

VNIVERSITAT E VALÈNCIA



FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

Departamento de Medicina

Programa de Radiología y Medicina Física

BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA. EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y GRADO DE RESPUESTA CLÍNICA Y PATOLÓGICA

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Rafael Díaz Expósito

Dirigida por:

Dr. Luis Martí Bonmatí

Dr. Octavio Burgués Gasión

Tutor:

Dr. Francisco Javier Chorro Gascó

Valencia, 2015

D. LUIS MARTÍ BONMATÍ, Director del Área Clínica de Imagen Médica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia y Profesor Titular en excedencia del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia; D. OCTAVIO BURGUÉS GASIÓN, Doctor en Medicina de la Universidad de Valencia, y D. FRANCISCO JAVIER CHORRO GASCÓ (Tutor), Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia

certifican que,

D. Rafael Díaz Expósito, licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Córdoba, y con título de Médico Especialista en Medicina Nuclear, ha realizado bajo nuestra dirección la presente Tesis Doctoral titulada BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA. EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y GRADO DE RESPUESTA CLÍNICA Y PATOLÓGICA, que, en el momento actual, está finalizada y en disposición de ser defendida públicamente para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos en Valencia a veintiocho de Octubre de dos mil quince.

Firmado:

Dr. Luis Martí Bonmatí Dr. Octavio Burgués Gasión Dr. Francisco J. Chorro Gascó

Agradecimientos

En estas pocas líneas quiero mostrar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que me han ayudado a llevar a cabo este trabajo.

A mis directores de Tesis: Luis Martí, porque sin su insistencia, apoyo y cercanía no hubiera sido posible realizar este trabajo. A Octavio BURGÚES, por estar siempre cerca y enseñarme tanto sobre ganglio centinela. A ambos por su rigor científico.

A todo el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Gracias, especialmente, a mi "equipo especial": Claudia, Raúl y, sobre todo, a Ángela. Sin ti, si que no hubiera sido posible.

En junio de 2014 decidí, por fin, llevar a cabo la inscripción de la que ahora se ha convertido en mi Tesis Doctoral. Analizar los resultados de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en todas esas pacientes con cáncer de mama con las que, a diario, comparto muchos momentos. Ellas, que sufren y padecen esta enfermedad, son un ejemplo de fortaleza para todos nosotros.

Sirva como ejemplo una de estas pacientes.

A las pocas semanas de iniciar mi andadura en el apasionante trabajo sobre el que trata esta Tesis Doctoral, es decir, en julio de 2014, le sobrevino la noticia: diagnóstico de cáncer de mama.

Ecografía, mamografía, gammagrafía, analíticas, biopsia, PET-TAC y un sin fin de pruebas y procedimientos que desembocaron en un tratamiento quimioterápico durante seis largos e interminables meses. Términos como biopsia del ganglio centinela, tumorectomía con arpón o radioterapia acabaron formando parte de su vida.

Esta Tesis está dedicada a su entereza, a su serenidad ante el dolor y el desaliento, a su forma de dar ejemplo a todos los que la rodeamos.

Va dedicada a ti, Yolita.

