análisis de regresión.

Tabla 71- ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GC

		Variables en la ecuación						I.C. 95,0% para EXP(B)	
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 3	tamaño	,049	,017	8,026	1	,005	1,050	1,015	1,086
	POLIMOR3(1)	1,144	,377	9,199	1	,002	3,140	1,499	6,579
	Constante	-1,194	,326	13,460	1	,000	,303		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: tamaño.

RESULTADOS

En la afectación metastásica del GC han entrado como factores con mayor poder predictivo el tamaño y el polimorfismo nuclear severo. Al realizarlo con la metodología stepwise ha entrado en primer lugar, como factor con mayor poder predictivo de metástasis en el GC el tamaño tumoral ($p < 0'001$). En segundo lugar ha entrado el polimorfismo nuclear severo. En la primera etapa del stepwise tanto la presencia de una diferenciación tumoral grado 3 (DIFERENCIACIÓN 3) como la de alteraciones severas en el núcleo de la célula (POLIMORFISMO 3) eran factores con alto poder predictivo. No obstante la incorporación al modelo del factor tamaño y del factor POLIMORFISMO 3 ha absorbido la información proporcionada por DIFERENCIACIÓN 3, debido a la correlación existente entre ellas (Tabla 72).

Tabla 72- CORRELACIONES DE SPEARMAN

			Correlaciones			
			DIFERENCIACIÓN	MITOSIS	POLIMORFISMO	TAMAÑO DE T EN mm
Rho de Spearman	DIFERENCIACIÓN	Coefficiente de correlación	1,000	,261**	,415**	,223**
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,001
		N	214	213	214	214
	MITOSIS	Coefficiente de correlación	,261**	1,000	,358**	,377**
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,000
		N	213	213	213	213
	POLIMORFISMO	Coefficiente de correlación	,415**	,358**	1,000	,295**
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,000
		N	214	213	214	214
	TAMAÑO DE T EN mm	Coefficiente de correlación	,223**	,377**	,295**	1,000
		Sig. (bilateral)	,001	,000	,000	.
		N	214	213	214	256

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

De los resultados, se concluye que es más probable la afectación metastásica del GC en pacientes con un tamaño tumoral grande y un polimorfismo nuclear severo.

El odds se multiplicará por 1'050 (I.C.95% 1'015-1'086) cuando el tamaño tumoral se incremente en un mm. La Tabla 73 recoge el valor del odds ratio para diferentes incrementos del tamaño tumoral.

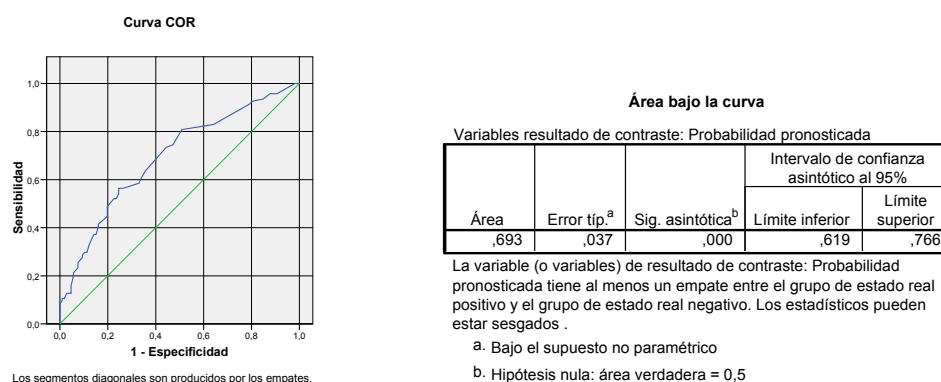
Tabla 73- VALORES DE ODDS RATIO PARA DIFERENTES INCREMENTOS DE TAMAÑO DEL TUMOR (mm)

Tamaño tumor (mm)	Odds ratio (IC 95%)
2	2.1 (2'03,2'172))
4	4'2 (4'06,4'344)
6	6'3 (6'09,6'516)
8	8'4 (8'12,8'688)
10	10'5 (10'15,10'860)

El valor estimado del odds ratio de metástasis en el GC para mujeres con polimorfismo severo es 3'140 (I.C.95% 1'499-6'579) o lo que es lo mismo el efecto multiplicativo sobre el odds del suceso metástasis es de 3'140 para mujeres con poliformismo severo.

El valor del índice de concordancia, o área bajo la curva ROC (Figura 9) en el modelo es de 0'693(IC95% 0'619-0'766).

Figura 9- CURVA ROC PARA FACTORES QUE INFLUYEN EN AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GC



Este valor indica que la probabilidad de que el modelo asigne mayor probabilidad de metástasis en el GC en aquellas pacientes que realmente lo presenten es 0'693. El valor del índice C para este modelo es significativamente mayor que 0'5 (p<0'001).

6.16 ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GANGLIOS NO CENTINELA

ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se ha realizado un análisis de los factores que pudieran tener influencia en la afectación metastásica de los ganglios no centinela (GNC). Para ello se han incluido todas las pacientes de la serie puesto que el hecho de no haber localizado el GC supuso la realización de linfadenectomía axilar completa (en caso de tumores infiltrantes), hallando afectación metastásica axilar en 4 de los 16 casos en que no se localizó el GC. Los parámetros estudiados fueron: la edad de la paciente, tamaño del tumor, estado hormonal, infiltración linfovascular, tipo histológico del tumor, Scarff diferenciación, polimorfismo y mitosis y el resultado histológico del GC.

- Edad de la paciente:

Tabla 74- AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GNC EN FUNCIÓN DE LA EDAD

EDAD	GNC - (nº, %)	GNC + (nº, %)	TOTAL
> 50 años	144 85,7	24 14,3	168
≤ 50 años	73 83	15 17	88
TOTAL	217 84,8	39 15,2	256 100 %

GNC: Ganglios no centinela, nº: Número de pacientes

La edad de la paciente no es un factor que influya en que el GNC esté o no afecto ($p = 0,340$). Odds ratio 0,811 (I.C. 95% 0,401-1,640).

- Tamaño del tumor:**Ranks**

METASTASIS EN		N	Mean Rank	Sum of Ranks
TAMAÑO DE T EN mm	NO	217	122,21	26520,00
	SI	39	163,49	6376,00
	Total	256		

Test Statistics^a

	TAMAÑO DE T EN mm
Mann-Whitney U	2867,000
Wilcoxon W	26520,000
Z	-3,211
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001

a. Grouping Variable: METASTASIS EN GANGLIO NO CENTINELA

El tamaño medio del tumor de las pacientes con metástasis en los GNC es de $20,8 \pm 10,4$ mm y el de las pacientes sin afectación de los GNC es de $15,5 \pm 10,5$ mm, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$).

-Estado hormonal:

Tabla 75- AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GNC EN FUNCIÓN DEL ESTADO HORMONAL

ESTADO HORMONAL	GNC - (nº, %)	GNC + (nº, %)	TOTAL
POSTMENOPÁUSICA	144	23	167
	86,2	13,8	
PREMENOPÁUSICA	73	16	89
	82	18	
TOTAL	217	39	256
	84,8	15,2	100 %

GNC: Ganglios no centinela, nº: Número de pacientes

RESULTADOS

Las pacientes postmenopáusicas tienen menor incidencia de metástasis en los GNC en comparación con las premenopáusicas aunque la diferencia no resulta estadísticamente significativa ($p = 0,237$). Odds ratio 0,729 (I.C. 95% 0,363-1,464).

- Infiltración linfovascular:

Tabla 76- AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GNC EN FUNCIÓN DE LA INVASIÓN LINFO-VASCULAR

INFILTRACIÓN LINFO-VASCULAR	GNC - (nº, %)	GNC + (nº, %)	TOTAL
NO	190 87,2	28 12,8	218
SI	27 71,1	11 28,9	38
TOTAL	217 84,8	39 15,2	256 100 %

GNC: Ganglios no centinela, nº: Número de pacientes

Las pacientes con infiltración linfo-vascular tumoral tienen con mayor frecuencia metástasis en los GNC (28,9% vs. 12,8%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,014$). Odds ratio 2,765 (I.C. 95% 1,235-6,187).

- Resultado histopatológico del tumor:**Tabla 77-** AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GNC EN FUNCIÓN DEL TIPO HISTOLÓGICO DEL TUMOR

TIPO HISTOLÓGICO DEL TUMOR	GNC - (nº, %, rt)	GNC + (nº, %, rt)	TOTAL
CDNI	12 100 1,5	0 0 -1,5	12
MEDULAR	1 100 ,4	0 0 -,4	1
TUBULAR	7 100	0 0	7
CDI	167 83,9 -,7	32 16 ,7,1	199
CLI	7 87,5 ,2	1 12,5 -,2	8
MIXTO	10 66,7 -2	5 33,3 2	15
OTROS	13 92,9 ,9	1 7,1 -,9	14
TOTAL	217 84,8	39 15,2	256 100 %

CDI: Carcinoma ductal infiltrante, DCNI: Carcinoma ductal no infiltrante, CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante, GNC: Ganglios no centinela, rt: Residuos tipificados

RESULTADOS

El tipo histológico del tumor no influye de forma significativa en la afectación de los GNC ($p = 0,219$), aunque los residuos resultan significativos en caso de tumores con fenotipo mixto ductal y lobulillar (r.t. 2.0).

- Scarff diferenciación

No se determinó el Scarff diferenciación en 42 de los 256 casos incluidos en el análisis, por lo que el total de pacientes para este parámetro es de 214.

Tabla 78- AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GNC EN FUNCIÓN DEL SCARFF DIFERENCIACIÓN

SCARFF DIFERENCIACIÓN	GNC - (nº, %, rt)	GNC + (nº, %, rt)	TOTAL
1	27 87,1 ,6	4 12,9 -,6	31
2	96 84,2 ,4	18 15,8 -,4	114
3	55 79,7 -,9	14 20,3 ,9	69
TOTAL	178 83,2	36 16,8	214 100

GC: Ganglio centinela, rt: Residuos tipificados

No existen diferencias significativas en la afectación metastásica de los ganglios no centinela con respecto al Scarff diferenciación ($p = 0,600$).

-Scarff polimorfismo

Del mismo modo que en el caso del Scarff diferenciación, la relación del Scarff polimorfismo con la afectación de los GNC se ha realizado en las 214 pacientes en las que este parámetro está definido.

Tabla 79- AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GNC EN FUNCIÓN DEL SCARFF POLIMORFISMO NUCLEAR

SCARFF POLIMORFISMO	GNC - (nº, %, rt)	GNC + (nº, %, rt)	TOTAL
1	22 95,7 1,7	1 4,3 -1,7	23
2	117 83 -,1	24 17 ,1	141
3	39 78 -1,1	11 22 1,1	50
TOTAL	178 83,2	36 16,8	214 100

GC: Ganglio centinela, rt: Residuos tipificados.

No existen diferencias significativas en la afectación metastásica de los ganglios no centinela en función del Scarff polimorfismo nuclear ($p = 0,172$).

-Scarff mitosis

El Scarff mitosis fue estudiado en un total de 213 de las 256 pacientes incluidas en el análisis.

Tabla 80- AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GNC EN FUNCIÓN DEL SCARFF MITOSIS

SCARFF MITOSIS	GNC - (nº, %, rt)	GNC + (nº, %,rt)	TOTAL
1	99	11	110
	90	10	
	2,8	-2,8	
2	39	17	56
	69,6	30,4	
	-3,1	3,1	
3	39	8	47
	83	17	
	,0	,0	
TOTAL	177	36	213
	83,1	16,9	100

GCN: Ganglio no centinela, rt: Residuos tipificados.

Existe una relación significativa entre el grado de Scarff mitosis y la afectación metastásica de los GNC ($p = 0,004$). El estudio de los residuos tipificados ajustados en la tabla de contingencia, nos permitió localizar las celdas con una falta de veracidad significativa de la hipótesis de independencia. Así las pacientes con Scarff mitosis grado 1 tienen un menor porcentaje de afectación de los GNC (r.t. -2,8) y las pacientes con Scarff mitosis grado 2 tienen una mayor afectación de los GNC (r.t. 3,1).

-Tipo de afectación metastásica del GC:

Cuando valoramos la relación entre el resultado histológico definitivo del GC y la afectación metastásica de los GNC, la Tabla 81 incluye a las 240 pacientes en las que se localizó al menos un GC.

Tabla 81- AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GNC EN FUNCIÓN DEL RESULTADO HISTOPATOLÓGICO DEL GC

RESULTADO HISTOPATOLÓGICO DEL GC	GNC – (nº, %, rt)	GNC + (nº, %, rt)	TOTAL
NEGATIVO	130 95,6 5,1	6 4,4 -5,1	136
MICROMETÁSTASIS	46 85,2 -,1	8 14,8 ,1	54
MACROMETÁSTASIS	21 67,7 -3	10 32,3 3	31
ROTURA CAPSULAR	8 42,1 -5,6	11 57,9 5,6	19
TOTAL	205 85,4	35 14,6	240 100 %

GNC: Ganglios no centinela, rt: Residuos tipificados

Existe una relación significativa entre el resultado histopatológico definitivo del GC y la afectación metastásica de los GNC ($P < 0,001$). El estudio de los residuos tipificados ajustados en la tabla de contingencia, nos permitió localizar las celdas con una

RESULTADOS

falta de veracidad significativa de la hipótesis de independencia. El porcentaje de afectación de los ganglios no centinela es significativamente menor cuando no existe metástasis en el GC (r.t. -5,1) y es significativamente mayor cuando existe invasión ganglionar con ruptura capsular del GC. (r.t. 5,6).

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Este análisis se ha realizado sobre 199 pacientes, ya que de las 256 pacientes incluidas en el estudio no fue posible localizar el GC en 16 pacientes y el Scarff diferenciación y polimorfismo no se estudió en 40 pacientes y el Scarff mitosis no se estudió en 41 pacientes. Presentaron metástasis en GNC 32 pacientes lo que supone un 16% de las pacientes consideradas.

La tabla recoge las estimaciones de los coeficientes, el error estándar de estas estimaciones, los niveles de significación del estadístico de Wald correspondiente a los test sobre la nulidad de los coeficientes, el odds ratio estimado para los predictores seleccionados en el análisis stepwise y el intervalo de confianza al 95% de dichas estimaciones obtenidas en este análisis de regresión.

Tabla 82- ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GNC

		Variables en la ecuación					I.C. 95,0% para EXP(B)		
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 5 ^a	MITOSIS2(1)	1,031	,460	5,026	1	,025	2,804	1,138	6,905
	MICRO(1)	1,419	,608	5,450	1	,020	4,132	1,256	13,599
	MACRO(1)	2,004	,616	10,574	1	,001	7,417	2,217	24,820
	ROTURA(1)	3,279	,678	23,382	1	,000	26,548	7,028	100,285
	Constante	-3,556	,551	41,673	1	,000	,029		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 4: MITOSIS2.

En la afectación metastásica del GNC han entrado como factores con mayor poder predictivo el grado de afectación metastásica del GC, de forma que la probabilidad de

afectación de los ganglios no centinela es decreciente a medida que el tamaño de la metástasis del GC es menor y la mitosis de grado mayor o igual que dos.

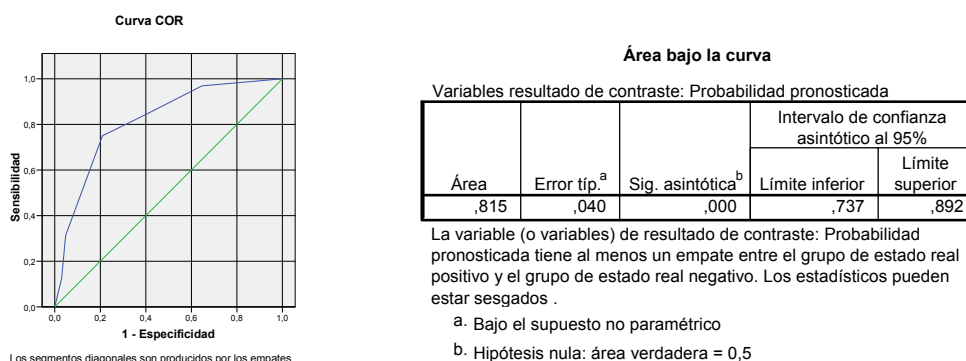
Al realizarlo con la metodología stepwise ha entrado en primer lugar, como factor con mayor poder predictivo de metástasis en el GNC la ruptura capsular ($p < 0'001$). Al entrar esta variable han perdido significación variables como infiltración de linfáticos intramamarios o tamaño del tumor por su estrecha relación con este factor.

En segundo lugar ha entrado la presencia de macrometástasis ($p = 0'001$). En tercer lugar ha entrado la presencia de micrometástasis ($p = 0'011$). La última variable en incorporarse al modelo como factor predictor independiente ha sido la presencia de una actividad miótica media o alta (mitosis de nivel 2 o 3) con $p = 0'022$.

La estimación del odds ratio para pacientes con micrometástasis frente a pacientes con resultado negativo en el análisis histopatológico es 4'132 (I.C.95% 1'256-13'599). La estimación del odds ratio para pacientes con macrometástasis es 7'417 (I.C.95% 2'217-24'820). La estimación del odds ratio para pacientes con rotura capsular es 26'548 (I.C.95% 7'028-100'285). La estimación del odds ratio para pacientes con mitosis de grado 2 es 2'804 (I.C.95% 1'138-6'905).

El valor del índice de concordancia, o área bajo la curva ROC (Figura 10) en el modelo es de 0'815 (IC95% 0'737-0'892).

Figura 10- CURVA ROC PARA EL ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GNC



RESULTADOS

Este valor indica que la probabilidad de que el modelo asigne mayor probabilidad de metástasis en el GC en aquellas pacientes que realmente lo presenten es 0'815. El valor del índice C para este modelo es significativamente mayor que 0'5 ($p < 0'001$).

VII DISCUSIÓN

7-1 GRUPO DE ESTUDIO

El grupo de estudio está formado por 256 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, sin evidencia clínica de afectación ganglionar ni metástasis a distancia.

En caso de carcinoma infiltrante, tras la BSGC se completó la linfadenectomía axilar de los tres niveles de Berg, para comprobar la concordancia entre el estado del GC y el resto de ganglios axilares.

Las características del tumor son similares a las que presentan otros grupos de estudio: el tipo histológico predominante fue el CDI (77.7%), la media del tamaño tumoral fue de 1,7 cm, fue más frecuente el grado histológico II (37,1%) así como los tumores T1c (36,7%), los receptores estrogénicos fueron positivos en el 73,4% de las pacientes y los receptores de progesterona en el 65,2% (Tabla83).

Tabla 83-CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR EN ALGUNAS SERIES CON BSGC

	Turner ¹⁸⁵	Veronesi ¹⁷⁰	Krag ²³⁷	Sandrucci ²³⁸	Viale ²³⁹	Olson ²⁴⁰	McCarter ²⁴¹
N	103	163	157	84	155	224	2285
T	1,8	NC	NC	2,17	NC	2	1,1
CDI %	88,3	NC	84,1	71,4	NC	89,3	75
G II %	NC	46,8	NC	NC	48,4	NC	NC
IL +	NC	42,5	NC	NC	31,6	33	NC
RE +%	81,2	73	NC	NC	80	NC	NC
RP +%	64	NC	NC	NC	NC	NC	NC

T= media del tamaño del tumor, IL= Invasión linfo-vascular, RE= Receptores estrogénicos, RP= Receptores de progesterona, NC= No consta.

Se incluyeron pacientes con tumores T1-2 valoradas clínicamente y con la mamografía en caso de tumores seno-visibles. Los tumores no seno-visibles se estudiaron mediante ecografía. La mayoría de los autores incluyen tumores de este tamaño, dado que los mayores tienen con más probabilidad afectación ganglionar. No obstante, tuvimos un caso con tumor > 5 cm que no presentaba adenopatías palpables, aunque posteriormente se comprobó que histopatológicamente había ganglios afectados.

DISCUSIÓN

Aunque algunos autores²⁴² han analizado el papel de la BSGC en tumores > 5 cm, con una sensibilidad del 98% y tasa de falsos negativos del 3%, consideramos que estas pacientes podrían beneficiarse, de inicio, de una terapia neoadyuvante con el fin de tener opción a cirugía conservadora de la mama. En este sentido, la realización de la BSGC previa a la neoadyuvancia podría contribuir a su estadificación más correcta.^{243,244}

La palpación axilar positiva se consideró criterio de exclusión al igual que en todas las publicaciones. No obstante, la palpación axilar positiva puede ser fuente de falsos positivos, como refleja el estudio publicado recientemente por el grupo del hospital Memorial²⁴⁵ (53% de falsos positivos en pacientes con moderada sospecha de afectación axilar y 23% en pacientes con alta sospecha).