Mi hermana.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN GENERAL.....	16
1.1	ASPECTOS GENERALES	17
1.2	SISTEMA LINFÁTICO DE LA MAMA.....	20
1.3	ASPECTOS CLÍNICOS EN CÁNCER DE MAMA.....	23
1.3.1	DIAGNÓSTICO POR IMAGEN.....	24
1.4	ESTADO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS AXILARES	26
1.5	HISTOLOGÍA DEL TUMOR.....	28
1.5.1	CARCINOMA INFILTRANTE SIN TIPO ESPECIAL.....	29
1.5.2	CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE Y VARIANTES.....	29
1.5.3	CARCINOMA <i>IN SITU</i>	30
1.6	GRADO HISTOLÓGICO	30
1.7	ESTADIAJE.....	31
1.8	TAMAÑO DEL TUMOR.....	32
1.9	RECEPTORES HORMONALES, ESTADO HER2. PERFILES INMUNOHISTOQUÍMICOS.....	32
1.10	ASPECTOS RELATIVOS AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA	37
1.10.1	QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.....	38
1.11	BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA.....	40
1.11.1	ASPECTOS GENERALES.....	40
1.11.2	TIPO DE ADMINISTRACIÓN DEL RADIOFÁRMACO	41
1.11.3	REALIZACIÓN DE LINFOGAMMAGRAFÍA PLANAR.....	44
1.11.4	LOCALIZACIÓN INTRAOPERATORIA DEL GC.....	48
1.11.5	INDICACIONES.....	50
1.11.6	BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA Y QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE	53
1.11.7	NUEVAS POSIBILIDADES EN CIRUGÍA RADIOGUIADA.....	56
1.12	ANÁLISIS ANATOMO-PATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA.....	59
1.13	RESPUESTA CLÍNICA	62
1.14	RESPUESTA PATOLÓGICA.....	64
1.15	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	66
1.15.1	HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	66
1.15.2	OBJETIVOS CONCRETOS.....	66
2	METODOLOGÍA	68
2.1	PACIENTES INCLUIDAS	69
2.1.1	POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	69

2.1.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	69
2.1.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	70
2.2	DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DEL TUMOR.....	70
2.3	TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.....	72
2.4	RESPUESTA CLÍNICO-ECOGRÁFICA.....	73
2.4.1	RESPUESTA CLÍNICA.....	73
2.4.2	RESPUESTA ECOGRÁFICA.....	73
2.5	ASPECTOS DE MEDICINA NUCLEAR: BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA.....	74
2.5.1	ASPECTOS GENERALES DE LA TÉCNICA.....	74
2.5.2	RADIOFÁRMACO.....	74
2.5.3	ADMINISTRACIÓN PROFUNDA-INTRATUMORAL DEL RADIOFÁRMACO.....	75
2.5.4	ADMINISTRACIÓN SUPERFICIAL (PERIAREOLAR) DEL RADIOFÁRMACO.....	76
2.5.5	ADQUISICIÓN DE IMÁGENES.....	77
2.5.6	LOCALIZACIÓN Y EXTRACCIÓN DEL GC EN QUIRÓFANO.....	81
2.6	ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA.....	83
2.7	ANÁLISIS DE LA PIEZA QUIRÚRGICA.....	85
2.7.1	VALORACIÓN DE LA PIEZA EN PACIENTES TRATADAS CON QNA.....	86
2.7.2	VALORACIÓN PATOLÓGICA DEL GRADO DE RESPUESTA.....	87
2.8	GRUPOS DE NUESTRO ESTUDIO.....	91
2.9	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	92
3	RESULTADOS.....	94
3.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	95
3.1.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	96
3.1.2	CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR.....	100
3.1.3	BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA.....	105
3.1.4	RESULTADOS SEGÚN ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA RECIBIDO.....	112
3.1.5	VALORACIÓN GRADO DE RESPUESTA TUMORAL EN LOS GRUPOS DE PACIENTES TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA.....	113
3.2	ANÁLISIS ESTADÍSTICO AL COMPARAR LA DETECCIÓN-NO DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA.....	122
3.2.1	ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN DEL GC EN RELACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES.....	122
3.2.2	ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN DEL GC EN RELACIÓN CON LAS CARÁCTERÍSTICAS DEL TUMOR.....	126
3.2.3	ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN DEL GC EN RELACIÓN CON LOS RESULTADOS DE LA BSGC.....	131
3.2.4	ANÁLISIS EN RELACIÓN CON EL ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA RECIBIDO 136	
3.2.5	ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN DEL GC EN RELACIÓN CON LOS RESULTADOS DE LA RESPUESTA TUMORAL.....	138

3.2.6	ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN DEL GC EN RELACIÓN CON LOS RESULTADOS DE LA RESPUESTA REGIONAL	147
4	DISCUSIÓN	148
4.1	ASPECTOS GENERALES	149
4.2	VÍAS SUPERFICIALES.....	152
4.3	VÍAS PROFUNDAS	153
4.4	ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES EN LA DETECCIÓN DEL GC.....	157
4.5	ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR EN LA DETECCIÓN DEL GC.....	161
4.6	ANÁLISIS DE ASPECTOS DE LA TÉCNICA DE BSGC Y RELACIÓN CON DETECCIÓN DEL GC.....	164
4.7	ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA Y DETECCIÓN DEL GC.....	168
4.8	ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA RESPUESTA DEL TUMOR EN LA DETECCIÓN DEL GC EN LOS GRUPOS CON QUIMIOTERAPIA.....	169
4.8.1	RESPUESTA CLÍNICA Y ECOGRÁFICA	169
4.8.2	RESPUESTA PATOLÓGICA	171
4.8.3	RELACIÓN ENTRE CARÁCTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS, RESPUESTA PATOLÓGICA TUMORAL Y DETECCIÓN DEL GC.....	177
4.8.4	RESPUESTA REGIONAL.....	180
5	CONCLUSIONES FINALES	181
5.1	DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA.....	182
5.2	INFLUENCIA DE LAS CARÁCTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES.....	183
5.3	INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR.....	184
5.4	INFLUENCIA DEL ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA.....	184
5.5	RESPUESTA CLÍNICA Y ECOGRÁFICA.....	184
5.6	RESPUESTA PATOLÓGICA.....	185
5.7	RESPUESTA PATOLÓGICA E INMUNOHISTOQUÍMICA TUMORAL.....	186
6	BIBLIOGRAFÍA.....	188
7	ANEXOS	212
7.1	ANEXO 1	213
7.2	ANEXO 2	216
7.3	ANEXO 3	218

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- RRHH:** receptores hormonales.
- BSGC:** biopsia selectiva del ganglio centinela.
- GC:** ganglio centinela.
- RM:** resonancia magnética.
- BAG:** biopsia con aguja gruesa.
- PET-TC:** tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.
- PAAF:** punción aspiración con aguja fina.
- QNA:** quimioterapia neoadyuvante.
- RPC:** respuesta patológica completa.
- CDIS:** carcinoma ductal in situ.
- AJCC:** *American Joint Committee on Cancer Staging.*
- IHQ:** inmunohistoquímica.
- RE:** receptores de estrógenos.
- RP:** receptores de progesterona.
- HER2:** *human epidermal growth factor receptor 2.*
- SESPM:** Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.
- SPECT:** *single photon emission computed tomography.*
- OSNA:** *one step nucleic acid amplification.*
- RCB:** *residual cancer burden.*
- HCUV:** Hospital Clínico Universitario de Valencia.
- H&E:** hematoxilina-eosina.
- OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- IMC:** índice de masa corporal.
- DE:** desviación estándar

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Clasificación de los ganglios linfáticos regionales de la mama.....	23
Tabla 2.	Clasificación alteraciones morfológicas ganglionares mediante ecografía.....	27
Tabla 3.	Principales tipos histológicos de cáncer de mama.....	28
Tabla 4.	Clasificación del cáncer de mama según fenotipos.....	35
Tabla 5.	Estudios publicados sobre BSGC en pacientes tratadas con quimioterapia.....	43
Tabla 6.	Clasificación en categorías de los posibles ganglios centinelas.....	47
Tabla 7.	Indicaciones aceptadas para realizar BSGC.....	50
Tabla 8.	Criterios de contraindicación para realizar BSGC.....	51
Tabla 9.	Aspectos especiales que no constituyen criterios de contraindicación para realizar BSGC.....	52
Tabla 10.	Clasificación tumoral según perfil inmunohistoquímico.....	71
Tabla 11.	Clasificación de los ganglios tras análisis anatomopatológico.....	85
Tabla 12.	Grupos de trabajo de nuestro estudio.....	91
Tabla 13.	Resultados de las características clínicas de las pacientes.....	98
Tabla 14.	Resultados de las características tumorales.....	104
Tabla 15.	Datos relativos a la biopsia selectiva del ganglio centinela.....	110
Tabla 16.	Resultados grado de respuesta clínica.....	113
Tabla 17.	Resultados grado de respuesta ecográfica.....	114
Tabla 18.	Resultados del grado de respuesta evaluado mediante sistema de Miller-Payne.....	115
Tabla 19.	Resultados del grado de respuesta evaluados mediante sistema RCB.....	116
Tabla 20.	Resultados de la relación entre respuesta tumoral según sistema Miller-Payne y características del tumor.....	118
Tabla 21.	Resultados de la relación entre respuesta tumoral evaluada según sistema RCB y características del tumor.....	120
Tabla 22.	Resultados respuesta regional.....	121