En esta serie no se puede valorar la posibilidad de falsos positivos puesto que fueron excluidas sistemáticamente todas las pacientes con palpación axilar positiva. No obstante, sí que se objetiva una discordancia clínico-patológica elevada ya que el 42,9% de las mismas presentaron afectación axilar metastásica, es decir, la palpación axilar resultó falsamente negativa. Similares resultados se obtienen en las series analizadas (Tabla 84).

Tabla 84- DISCORDANCIA CLÍNICO-PATOLÓGICA AXILAR EN PACIENTES SOMETIDAS A BSGC

Autor	% Discordancia clínico-patológica
Turner ¹⁸⁵	41,7
Veronesi ¹⁷⁰	53
Krag ²³⁷	35,3
McCarter ²⁴¹	30
Veronesi ²⁴⁶	48,5
Canavese ²⁴⁷	37,3
Genari ²⁴⁸	37,3
Cao ²⁴⁹	34,8

Para la selección adecuada de pacientes para la BSGC se ha propuesto la valoración axilar mediante ecografía y punción aspiración con aguja fina en caso de duda clínica²⁵⁰. Otra posibilidad para descartar metástasis axilares no detectadas clínicamente es la gammagrafía por emisión de positrones (PET-FDG), que podría contribuir a la selección de pacientes para la BSGC, descartándose para esta indicación aquéllas con captación ganglionar positiva en la PET-FDG^{251,252}. Esta prueba no se realizó en esta serie porque no existe evidencia de su utilidad para esta indicación.

Cuando consideramos cirugía previa sobre la mama como criterio de exclusión, nos referimos a aquéllas que suponen amplias resecciones o grandes movilizaciones de tejido mamario (resecciones de tumores gigantes benignos, mamoplastias de reducción, etc...), por lo que pueden afectar al drenaje linfático de la mama. No se excluyeron las pacientes sometidas a técnicas quirúrgicas diagnósticas previas (Advanced breast biopsy instrumentation, biopsia incisional, biopsia escisional y biopsia estereotaxia), pero se pospuso la cirugía del GC tres semanas para evitar la distorsión que pudiera suponer la presencia de hematoma o inflamación sobre la visualización linfogammagráfica del GC y la sensibilidad de la técnica. Aunque la tasa de falsos negativos obtenida en el grupo de biopsia quirúrgica previa fue discretamente mayor que la de las pacientes diagnosticadas mediante punción con aguja gruesa, la diferencia no fue estadísticamente significativa (5% vs. 6%).

Feldman y Krag²⁵³ en 1999 recomendaron no realizar la BSGC en pacientes con biopsias previas amplias, pero su estudio incluye una serie muy pequeña (48 pacientes). En su trabajo destacan que la media de tiempo entre la biopsia y la BSGC en los falsos negativos es de 13,75 días, intervalo de tiempo comparativamente menor que el de las pacientes verdaderas positivas (19 días). En nuestra serie, el número de pacientes sometidas a cirugía diagnóstica es superior (151 pacientes), así como el intervalo entre la misma y la BSGC (20 días).

Más recientemente, el grupo del Jonh Wayne Cancer Institute²⁵⁴ y el European Institute of Oncology²⁵⁵ (con series de 181 y 543 pacientes respectivamente, sometidas a biopsia quirúrgica previa a BSGC), coinciden con los resultados de este trabajo, concluyendo que la cirugía diagnóstica previa a la BSGC no es un factor que incida de forma significativa en la precisión de la misma.

DISCUSIÓN

En esta serie, tal y como se recomienda en las conferencias de consenso nacionales²⁰⁷ e internacionales²⁵⁶ sobre GC, se excluyeron las pacientes gestantes y durante el periodo de lactancia, ante el supuesto efecto pernicioso de la radiación isotópica. Un reciente trabajo publicado por el grupo de Milán²⁵⁷, en pacientes premenopáusicas no embarazadas, concluye que utilizando una dosis promedio de 12,1 MBq de ^{99m}TcHSA nanocoloides, las dosis de radiación prenatales serían lo suficientemente bajas como para no aumentar de forma significativa el riesgo de efectos inducidos por la misma.

Se incluyeron tres pacientes con tumor multifocal y seis con tumor multicéntrico no conocidos a priori. En los casos de tumor multifocal, dos tuvieron metástasis en el GC siendo en un caso el único ganglio afecto, hallando en el otro caso metástasis tanto en los GC como en los GNC. En la tercera paciente la axila estaba libre de enfermedad.

De los seis casos con tumor multicéntrico, tres estaban libres de metástasis axilares, dos tuvieron como único afecto el GC y en un caso se hallaron metástasis en los GNC estando el GC libre (falso negativo).

Aunque el número de pacientes es pequeño para valorar los resultados, se observa que en el caso de multifocalidad (varios focos tumorales en el mismo cuadrante) la sensibilidad de la técnica es del 100%, mientras que en los multicéntricos (más de un foco en distinto cuadrante) la sensibilidad es tan solo del 66,6%.

Dado que la multifocalidad y multicentricidad conocidas del tumor se ha considerado por consenso^{207,256} como criterio de exclusión, existen pocas publicaciones que analicen a este grupo de pacientes. Schrenk et al²⁵⁸ identifican el GC en 19 pacientes con tumores multicéntricos, sin ningún falso negativo. Otro estudio que incluye 48 pacientes con tumores multicéntrico y multifocales, habla de una tasa de detección del GC del 93%, con una sensibilidad del 100%²⁵⁹. Fernández et al²⁶⁰ aportan una experiencia similar con una tasa de detección del 98% y sin falsos negativos. Goyal et al²⁶¹ analizan 75 pacientes con lesiones multifocales, con una tasa de detección del 94,7% y una tasa de falsos negativos de 8,8%.

Todos estos trabajos ponen de manifiesto que es posible la realización de la BSGC a las pacientes con tumores multicéntricos y multifocales sin incrementar la tasa de falsos negativos. Pero se requieren estudios con mayor número de pacientes y analizando por separado los tumores multicéntricos y multifocales con el fin de poder validar la técnica en estos casos.

La quimioterapia neoadyuvante también constituye un criterio de exclusión para la BSGC, no obstante, parece que la quimioterapia primaria interfiere con la afectación ganglionar al igual que lo hace sobre el tumor primario. Por este motivo, se podría realizar un tratamiento conservador de la axila en los casos con GC negativos tras neoadyuvancia, al igual que se realiza tratamiento conservador sobre la mama en los casos de buena respuesta al tratamiento neoadyuvante. En este sentido, a partir del año 2000, comenzaron a publicarse series de pacientes con tumores grandes sometidas a neoadyuvancia y posterior BSGC con resultados algo dispares en cuanto a tasa de detección, sensibilidad y tasa de falsos negativos. Estos quedan reflejados en la Tabla 85. Esto puede ser debido a la heterogenicidad de las series, con diversos criterios de inclusión y diferente metodología, que si son lo suficientemente específicos al aplicarse conducirán presumiblemente a unos mejores resultados.

Tabla 85-RESULTADOS DE LA BSGC EN PACIENTES CON INDICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA PRIMARIA

Autor	N	Eficacia%	Sensibilidad	TFN %
Bedrosian ²⁴³	104	99	98	2
Breslin ²⁶²	43	94,1	88	12
Tafra ²⁶³	29	93	100	0
Julian ²⁶⁴	31	93,5	100	0
Reisamer ²⁶⁵	30	86,7	93,3	6,7
Shimazu ²⁶⁶	47	94	87,8	12,1
Patel ²⁶⁷	42	95	100	0
Lang ²⁶⁸	53	94	96	4

N = número de pacientes, TFN = tasa de falsos negativos

Por otra parte, otros autores^{269,244} abogan por la BSGC antes de iniciar el tratamiento neoadyuvante obteniendo buenos resultados.

La realización de la BSGC antes de la neoadyuvancia, pensamos que puede contribuir a la correcta estadificación de las pacientes para la indicación de posteriores

DISCUSIÓN

tratamientos pero, hecha después de la quimioterapia primaria, podría evitar la linfadenectomía al grupo de pacientes en que se hubiera negativizado la axila.

7-2 VALORACIÓN DE LA TÉCNICA ISOTÓPICA

La técnica isotópica se realizó a todas las pacientes de la serie: como único método de detección (42 casos), o en combinación con colorantes vitales (214 casos). Se utilizó en todos los casos albúmina marcada con ^{99m}Tc con un volumen de 3 cc y una actividad de 3 mCi según la técnica recomendada por Alazraki et al.²⁷⁰

La obtención de patrón de drenaje linfático fue posible en el 87,1% (233 pacientes), porcentaje algo inferior a nuestro estudio en las primeras 21 pacientes²⁰¹ (100%) y a los obtenidos por Veronesi¹⁷⁰ (98%), Pijpers¹⁶⁹ (93%) y Meijer²⁷¹, similar al de Borgstein¹⁷⁴ (89%) y Reuhl²⁷² (85%) y por encima de Roumen²⁷³ (80%) y Goyal²⁷⁴ (72%).

El tiempo transcurrido entre la inyección del radiofármaco y la adquisición de las imágenes gammagráficas fue entre 18-24 horas, procediéndose a la inyección el día anterior a la intervención por necesidades asistenciales. McCarter²⁷⁵, Solorzano²⁷⁶ y más recientemente Gray²⁷⁷ en la Clínica Mayo y Baviera²⁷⁸ en el Anderson Cancer Center, comprobaron también que la eficacia de la técnica en cuanto a la detección era similar realizándola el día después de la inyección del radiofármaco.

Se están utilizando diversidad de radiofármacos con eficacia similar según los trabajos publicados: en EEUU se utiliza con mayor frecuencia el ^{99m}Tc sulfuro coloidal filtrado y no filtrado^{182,164,275,276}, en Europa la tendencia es al uso de albúmina coloidal^{246,279,169} (radiofármaco utilizado en este grupo de trabajo) y en Australia el antimonio trisulfuro coloidal.²⁸⁰

En este estudio el radiofármaco se inyectó por varias vías con el fin de determinar cual sería la que proporciona mayor tasa de localización y si este factor influiría en una mejor precisión de la técnica. Con la inyección subareolar se consiguió la máxima tasa de detección (96,9%), como también reflejan los trabajos revisados que utilizan esta vía^{281,282,283,284}. La punción subareolar combinada con la peritumoral, también aporta una alta tasa de detección, como demostró Donahue²⁸⁵, que, además, comprobó la concordancia en la localización del GC inyectando el trazador por esta vía y el colorante por vía subareolar.

DISCUSIÓN

Con la vía subdérmica obtuvimos menor tasa de localización que otros autores^{170,286} y, además, observamos que la tasa de migración extra-axilar era inferior que con la vía peritumoral, dato ya constatado en otros estudios^{170,287}. Al inyectar el radiofármaco por vía peritumoral, observamos que en un 23,8% se detectaba captación en la cadena mamaria interna, porcentaje muy superior al alcanzado al inyectar el isótopo por las otras vías analizadas (1,9% por vía subdérmica, 6,3% vía subareolar y 2,6% por la vía subareolar+peritumoral respectivamente). Este dato ha sido aportado por algunos autores^{288,289,290} con tasas de captación en cadena mamaria interna de hasta el 35%. En un trabajo publicado por Shimazu et al²⁹¹ en 2003 se analiza la vía de inyección retrotumoral con una tasa de captación en cadena mamaria interna del 38%. El autor argumenta a favor de esta vía en razón de la existencia de un drenaje directo hacia la cadena mamaria interna a través del plano profundo de la mama; y concluye que debe realizarse la inyección del isótopo en la zona del tumor más profunda y, por tanto, más próxima a esta vía de drenaje directa para una mejor estadificación.

Mientras tanto, otros autores defienden que la detección de GC a nivel axilar es superior con la vía de inyección subareolar y que ésta debería utilizarse si se acepta que la detección en cadena mamaria interna no tiene consecuencias terapéuticas²⁹², pero este tema será discutido más ampliamente en el apartado dedicado a la cadena mamaria interna.

En esta serie no se ha analizado la vía de inyección intratumoral que parece que ofrece buenos resultados en las lesiones no palpables, con volumen y actividad mínimos de radiofármaco. Esta técnica consiste en la inyección del trazador en el interior del tumor mediante estereotaxia o dirigido por ecografía. Esta variedad la inició el grupo del Netherlands Cancer Institute²⁷⁹ y está adquiriendo especial relevancia en los últimos años por la posibilidad de localización de las lesiones no palpables y realización de la BSGC utilizando una sola dosis de radiotrazador, técnica conocida como SNOLL (Sentinel node occult lesion localization)²⁹³.

La vía intradérmica, utilizada para la BSGC en melanoma, no se ha empleado en este estudio, pero es fuente de múltiples publicaciones en los últimos años^{294, 295, 296, 297, 298}, que preconizan su empleo por mayor eficacia. Es de destacar un estudio prospectivo publicado en 2006 por Povoski et al²⁸⁶ comparando la vía intradérmica con la peritumoral y la subareolar con resultados muy favorables para la primera respecto a las demás (95%, 62% y 72% respectivamente).

En todos los casos se realizó linfogammagrafía preoperatoria el día de la intervención. Consideramos que es necesaria la imagen del mapa linfogammagráfico para la correcta estadificación, contrariamente a la opinión de otros autores que argumentan que es un procedimiento prescindible que aumenta el gasto²⁹⁹, que no incrementa la tasa de éxito en la localización del GC³⁰⁰ y que la necesidad de la misma está en función de la experiencia del cirujano³⁰¹.

Los factores que se han analizado como posiblemente implicados en la visualización linfogammagráfica del GC son: la edad, tamaño del tumor, vía de inyección del isótopo, infiltración linfo-vascular, ubicación del tumor en la mama, estado hormonal, técnica diagnóstica, tipo histológico del tumor y el resultado histopatológico del GC. En el análisis univariante resultaron significativos: la edad de la paciente, la vía de inyección del isótopo, la infiltración linfovascular, y el resultado histopatológico del GC. La mayoría de las series analizadas (la mayoría con más de 500 casos) coinciden en que la variable edad de la paciente es un factor determinante de la presencia de imagen linfogammagráfica^{184,301,,302,303,304,305,313}, siendo ésta positiva con mayor frecuencia en las pacientes jóvenes que en las de mayor edad. En esta serie, la edad media de las pacientes con linfogammagrafía positiva es de $55,73 \pm 11,29$ años, mientras que la edad media de las pacientes en las que no se detecta captación es de $61,67 \pm 9,94$ años. Lógicamente se deduce que el estado hormonal (íntimamente relacionado con la edad), también ha resultado un elemento estadísticamente significativo en el análisis univariante, con una captación del 95,5% en premenopáusicas vs. 82,6% en postmenopáusicas. Este dato puede explicarse por la mayor densidad de tejido graso en las pacientes mayores respecto a las más jóvenes. En el tejido graso que, por su menor turgencia, tiene disminuida la presión hidrostática intralinfática por lo que el radiofármaco puede quedar remansado en el tejido graso, no concentrándose en el ganglio.

Existe una diferencia significativa en la captación isotópica en función de la vía de inyección utilizada como ya se explicó en los párrafos anteriores, en esta serie se consiguió mayor captación al utilizar la vía subareolar y la combinación de ésta con la peritumoral. La vía subdérmica fue la única utilizada en los primeros 124 primeros casos de esta serie, por lo que pensamos que quizás el periodo de aprendizaje, haya supuesto un mayor número de fallos en la visualización del GC.

La presencia de invasión linfovascular fue también estadísticamente significativa de modo que, cuando está presente, la captación isotópica se produce con menor

frecuencia (76,3 vs. 89 %), coincidiendo este resultado con el estudio de Brenot-Rossi³⁰⁶ pero no con el estudio de Cody¹⁸⁴ en el que existe diferencia pero no es estadísticamente significativa.

Respecto al tamaño del tumor, zona de localización, tipo histológico y técnica diagnóstica empleada, no se ha encontrado relación con respecto a la captación isotópica coincidiendo con la mayoría de los autores revisados^{184, 302, 303, 309, 313}. Con respecto a la técnica empleada para el diagnóstico del tumor, las series iniciales obtuvieron menor tasa de identificación tras biopsia quirúrgica³⁰⁷ pero en posteriores publicaciones como la de Haigh et al²⁵⁴ y más recientemente la de Heuts et al³⁰⁸ no es un factor con significación estadística al igual que en esta serie.

En el grupo de pacientes con GC afecto este parámetro fue un factor con significación estadística en el análisis multivariante, siendo la ruptura capsular el elemento determinante para no hallar captación linfogammagráfica. Esta variable ha sido analizada por Goyal et al³⁰⁹ y por de Kanter et al³¹⁰ siendo la invasión extracapsular del GC un factor determinante para el fracaso de la linfogammagrafia, sin embargo, el hecho de que los ganglios estén o no afectados y el número de ganglios metastáticos, que resultan también significativos para Vargas HI³¹¹ para Pelosi et al³¹², no tienen significación estadística tanto para Goyal³⁰⁹ como para Posther et al³¹³. La invasión extracapsular linfática supone un bloqueo a la entrada del trazador por el linfático aferente en el GC; ello se traduce por un lado en la ausencia de imagen linfogammagráfica y por otra parte podría producirse migración a otro ganglio por una vía linfática alternativa no bloqueada por émbolos tumorales, que daría lugar a un falso negativo en el resultado histopatológico.

La edad inferior a 50 años es un factor determinante también para la captación isotópica que resulta significativo en el análisis multivariante. Se ha seleccionado esta edad de corte por su relación con el cambio de estado hormonal en la mujer. Los resultados de esta serie coinciden con Lamonica et al³¹⁴ y Chua et al³⁰³, mientras que Cody¹⁸⁴ en su análisis utiliza una edad de corte de 60 años, obteniendo también significación estadística en el análisis multivariante.

La vía de inyección del isótopo no resultó un factor independiente en el análisis multivariante en cuanto a la captación isotópica. Este dato fue discutido en párrafos anteriores, pero cabe destacar que las vías de inyección que menor éxito consiguen en esta serie son la subdérmica y la intraparenquimatosa, la primera quizás por ser la utilizada al

principio del trabajo con menor experiencia (como ya se dijo). Coincidimos respecto a la vía intraparenquimatosa con los resultados aportados en la serie de Chakera et al.³⁰⁴

La invasión linfovascular del tumor es otro parámetro sin significación estadística en el análisis multivariante de esta serie. Para Cody¹⁸⁴ tampoco tiene influencia en la captación isotópica, mientras para Brenot- Rossi³⁰⁶ resulta significativo en el análisis univariante pero no en el multivariante al igual que se observa en nuestros resultados.

El éxito de la técnica isotópica también parece tener relación con la experiencia del cirujano. No se ha analizado este factor porque la casi totalidad de esta serie fue intervenida por dos cirujanos. Sin embargo, este parámetro se ha valorado por otras series con resultados discrepantes: mientras que para Chua et al³⁰³ no influye, McMasters³⁰², Posther et al³¹³ y Hutchinson et al³¹⁵ lo destacan como un factor determinante.

En conclusión:

- Con la técnica isotópica se consigue una eficacia del 90,5%.
- Tras la valoración de las distintas vías de inyección analizadas, la vía subareolar es la más eficaz, pero con la vía intraparenquimatosa se evidencia mayor tasa de migración extra-axilar, por lo que pensamos que una combinación de ambas sería idónea para mejorar la eficacia de la técnica.
- Los parámetros que influyen de forma independiente en la captación isotópica han sido: la edad de la paciente y la invasión metastásica del GC con rotura capsular.

7.3 VALORACIÓN DEL EMPLEO DE COLORANTES VITALES EN COMBINACIÓN CON MARCADORES ISOTÓPICOS PARA LA VISUALIZACIÓN DEL GC: VENTAJAS E INCONVENIENTES

Los colorantes vitales (azul de isosulfán y linfazurín) se utilizaron en primer lugar para la detección del GC. En Estados Unidos, lugar donde se comenzó a realizar la BSGC, la técnica se inició en melanoma maligno¹⁶² y, posteriormente, en cáncer de mama¹⁶⁶ exclusivamente con colorantes vitales, mientras que en Europa^{316, 317, 170, 174} la tendencia inicial fue la utilización de radiotrazadores.

Esta serie se inició en 1998 tras la publicación de la técnica combinada por Albertini¹⁶⁷ en 1996, cuya conclusión fue que con la combinación del colorante vital y el trazador isotópico se conseguía una mayor tasa de identificación. Tras el trabajo de Albertini, la mayoría de los autores americanos defienden el empleo de la técnica combinada por su mayor eficacia y sensibilidad en comparación a la utilización aislada del colorante (Tabla 20). Este dato quedó reflejado en la encuesta publicada por Lucci et al³¹⁸ en 2001, en la que el 90% de los cirujanos utilizan en combinación colorantes vitales y radiotrazadores.

A pesar de que se están empleando multitud de colorantes para la búsqueda del GC, únicamente los colorantes vitales azul patente y su isómero el azul de isosulfán fueron autorizados en 1982 por la Food and Drugs Administration (FDA) para la indicación de linfangiografías, a raíz del estudio clínico publicado por Hirsch¹⁹². No obstante, algunos autores han utilizado el azul de metileno solo o en combinación con radiotrazadores con buenos resultados^{319, 320, 321, 322}. El uso extendido de este colorante obedece a tres motivos: el precio más elevado de los colorantes vitales, la dificultad para conseguirlo y la multitud de reacciones adversas graves que se han publicado tanto con azul de isosulfán^{323, 324} como con azul patente^{325, 326}. En esta serie se produjeron dos reacciones anafilácticas graves¹⁹³ que se resolvieron sin complicaciones al estar las pacientes anestesiadas y monitorizadas en quirófano, por lo que consideramos que siempre se debe realizar la punción del colorante en esta situación.

Otro efecto secundario del empleo de los colorantes también observado en esta serie, es la interferencia en la detección del nivel de saturación de oxígeno por el pulsi-

oxímetro, dando lugar a resultados ficticios. Este dato es importante tenerlo en cuenta durante la intervención y ha sido publicado también por otros autores^{327, 328}. Si existen dudas en cuanto a la saturación de oxígeno, debe comprobarse mediante gasometría arterial.

Tres estudios han analizado comparativamente el azul de isosulfán con el azul de metileno. El primero publicado por Blessing³²⁹ en 2002 hace referencia a la eficacia de ambos colorantes para la búsqueda del GC, concluyendo que ambos son similares en este aspecto. El segundo fue publicado por Thevarajah et al³³⁰ en 2005 y compara los efectos adversos de ambos colorantes concluyendo que a igual eficacia técnica, el azul de metileno no produce las serias reacciones adversas descritas con los colorantes vitales. Y el tercer estudio de Piñero et al³³¹, se refiere a las interferencias de los colorantes vitales en el pulsi-oxímetro, concluyendo que éstas son menores con el azul de metileno.

Pero el azul de metileno no está exento de efectos secundarios, habiéndose descrito desde necrosis dérmicas en el punto de inyección^{332,333} hasta contractura capsular tras cirugía radical de la mama con reconstrucción inmediata.³³⁴.

La dosis de colorantes vitales utilizada por los autores que iniciaron la técnica^{166,167} oscilaba entre 5-6 cc. En este trabajo, se utilizó una dosis inferior (2 cc), obteniendo una tasa de tinción del GC comparativamente algo inferior (67%) sobre todo al inicio de la serie. Posteriormente, tras la publicación de Bass et al³³⁵, comprobamos que la aplicación de un masaje durante 2-3 minutos tras la inyección, mejoraba la tasa de tinción. En el año 2004 King et al³³⁶ en un trabajo que incluye 1.832 BSGC con técnica combinada, analizan distintos volúmenes de colorante en cuanto a eficacia técnica y reacciones adversas. Concluye, al igual que nosotros, que con volúmenes inferiores se consigue la misma eficacia y, además, la tasa de reacciones adversas es inferior. En nuestra serie hay que destacar que una de las pacientes que sufrió una anafilaxia grave¹⁹³ tenía un cáncer de mama bilateral, por lo que se inyectó un volumen total de 4 cc de colorante (2 cc en cada mama).

El colorante se inyectó en todos los casos por vía peritumoral o alrededor del lecho de la biopsia tal y como indicaban los primeros trabajos^{166 167}. En el año 1999 Kern³³⁷ publica los primeros resultados en una serie de 40 pacientes, inyectando el colorante por vía subareolar con una eficacia técnica del 98%, y en 2002 el mismo autor³³⁸ mostró la concordancia en la detección del GC tras inyectar además del colorante el radiotrazador por la misma vía. Pero no se detectó captación en cadena mamaria interna

en ningún caso. En la serie que presentamos, de las 32 pacientes en las que se utilizó esta vía para la inyección isotópica, solo se visualizó drenaje extra-axilar hacia cadena mamaria interna en 2 casos (6,3%), porcentaje muy inferior al que se consiguió con la vía de inyección intraparenquimatosa (23,8%). Coincidimos con la opinión y los resultados observados por Nieweg³³⁹ y por Paredes et al³⁴⁰ por lo que abogamos por la vía de punción intraparenquimatosa en el lugar más próximo al tumor porque pensamos que es más precisa para la estadificación correcta de las pacientes.

La utilización de ambas técnicas en combinación (colorante y radiotrazador), ha resultado ser complementaria como se comprobará tras el análisis de los resultados del estudio estadístico de los factores que influyen en la tinción con colorante. Aunque con la técnica combinada se ha observado una mayor tasa de identificación, a expensas de los GC que se hallaron solo teñidos en 20 casos, esta diferencia no es estadísticamente significativa (94,4% vs. 90,5%). Lo mismo ocurre con la sensibilidad de la técnica y tasa de falsos negativos, siendo la tasa de falsos negativos cuando solo se utiliza el radiotrazador del 6,6% vs. 5,4% cuando se utilizan colorante e isótopo. En un meta-análisis realizado por Mitenburg et al¹⁸³ que incluye 912 pacientes, se compara la eficacia técnica y sensibilidad de la inyección de radiotrazador solo o en la combinación con colorantes, con una eficacia del 97% vs. 94,4%, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

El análisis estadístico de los factores que pueden influir en la tinción con colorante incluye los mismos parámetros que los analizados anteriormente para la valoración de radiotrazador a excepción de la variable “vía de inyección” ya que, como se dijo anteriormente, a todas las pacientes se les inyectó el colorante por vía peritumoral o alrededor del lecho de biopsia previa.

En el estudio univariante resultaron estadísticamente significativos:

-La ubicación del tumor en la mama: cuando el tumor se localiza en cuadrantes externos se consigue la mayor tasa de tinción (80% respectivamente), tasa que va disminuyendo a medida que el tumor está más alejado de la axila. Algunos autores coinciden con este resultado argumentando del mismo modo; para Cody¹⁸⁴ et al, cuando el tumor se localiza en cuadrantes internos, la tasa de tinción es del 75% y del 85% cuando está en cuadrantes externos. Canavese et al³⁴¹ destacan en su trabajo que la tinción

con colorante se produce con mayor incidencia cuando el tumor se encuentra en el cuadrante supero-externo de la mama, coincidiendo con los resultados de esta serie. Sin embargo, para Haigh et al²⁵⁴ la localización del tumor no influye de manera estadísticamente significativa a pesar de que cuando está en cuadrantes superiores apuntan una tasa de tinción de 82% vs. 75% en los cuadrantes inferiores.

La ubicación del tumor en la mama no resultó ser un parámetro que afectara a la captación linfogammagráfica, no obstante, cuando el tumor se localiza en el cuadrante supero-externo de la mama, la actividad isotópica que se detecta en el punto de inyección (muy próximo a la axila), puede distorsionar la captación del GC con la sonda. Por este motivo, y al igual que Canavese et al³⁴¹, pensamos que el colorante puede complementar al isótopo en esta circunstancia.

-La técnica diagnóstica (punción con aguja gruesa vs. técnica quirúrgica): cuando se ha realizado punción trucut para la biopsia del tumor, la tasa de tinción del GC es mayor significativamente que tras biopsia quirúrgica (80% vs. 58,1%), resultado concordante con el de Cody et al¹⁸⁴ (85% vs. 70%). Para High²⁵⁴ este parámetro no resulta estadísticamente significativo con una tasa de tinción del 83% tras cirugía, 78% tras punción con aguja gruesa y del 76% cuando la biopsia se realiza mediante punción con aguja fina.

La variable “técnica diagnóstica” no resultó un factor significativo respecto a la captación isotópica. Pensamos que puede explicarse porque la punción del radiotrazador se realiza 18-24 horas antes de la intervención con lo cual, a pesar de que el flujo linfático sea más lento por el proceso inflamatorio, el tiempo de demora hasta la intervención es suficiente para que alcance el área ganglionar. Por el contrario, el colorante se punciona 20 minutos antes de la intervención, por lo que probablemente en el tiempo quirúrgico no haya alcanzado el GC. Este hecho ratifica el carácter complementario de ambas técnicas.

Las pacientes premenopáusicas tienen una tasa de tinción mayor que las postmenopáusicas (72% vs. 64,7%), aunque esta variable no resultó estadísticamente significativa en este trabajo. Lo mismo se observó con la edad, en las pacientes menores de 50 años el éxito con el colorante fue del 69% y en las mayores de 50 años del 63% no siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Idénticos resultados obtienen Nos et al³⁴² con unas tasas de tinción de 85,5% vs. 83,8% respectivamente. Cody et al¹⁸⁴ utilizan

una edad de corte mayor (60 años) obteniendo diferencias significativas en la tinción con colorante (85% en menores de 60 años y 75% en mayores de 60 años).

La infiltración linfo-vascular no resultó significativa ni en esta serie ni en la de Cody et al ¹⁸⁴ para la tinción con colorante, sin embargo, al valorar este parámetro con la captación isotópica si que encontramos diferencias significativas contrariamente a los resultados de Cody et al. Pensamos que esto es debido a que el bloqueo tumoral no deja que el radiotrazador alcance el GC que es donde se concentra la actividad que da la imagen linfogammagráfica. Sin embargo, aunque exista ocupación tumoral intralinfática, el colorante puede visualizarse en los trayectos no invadidos llegando hasta el GC aunque éste no se tiña completamente. Este es otro dato que nos lleva a pensar que ambas técnicas combinadas son complementarias.

El grado de afectación metastásica del GC tampoco influye en la tinción con colorante pero, como vimos anteriormente, si que es un factor muy importante en la captación isotópica. Hemos comprobado que la ocupación completa por tumor del GC produce un bloqueo en la entrada tanto del radiofármaco como del colorante, pero muchas veces se visualiza teñido el linfático aferente, en ocasiones más dilatado, antes de la entrada bloqueada al GC. El bloqueo de la entrada del radiotrazador da lugar a la no visualización linfogammagráfica del GC y por tanto a la escasa o nula captación intraoperatoria con la sonda aunque en ocasiones, tras aislar el GC localizado por su linfático aferente mediante el colorante, se ha podido detectar “ex vivo” algo de actividad isotópica.

En el análisis multivariante resultaron estadísticamente significativas para la tinción con colorante la técnica diagnóstica empleada y la localización del tumor en cuadrante superior y externo. En el estudio multivariante de Nos et al³⁴², la técnica diagnóstica empleada es uno de los tres parámetros que tienen significación estadística, junto con el tamaño de la mama y el índice de masa corporal (no evaluados en nuestra serie).

En conclusión:

-En el estudio univariante han resultado de significación estadística para la tinción con colorante la ubicación del tumor en la mama y la técnica empleada para el diagnóstico del tumor, parámetros que no influyen según nuestros resultados con la captación isotópica.

-La técnica diagnóstica y la localización en cuadrante superior y externo han sido los factores significativos en el análisis multivariante, siendo los tumores de localización en

el cuadrante superior externo y diagnosticados mediante punción trucut los que más probabilidad de éxito tienen con el colorante.

-Por tanto, la utilización del colorante complementa al radiotrazador para la búsqueda del GC ya que mejora la tasa de detección en las pacientes con tumores localizados en cuadrante externos de la mama y en los casos en que existe afectación ganglionar masiva, en los que está dificultado el acceso por los linfáticos aferentes al GC de los trazadores (isótopo y colorante). A pesar de ello el colorante en algunos casos puede ser visualizado en los linfáticos y teñir parcialmente el GC, por lo que complementaría la falta de actividad isotópica ganglionar.

7.4 GANGLIO CENTINELA EN CADENA MAMARIA INTERNA: ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR A SU VISUALIZACIÓN, IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS DE SU ESTUDIO HISTOPATÓLOGICO.

La exploración de la cadena mamaria interna fue abandonada de forma definitiva a partir de los resultados de un estudio multicéntrico prospectivo y randomizado publicado en 1976 por Lacour et al³⁴³. Este análisis comparaba la supervivencia a 5 años de dos grupos de pacientes: 811 fueron sometidas a mastectomía radical (MR) y 769 se trataron con mastectomía radical ampliada (MRA). En ningún grupo se utilizó la radioterapia. La diferencia en la supervivencia de ambos grupos (3%) no fue estadísticamente significativa. Pero hubo un subgrupo de enfermas, concretamente aquéllas con tumores localizados en cuadrantes internos o centro-mamarios y con afectación axilar, en las que la supervivencia a 5 años fue significativamente menor en el grupo sometido a MR que en tratado con MRA (52% vs. 71%).

Cinco años más tarde Veronesi³⁴⁴, que había aportado para el estudio de Lacour la casuística del Instituto de tumores de Milán, publicó los resultados del seguimiento de su grupo de 737 pacientes a 10 años, no hallando diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global de ambos grupos. La cadena mamaria interna (MI) estaba afecta en el 20,5% de las pacientes sometidas a MRA. Pero la supervivencia global de ambos grupos fue similar (49,7% para la MR vs. 47,3% MRA). Este trabajo fue el punto final de la exploración de la cadena mamaria interna en casi todas las escuelas.

En el año 1985 Veronesi et al³⁴⁵ analizan los factores que influyen en la afectación metastásica de la MI en 1.119 pacientes sometidas a MRA, hallando significación estadística con el tamaño del tumor (16% en tumores menores de 2 cm vs. 24,5% en los mayores), la edad de las pacientes (a menor edad más incidencia de metástasis) y con la afectación axilar, de manera que con axila metastásica, la MI estaba afecta en el 29,1% y cuando la axila era negativa, solo el 9,1% de las pacientes tenían la MI afecta. La localización del tumor en la mama no tuvo significación estadística.

El dato más relevante del análisis de Veronesi fue que comparativamente, la supervivencia a 10 años de las pacientes sin afectación ganglionar, solo con axila positiva, solo con MI positiva y por último con ambas afectas disminuía progresivamente (80,4%, 54,6%, 53% y 30% respectivamente) y de forma estadísticamente significativa. La

conclusión fue clara: “no hay motivo para realizar una escisión radical de MI a todas las pacientes pero, si la información del estado de la misma se considera de importancia, se puede realizar una biopsia en el primer espacio intercostal en pacientes que lo sugieran su edad, gran tamaño del tumor o afectación axilar”.

En 1989 Meier et al³⁴⁶ publican los resultados tras 10 años de seguimiento, comparando la MR y la MRA de un estudio randomizado que incluye 123 mujeres menores de 70 años estadio I-II. La conclusión es similar a la de Lacour et al³⁴³: no hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia para ambos grupos de tratamiento. Pero existe un subgrupo de pacientes con tumores de localización centro-mamaria, en las que la supervivencia es mayor para el tratamiento más radical (86% para el grupo de MRA vs. 60% para MR).

Los resultados de Noguchi et al³⁴⁷ aportan otro dato tras 5 años de seguimiento comparando MR con MRA: la supervivencia es mayor en el grupo de MRA y esta diferencia es más marcada en el subgrupo de pacientes con más de 3 ganglios axilares afectados. El mismo autor³⁴⁸ un año después publica un estudio en el que analiza los factores que influyen en la afectación metastásica de la cadena MI, coincidiendo con Veronesi et al³⁴⁵: la afectación de la cadena MI está influida por la edad de la paciente, tamaño del tumor y afectación ganglionar axilar. Este autor pone de manifiesto también el valor pronóstico de las metástasis de la MI.

En estos trabajos queda patente el significado pronóstico de la afectación metastásica de la cadena MI. A partir de su publicación se tuvo información más precisa de las indicaciones de tratamiento adyuvante para la cadena MI: el tamaño del tumor primario, la edad de las pacientes y la afectación axilar eran los tres parámetros a tener en cuenta.

Con estas consideraciones, y una vez abandonada la cirugía de la cadena MI, circunstancia apoyada por el desarrollo de las técnicas de radioterapia^{349, 350, 351, 352}, en el año 2001 la Sociedad Americana de Oncología Médica³⁵³ (ASCO) recomienda la irradiación de la cadena MI en las pacientes con cáncer de mama y más de 4 ganglios axilares afectados. Recientemente Ragaz et al³⁵⁴ han publicado los resultados tras 20 años de seguimiento en pacientes premenopáusicas mastectomizadas, con ganglios axilares positivos con tratamiento sistémico sin y con radioterapia: existe una diferencia estadísticamente significativa tanto en el intervalo libre de enfermedad como en la supervivencia global en las pacientes tratadas con radioterapia (47% vs. 37%). Pero la

radioterapia de la cadena MI no está exenta de efectos secundarios: linfedema, neumonitis y cardiotoxicidad.³⁵⁵

En el momento actual y con el desarrollo de la técnica de la BSGC, se puede conseguir información precisa del estado de los ganglios de la cadena MI realizando la biopsia de aquéllos que sean detectados en la linfogammagrafía de forma sencilla y con escasa morbilidad. Por este motivo pensamos, como muchos otros autores^{356,75, 357, 358, 359, 360,340,289, 361}, que de esta manera se podría seleccionar más eficazmente las pacientes que deberían ser tratadas con radioterapia adyuvante que incluya esta localización.

Pero no todos los autores están de acuerdo, algunos como Lawson et al³⁶² y Chagpar et al³⁶³, ambos del departamento de cirugía de la Universidad de Louisville y Kawase et al³⁶⁴ del MD Anderson Cancer Center de Houston, opinan que la biopsia de los GC de cadena MI en estadios iniciales de cáncer de mama no tiene importantes implicaciones pronósticas y complica la técnica en tiempo, coste y morbilidad. La polémica sigue en pie y, en las últimas recomendaciones basadas en niveles de evidencia de ASCO³⁶⁵ publicadas en 2005, se acepta la biopsia de los GC de cadena MI pero con nivel de evidencia limitado. Hacen falta más estudios que ratifiquen o anulen su utilidad.

En esta serie se encontró captación en cadena MI en 24 casos (9,4 %), pudiéndose localizar y analizar al menos un ganglio de la cadena MI en 21 casos, siendo metastático en 4 pacientes (2 micrometástasis y 2 macrometástasis). Dos de los casos tenían afectación axilar masiva, en otra paciente se encontró un ganglio centinela axilar afecto y el resto de la linfadenectomía fue negativa y en el cuarto caso, el único ganglio afecto fue el de la cadena MI, no hallando afectación metastásica en la linfadenectomía axilar (N 0/33). Este último dato ha sido descrito por otros autores^{366, 290, 367} y, como ya se dijo, puede tener implicaciones en el tratamiento adyuvante sobre todo en lo que respecta a la radioterapia de la cadena MI.

Como consecuencia de los resultados obtenidos en este trabajo, consideramos de gran importancia para la estadificación correcta de las pacientes el abordaje de la cadena MI cuando la linfogammagrafía resulta positiva. Por este motivo se analizaron los factores que pueden influir en la captación linfogammagráfica en la cadena MI.

En el análisis univariante, tanto la edad de la paciente como el estado hormonal y la vía de inyección del isótopo, influyeron de forma significativa en la captación en cadena MI. Pero el dato que más llama la atención es que la captación en MI no depende de la ubicación del tumor en la mama, observando al igual que Byrd³⁶⁸ y Benda³⁶⁹ que,

tumores situados en cualquier cuadrante pueden drenar a la cadena MI. No obstante, cabe destacar como apuntan Paredes³⁴⁰ y Shahar³⁷⁰ que los tumores de localización centromamaria y en cuadrantes inferiores, drenan con mayor frecuencia a cadena MI.

En el análisis multivariante resultó estadísticamente significativo la variable vía de inyección del isótopo y la edad de la paciente, de manera que cuando la inyección se realiza por vía intraparenquimatosa la captación en cadena MI es significativamente mayor, hecho también constatado por la mayoría de los autores^{291,340,369,371,372,373}. Pensamos como Shimazu²⁹¹ que esto está relacionado con la existencia de un flujo linfático directo a cadena MI en tumores de localización profunda por una red linfática que comunica la cara posterior de la mama a través de la musculatura pectoral, directamente con la cadena MI. No obstante, en esta serie se consiguió también drenaje a cadena MI con la inyección subareolar y cuando asociamos ésta con la peritumoral. Recientemente el grupo de Medicina Nuclear del St Vincents Hospital de Darlinghurst en Australia³⁷⁴, aporta un 18% de captación en cadena MI con la inyección subareolar de Tc-99m antimonio sulfuro coloidal. En esta serie se empleó la vía subareolar en 32 pacientes, detectándose captación en cadena MI en 2 casos (6,25%), sin embargo, cuando se utilizó la vía peritumoral, la captación en cadena MI fue del 23,8%, resultados similares a los obtenidos por los autores que emplean esta vía^{290,361}.