Tabla 23.	Resultados comparativos detección-no detección en grupo 1 según características clínicas de las pacientes.....	123
Tabla 24.	Resultados comparativos detección-no detección en grupo 2 según características clínicas de las pacientes.....	123
Tabla 25.	Resultados comparativos detección-no detección en grupo 3 según características clínicas de las pacientes.....	124
Tabla 26.	Resultados comparativos detección-no detección en grupo 4 según características clínicas de las pacientes.....	124
Tabla 27.	Resultados comparativos detección-no detección en el total de pacientes tratadas con QNA según características clínicas de las pacientes.....	125
Tabla 28.	Resultados comparativos detección-no detección en el total de pacientes no tratadas con QNA según características clínicas de las pacientes.....	125
Tabla 29.	Resultados comparativos detección-no detección en grupo 1 según características tumorales.....	128
Tabla 30.	Resultados comparativos detección-no detección en grupo 2 según características tumorales.....	128
Tabla 31.	Resultados comparativos detección-no detección en grupo 3 según características tumorales.....	132
Tabla 32.	Resultados comparativos detección-no detección en grupo 4 según características tumorales.....	129
Tabla 33.	Resultados comparativos detección-no detección en el total de pacientes tratadas con QNA según características tumorales.....	130
Tabla 34.	Resultados comparativos detección-no detección en el total de pacientes no tratadas con QNA según características tumorales.....	130
Tabla 35.	Resultados comparativos detección-no detección en grupo 1 según resultados de la BSGC.....	133
Tabla 36.	Resultados comparativos detección-no detección en grupo 2 según resultados de la BSGC.....	133

Tabla 37.	Resultados comparativos detección-no detección en grupo 3 según resultados de la BSGC.....	134
Tabla 38.	Resultados comparativos detección-no detección en grupo 4 según resultados de la BSGC.....	134
Tabla 39.	Resultados comparativos detección-no detección en el total de pacientes tratadas con QNA según resultados de la BSGC.....	135
Tabla 40.	Resultados comparativos detección-no detección en el total de pacientes no tratadas con QNA según resultados de la BSGC.....	135
Tabla 41.	Resultados en el grupo 1 según el esquema de quimioterapia recibido.....	136
Tabla 42.	Resultados en el grupo 2 según el esquema de quimioterapia recibido.....	136
Tabla 43.	Resultados en el total de pacientes tratadas con QNA según el esquema de quimioterapia recibido.....	137
Tabla 44.	Resultados comparativos detección-no detección en grupo 1 según resultados de respuesta clínico-ecográfica.....	139
Tabla 45.	Resultados comparativos detección-no detección en grupo 2 según resultados de respuesta clínico-ecográfica.....	142
Tabla 46.	Resultados comparativos detección-no detección en el total de pacientes tratadas con QNA según resultados de respuesta clínico-ecográfica.....	139
Tabla 47.	Coincidencia de resultados de respuesta clínico-ecográfica y valores de detección-no detección en el total de pacientes tratadas con QNA.....	140
Tabla 48.	Resultados comparativos detección-no detección en grupo 1 según respuesta patológica.....	146
Tabla 49.	Resultados comparativos detección-no detección en grupo 2 según respuesta patológica.....	146
Tabla 50.	Resultados comparativos detección-no detección del GC en el total de pacientes que habían recibido tratamiento con QNA según respuesta patológica.....	146
Tabla 51.	Resultados respuesta regional y detección del ganglio centinela....	147