En esta serie en el grupo de pacientes en las cuales se ha utilizado como vía de inyección del isótopo la peritumoral, hay un número significativamente mayor de éxitos en la captación en MI cuando las pacientes presentan carcinoma lobulillar infiltrante.

No se ha encontrado en la literatura ninguna referencia a este dato. No obstante, siempre hay que interpretar estos resultados con precaución dado el reducido tamaño de la muestra, teniendo en cuenta que sería conveniente analizarla en una muestra mayor.

En conclusión:

- La afectación metastásica de la cadena MI empeora el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama.
- Si bien en estadios iniciales del cáncer de mama, la afectación metastásica de la MI es poco frecuente, existe un subgrupo de pacientes generalmente más jóvenes en las que se detectan metástasis a este nivel.
- La técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela puede seleccionar estas pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento adyuvante más apropiado.

DISCUSIÓN

-La vía de inyección del radiofármaco y la edad de la paciente son los factores más significativos en cuanto a la detección de drenaje a cadena MI, siendo la vía intraparenquimatosa, lo más cercana posible a la localización del tumor primario (peritumoral o alrededor del lecho de biopsia), la que detecta con mayor frecuencia drenaje extra-axilar.

7.5 ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA

El análisis histopatológico estándar de las piezas de linfadenectomía, incluye la bisección y estudio de las dos mitades de cada ganglio con tinción de hematoxilina-eosina (HE). Esto supone que el 90 % de cada ganglio queda por analizar. Con la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela, el patólogo recibe para estudio una media inferior a 2 ganglios por cada paciente, lo que le permite un estudio más minucioso mediante el análisis de un mayor número de cortes separados por niveles y el empleo de técnicas de inmunohistoquímica (IHQ).

Como ya es sabido, entre un 5-10% de pacientes con ganglios libres de enfermedad pueden desarrollar recaídas, metástasis y muerte por cáncer de mama. Este hecho se ha relacionado de forma hipotética con la presencia de metástasis ocultas no diagnosticadas en los ganglios regionales.

El término micrometástasis hace referencia a los depósitos tumorales en los ganglios de entre 0,2-2 mm de tamaño, denominándose metástasis submicroscópicas o depósitos de células tumorales aisladas a aquellas cuyo tamaño es inferior a 0,2 mm. El American Joint Committee on Cancer (AJCC), adoptó esta definición como queda reflejado en el TNM 6ª edición⁶⁰.

Muchos autores han analizado el significado de las micrometástasis reevaluando de forma retrospectiva los ganglios sin afectación metastásica con las técnicas habituales. Estos estudios se pueden dividir en dos grupos basándonos en la metodología empleada. El primer grupo incluye los análisis realizados entre 1948-1980, época en la que se emplearon cortes seriados y tinción con HE^{71,157}, un 20-30% de las pacientes inicialmente clasificadas como ganglios negativos tenían micrometástasis pero, curiosamente, no se encontró diferencia significativa en la supervivencia global al compararlas con las pacientes con ganglios negativos.

En las décadas de los 80 y 90, se empezaron a utilizar las técnicas de IHQ analizándose retrospectivamente las pacientes con ganglios negativos. El cambio de metodología y un mayor tiempo de seguimiento hicieron que se encontrara una pequeña pero estadísticamente significativa diferencia tanto en el intervalo libre de enfermedad como en la supervivencia global, en las pacientes con micrometástasis^{203,204,205}, aunque esta diferencia entre la supervivencia disminuye a medida que aumenta el tamaño del

tumor y/o por el efecto de los tratamientos adyuvantes. No ocurre lo mismo con las metástasis submicroscópicas solo detectables con técnicas de IHQ y definidas como células tumorales aisladas en depósitos menores de 0,2 mm, cuyo significado pronóstico aunque desconocido, parece menos relevante.

El estudio histopatológico de los ganglios de las pacientes de esta serie, se realizó de forma retrospectiva en dos grupos de análisis que incluyeron todas las pacientes con ganglio centinela negativo: el primer estudio fue más exhaustivo, practicándose cortes seriados de 4 micras de grosor separados por niveles cada 150 micras y realizando en cada nivel 14 secciones. Se consiguió una estadificación al alta del 38%, es decir, el 38% de las pacientes inicialmente estadificadas como N0, tenían afectación micrometastásica. En el segundo estudio los niveles también se realizaron cada 150 micras, pero con 9 secciones por cada nivel, consiguiendo una estadificación al alta del 18,5%. Cuantos más cortes se realizan y con la adición de técnicas de IHQ, mayor número de micrometástasis se detectan como ya han descrito otros autores^{375,376}.

En el análisis con cortes seriados y HE se observaron implantes metastáticos en el 14,7% de las pacientes inicialmente estadificadas como negativas, en todas excepto en una, estos implantes metastáticos fueron también detectados en la IHQ dato también observado por Wong³⁷⁷. El estudio IHQ puso de manifiesto células tumorales no diagnosticadas con HE en el 8,5% de nuestras pacientes, similares resultados obtuvo Wong et al³⁷⁷, que encuentra IHQ positiva en el 6,7% en su serie. Otros autores como Liu et al³⁷⁸ encuentran en un 19% de las pacientes, depósitos tumorales solo detectados con IHQ, mientras que para Zurrada et al³⁷⁹ y Viale²³⁹ el estudio IHQ del GC no aporta resultados adicionales.

En 1999 Viale²³⁹ describió una técnica para el estudio intraoperatorio de los ganglios centinela con el fin de poder resolver en una sola intervención el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. El autor recomienda la bisección del GC a lo largo de su eje mayor y el estudio de al menos 15 pares de secciones de 4 micras de grosor separadas entre si por 50 micras de tejido no analizado con lo que se estudian 30 cortes por cada ganglio. Las primeras secciones de cada par se tiñen con HE y se utilizan las técnicas de IHQ, si existen dudas diagnósticas, en la segunda sección de cada par. Esta técnica tiene un valor predictivo negativo del 95,4%³⁸⁰.

En esta serie y dado que se trataba de la fase de validación, no se realizó análisis intraoperatorio de los GC pues a todas las pacientes con tumores infiltrantes se les completó la linfadenectomía después de aislar el GC.

En los casos en que el GC no fue metastásico, el resto de los ganglios resultaron también libres de enfermedad en el 97,5%. En 6 pacientes con GC no metastásico, se hallaron metástasis en otros ganglios axilares, lo que supone una tasa de falsos negativos del 5,4%. La tasa de falsos negativos en la literatura varía entre el 0-29% con una media del 8, %. Esta gran disparidad de resultados para algunos autores³⁶⁵ está en función del número de pacientes incluidos, de la tasa de detección, de los criterios de inclusión y de la técnica empleada (isotópica vs. combinada). Un mayor número de pacientes implica una mayor experiencia del grupo y, por tanto, una mayor tasa de detección y menor tasa de falsos negativos. Asimismo, el empleo de un sólo marcador en comparación con la técnica combinada (Isótopos y colorantes) muestra una mayor tasa de falsos negativos³⁶⁵. En esta serie también se constató una mayor tasa de falsos negativos al utilizar solo el marcador isotópico (TFN= 6,6%) en comparación con la técnica combinada (TFN = 5,3%), aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa.

La edad de la paciente también es un factor que influye en la TFN. Nuestros resultados coinciden con los de Tafrá et al³⁸¹: las pacientes con edad inferior a 50 años tienen TFN menor.

La experiencia del cirujano es otra variable a tener en cuenta en relación con la TFN. En esta serie se han tenido en cuenta solo los cirujanos que han realizado más de 10 procedimientos. Los cirujanos con mayor experiencia tienen una TFN menor, dato también constatado por otros autores^{381, 382}.

Los tumores con invasión linfovascular tienen una TFN significativamente mayor que aquellos en que no existe. Esto podría explicarse porque la ocupación de los linfáticos por células tumorales conduce a un bloqueo del paso del marcador (isótopo o colorante) hacia el verdadero GC, detectándose de forma errónea otros ganglios con flujo linfático normal que se confundirían como GC (FN).

En conclusión:

-El GC predice el estado del resto de la cuenca ganglionar con una precisión del 97,5% y, por tanto, es representativo de la misma.

DISCUSIÓN

-El estudio histopatológico del GC debe incluir cortes seriados separados por niveles y las técnicas de IHQ son fundamentales para la detección de micrometástasis, de este modo se consigue una estadificación más exacta.

-En ocasiones no existe concordancia entre el estado del GC y el resto de ganglios (falsos negativos), la invasión linfovascular, la edad de la paciente y la experiencia del cirujano son los factores que se correlacionan con este hallazgo.

7.6 FACTORES CLÍNICO-BIOLÓGICOS QUE CONDICIONAN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL GC

El factor que se correlaciona con más exactitud con el estado de los ganglios axilares es el tamaño del tumor de forma que, a medida que el tumor es más grande, la afectación ganglionar es mayor lo cual influye además en la supervivencia⁶⁹. En esta serie se ha constatado el incremento progresivo de la afectación metastásica axilar a medida que el tamaño del tumor es mayor, pasando del 38,3% en tumores T1 al 62,1% en los tumores T2.

No obstante, existen otros factores que pueden influir de forma significativa y han sido analizados en distintas series (Tabla 86) entre ellos, la invasión linfovascular y la edad son los que con mayor frecuencia tienen significación estadística. El alto grado histológico y nuclear también parecen tener importancia en la afectación ganglionar.

Tabla 86-FACTORES QUE INFLUYEN EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GANGLIOS AXILARES: REVISIÓN DE LA LITERATURA

AUTOR	ED	TT	ILV	G	GN	TH	Nº G	NC	LT
Fein DA ¹² N = 1598 ptes T1-2	ST	ST	ST	ST					ST
Shoup M ³⁸³ N = 204 ptes T1		ST	ST		ST				
Barth A ³⁸⁴ N = 918 ptes T1		ST	ST		ST				
Gajdos C ³⁸⁵ N = 850 PTES. T1	ST	ST	ST						
Rivadeneira DE ³⁸⁶ N = 919 ptes T1a-b	ST	ST	ST	ST					
Voogd AC ³⁸⁷ N = 5125 ptes N(-)		ST				ST	ST		ST
Anan K ³⁸⁸ N = 1003 ptes T1	ST		ST					ST	
Guarnieri A ³⁸⁹ N = 547 T1		ST	ST	ST					
Silverstein MJ ³⁹⁰ N = 2282		ST	ST		ST			ST	
Brenin DR ³⁹¹ N = 1416 ptes T1	ST	ST	ST	ST	ST	ST			

ST = Significativo, ED = Edad, TT = Tamaño del tumor, ILV = Invasión linfo-vascular, G = Grado histológico, GN = Grado nuclear, TH = Tipo histológico del tumor, NºG = Número de ganglios extirpados, NC = Ganglios axilares palpables, LT = Localización del tumor.

A partir de la puesta en marcha de la técnica de la BSGC, algunas series han analizado también los factores que influyen en la afectación del GC. La mayoría de los autores están de acuerdo en que el tamaño del tumor y la invasión linfovascular son los dos factores que mayor influencia tienen en la afectación ganglionar^{392, 393, 394, 395}. Otras variables analizadas y con significación estadística han sido: La edad^{392,395}, grado nuclear^{392,395}, subtipo histológico^{392,394,395}, la localización del tumor³⁹² y la negatividad de los receptores de estrógenos³⁹³ y de progesterona^{393,395}.

Los resultados de nuestra serie muestran como variables con significación estadística en el análisis univariante: el tamaño del tumor ($p < 0,0005$), la invasión linfocelular ($p = 0,003$), el Scarff diferenciación ($p = 0,001$), el Scarff polimorfismo nuclear ($p < 0,0005$), el Scarff mitosis ($p = 0,020$) y el subtipo histológico del tumor ($p = 0,015$). La edad de las pacientes y el estado hormonal no son estadísticamente significativas ($p = 0,062$ y $p = 0,058$ respectivamente) aunque se aprecia una tendencia mayor a encontrar metástasis en el GC en aquéllas más jóvenes y premenopáusicas. Las pacientes con afectación metastásica del GC tienen una edad media de 54,56 años mientras que las que tienen el GC libre de metástasis tienen una edad media de 57,43 años. Si se utiliza la edad de corte a los 60 años, las pacientes menores de 60 años tienen afectación del GC en el 48,3% y las más jóvenes en el 35,5% resultando esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,035$). El tamaño del tumor es la variable con más significación estadística, a medida que aumenta el tamaño del tumor la posibilidad de afectación axilar es mayor.

Los tumores con invasión linfocelular tienen el GC afecto en el 65,7% de los casos en contraste con los que no tienen invasión linfocelular en los que el GC es metastásico solo en el 39,5%. En los tumores más diferenciados el GC está afecto en el 33,3%, mientras que los tumores menos diferenciados tienen afecto el GC en el 62%.

El polimorfismo nuclear ha resultado ser una variable muy significativa en los carcinomas ductales infiltrantes. La afectación metastásica es creciente a medida que el grado nuclear es mayor, al igual que publicaron Shoup³⁸³, Barth³⁸⁴, Silverstein³⁹⁰ y Brenin³⁹¹.

Los subtipos histológicos mixto (ductal y lobulillar), lobulillar y ductal infiltrante por este orden, son los que mayor posibilidad de afectación ganglionar tienen. En los carcinomas tubulares y por supuesto el carcinoma “in situ” la probabilidad de afectación del GC es muy inferior. Para Viale³⁹⁵ y Tan³⁹⁴ el subtipo histológico que con mayor probabilidad tiene afectación del GC son también el carcinoma ductal infiltrante seguido del carcinoma lobulillar infiltrante, siendo el carcinoma tubular el que menor afectación axilar presenta.

Bevilacqua et al³⁹² en el análisis univariante de la serie de 187 pacientes del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, obtienen resultados similares a los nuestros, aunque la variable localización del tumor en la mama no resultó significativa en nuestra

serie. Para Bevilacqua, los tumores de cuadrante superior e interno tienen con menor frecuencia afectación ganglionar que las restantes localizaciones.

Los resultados de Viale en el análisis univariante son también similares, siendo la edad de la paciente, el tamaño del tumor, el subtipo histológico el grado y la invasión linfovascular concordantes con nuestros resultados. Sin embargo, Viale³⁹⁵ y Tan³⁹⁴ obtienen significación estadística con la variable receptor de progesterona, siendo el GC metastático con mayor probabilidad en las pacientes con receptor de progesterona negativo. Para Choi³⁹³ la ausencia tanto de receptores de estrógenos como de progesterona resultan significativos respecto a la afectación del GC. En nuestros resultados al igual que en los de Fein et al¹², no existe relación entre el estado de los receptores de estrógenos y progesterona y la afectación ganglionar.

En el análisis multivariante, el factor que más importancia tiene y con el que coinciden todos los autores es el tamaño del tumor, siendo el segundo la infiltración linfovascular. En nuestros resultados, incluimos en el análisis multivariante la dediferenciación, polimorfismo nuclear y mitosis. Es de destacar que el polimorfismo nuclear resulta una variable muy significativa en el análisis multivariante, dato ya observado por algunos autores^{383,384,390 391} al analizar los factores que influyen en la afectación metastásica axilar. No hemos encontrado ningún trabajo que valore el Scarff polimorfismo nuclear como parámetro que pudiera tener importancia en la afectación del GC, sin embargo, el grado histológico (que como es sabido incluye el Scarff polimorfismo) si que resultó significativo para algunos autores con series superiores a trescientos pacientes^{12,386,391,389}. El Scarff diferenciación y mitosis que resultaron significativos en el análisis univariante, no son factores independientes de afectación del GC en el estudio multivariado.

En conclusión:

- La probabilidad de metástasis del GC aumenta a medida que aumenta el tamaño del tumor.
- El grado nuclear es también significativo en el análisis multivariante.
- En el análisis univariante fueron significativas, además, las variables invasión linfovascular, Scarff diferenciación y tipo histológico del tumor primario.
- A pesar de que la edad y el estado hormonal no fueron significativas utilizando la edad de corte de 50 años, al analizar la serie utilizando la edad de corte de 60 años se encontró

diferencia significativa en cuanto a la afectación metastásica del GC, siendo las pacientes más jóvenes las que con mayor frecuencia tienen metástasis en el GC.

7.7- FACTORES CLINICO-BIOLÓGICOS QUE INFLUYEN EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GANGLIOS NO CENTINELA

La estadificación del CM ha sufrido importantes cambios debido a la incorporación de la técnica de la BSGC. En este momento muchas pacientes que anteriormente eran estadificadas como N0, presentan micrometástasis en los GC detectadas en los cortes seriados y tinción con hematoxilina-eosina o bien con técnicas de inmunohistoquímica. Estas pacientes se estadifican como N1mic en el nuevo TNM de la AJCC. Por otra parte entre el 40-60%³⁹⁶ de las pacientes con afectación metastásica del GC ésta representa el único implante ganglionar, siendo el resto de la linfadenectomía negativa. En esta serie en el 72,1% de las pacientes el GC es el único afecto, el porcentaje es algo mayor que la media porque en el 70,5% de los casos se trata de tumores menores de 2 cm mientras que la mayoría de las series incluyen tumores T1-T2 y porque el estudio de los ganglios no centinela se realizó con las técnicas estándar de anatomía patológica.

La extirpación de estos ganglios no afectados no aporta ningún beneficio a la paciente y, sin embargo, añade la morbilidad de la linfadenectomía. Por este motivo es importante el estudio de los factores clinicobiológicos que pueden influir en la afectación ganglionar de los GNC con el fin de estudiar la posibilidad de seleccionar a las pacientes que, aún con GC afecto, tienen pocas posibilidades de tener el resto de ganglios positivos.

Tabla 87-FACTORES QUE INFLUYEN EN LA AFECTACIÓN METASTÁSICA DE LOS GANGLIOS NO CENTINELA: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Autor Ref	Ptes.GC+	GNC + %	TT	Nº GC +	ILV	TMGC	RC
Reinolds C ³⁹⁷	60	53,3*	ST	-	-	ST	-
Chu KU ³⁹⁸	157	33,5	ST	-	-	ST	-
Turner RR ³⁹⁹	194	64,4*	ST	-	ST	-	ST
Weiser MR ⁴⁰⁰	206	32	ST	-	ST	ST	-
Abdessalam SF ⁴⁰¹	100	40			ST	ST	ST
Wong SL ⁴⁰²	398	38,4	ST	ST	-	-	-
Rahusen FD ⁴⁰³	93	49*	-	ST	-	ST	
Sachdev U ⁴⁰⁴	212	-	ST	-	ST	ST	-
Stitzenberg KB ⁴⁰⁵	74	41,4*	-	-	-	-	ST
Hwang RF ⁴⁰⁶	131	40	ST	-	ST	ST	-
Fleming FJ ⁴⁰⁷	54	48	-	-	-	ST	ST
Goyal A ⁴⁰⁸	201	47,8	-	-	-	ST	ST
Joseph KA ⁴⁰⁹	70	24	-	-	-	-	S
Saidi RF ⁴¹⁰	34	32,3	ST	-	ST	-	S
Viale G ⁴¹¹	1228	32,5	-	ST	ST	S	-
Van Deurzen CH ⁴¹²	317	36,6	-	-	-	S	-
Esta serie	104	28				S	

GC = Ganglio centinela, GNC = Ganglio no centinela, ST = Significativo, TT = Tamaño del tumor, ILV = Invasión linfo-vascular, TMGC = Tamaño de la metástasis de GC, RC = Ruptura capsular,* = Estudio histopatológico de los ganglios no centinela igual que el de los GC (Cortes seriados y tinción con HE e IHQ)

En este trabajo 104 pacientes tuvieron el GC afecto, lo cual supone el 43,3% de las pacientes en las que se localizó al menos un GC. En 29 casos (28%) se encontraron otros ganglios afectados. Este porcentaje es similar al de las series en que el análisis histopatológico de los GNC se realizó con las técnicas estándar, que oscila entre el 32,3% de Saidi et al ⁴¹⁰ y el 48% de Fleming et al ⁴⁰⁷; pero es inferior al de aquéllas en que el estudio histológico de los GC y GNC se realizó mediante técnicas especiales de anatomía

patológica (cortes seriados por niveles y tinción con HE y técnicas de IHQ)^{397,399,405} (Tabla87).

En esta serie, el factor determinante para la afectación de los GNC en el multivariante, es el tamaño de la metástasis del GC coincidiendo nuestros datos con los de Van Deurzen et al⁴¹². El porcentaje es ascendente de forma que las pacientes tienen otros ganglios afectos en el 4,4%, 14,8%, 32,3% y 57,9% según el GC sea negativo, esté afecto por micrometástasis, macrometástasis sin ruptura capsular o con ella respectivamente. Para la mayoría de los autores revisados, este factor es predictivo de metástasis en los GNC (Tabla87).

El tamaño del tumor ha sido otro factor significativo para algunas series^{397,398,399,400,401,402,404,406,410}, aunque para nosotros en el análisis univariante si que se encontró diferencias significativas respecto al tamaño del tumor, en el multivariante no se encontró diferencias significativas para esta variable. Quizás sea debido a que la mayoría de los tumores de esta serie tienen tamaño inferior a 3 cm, únicamente el 15,4% de los tumores con GC afecto son mayores de 3 cm. El tamaño medio de los tumores con afectación exclusiva del GC fue de $15,5 \pm 10,46$ mm, mientras que el tamaño medio de las pacientes con otros ganglios afectos fue de $21,6 \pm 10,5$ mm, mientras que para Abdessam et al⁴⁰¹ las medias del tamaño del tumor fueron de $21,6 \pm 13,2$ mm para los tumores con GNC negativos y $26,1 \pm 13,9$ mm para los tumores con metástasis en GNC.

La variable invasión linfovascular resultó significativa en el análisis multivariante también en algunas series^{399,400,404,406,411} a diferencia de la nuestra, en la que solo obtuvimos significación estadística para este parámetro en el estudio univariado. Pensamos que puede ser debido a que incluyen un mayor número de pacientes con afectación axilar que los aquí analizados.

La invasión extracapsular del GC es un factor significativo para Turner et al³⁹⁹, Absessalam et al⁴⁰¹, Stitzenberg et al⁴⁰⁵, Fleming et al⁴⁰⁷, Goyal et al⁴⁰⁸, Joseph et al⁴⁰⁹ y Saidi et al⁴¹⁰ en el análisis multivariante. En nuestra serie este parámetro se analizó en la variable resultado histopatológico del GC y por tanto también obtuvo significación estadística al ser el mayor grado de afectación metastásica.

Para Wong et al⁴⁰², Rhausen et al⁴⁰³ y Viale et al⁴¹¹, el número de ganglios centinela afectos también resultó estadísticamente significativo de forma que a mayor número de GC afectos mayor posibilidad de afectación de otros ganglios. En esta serie no

se ha analizado este parámetro porque en la mayoría de las pacientes (87,5%) se extirpó un solo GC por lo que los resultados consideramos que no resultarían valorables.

El segundo parámetro con significación estadística en el análisis multivariante resultó ser el Scarff mitosis. No se ha encontrado en la literatura ningún trabajo que valore el Scarff mitosis entre los factores que pueden influir en la afectación de los ganglios no centinela. Sin embargo, para Baak et al⁴¹³ el índice de actividad mitótica es un factor independiente en el análisis multivariante para supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar. Similares resultados obtiene Kato et al⁴¹⁴ y Keshgegian et al⁴¹⁵.

Simpson et al⁴¹⁶ valoran el Scarff mitosis en 560 pacientes con cáncer de mama y metástasis axilares; la menor actividad mitótica se correlacionó con mayor intervalo libre de recaída.

En conclusión:

- El estudio de los factores que pueden estar implicados en la afectación de los ganglios no centinela es de gran importancia. La mayoría de las pacientes que tienen el GC afecto, tienen el resto de la axila negativo (69,2% en esta serie), por lo que también podrían beneficiarse en un futuro de un tratamiento conservador axilar.
- El tamaño de la metástasis del GC y el Scarff mitosis grado 2 y 3 fueron factores independientes en el análisis multivariante, la afectación de otros ganglios se incrementa en las pacientes con rotura capsular y Scarff mitosis grado 2-3.
- El tamaño del tumor y la invasión linfovascular son parámetros a tener en cuenta y que resultaron significativos en el estudio univariante.

VII- CONCLUSIONES

1º- La eficacia de la técnica isotópica para la localización del GC ha sido del 90,5%. Los parámetros que han influido de forma independiente en la captación isotópica son: la edad de la paciente y el resultado histopatológico del GC. Las pacientes mayores de 50 años y con metástasis axilares con rotura capsular tienen menor probabilidad de visualización linfogammagráfica del GC.

2º- El uso combinado del colorante ha mejorado la eficacia de la técnica desde el 90,5% hasta el 94,4%. Los factores con influencia significativa en la tinción del colorante han sido: la ubicación del tumor en la mama y la técnica diagnóstica.

3º- Los factores más significativos en cuanto a la detección de drenaje a cadena MI han sido la vía de inyección del radiofármaco y la edad de la paciente. La localización del tumor en cuadrantes internos no ha sido una variable significativa para la captación en cadena mamaria interna.

4º- El estudio histopatológico del ganglio centinela (GC) predice el estado del resto de ganglios axilares en todas las pacientes con cáncer de mama con una precisión del 97,5%. La tasa de falsos negativos en esta serie ha sido del 5,4%. La menor experiencia del cirujano, pacientes mayores de 50 años, la utilización solo de un marcador para la búsqueda del GC. y el diagnóstico del tumor mediante cualquier técnica quirúrgica aumentan la tasa de falsos negativos.

5º- El estudio histopatológico del GC mediante secciones seriadas separadas por niveles y tinción con hematoxilina-eosina y con técnicas de inmunohistoquímica, mejora la sensibilidad de la técnica y disminuye la tasa de falsos negativos.

6º- La probabilidad de metástasis del GC aumenta significativamente a medida que se incrementa el tamaño del tumor y el Scarff polimorfismo nuclear.

7º- La probabilidad de metástasis en los ganglios no centinela aumenta a medida que se incrementa la invasión metastásica del GC, sobre todo cuando hay rotura capsular, y en pacientes con Scarff mitosis grado 2 y 3.

ANEXO I

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA

Nº Historia:

D./Dña de años de edad,
Con domicilio en y D.N.I. nº

D./Dña.: de años de edad,
Con domicilio en y D.N.I. nº
En calidad de de

DECLARO

Que el/la Doctor/a D./Dña.

**Me ha explicado que es conveniente proceder, en mi situación, a BIOPSIA
SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA.**

1.- Mediante este procedimiento se pretende el tratamiento de mi lesión tumoral, su estudio anatomopatológico, y evitar su diseminación. La realización del procedimiento puede ser filmada con fines científicos o didácticos.

Como técnicas de localización de dicho ganglio se utilizan la tinción con azul patente, inyectándolo en áreas próximas al tumor minutos antes de la intervención y la inyección de un producto radioactivo (Tecnecio-99) en la misma zona horas antes de la intervención. Durante la misma, el cirujano localizará el ganglio, mediante visión directa y con una sonda manual detectora de rayos gamma.

El análisis histológico de estos ganglios tiene una exactitud superior al 95 %, por lo que si tras este análisis, no se detectaran células tumorales en el ganglio, puede evitarse la linfadenectomía. Este análisis se hace de forma diferida, en el transcurso de varios días, por lo que si existiesen células tumorales en dicho ganglio, en el caso de la axila, en una segunda intervención debe realizarse la extirpación del resto de los ganglios

2.- El médico me ha advertido que el procedimiento requiere la administración de anestesia local o general .

3.- Mediante este procedimiento se me van a biopsiar los ganglios regionales, pero sé que cabe la posibilidad que durante la cirugía haya que realizar modificaciones del procedimiento por los hallazgos intraoperatorios para proporcionarme el tratamiento más adecuado.

4.- Comprendo que a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables, tanto los

comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento; poco graves y frecuentes: Infección o sangrado de herida quirúrgica. Colección de líquido en la herida. Flebitis. Edema transitorio. Cicatrices retráctiles. Dolor prolongado en la zona de la operación, o poco frecuentes y graves: Inflamación grave de los linfáticos. Recidiva de la enfermedad. Sangrado importante. Alteraciones locales de los nervios. El médico me ha explicado que estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc) pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, incluyendo un riesgo mínimo de mortalidad.

5.- El médico me ha indicado que para la realización de ésta técnica puede ser necesaria una preparación previa, también me ha indicado la necesidad de advertir de mis posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia.

Si existen en mi situación vital actual, enfermedades como diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada puede aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos o complicaciones.

ANEXO PARA CANCER DE MAMA

Los tumores malignos de la mama tienen una probabilidad de progresión a través de los conductos linfáticos hasta los ganglios, por lo que la Cirugía extirpa la mama total o parcialmente y los ganglios axilares en su totalidad.

El ganglio centinela es la primera estación ganglionar a donde podrían emigrar las células tumorales en su trayecto hacia la axila o la mamaria interna, próxima al esternón. Como en la actualidad está demostrado que los tumores iguales o menores de 2 cm, tienen una afectación ganglionar escasa, (entre el 20 y el 30 %), se ha buscado una técnica para saber si este primer ganglio está infiltrado por el tumor ya que si su estudio histológico es negativo, se podría evitar la extirpación del resto de los ganglios de esa región.

Puede ocurrir que exista afectación tumoral en el resto de la axila siendo el ganglio centinela histológicamente negativo. Pero como esta situación se da en menos del 4 % de los casos, sigue siendo válida la realización de la técnica. Además no existe evidencia de que la reaparición de la enfermedad en la axila, cuando se diagnostica precozmente, suponga una modificación en la supervivencia. Para mejor control en la evolución tras la intervención, la paciente será revisada semestralmente por el Servicio de Cirugía, con las exploraciones que se consideren oportunas.

El 1 % de las pacientes presentan algún tipo de alergia al colorante, que puede ser grave por lo que precisará de atención especial en el quirófano.

A pesar del correcto marcaje y una cuidadosa disección, en algunos casos no se identifica el ganglio centinela y por ello, al no poder aplicarse la técnica se tendrá que realizar la linfadenectomía axilar.

Es una técnica fácil de aplicar, mínimamente invasiva, y en el cáncer de mama temprano es una alternativa, segura y eficaz, a la linfadenectomía axilar rutinaria.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

Y en tales condiciones

CONSIENTO

Que se me realice una BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA.

Fdo: El/la Médico

Fdo: El Paciente

**Fdo: El representante legal
Familliar o allegado**

REVOCACION

D./Dña: de años de edad,
(Nombre y dos apellidos del paciente)

con domicilio en y D.N.I. nº

D./Dña.: de años de edad,
(Nombre y dos apellidos)

con domicilio en Y D.N.I. nº
en calidad de de
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha finalizado.

En (Lugar y fecha)

Fdo.: El/la Médico

Fdo: El Paciente

Fdo:El representante legal
Familiar o allegado

FUENTES:

- **Artículo 10 de la Ley General de Sanidad (25/4/1986)**
- **Conferencia Consenso Sociedad Española Cirugía Oncológica (Octubre 2001)**
- **Ley 3/2001, de Galicia, reguladora del Consentimiento Informado y de la Historia clínica de los pacientes.**
- **Ley 21/2000 de Cataluña sobre los Derechos de Información Relativos a la Salud, la Autonomía del paciente y la Documentación clínica.**
- **Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina Oviedo 4 abril, 1997, Artículo 5.**
- **Código de Ética y Deontología: Organización Médica Colegial, Capítulo IX, artículo 29.**
- **Consentimientos informados. Asociación Española de Cirujanos.**
- **American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference 1999.**
- **Consensus. Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA.**

VIII-BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Viladiu P, Beltrán M, Verdaguer M, Roca R, Martín M, Alabern C. Estudio epidemiológico del cáncer de mama femenino. *Oncología* 1982; 8: 49-69.
- ² Yglesias JM, Madroñal C, Modolell A. Epidemiología, etiología y cinética celular en el cáncer de mama. En Fernández Cid, A. Y cols., editores. *Patología Mamaria*. Barcelona. Salvat. 1982. p. 313-319
- ³ López Abente G. Mortalidad por cáncer en España. *Oncología* 1984; 9: 39-51
- ⁴ Suárez Cueva JM. Epidemiología del cáncer de mama. Su relación con la menopáusia. *Jano* 1992; 991: 1693-1695
- ⁵ Ministerio de Sanidad y Consumo Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Cribado Poblacional de Cáncer de Mama mediante Mamografía. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III, 1995.
- ⁶ Román Santamaría JM, Barrón Aruzmendi EM, Martínez Ten P. Diagnóstico precoz y screening en "Cáncer de mama" Diaz Rubio E. Escudero M. *IM & C Madrid* 1998: 39-61.
- ⁷ Tabar, Faberguer G, Chen HH, Duffy SW, Smart CD, Gad A, Smith RA. Efficacy of breast screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer* 1995 may; 75 (10): 2507-17
- ⁸ Walter D, Day EN. Estimation of the duration of a preclinical disease state using screening data. *Am J Epidem* 1983; 118:865-886
- ⁹ Cady B, Stone M and Schuler JG. The new era in breast cancer: invasion, size and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammography screening. *Arch Surg* 1996; 131: 301-308
- ¹⁰ Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: is it indicated?. *Cancer* 1994; 73: 664-667
- ¹¹ Chontos AJ, Maher DP, Rutzer ER and Fenoglio ME. Axillary lymph node dissection: is it required in T1a breast cancer?. *Am Coll Surg* 1997; 184: 493-498.
- ¹² Fein DA, Fowble J, Hanlon AL. Identification of women with T1 T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol* 1997; 65: 34-39
- ¹³ López Abente Ortega G, Pollán Santamaría M, Escolar Pujolar A, Errezola Saizar M, Abaira Santos. Atlas de mortalidad por cáncer y otras causas en España 1978-92. Madrid: Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer, 1996.

-
- ¹⁴ Regidor E, Rodríguez C, Gutiérrez Fisac JL. Indicadores de Salud. Tercera evaluación para España del programa regional europeo Salud para todos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995
- ¹⁵ Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte, 1993. Tomo I. Resultados básicos. Madrid, 1996.
- ¹⁶ Advisory Comité on Cancer Prevention. Recommendations on cancer Screening in the European Union. *European Journal of Cancer* (Ed. Española);2000;36:1473-1478
- ¹⁷ Conselleria de Sanitat i Consum. Análisis de Mortalitat per Àrees de Salut de la Comunitat Valenciana. 1998. (Monografías Sanitarias). Valencia: Conselleria de Sanitat i Consum. 1991. (serie F. N° 8).
- ¹⁸ Hirayama T: Epidemiology of breast cancer with special reference to the role of diet. *Prev Med.* 1978; 7:173-195.
- ¹⁹ Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arlold PG et al. Efficacy of bilateral-prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340 (2): 77-84.
- ²⁰ Stark a.; The value of risk factors in screening of breast cancer, *Eur J Surg Oncol.* 1985; 11: 147-150.
- ²¹ Schechter MT, Miller AB, Baines CL, et al: Selection of Women of high risk of breast cancer for initial screening. *J Chronic Dis.* 1986; 39: 253-260.
- ²² Lynch HT, Harris RE, Organ CH Jr, Lynch JF. Management of familial breast cancer. II. Case reports, pedigrees, genetic counseling, and team concept. *Arch Surg.* 1978; 113(9):1061-7.
- ²³ Bertwistle D, Ashworth A: The pathology of familial breast cancer How do the fuctions BRCA1 and BRCA2 relate to breast tumour pathology?. *Breast Cancer Res.* 1999; 1: 41-47.
- ²⁴ Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet.* 1995; 57:1457-1462.
- ²⁵ Straton MR, Ford D, Neuhasen S, Seal S et al. Familial male breast cancer is not linked to the BRCA1 locus on chromosome 17q. *Nat Genet.* 1994; 7: 103-107.
- ²⁶ Struewing JP, Abeliovich D, Peretz T, Avishai N, Kaback MM, et al. The carrier frequency of the BRCA1 185 del AG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat Genet.* 1995; 11: 198-200.

-
- ²⁷ Thorlacius S; Olafsdottir G, Tryggvadottir L, Neuhausen S, Jonasson JG et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nat Genet.* 1996; 13: 117-119.
- ²⁸ Osorio A, Barroso A, Martínez B. Molecular analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in 32 breast and ovarian cancer Spanish families. *Br J Cancer.* 2000; 82: 1266-1270.
- ²⁹ Wagner TM, Mosliger R, Langhauer G, et al. Attitude towards prophylactic surgery and effects of genetic counseling in families with BRCA mutations. Austrian Breast and Ovarian Cancer Group. *Br J Cancer.* 2000; 82:1249-1253.
- ³⁰ Gail MH, Brinton MA, Biard DP. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually . *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81:1979-1886
- ³¹ Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer.* 1993; 71:1258-1263
- ³² Morrow M, Schnitt SJ, Harris JR: In Situ carcinomas. In: Harris JR, Lippman MC, Morrow M (eds): *Diseases of the breast.* Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia. 1996; 355-373.
- ³³ Vázquez C, Díaz-Faes J, San Román JM, Tejerían A, Suarez Cuevas JM, Sogo C. Tratamiento del carcinoma lobulillar in situ de la mama. Experiencia de la Fundación de Estudios Mastológicos (FEMA). *Cir Esp.* 1994; 55:167-172.
- ³⁴ Ringbert A, Palmer B, Linell F, Rychterova V, Ljungberg O. Bilateral and multifocal breast carcinoma. A clinical and autopsy study with special emphasis on carcinoma in situ. *Eur J Surg Oncol.* 1991; 17(1):20-9.
- ³⁵ Donovan AJ; Bilateral breast cancer. *Surg Clin North Am.* 1990; 70:1141-1149.
- ³⁶ Rosen PP, Tench W. Lobules in the nipple. Frequency and significance for breast cancer treatment. *Pathol Annu.* 1985; 20 (2): 317-322.
- ³⁷ Rosen PP, Oberman HA. Tumors of the mammary gland. *Atlas of tumor pathology 3ª serie fascículo 7.* AFIP 1993.
- ³⁸ World Health Organization. *Histologic Typing of Breast Tumors-Second Edition.* *Am J Clin Pathol.* 1982; 78: 806-816.
- ³⁹ Page DL, Jazape H. Carcinoma no infiltrate (in situ). En: Bland KI. Copeland EM. *La mama: manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1993; 231-258.
- ⁴⁰ Schwartz G, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman PI. The consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, April 22-25, 1999. *Hum pathol* 2000, 31 (2): 131-138.

- ⁴¹ Berg JW, Hutter RVP. Breast cancer. *Cancer* 1995, 75 (1) supl: 257-269.
- ⁴² Wahedna Y, Evans AJ, Pinder SE, Ellis IO, Blamey RW, Geraghty JG. Mammophic size of ductal carcinoma in situ does not predict the presence of an invasive focus. *Eur J Cancer* 2001; 37: 459-462.
- ⁴³ Mosto AH. Los precursores histológicos del cáncer de mama. En: *Cáncer de mama, avances en diagnóstico y tratamiento*. Ed: J Díaz-Faes 1990; 69-86.
- ⁴⁴ Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet*, 1995; 345:1154-1157.
- ⁴⁵ Ackerman BL, Otis C, Stueber K. Lobular carcinoma "in situ" in a 15-years-old-girl: a case report and review of the literature. *Plast Reconst Surg* 1994; 94: 714-718.
- ⁴⁶ Osborne MP, Hoda SA. Current management of lobular carcinoma "in situ". *Oncology* 1994; 8:45-49.
- ⁴⁷ Page DL, Dupont WD, Rogers LW. Anatomic makers of human premalignancy and risk of breast cancer. *Cancer* 1990; 66: 1326-1335.
- ⁴⁸ Harris J, Lippman ME, Veronesi U, Willet W. Breast cancer (second of three parts). *N Engl J Med*. 1992; 327:390-398.
- ⁴⁹ World Health Organization. *Histological typing of breast tumors-Second Edition*. *Am J Clin Pathol*. 1982; 78: 806-816.
- ⁵⁰ García-Conde Bru J. *Tratamiento del cáncer de mama. Monografías Clínicas en Oncología*. Barcelona: Doyma; 1991.
- ⁵¹ Ashikari R, Huvos AG, Urban JA, Robbins GF. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Cancer* 1973; 31: 110-116.
- ⁵² Varo J, Ferrándiz J, Llombart A. Valor pronóstico según el tipo histológico del carcinoma mamario: un estudio estadístico sobre 500 casos. *Rev Senología y Patol Mam*. 1989; 2: 93-99.
- ⁵³ Martí M, Cortés M, Bombi JA, Novell F, Prats M, Cardesa A. Carcinoma medular de mama. Análisis de 27 casos. *Rev Senología y Patol Mam*. 1988; 1: 164-168.
- ⁵⁴ Pajaró A, Sogo C, Valvueda L, Acea B, Gayoso R, Gulias A et al. Cáncer medular de mama. *Rev Senología y Patol Mam*. 1992; 5: 165-168.
- ⁵⁵ Strombek J, Rosato F. *Cirugía de la mama: Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de la mama*. Barcelona: Salvat; 1988.
- ⁵⁶ Pérez Manga G. *Cáncer de mama*. Madrid: MCR; 1988.

-
- ⁵⁷ Christopherson WM. Prognosis of breast cancer based on pathologic type. *Cancer* 1969; 24: 1179-1181.
- ⁵⁸ Gricoureff G. Du pronostic histopatologique dans le cancer du sein. *Bul cancer* 1948; 35: 275-290.
- ⁵⁹ Díaz- Faes J. Carcinoma inflamatorio de mama. En: *Cáncer de mama, avances en diagnóstico y tratamiento*. León. Ed.: J Díaz-Faes, 1990, 345-371.
- ⁶⁰ Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M Eds. American Joint Committee on Cancer . *Cancer staging handbook. Sixth Edition TNM Classification of malignant tumors* 2002. p: 257-281.
- ⁶¹ Lacour J, Hourtoule FG. La place de la chirurgie dans le traitement des formes evolutives du cancer du sein. *Men Acad Chir* 1967; 93 : 635-643.
- ⁶² Tejerían González F, Tejerían González A. *Tratamiento del cáncer de mama*. Barcelona:
- ⁶³ Leis HP Jr. The role of prevention, early detection and appropriate therapy in the war against breast cancer. *Contemp Surg* 1989; 34: 11
- ⁶⁴ NIH Consensus Conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265 (3): 391-396
- ⁶⁵ Coccono G. The natural history of operable breast cancer after primary treatment. *Amm Oncol* 1995; 6 Suppl 2: 1-21
- ⁶⁶ Fisher B. Some thoughts concerning the primary therapy of breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 1976; 57: 150-163
- ⁶⁷ Koscielny S, Tubiana M, Le MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso G et al Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984; 49: 709-715.
- ⁶⁸ Fisher ER, Fisher B, Sass R, Wickerham L. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol. N° 4). XI: Bilateral Breast Cancer. *Cancer* 1984; 54: 3002-3011.
- ⁶⁹ Carter C, Allen c, Henson D. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24.740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187.
- ⁷⁰ Turrión F, Medina C, Huerga D, Vilches M, Miró C, Ramos F et al. Supervivencia del cáncer de mama a los 10 y 15 años en 1147 enfermas tratadas con cirugía y tratamiento complementario. *Cir Esp* 2000; 67: 438-444.

-
- ⁷¹ Huvos AG, Hutter RV, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg* 1971; 137: 44-46.
- ⁷² Trojani M, De Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Delsol G. Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of breast: detection by immunohistochemistry and prognostic significance. *Br J Surg* 1987; 55: 303-306.
- ⁷³ Bonadonna G, Valagussa P. Contribution of prognostic factors to adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Recent Cancer Res* 1984; 96: 34-46.
- ⁷⁴ Turrión F, San Román JM, Ramos F, Fernández MC, Carreira MC, Diaz Miguel M. Afectación ganglionar de la cadena mamaria interna en las neoformaciones de mama. Resultados en 208 mastectomías ampliadas. *Rev Senología y Patol Mam* 1990; 3 (3): 117-124
- ⁷⁵ Van del Ent F, Kengen R, Van der Pol H, Povel J, Stroeken H, Hoofwijk A. Haldsted revisited: Internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2001; 234: 79-84.
- ⁷⁶ Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzzo D et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985; 202 (6): 702-707.
- ⁷⁷ Masood S. Prognostic factors in breast cancer. *Breast J* 1997; 3: 267-283
- ⁷⁸ Fisher B, Slack NH, Ausman RK, Bross IDJ. Location of breast carcinoma and prognosis. *Surg Gynecol Obstet* 1969; 129: 705-716.
- ⁷⁹ Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989; 64: 1914-1921.
- ⁸⁰ García-Vilanova A, Fuster E, Checa F, García-Vilanova A, Esteban A, Llombart A. Histopronóstico en el carcinoma de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1990; 3: 3-12.
- ⁸¹ Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-370.
- ⁸² Schneider J, Pollán M, Ruibal A, Jiménez E, Lucas AR, Núñez MI, Sánchez J, Tejerían A. Histologic grade and CD44 are independent predictors of axillary lymph node invasion in early (T₁) breast cancer. *Tumor Biol* 1999; 20 (6): 319-330.
- ⁸³ Rampaul RS, Pinder SE, Elston CW, Ellis IO; Nottingham Breast Team. Prognostic and predictive factors in primary breast cancer and their role in patient management: The Nottingham Breast Team. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(3):229-38

-
- ⁸⁴ Lee A, LeLellis, Silverman M, Heatley G, Wolfe H. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of de breast. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1457-1465.
- ⁸⁵ Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD. factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 696-705.
- ⁸⁶ Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Pronostic factors in early breast carcinoma. *Cancer* 1994; 74 (1) supl: 381-400.
- ⁸⁷ Ojeda B, Maroto P, Alonso MC, López JJ. Factores pronósticos en el cáncer de mama con ganglios negativos. Revisión de la literatura. *Neoplasia* 1997; 14 (5): 175-180.
- ⁸⁸ Donegan WL. Prognostic factors, stage and receptor status in breast cancer. *Cancer* 1992; 70 (6) supl: 1755-1764.
- ⁸⁹ Clark GM, Sledge GW, Osborne CK. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987; 5: 55-61.
- ⁹⁰ Ruibal A. Nuevos factores pronósticos. En: *El cáncer de mama: biología y marcadores tumorales*. Ene Ediciones. Madrid 1996
- ⁹¹ Sirvent JJ, Salvado MT, Vidal A, Santacatalina L. Cáncer de mama, estudio inmunohistoquímico de receptores de progesterona en tejido congelado e incluido en parafina. *Rev Senología y Patol Mam* 1992; 5: 58-60.
- ⁹² Adami HO, Malker B, Meirik O, Persson I, Bergkvist L, Stone B. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 1985; 56: 898-902.
- ⁹³ De Waard F. The bimodal age distribution of patients with mammary carcinoma. *Cancer* 1964; 17: 141-151.
- ⁹⁴ <http://www.geocites.com/rafaeltruj/oncologia.html>. VII Conferencia de Consenso Internacional sobre el tratamiento primario del Cáncer de mama. St. Gallen 2001 (21-24 febrero).
- ⁹⁵ Clark GM, Dressler LG, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, McGuire WL. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *N Eng J Med* 1989; 320: 627-633.
- ⁹⁶ Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31: 13-20.
- ⁹⁷ Colomer R. El oncogén erbB-2 como factor pronóstico y predictivo del cáncer de mama. *Ann Oncol (Ed. Esp)*, 1999; 8 (supl 3): 209-214

-
- ⁹⁸ Kovach JS, Hartmann A, Blaszyk H, Cunningham J, Schaid D, Sommer SS. Mutation detection by highly sensitive methods indicates that p53 gene mutations in breast cancer have an important prognostic value. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1093-1096.
- ⁹⁹ Friedrichs K, Gluba S, Eidmann H, Jonat W. Overexpression of p53 and prognosis in breast cancer. *Cancer* 1993; 72: 3641-3647.
- ¹⁰⁰ Vignon F, Capony F, Chambon M, Freiss G, García M, Rochefort H. Autocrine growth stimulation by the MCF-7 breast cancer cells by the estrogen-regulated 52K protein. *Endocrinology* 1986; 118: 1537-1545.
- ¹⁰¹ Raymond WA, Leong AS. Vimentin, a new prognostic parameter in breast carcinoma. *J Pathol*, 1989; 158: 107-114.
- ¹⁰² Sunland AS, Ahn C, Battifora H. Estudio inmunohistoquímico de bcl-2 y MIB-1/Ki-67 en el carcinoma de mama. Análisis retrospectivo de 238 casos. *Medicina (Buenos Aires)*, 1996; 56: 252-258.
- ¹⁰³ Casinello J, Mayordomo JM, Costas P. Epidermal growth factor and steroid receptors as prognostic markers in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1990; 1: 11-14.
- ¹⁰⁴ Gasparini G, Boracchi P, Bevilacqua, Mazzetti M, Pozza F, Weidner N. A multiparametric study on the prognostic value of epidermal growth factor receptor in operable breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 29: 59-71.
- ¹⁰⁵ Toi M, Tominaga T, Osaki A, Toge T. Role of epidermal growth factor receptor expression in primary breast cancer: results of a biochemical study and an immunocytochemical study. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 29: 51-58
- ¹⁰⁶ Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD et al. Population-Based Validation of the Prognostic Model ADJUVANT! for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 23:2716-2725.
- ¹⁰⁷ Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100 (14): 8418-23. Epub 2003 Jun 26.
- ¹⁰⁸ van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Bernards R, Friend SH. Expression profiling predicts outcome in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2003; 5 (1): 57-8. Epub 2002 Dec 4.
- ¹⁰⁹ Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5287-5312.

-
- ¹¹⁰ Goldhirsch A, Glick JH, Gelber R D, Coates AS, Thu`rlimann B, Senn HJ Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *An Oncol* 2005; 16: 1569-1583.
- ¹¹¹ Poste G, Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis. *Nature* 1980; 283: 139-146
- ¹¹² Heimann R, Hellman S. Aging, progression and phenotype in breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2686-2692
- ¹¹³ Fridman V, Humblet C, Bonjean K, Boniver J. Assessment of tumour angiogenesis in invasive breast carcinomas: absence of correlation with prognosis and pathological factors. *Virchows Arch* 2000; 437: 611-617
- ¹¹⁴ Holmgren L, Szles A, Kajnarolgyi E, Folkman J, Klein G, Ernberg I, Falk KI. Horizontal transfer of DNA by the uptake of apoptotic bodies. *Bood* 1999; 93(11): 3956-63
- ¹¹⁵ García-Olmo D, García-Olmo DC, Ontanon J, Martínez E. Tumor DNA circulating in the plasma might play a role in metastasis. The hypothesis of the genomestasis. *Histol Histopathol* 1999; 14 (4): 1159-64
- ¹¹⁶ García-Olmo D, García-Olmo DC. Functionality of circulating DNA: the hypothesis of genomestasis. *Ann N y Acad Sci* 2001; 945: 265-75
- ¹¹⁷ Kell MR, Winter DC, O`Sullivan GC, Shanahan F, Redmon HP. Biological behaviour and clinical implications of micrometastases. *British J Surg* 2000; 87: 1629-1639
- ¹¹⁸ Mead RH: An introduction to history of general surgery. Philadelphia W.B Saunders Co. 1968; 150-151
- ¹¹⁹ Lewison EF: The surgical treatment of breast cancer. *Rec Adv Surg* 1953; 34: 904-953.
- ¹²⁰ De Moulin DA: Short history of breast cancer. Boston Martinus Nijhoff Publishers 1983; 5-9
- ¹²¹ Paget Sir J: Lectures on Surgical Pathology. London, Longman, Geen, Roberts and Green. 1863; 630-634
- ¹²² Moore CH: On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. *Roy. Med. & Chir. Soc. London.* 1867; 1: 245-280
- ¹²³ Banks WM: A plea for the more free removal of cancerous growths. Liverpool and Manchester M.& S. Rep 1878:192-196
- ¹²⁴ Banks WM. Some results of the operative treatment of cancer of the breast. Edimburgh, Neill & Co. 1882: 16-19

-
- ¹²⁵ 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 1894. *Ann Surg* 1894; 20: 497-555
- ¹²⁶ Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Br J Surg* 1959; 46: 574-582
- ¹²⁷ Handley RS. The early spread of breast carcinoma and its bearing on operative treatment. *Br J Surg* 1964; 51: 206-208
- ¹²⁸ Prudente A. L. `amputation Inter.-scapulo-mammo-thoracique. *S De Chir* 1949; 55: 729-732
- ¹²⁹ Patey DH, Dryson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948; 2: 7-13
- ¹³⁰ Gray HJ. Relation of the lymphatic vessels to the spread of cancer. *Br J Surg* 1939; 26: 462-495
- ¹³¹ Auchincloss H. Significance of location and number of axillary metastasis in carcinoma of the breast: A justification for a conservative operation. *Ann Surg* 1963; 158: 37-46
- ¹³² Madden JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1964; 121: 1221-1230
- ¹³³ Mc Whirter R. Simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of breast cancer. *B J Radiol* 1955; 28: 128-139
- ¹³⁴ Crile G Jr. Results of simple mastectomy without irradiation in the treatment of operative stage I cancer of the breast. *Ann Surg* 1968; 168: 330-336
- ¹³⁵ Fisher ER, Gregory R, Fisher B. The pathology of invasive breast cancer: A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 04). *Cancer* 1975; 36: 1-85
- ¹³⁶ Fisher B, Redmon C, Fisher ER. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl Med* 1985; 312: 674-681.
- ¹³⁷ Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-years follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl Med* 2002; 347 (8): 567-575.
- ¹³⁸ Fisher ER. Importancia del estudio histopatológico en las consideraciones biológicas, diagnósticas, pronósticas y terapéuticas del cáncer mamario. *Clin Quir North AMER* 1984; 6: 1093-1114.

-
- ¹³⁹ Fisher B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. *Cancer* 1977; 40: 574-587
- ¹⁴⁰ Mustakalio S: Treatment of breast cancer by tumor extirpation and roentgen therapy in sead of radical operation. *J Fac Radiol* 1954; 6:23.
- ¹⁴¹ Baclesse F, Gricouroff G, Taihefer A. Essai de roentgentherapie du cancer du sein suivi d'operation large: resultats histologique. *Bull Cancer* 1939; 28: 729-743
- ¹⁴² Peters V. Wedge resection with or without radiation in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977; 2: 1151-1156
- ¹⁴³ Calle R, Vilcoq JR, Pillreson JP et al. Conservative management of operable breast carcinoma by irradiation with or without limited-surgery. Ten year results. In Harris JR, Hellman S, and Silen W. (eds): *Conservative Management of breast cancer*. Philadelphia J.B. Lipincott, Co. 1983; p 3-9
- ¹⁴⁴ Crile G Jr. Results of conservative treatment of breast cancer at 10 and 15 years. *Ann Surg* 1975; 181: 26-30
- ¹⁴⁵ Veronesi U, Del Vecchio M, Greco M. Results of quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy (quart) in T1N0 patients. In Harris JR, Hellman S and Silen W (eds): *Conservative management of breast cancer*. Philadelphia J.B. Lippincott Co. 1983; p 91-99
- ¹⁴⁶ Fisher B, Bauer M, Margalose R. Five years results of randomized comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1985; 312: 665-673.
- ¹⁴⁷ Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deustsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl Med* 2002; 347 (16): 1233-1241.
- ¹⁴⁸ Cazzaniga ME, Mustacchi G, Pronzato P, De Matteis A, Di Costanzo F, Floriani I On behalf of the NORA Study Group. Adjuvant treatmente of de early breast cancer: do the St Gallen recommendations influence clinical practice? Results from the NORA study. *An Oncol* 2007; 18 (12): 1976-80.
- ¹⁴⁹ Fisher B, Ravdin R, Asuman RK. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: resultd of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 1968; 168. 337-356.
- ¹⁵⁰ Bonadonna G, ValagussaP, Moliterni a. Adjuvant cyclophosphamide methotrexate and fluoruracil in node positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl Med* 1995; 332: 901-906.

-
- ¹⁵¹ Vittuci C, Tirelli C, Graciano F, Santoro E: Results of conservative surgery for limited-sized infiltrating breast cancer: analysis of 962 tested patients: 24 years of experience. *J Surg Oncol* 2000; 74: 108-115
- ¹⁵² Brennan MJ, De Pompolo RW, Garden FH: Focused review: postmastectomy lymphedema. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: Suppl: S74-S80
- ¹⁵³ Mausell M, Brisson J and Deshenes L: Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Can J Surg* 1993; 36: 315-320.
- ¹⁵⁴ Hladuk M, Huchcroft S, Temple W and Schnurr BE: Arm function after axillary dissection for breast cancer: a pilot study to provide parameter estimates. *J Surg Oncol*
- ¹⁵⁵ Rosen PP, Groshen S, Salgo PE, Kinne DW, Hellman SA. Long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 355-66.
- ¹⁵⁶ Fisher ER, Palekar A, Rokette H, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol n. 4)V. Significance of axillary nodal-micro and macrometastases. *Cancer* 1978; 42: 2032-38.
- ¹⁵⁷ Fisher ER, Swamidoss S, Lee CH, Rokette H, Redmone C, Fisher B. Detection and significance of occult axillary metastasis in patients with invasive breast cancer. *Cancer* 1978; 42: 20025-31.
- ¹⁵⁸ Clare SE, Sener SF, Wilkens W, Goldschmidr R, Merkel D, Winchester DJ. Prognostic significance of occult lymph node metastases in node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 447-51.
- ¹⁵⁹ Greco M, Agresti R, Cascinelli N, Casalini P, Giovanazzi R, MaucioneA et al. Breast cancer patients treated without axilla surgery. Clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg* 2000; 232 (1): 1-7.
- ¹⁶⁰ Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-466
- ¹⁶¹ Buch FM, Sayeggh ES. Roetgenographic visualization of human testicular lymphatics: a preliminary reports. *J Urology* 1963; 89 (1): 106-110.
- ¹⁶² Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1.992; 127: 392-399.
- ¹⁶³ Morton DL, Wen DR, Cochran AJ: Management of early stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. *Surg Oncol Clin. North Am* 1.992; 1: 247-259.

-
- ¹⁶⁴ Alex JC, Krag DN: Gamma-probe-guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol*. 1993; 2: 137-144.
- ¹⁶⁵ Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL: Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch. Surg.* 1995; 130: 654-658.
- ¹⁶⁶ Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther Jm and Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*; 1994, 220: 391-401.
- ¹⁶⁷ Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996; 276: 1818-1822.
- ¹⁶⁸ Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-349,
- ¹⁶⁹ Pipers R, Meijer S, Hoekstra OS. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium 99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997; 38: 366-368.
- ¹⁷⁰ Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.
- ¹⁷¹ Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-50.
- ¹⁷² Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 336-40.
- ¹⁷³ Dale PS, Williams JT. Axillary staging utilizing selective sentinel lymphadenectomy for patients with invasive breast carcinoma. *Ann Surg* 1998; 64: 28-32.
- ¹⁷⁴ Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, Van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 275-83,
- ¹⁷⁵ O'Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbing AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 423-427.
- ¹⁷⁶ Miner TJ, Shriver C, Jaques DP, Maniscalco Theberge ME, Krag DN. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 315-321.

-
- ¹⁷⁷ 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: 645-653.
- ¹⁷⁸ Koller M, Barsuk D, Zippel D. Sentinel lymph node involvement a predictor of axillary node status with breast cancer-has the time come?. *Eur J Surg Oncol*. 1998; 24: 166-168,
- ¹⁷⁹ Crossin JA, Johnson AC, Stewart PB, Turner WWjr. Gamma-probe-guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer. *An Surg* 1998; 64: 666-668.
- ¹⁸⁰ Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-946.
- ¹⁸¹ Hill AD, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Rosen PP et al. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999; 229 (4): 528-535.
- ¹⁸² McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: A suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000; 18 (13): 2560-2566.
- ¹⁸³ Miltenburg DM, Miller CH, Karamlou TB, Brunardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84 (2): 138.142.
- ¹⁸⁴ Cody III HS, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, et al. Complementary of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate análisis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8(1): 13-19.
- ¹⁸⁵ Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast cancer. *Ann Surg* 1997; 226 (3): 271-278.
- ¹⁸⁶ Haagensen CD. *Enfermedades de la mama*. 2ª ed. Buenos Aires: Beta; 1973.
- ¹⁸⁷ Grant RN, Tabah EJ, Adair FE. The surgical significance of the subareolar lymph plexus in cancer of the breast. *Surgery* 1953; 33: 71-73.
- ¹⁸⁸ Uriburu JV. *La mama*. 2ª ed. Vol I. Buenos Aires: López Libreros Edts. 1983.
- ¹⁸⁹ Vendrell E. *Linfogamagrafía de la mama*Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Barcelona. 1971.
- ¹⁹⁰ Haagensen CD *The Lymphatics in Cancer*. En: *Lymphatics of de Breast*. Ed Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1972; pp 308-398

-
- ¹⁹¹ Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955; 8: 776-778.
- ¹⁹² Hirsch JI, Tiznado J, Cho SR, Beachley MC. Use of isosulfan blue for identification of lymphatic vessels: Experimental and clinical evaluation. *AJR* 1982; 139: 1061-64.
- ¹⁹³ Giménez J, Botella R, Hernández D, Carbonell M, Martínez MA, Guillén C et al. Anaphylaxis after peritumoral injection of Suplan blue 1% for identification of the sentinel node in lymphatic mapping of the breast: case report. *Eur J Surg* 2001; 167: 921-923.
- ¹⁹⁴ Serman A, Ter-Pogossian M. Lymph node concentration of radioactive colloid gold following interstitial injection. *Cancer* 1953; 6: 1238-1240.
- ¹⁹⁵ Garzom OL, Palcos MC, Radicella R. Technetium-99m labelled colloid. *Int J Appl Radiat Isotopes* 1965; 16: 613.
- ¹⁹⁶ Eshima D, Fauconnier T, Eshima L, and Thornback JR. Radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy: including dosimetry and radiation considerations. *Semin Nucl Med* 2000; 30 (1): 25-32
- ¹⁹⁷ Zanzonico P and Séller S. The intraoperative gamma probe: basic principles and choices available. *Semin Nucl Med* 2000; 30 (1): 33-48.
- ¹⁹⁸ Schneebaum S, Even-Sapir E, Cohen M, Shacham-Lehrman H, Gat A, Brazowsky E et al. Clinical applications of gamma-detection probes radioguided surgery. *Eur J Nucl Med* 1999; 26 (Suppl): S26-S35.
- ¹⁹⁹ Stratmann SL, Todd MM, Jun JA. Radiation safety with breast sentinel node biopsy. *Am J Surg* 1999; 178: 454-457.
- ²⁰⁰ Edwards MJ, Whitworth P, Tafra L, McMasters KM. The details of successful sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180; 257-261.
- ²⁰¹ Vázquez Forner C, Giménez MJ, Fliquete MV, Fuster CA, Mas C, Vázquez Albaladejo C. Localización del ganglio centinela en cancer de mama mediante sonda gammadetectora y colorante. Estudio preliminar. *Rev Esp Med Nucl* 2000; 19 (3): 207-210.
- ²⁰² Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, Mackie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 793-796.
- ²⁰³ Ludwig Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990; 335: 1565-68.
- ²⁰⁴ Clayton F, Hopkins CI. Pathologic correlates of prognosis in lymph node-positive breast carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 1780-90.

-
- ²⁰⁵ Nasser IA, Lee AKC, Borsari S, Saganich R, Heatley G, Silverman MI. Occult axillary lymph node metastases in “node negative” breast carcinoma. *Hum Pathol* 1993; 24: 950-57.
- ²⁰⁶ Weaver DL. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: creating controversy and defining new standars. *Adv Anatom Pathol*. 2001; 8 (2): 65-73.
- ²⁰⁷ Sociedad Española de Cirugía Oncológica. Conferencia de consenso sobre ganglio centinela en el cáncer de mama *Rev Oncol* 2002; 4 (3): 154-6.
- ²⁰⁸ 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. *Rev Selologia y Patol Mam* 2007; 20 (1): 16-20
- ²⁰⁹ Yarbro JW, Page DL, Fielding LP, Partridge EE, Murphy GP. American Joint Committee on Cancer Prognostic factors consensus conference. *Cancer* 1999; 86: (11): 2436-2446.
- ²¹⁰ Pearson, K. 1900. On a criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen in random sampling. *Phil. Mag. Ser. 5* 50:157-175
- ²¹¹ Lancaster, H.O.. *The Chi-Squared Distribution*. John Wiley, New York. 1969; 356 pp.
- ²¹² Fisher, R.A. 1925b. *Statistical Methods for Research Workers* [1st ed.] Oliver y Boyd, Edinburgh, Scotland [cited in Yates, 1984]
- ²¹³ Cochran, W.G..Some methods for strengthening the common χ^2 test. *Biometrics* 1954; 10: 417-451.
- ²¹⁴ Roscoe, J.T. y J.A. Byars.. Sample size restraints commonly imposed on the use of the chi-square statistic.*J.Amer.statist.Assoc.* 1971; 66:755-759
- ²¹⁵ Lawal,H.B. y G.J.G. Upton.. On the use of X^2 as a test of independence in contingency tables with small cell expectation. *Austral.J.Statist. Assoc.* 1984; 68:195-198.
- ²¹⁶ Fisher, R.A. 1934. *Statistical Method for Research Workers*. 5th ed. Oliver and Boyd, Edinburgh, Scotland. 307 pp +6 tablas.
- ²¹⁷ Yates, F. 1934. Contingency Tables involving small numbers and the χ^2 test. *J.Roy.Statist. Soc. Suppl.* 1: 217-235
- ²¹⁸ Bennett,C.A. y E. Nakamura. Tables for testing independing significance in a 2x3 contingency table. *Technometrics* 1963;.5: 501-511.
- ²¹⁹ Boneau, C.A. The effects of violations of assumptions underlying the t test. *Psychol. Bull*, 57:49-64

-
- ²²⁰ Box, G.E.P. Non-normality and tests on variances. *Biometrika* 40:318-335
- ²²¹ Cochran, W.G. 1947. Some consequences when the assumptions for analysis of variance are not satisfied. *Biometrics* 3:22-38
- ²²² Kolmogorov, A.. Sulla determinazione empirica di una legge di distribuzione. *Giornale dell' Istituto Italiano degli Attuari* 1933; 4:1-11
- ²²³ Shapiro, S.S. M.B. Wilk y H.J.Chen. A comparative study of various test for normality. *J.Amer.Statist.Assoc.* 1968; 63:1343-1372
- ²²⁴ Welch, B.L. The significance of the difference between two means when the population variances are unequal. *Biometrika* 1951; 29: 350-361
- ²²⁴ Wilcoxon, F. 1945. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bull.* 1:80-83
- ²²⁵ Wilcoxon, F.. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bull.* 1945; 1:80-83
- ²²⁶ Mann, H.B. y D.R.Whitney.. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Ann. Math. Statist* 1947; 18:50-60.
- ²²⁷ Milton, R.C.. An extended table of critical values for the Mann-Whitney (Wilcoxon) two-samples statistics. *J.Amer.Statist. Assoc.* 1964; 59: 925-934.
- ²²⁸ Mood, A.M.. On the asymptotic efficiency of certain non-parametric two-sample tests. *Ann. Math. Statist.* 1954; 25:514-522
- ²²⁹ Hodges, J.L., JR. y E.L.Lehmann.. The efficiency of some nonparametric competitors of the t-test. *Ann. Math. Statist.* 1956; 27:324-335.
- ²³⁰ Atkinson, A.C.. A note on the generalized information criterion for choice of a model. *Biometrika*, 67: 1980; 413-418.
- ²³¹ Rao CR. 1973. *Linear statistical inference and its applications*. 2nd. ed. New York: John Wiley and Sons.
- ²³² Harrel FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA.. Regression modeling strategies for improved prognostic prediction. *Stat. Med.* 1984; 3; 143-52
- ²³³ Hanley JA, McNeil BJ.. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143;29-36
- ²³⁴ Centor RM, Schwartz JS. An evaluation of methods for estimating the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. *Med Decis. Making* 1985; 5; 149-56.

-
- ²³⁵ Hanley JA, McNeil BJ.. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148:839-43
- ²³⁶ Hanley JA, McNeil BJ.. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148:839-43
- ²³⁷ Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, Weaver DL. Development of sentinel node targeting technique in breast cancer patients. *The Breast Journal* 1998; 4 (2): 67-74.
- ²³⁸ Sandrucci S, Mussa A. Sentinel lymph node biopsy and axillary staging of T1-T2 N0 breast cancer: a multicenter study. *Semin Surg Oncol* 1998; 15: 278-283.
- ²³⁹ Viale G, Bosari S, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Veronesi P et al. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer* 1999; 85: 2433-8.
- ²⁴⁰ Olson JA, Fey J, Winawer J, Borgen PI, Cody III HS, Van Zee KJ et al. Sentinel lymphadenectomy accurately predicts nodal status in T2 breast cancer. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 593-599.
- ²⁴¹ McCarter MD, Yeung H, Yeh S, Fey J, Borgen PI, Cody III HS. Localization of the sentinel node in breast cancer: identical results with same-day and day-before isotope injection. *Ann Surg Oncol* 2001 ; 8 (8) : 682-6.
- ²⁴² Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (≥ 5 cm) invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (9): 688-692
- ²⁴³ Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JI et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 2000; 88 (11): 2540-5.
- ²⁴⁴ Sabel MS, Schott AF, Kleer CG, Merajver S, Cimmino VM, Diehl KM et al. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2003; 186 (2): 102-5.
- ²⁴⁵ Specht MC, Fey JV, Borgen PI, Cody HS 3rd. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy?. *J Am Coll Surg* 2005; 200 (1): 10-14.
- ²⁴⁶ Veronesi U, Paganelli G, Vitale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in large series. *J Natl Cancer Ins* 1999; 91 (4): 368-73.
- ²⁴⁷ Canavese G, Gipponi M, Catturich A, Del Vecchio C, Tomei D, Nicolo G et al. Technical issues and pathologic implications of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2001; 77 (2): 81-7

-
- ²⁴⁸ Genari R, Rotmensz N, Perego E, dos Santos G, Veronesi U. Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients. *Surg Oncol* 2004; 13 (4): 193-6.
- ²⁴⁹ Cao Y, Paner GP, Rajan PB. Sentinel node status and tumor characteristics: a study of 234 invasive breast carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129 (1): 82-4
- ²⁵⁰ Esen G, Gurses B, Yilmaz MH, Ilvan S, Ulus S, Celik V et al. Gray scale and power Doppler US in the preoperative evaluation of axillary metastases in breast cancer patients with no palpable lymph nodes. *Eur Radiol* 2005; Feb 3
- ²⁵¹ Zornoza G, García-Belloso MJ, Sola J, Regueira FM, Pina L, Beorl C. 18-FDG-PET complemented with sentinel lymph node biopsy in the detection of axillary involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30 (1): 15-19.
- ²⁵² Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot JN et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (6): 622-627
- ²⁵³ Feldman S, Krag DN, McNally RK, Moor BB, Weaver DL and Klein P. Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 248-254.
- ²⁵⁴ Haigh PI, Hasen NM, Qi K, Giuliano AE. Biopsy method and excision volume do not affect success rate subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg* 2000; 7 (1): 21-7.
- ²⁵⁵ Luini A, Galimberti V, Gatti G, Arnone G, Vento AR, Trifiro G et al. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast cancer Res Treat* 2005; 89 (2): 159-63.
- ²⁵⁶ Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Consensus conference comité. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. *Cancer* 2002; 94: 2542-51.
- ²⁵⁷ Gentilini O, Cemonesi M, Trifiro G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M et al. Seguridad de la biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama embarazadas. *Annals of Oncology (Ed Esp)*2004; 1: 355-358.
- ²⁵⁸ Schrenk P, Wayand W. Sentinel node biopsy in axillary lymph node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001; 357 (9250): 122
- ²⁵⁹ Kumar R, Jana S, Heiba SI, Dakhel M, Axelrod D, Siegel B et al. Retrospective análisis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med* 2003; 44 (1): 7-10.
- ²⁶⁰ Fernández K, Swanson M, Berbanac K, Tafrá L. Is sentinel lymphadenectomy accurate in multifocal and multicentric breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9: 16-7.

-
- ²⁶¹ Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004 ; 30 (5) : 475-9.
- ²⁶² Breslin TM, Cohen L, Sahin A, Fleming JB, Kuerer HM, Newman LA et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (20): 3480-6.
- ²⁶³ Tafra L, Verbanac KM, Lannin DR. Preoperative chemotherapy and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182: 312-315.
- ²⁶⁴ Julian TB, Patel N, Dusi D, Olson P, Nathan G, Jasnosz K et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182 (4): 407-410.
- ²⁶⁵ Reitsamer R, Peintinger F, Rettenbacher L, Prokop E. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol* 2003; 84 (2): 63-67.
- ²⁶⁶ Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Akazawa K, Inoue T, Noguchi S. Sentinel lymph node biopsy using periareolar injection of radiocolloid for patients with neoadjuvant-treated breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100 (12): 2555-61.
- ²⁶⁷ Patel NA, Piper G, Patel JA, Malay MB, Julian TB. Accurate axillary nodal staging can be achieved after neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. *Am Surg* 2004; 70 (8): 691-9.
- ²⁶⁸ Lang JE, Esserman LJ, Ewing CA, Rugo HS, Lane KT, Leong SP et al. Accuracy of selective sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy: effect of clinical node status at presentation. *J Am Coll Surg* 2004; 199 (6): 856-62.
- ²⁶⁹ Schrenk P, Hochreiner G, Fridrik M, Walland W. Sentinel node biopsy performed before preoperative chemotherapy for axillary lymph node staging in breast cancer. *Breast J* 2003; 9: 282-7.
- ²⁷⁰ Alazraki NP, Eshima D, Eshima LA, Herda SC, Murray DR, Vansant JP et al. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers. *Sem Nucl Med* 1997; 27: 55-67
- ²⁷¹ Meijer S, Collet GJ, Pipers HG, Van Hattum L, Hoeskstra OS The role of sentinel node biopsy in the treatment of patients with breast carcinoma *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1996;140: 2239-2243.
- ²⁷² Reuhl T, Kaisers H, Markwardt J, Haensch W, Hohenberger P, Schlag PM Axillary node removal in clinical node-negative breast carcinoma. Can its indication be individualized by "sentinel node" detection? *Dtsch Med Wochenschr.* 1998;123(19):583-7.

-
- ²⁷³ Roumen RMH, Valkenburg JGM, Geuskens LM. Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 495.
- ²⁷⁴ Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE on behalf of the ALMANAC trialist group. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer *Eur J Cancer* 2005; 41: 238-243.
- ²⁷⁵ McCarter MD, Yeung H, Yeh S, Fey J, Borgen PI, Cody III HS. Localization of the sentinel node in breast cancer: identical results with same-day and day-before isotope injection *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (8): 682-686.
- ²⁷⁶ Solorzano CC, Ross MI, Delpassand E, Mirza N, Akins JS, Kuerer HM et al. Utility of breast sentinel lymph node biopsy using day-before-surgery injection of high-dose ^{99m}Tc-labeled sulfur colloid. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (10): 821-827.
- ²⁷⁷ Gray RJ, Pockaj BA, Roarke MC. Injection of (^{99m}Tc)-labeled sulfur colloid the day before operation for breast cancer sentinel lymph node mapping is as successful as injection the day of operation. *Am J Surg* 2004; 188 (6): 685-689
- ²⁷⁸ Baviera GV, Delpassand ES, Breslin TM, Ross MI, Ames FC, Syngletary SC et al. Lymphatic drainage patterns on early versus delayed breast lymphoscintigraphy performed after injection of filtered Tc-^{99m} sulfur colloid in breast cancer patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *Clin Nucl Med* 2005; 30 (1): 11-15
- ²⁷⁹ Tanis PJ, Deurloo EE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Nieweg OE, Besnard APE et al. Single intralesional dose for radio-guided escisión of clinically occult breast cancer and sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (10): 850-855.
- ²⁸⁰ Uren RF, Howman-Giles R, Renwick SB, Gillet D. Lymphatic mapping of the breast: locating the sentinel lymph nodes. *World J Surg* 2001; 25: 789-793.
- ²⁸¹ Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999; 229: 860-65.
- ²⁸² Kern KA, Rosemberg RJ Preoperative Lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: improved sentinel node imaging using subareolar injection of technetium ^{99m} sulfur colloid. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 479-489.
- ²⁸³ Tuttle TM, Colbert M, Christensen R, Ose JK, Jones T, Wetherille R et al. Subareolar injection of ^{99m}Tc facilitates sentinel lymph node identification. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (1): 77-81.
- ²⁸⁴ Chapgar A, Martín RC 3rd, Chao C, Wong SL, Edwards MJ, Tuttle T et al. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004; 139 (6): 614-8.

-
- ²⁸⁵ Donahue EJ Sentinel node imaging and biopsy in breast cancer patients. *Am J Surg* 2001; 182: 426-428.
- ²⁸⁶ Povoski SP, Olsen JO, Young DC, Clarke J, Burak WE, Walker MJ et al. Prospective Randomized Clinical Trial Comparing Intradermal, Intraparenchymal, and Subareolar Injection Routes for Sentinel Lymph Node Mapping and Biopsy in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(11):1412-21
- ²⁸⁷ Martin RC, Derossis AM, Fey J, Yeung H, Yeh SD, Akhurst T et al. Intradermal isotope injection is superior to intramammary in sentinel node biopsy for breast cancer. *Surgery*. 2001; 130: 432-438.
- ²⁸⁸ Alazraki NP, Styblo T, Grant SF, Cohen C, Larsen T, Aarsvold JN. Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and thr intraoperative damma-detecting probe. *Sem Nucl Med* 2000; 30 (1): 56-64.
- ²⁸⁹ Park C, Seid P, Morita E, Iwanaga K, Weinberg V, Quiveri J, et al. Internal mammary sentinel lymph node mapping for invasive breast cancer: implications for staging and treatment. *Breast J* 2005; 11 (1): 29-33.
- ²⁹⁰ Van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, Povel JA, Stroeken HJ, Hoofwijk AG. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg*. 2001; 234: 79-84.
- ²⁹¹ Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Motomura K, Hinaji H, Koyama H et al. Lymphoscintigraphic Visualization of Internal Mammary Nodes With Subtumoral Injection of Radiocolloid in Patients With Breast Cancer. *Ann Surg* 2003; 237 (3): 390-398.
- ²⁹² Maza S, Valencia R, Geworski L, Zander A, Guski H, Winzer KJ et al. Peritumoral versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid for sentinel lymph node detection in breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study. *Eur Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 (5): 651-656
- ²⁹³ Feggi L, Basaglia E, Corcione S, Querzoli P, Soliani G, Ascanelli S et al. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1589-1596.
- ²⁹⁴ Shen P, Glass EC, Di Fronzo LA, Giuliano AE. Termal versus intraparenchymal lymphoscintigraphy of the breast. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 241-248
- ²⁹⁵ Boolbol SK, Fey JV, Borgen PI, Heerdt AS, Montgomery LL, Paglia M et al. Intradermal isotope injection: highly accurate method of lymphatic mapping in breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (1): 20-24.
- ²⁹⁶ Kersey TW, Van Eyk J, Lannin DR, Chua AN, Tafra L Comparison of intradermal and subcutaneous injection in lymphatic mapping. *J Surg Res* 2001; 96 (2): 255-9.

-
- ²⁹⁷ MacMasters KM, Wong SL, Martin RC 2nd, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. *Ann Surg* 2001; 233 (5): 676-87.
- ²⁹⁸ Lin KM, Patel TH, Ray A, Ota M, Jacobs L, Kuvshinoff B et al. Intradermal radioisotope is superior to peritumoral blue dye or radioisotope in identifying breast cancer sentinel nodes. *Am Caoll Surg* 2004; 199 (4): 561-6.
- ²⁹⁹ McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Dirk Noyes R et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the hability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg* 2000; 231 (5):724-31
- ³⁰⁰ Shoher A, Diwan A, Teh DS, Lu HH, Fisher R, Lucci A Jr. Lymphoscintigraphy does not enhance sentinel node identification or alter management of patients with early breast cancer. *Curr Surg* 2006; 66 (3): 207-212.
- ³⁰¹ Goyal A, Newcombe RG, Mantel RE, on behalf of the ALMANAC trialists group. Role of rutine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 238-243.
- ³⁰² McMasters KM, Wong SL, Chao C, Woo C, Tuttle TM, Noyes RD et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 2001; 234 (3): 292-9
- ³⁰³ Chua B, Olivotto IA, Donald JC, Hayashi AH, Doris PJ, Turner LJ et al. Outcomes of sentinel node biopsy for breast cancer in British Columbia 1996 to 2001. *Am J Surg* 2003; 185 (2): 118-26
- ³⁰⁴ Chakera AH, Friis E, Hesse U, Al-Suliman N, Zerahn B, Hesse B. Factors of importance for scintigraphic non-visualisation of sentinel nodes in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32 (3): 286-94.
- ³⁰⁵ Tanis PJ, van Sandick JW, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Hoefnagel CA, Kroon BB. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29(3):305-11.
- ³⁰⁶ Brenot-Rossi I, Houvenaeghel H, Jacquemier J, Bardou, VJ, Martino M, Hassan-Sebbag, N and Pasquier J. Nonvisualization of Axillary Sentinel Node During Lymphoscintigraphy: Is There a Pathologic Significance in Breast Cancer?. *J Nucl Med* 2003; 44:1232–1237
- ³⁰⁷ Miner TC, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberqe, Krag DM. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. *Am Surg* 1999; 65 (6): 493-8

-
- ³⁰⁸ Heuts EM, Van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, Hulsewe KW, Hoofwijk AG. Results of sentinel node biopsy not affected by previous excisional biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32 (3): 278-81.
- ³⁰⁹ Goyal A, Douglas-Jones AG, Newcombe RG, Mantel RE. Effect of lymphatic tumor burden on sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Breast J* 2005; 11 (3): 188-94
- ³¹⁰ De Kanter AY, Menke-Pluijmers MB, Henzen-Logmans SC, Van Geel AN, Van Eijck CJ, Wiggers T et al. Reasons for failure to identify positive sentinel nodes in breast cancer patients with significant nodal involvement. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(5):498-501. Epub 2006 Apr 3.
- ³¹¹ Vargas HI, Vargas MP, Vanegas R, Gonzalez KD, Burla M, Miskin F et al. Lymphatic tumor burden negatively impacts the ability to detect the sentinel lymph node in breast cancer. *Am Surg* 2003; 69 (10):886-90.
- ³¹² Pelosi E, Ala A, Bello M, Dourouskas A, Migliaretti G, Berardengo E et al Impact of axillary nodal metastases on lymphatic mapping and sentinel lymph node identification rate in patients with early stage breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32 (8): 937-42.
- ³¹³ Posther KE, McCasll LM, Blumencranz PW, Burak WE Jr, Beitsch PD, Hansen NM et al. Sentinel node skills verification and surgeon performance: data from a multicenter clinical trial for early-stage breast cancer. *Ann Surg* 2005; 242 (4): 593-9
- ³¹⁴ Lamonica D, Edge SB, Hurd T, Proulx G, Stomper PC. Mammographic and clinical predictors of drainage patterns in breast lymphoscintigrams obtained during sentinel node procedures. *Clin Nucl Med* 2003; 28 (7): 558-64.
- ³¹⁵ Hutchinson JR, Chagpar AB, Scoggins CR, Martin RC 2nd, Carlston DJ, Laidley AL et al. Surgeon and community factor affecting breast cancer sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2005; 190 (6): 903-6.
- ³¹⁶ Watanabe T, Kimijima I, Ohtake T, Tsuchiya A, Shishido F, Takeoshita S. Sentinel node biopsy with technetium-99m colloidal rhenium sulphide in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2001; 88 (5): 704-7.
- ³¹⁷ Fraile M, Rull M, Juliá FJ, Fuste F, Barnadas A, Llatjos M et al. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. *Ann Oncol* 2000; 11 (6): 701-5.
- ³¹⁸ Lucci A Jr, Kelemen PR, Millar CH III, Chardkoff L, Wilson L. National Practice patterns of sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 453-458.
- ³¹⁹ Simmons RM, Rosembaum Smith SM, Osborne MP. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Breast J*. 2001; 7(3):181-3.

-
- ³²⁰ Simmons R, Thevarajah S, Brennan MB, Christos P, Osborne M. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(3):242-7.
- ³²¹ Nour A. Efficacy of methylene blue dye in localization of sentinel lymph node in breast cancer patients. *Breast J*. 2004;10(5):388-91.
- ³²² Glosan M, Nakhlis F. Can methylene blue only be used in sentinel lymph node biopsy for breast cancer? *Breast J*. 2006;12(5):428-30.
- ³²³ Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182: 393-398.
- ³²⁴ Komenaka IA, Vauer VP, Schnabel FR, Horowitz E, Joseph KA, Ditkoff BA et al. Allergic reactions to isosulfan blue in sentinel lymph node mapping. *Breast J* 2005; 11 (1): 70-72.
- ³²⁵ Woltsche-Kahr P, Komericki B, Kranke E, Brabek E, Horn M, Schuller-Petrovic S et al. Anaphylactic shock following peritumoral injection of patent blue in sentinel lymph node biopsy procedure. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 313-21.
- ³²⁶ Mostaza A, Carpenter R. Anaphylaxis to patent blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27 (6): 610.
- ³²⁷ Hoskin RW, Granger R. Intraoperative decrease in pulse oximeter readings following injection of isosulfan blue. *Can J Anaesth*. 2001;48(1):38-40
- ³²⁸ Heinle E, Burdumy T, Recabaren J. Factitious oxygen desaturation after isosulfan blue injection. *Am Surg*. 2003;69(10):899-901.
- ³²⁹ Blessing WD, Stolier AJ, Teng SC, Bolton JS, Fuhrman GM. A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping. *Am J Surg* 2002; 184: 341-345.
- ³³⁰ Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reaction associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2005; 189: 236-239.
- ³³¹ Piñero A, Illana J, García-Palenciano, Cañizares F, Canteras M, Canadillas V et al. Effect on oximetry of dyes used for sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg*. 2004;139(11):1204-7.
- ³³² Stradling B, Aranha G, Gabram S. Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. *Am J Surg*. 2002;184(4):350-2.

-
- ³³³ Salhab M, Al Sarakby W, Mokbel K. Skin and fat necrosis of the breast following methylene blue dye injection for sentinel node biopsy in a patient with breast cancer. *Int Semin Surg Oncol.* 2005; 28: (2):26.
- ³³⁴ Singh- Ranger G, Mokbel K. Capsular contraction following immediate reconstructive surgery for breast cancer - An association with methylene blue dye. *Int Semin Surg Oncol.* 2004; 11(1):3.
- ³³⁵ Bass SS, Cox CE, Salud CJ, Lyman GH, McCann C, Dupont E et al. The effects of postinjection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 9-16.
- ³³⁶ King TA, Fey JV, Van Zee KJ, Herat AS, Gemignani ML, Port ER et al. A prospective análisis of the effect of blue-dye volumen on sentinel lymph node mapping success and incidente of allergic reaction in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (5): 535-541.
- ³³⁷ Kern KA. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue de. *J Am Coll* 1999; 189: 539-545.
- ³³⁸ Kern KA. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg.* 2002;195(4):467-75
- ³³⁹ Nieweg OE. Lymphatics of the breast and the rationale for different injection techniques. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8(9 Suppl):71S-73S.
- ³⁴⁰ Paredes E, Vidal-Sicart S, Zanón G, Pahisa J, Fernández PL, Velasco M et al. Clinical relevance of sentinel lymph nodes in the internal mammary chain in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(11):1283-7. Epub 2005 Jul 9
- ³⁴¹ Canavese G, Gipponi M, Catturich CD, Vecchio C, Rosato F, Percivale P et al. Sentinel lymph node mapping in early stage breast cancer: technical issues and results with vital blue dye mapping and radioguided surgery. *J Surg Oncol* 2000; 74: 61-68.
- ³⁴² Nos C, Freneaux P, Guilbert S, Falcou MC, Salmon RJ, Clough KB. Sentinel lymph node detection for breast cancer: which patients are best suited for the patent blue dye only method of identification?. *Ann Surg* 2001; 8 (5): 438-43.
- ³⁴³ Lacour J, Bucalosi E, Cacers G, Jacobelli G, Koszarowski MLE, Rumeau-Rouquette C et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. *Cancer* 1976; 37: 206-214.
- ³⁴⁴ Veronesi U, Valagusa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 1981; 47: 170-175.

-
- ³⁴⁵ Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzzo D et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985; 202 (6): 702-7.
- ³⁴⁶ Meier P, Ferguson DJ, Karrison T. A controlled trial of extended radical versus radical mastectomy. Ten-year results. *Cancer* 1989; 63 (1): 188-95.
- ³⁴⁷ Noguchi M, Taniya A, Koyasaki N, Miyazaki I. A multivariate analysis of en bloc extended radical mastectomy versus conventional radical mastectomy in operable breast cancer. *Int Surg* 1992; 77 (1): 48-54.
- ³⁴⁸ Noguchi M, Ohta N, Thomas M, Kitagawa H, Miyazaki I. Risk of internal mammary lymph node metastases and its prognostic value in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 1993; 52 (1): 26-30.
- ³⁴⁹ Arriagada R, Le MG, Mouriesse H, Fontaine F, Dewar J, Rochard F et al. Long-term effect of internal mammary chain treatment. Results of a multivariate analysis of 1195 patients with operable breast cancer and positive axillary nodes. *Radiother Oncol*. 1988;11(3):213-22
- ³⁵⁰ Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 337 (14): 949-55, 1997.
- ³⁵¹ Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 353 (9165): 1641-8, 1999.
- ³⁵² Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al.: Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 18 (6): 1220-9, 2000.
- ³⁵³ Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1539-69.
- ³⁵⁴ Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, Knowling MA et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(2):116-26.
- ³⁵⁵ Severin D, Connors S, Thompson H, Rathee S, Stavrev P, Hanson J. Breast radiotherapy with inclusion of internal mammary nodes: a comparison of techniques with three-dimensional planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55(3):633-44.
- ³⁵⁶ Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K. Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 73: 75-80.

-
- ³⁵⁷ Dupont E, Cox C, Nguyen K, Salud CJ, Peltz ES, WHITEHEAD GF ET AL. Utility of internal mammary lymph node removal when noted by intraoperative gamma probe detection. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (10):833-836.
- ³⁵⁸ Galimberti V, Veronesi P, Arnone P, De Cicco C, Renne G, Intra M et al. Stage migration after biopsy of internal mammary axillary lymph nodes in breast cancer patients. *Am Surg Oncol* 2002; 9 (9): 924-8.
- ³⁵⁹ Jatoi I. Internal mammary sentinel nodes in primary breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2003; 19 (6): 567-9.
- ³⁶⁰ Estourgie SH, Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes-Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Should the hunt for internal mammary chain sentinel nodes begin? An evaluation of 150 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(8): 935-41.
- ³⁶¹ Carcoforo P, Sortini D, Feggi L, Feo CV, Soliani G, Panareo S. Clinical and therapeutic importance of sentinel node biopsy on the internal mammary axilla in patients with breast cancer: a single-center study with long-term follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13(10):1338-43
- ³⁶² Lawson LL, Sandler M, Martin W, Beauchamp RD, Mcmasters K. Preoperative lymphoscintigraphy and internal mammary sentinel lymph node biopsy do not enhance the accuracy of lymphatic mapping for breast cancer. *Am Surg* 2004; 70 (12): 1050-5.
- ³⁶³ Chagpar AB, Kehdy F, Scoggins CR, Martin RC 2nd, Carlson DJ, Laidley AL et al. Effect of lymphoscintigraphy drainage patterns on sentinel lymph node biopsy with breast cancer. *Am J Surg* 2005; 190 (4): 557-62.
- ³⁶⁴ Kawase K, Gayed IW, Hunt K, Kuerer HM, Akins J, Yi M et al. Use of lymphoscintigraphy defines lymphatic drainage patterns before sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2006; 203 (1): 64-72.
- ³⁶⁵ Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB III, Bodurka DC, Burstein HJ et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7703-20.
- ³⁶⁶ Dupont E, Salud DJ, Peltz ES, Nguyen K, Whitehead GF, Ku NN et al. Clinical relevance of internal mammary node mapping as a guide to radiation therapy. *Am J Surg* 2001; 182 (4): 321-4
- ³⁶⁷ Julian FJ, Fraile M, Llatjos M, Rull M, Fuste F, Castella E et al. Internal mammary sentinel node metastases in an otherwise lymph-node negative breast cancer patient. *Breast J*. 2002; 8(5):317-9
- ³⁶⁸ Byrd DR, Dunnwald LK, Mankoff DA, Anderson BO, Moe RE, Yeung RS et al. Internal mammary lymph node drainage patterns in patients with breast cancer documented by breast lymphoscintigraphy. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (3): 234-40.

-
- ³⁶⁹ Benda RK, Cendan JC, Copeland EM, Feezor RJ, Lind DS, Morris CG et al. Should decisions on internal mammary lymph node irradiation be based on current lymphoscintigraphy techniques for sentinel lymph node identification?. *Cancer* 2004; 100 (3): 518-23.
- ³⁷⁰ Shahar KH, Buchholz TA, Delpassand E, Sahin AA, Ross MI, Ames FC et al. Lower and central tumor location correlatos with lymphoscintigraphy drainage to the internal mammary lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103 (7): 1323-9.
- ³⁷¹ Krynycky BR, Chun H, Kim HH, Eskandar Y, Kim CK, Machac J. Factorss affecting visualization rates of internal mammary sentinel node lymphoscintigraphy. *J Nucl Med* 2003; 44 (9): 1387-93.
- ³⁷² Park C, Seid P, Morita E, Iwanaga K, Weinberg V, Quivery J et al Internal mammary sentinel lymph node mapping for invasive breast cancer: implications for staging and treatment. *Breast J* 2005; 11 (1): 29-33.
- ³⁷³ Koizumi M, Koyama M, Yamashita T, Tada KI, Nishimura SI, Takahashi K et al. Experience with intradermal injection and intradermal-plus-deep injection in the radioguided sentinel node biopsy of early breast cancer patients. *Eur J Surj Oncol* 2006; 32 (7): 738-42.
- ³⁷⁴ Ting AC, Cumarasingam B and Szeto ER. Successsful internal mammary visualization with periareolar injections of Tc-99m antimony sulphur colloid in sentinel node breast lymphoscintigraphy
- ³⁷⁵ Pargaonkar AS, Beissner RS, Snyder S, Speights VO Jr. Evaluation of immunohistochemistry and multiple level sectioning in sentinel lymph nodes from patients with breast cancer. *Arch Patol Lab Med* 2003; 127 (6): 701-5
- ³⁷⁶ Dowlatshahi K, Fan M, Bloom KJ, Spitz DJ, Patel S, Zinder HC. Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 990-6
- ³⁷⁷ Wong SL, Chao C, Edwards MJ, Simpson D, McMasters KM. The use of cytokeratin staining in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182: 330-334
- ³⁷⁸ Liu LH, Siziopikou KP, Gabram S, McClatchey KD. Evaluation of axillary sentinel lymph node biopsy by immunohistochemistry and multilevel sectioning in patients with breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124 (11): 1670-3
- ³⁷⁹ Zurrida S, Mazzarol G, Galimberti V, Renne G, Bassi F, Iafrate F et al The problem of the accuracy of intraoperative examination of axillary sentinel nodes in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (10): 817-820.

-
- ³⁸⁰ Veronesi U, Zurrída S, Mazzarol G, Viale G. Extensive frozen section examination of axillary sentinel nodes to determine selective axillary dissection. *World J Surg* 2001; 25: 806-8
- ³⁸¹ Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN et al. Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer Using Both Technetium Sulfur Colloid and Isosulfan Blue Dye. *Ann Surg* 2001; 233 (1): 51-59
- ³⁸² Hutchinson JR, Chagpar AB, Scoggins CR, Martin RC 2nd, Carlson DJ, Laidley AL. Surgeon and community factors affecting breast cancer sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2005; 190 (6): 903-6
- ³⁸³ Sohoup M, Malinzak L, Weisenberger J, Aranha GV. Predictors of axillary lymph node metastasis in T1 breast carcinoma. *Am Surg* 1999; 65 (8): 748-52
- ³⁸⁴ Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79 (10): 1918-22
- ³⁸⁵ Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ. Lymphatic invasión, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancer. *Ann Surg* 1999; 230 (5): 692-6
- ³⁸⁶ Rivadeneira DE, Simmons RM, Cristos PJ, Hanna K, Daly JM, Osborne MP. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg* 2000; 191 (1): 1-6
- ³⁸⁷ Voogd AC, Coebergh JW, Repelaer van Driel OJ, Roumen RM, van Beek MW, Vreugdenhil A et al. The risk of nodal metastases in breast cancer patients with clinically negative lymph nodes: a population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62 (1): 63-9
- ³⁸⁸ Anan K, Mitsuyama S, Tamae K, Nishihara K, Iwashita T, Abe Y et al. Axillary lymph node metastases in patients with small carcinomas of the breast: is accurate prediction possible?. *Eur J Surg* 2000; 166 (8): 610-615.
- ³⁸⁹ Guarnieri A, Neri A, Correale PP, Lottini M, Testa M, Mariano F et al. Prediction of lymph node status by analysis of prognostic factors and possible indications for elective axillary dissection in T1 breast cancers. *Eur J Surg* 2001; 167 (4): 255-9
- ³⁹⁰ Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positive in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001; 25 (6): 767-72
- ³⁹¹ Brenin DR, Manase DM, El-Tamer M, Tropel A, Schnabel F, Ditkoff BA et al. Factors correlating with lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (5): 432-37
- ³⁹² Bevilacqua J, Cody H 3rd, McDonald KA, Tan LK, Borgen PI, Van Zee KJ. A prospective validated model for predicting axillary node metastases based on 2000

sentinel node procedures: the role of tumor location . *Eur J Surg Oncol* 2002; 28 (5): 490-500

³⁹³ Choi SH, Barsky SH, Chang HR. Clinicopathologic analysis of sentinel lymph node mapping in early breast cancer. *Breast J* 2003; 9 (3): 153-62

³⁹⁴ Tan LGL, Heng D, Chan MY. Predictors of axillary lymph node metastases in women early breast cancer in Singapore. *Singapore Med J* 2005; 46 (12): 693-7

³⁹⁵ Viale G, Zurrada S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruneri G, Paganelli G et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer* 2005; 103: 492-500

³⁹⁶ Grube BJ, Giuliano AE. Observation of the breast cancer patient with a tumor-positive sentinel node: implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Semin Surg Oncol* 2001; 20: 230-7.

³⁹⁷ Reynolds C, Mick R, Donohue JH, Grant CS, Farley DR, Callans LS et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis : can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer ? . *J Clin Oncol* 1999; 17 (6): 1720-6

³⁹⁸ Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastases from breast carcinoma need complete axillary node dissection?. *Ann Surg* 1999; 229 (4): 536-41

³⁹⁹ 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 (3): 574-81

⁴⁰⁰ Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, Susnik B, Leung DY, Borgen HS 3rd. Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (2): 145-9

⁴⁰¹ Abdessalam SF, Zervos EE, Prasad M, Farrar WB, Yee LD, Walter MJ et al. Predictors of positive axillary lymph nodes alter sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182 (4): 316-20

⁴⁰² Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Woo C et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. *Arch Surg* 2001; 136 (5): 563-8

⁴⁰³ Rahusen FD, Torrenge H, Van Dijke PJ, Pijpers R, van der Wall E, Licht J et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001; 136 (9): 1059-63

⁴⁰⁴ Sachdev U, Murphy K, Derzie A, Jaffer S, Bleiweiss IJ, Broker S. Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Am J Surg* 2002; 183 (3): 213-7

-
- ⁴⁰⁵ Stitzenberg KB, Meyer AA, Stern SL, Cance WG, Calvo BF, Klauber-Demore N et al. Extracapsular extension of the sentinel lymph node metastasis: a predictor of nonsentinel node tumor burden. *Ann Surg* 2003; 237 (5): 607-13
- ⁴⁰⁶ Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (3): 248-254
- ⁴⁰⁷ Fleming FJ, Kavanagh D, Crotty TB, Quinn CM, McDermott EW, O'Higgins N et al. Factors affecting metastases to nonsentinel lymph nodes in breast cancer. *J Clin Pathol* 2004; 57: 73-76
- ⁴⁰⁸ Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, Mansel RE: ALMANAC Trialists Group. Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40 (11): 1731-7
- ⁴⁰⁹ Joseph KA, El-ATamer M, Komenaka I, Tropel A, Ditkoff BA, Schnabel F. Predictors of nonsentinel metastasis in patients with breast cancer after sentinel node metastasis. *Arch Surg* 2004; 139 (6): 648-51
- ⁴¹⁰ Saidi RF, Dudrick PS, Remine SG, Mittal VK. Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surg* 2004; 70 (2): 101-5
- ⁴¹¹ Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, valentín 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 (2): 319-25
- ⁴¹² Van Deurzen CH, Van Hillegersberg R, Hobbelenk MG, Seldenrijk CA, Koelemij R, Van Diele PJ. Predictive value of tumor load in breast cancer sentinel lymph nodes for second echelon lymph node metastases. *Cell Oncol* 2007; 29 (6): 497-505
- ⁴¹³ Baak PA, Van Diest PJ, Voorhorst FJ, van der Wall E, Beex VAM, Vermorken JB et al. Prospective multicenter validation of the independent prognostic value of the mitotic activity index in lymph node negative breast cancer patients younger than 55 years. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5993-6001.
- ⁴¹⁴ Kato T, Kameoka S, Kimura T, Tanaka S, Nishikawa T, Kobayashi M. P53, mitosis, apoptosis and necrosis as prognostic indicators of long-term survival in breast cancer. *Anticancer Res* 2002; 22 (2B): 1105-12
- ⁴¹⁵ Keshgegian AA, Cnaan A. Proliferation markers in breast carcinoma. Mitotic figure count, S-phase fraction, proliferating cell nuclear antigen, Ki 67 and MIB 1. *Am J Clin Pathol* 1995; 104 (1): 42-9
- ⁴¹⁶ Simpson JF, Gray R, Dressler LG, Cobau CD, Falkson CI, Gilchrist KW et al. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern cooperative Oncology group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol* 2000; 18 (10): 2059-69