Tabla 52.	Estudios publicados en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia. Porcentajes de respuesta patológica completa.....	173
------------------	---	-----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Diagrama de Sappey de los linfáticos de la glándula mamaria de una mujer embarazada.....	21
Figura 2.	Vasos y nódulos linfáticos de la glándula mamaria. <i>Tomado de Netter</i>	22
Figura 3.	Gammacámara de doble detector utilizada para realización de linfogammagrafía planar y técnica SPECT.....	45
Figura 4.	Proyección anterior en linfogammagrafía planar.....	46
Figura 5.	Imágenes de SPECT/TC.....	46
Figura 6.	Gammacámara portátil “Sentinella®” y sonda detectora.....	49
Figura 7.	Equipo Freehand-SPECT.....	58
Figura 8.	Citología de improntas del ganglio centinela.....	59
Figura 9.	Administración intratumoral del radiofármaco en paciente con tumor palpable.....	75
Figura 10.	Administración intratumoral del radiofármaco con guía ecográfica y guía estereotáxica.....	76
Figura 11.	Administración periareolar del radiofármaco.....	77
Figura 12.	Realización de linfogammagrafía planar con proyección oblicua anterior derecha (45°).....	78
Figura 13.	Linfogammagrafía de paciente con administración intratumoral del radiofármaco.....	79
Figura 14.	Linfogammagrafía planar en paciente de 45 años que recibió tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.....	79
Figura 15.	Maniobra de tracción de la mama.....	80
Figura 16.	Sonda detectora de radiación gamma (Navigator®) y rastreo con sonda en territorio axilar.....	82
Figura 17.	Momento de la localización y extirpación del ganglio centinela.....	82
Figura 18.	Realización de gammagrafía intraoperatoria con gammacámara portátil (Sentinella®).....	83
Figura 19.	Imágenes macroscópicas de piezas tumorales.....	86

Figura 20.	Análisis patológico en carcinoma infiltrante de pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.....	88
Figura 21.	Análisis patológico ganglionar post-quimioterapia neoadyuvante.....	90
Figura 22.	Resultados del número de pacientes según cuadrante en el que se localiza el tumor.....	99
Figura 23.	Resultados globales del perfil inmunohistoquímico del tumor.....	102
Figura 24.	Resultados del tamaño tumoral (mm) al diagnóstico.....	103
Figura 25.	Imágenes de linfogammagrafía planar.....	106
Figura 26.	Resultados de detección del ganglio centinela con linfogammagrafía planar en cada grupo.....	107
Figura 27.	Resultados del tipo de afectación anatomopatológica del ganglio centinela.....	109
Figura 28.	Distribución del número de pacientes según esquema de quimioterapia recibido.....	112
Figura 29.	Imágenes de linfogammagrafía planar.....	132
Figura 30.	Resultados de la detección del GC en relación con el grado de respuesta patológica tumoral valorado según sistema de Miller y Payne en grupos 1 y 2.....	142
Figura 31.	Resultados de la detección del GC en relación con el grado de respuesta patológica tumoral valorado según sistema RCB en grupos 1 y 2.....	144
Figura 32.	Resultados de la detección del GC en relación con índice RCB en grupos 1 y 2.....	145
Figura 33.	Paciente con arpón para localización de lesión mamaria no palpable y aguja para administración intratumoral del radiofármaco. Imagen de linfogammagrafía.....	161
Figura 34.	Tamaño tumoral (mm) al diagnóstico inicial en los 4 grupos.....	163
Figura 35.	Distribución de la localización de los GC (%) en los 4 grupos.....	165

1 INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1 ASPECTOS GENERALES

El **cáncer de mama** es, globalmente, la neoplasia más frecuente en las mujeres. En 2012 se calcularon 1.7 millones de nuevos casos en el mundo, representando el 12% de todos los cánceres y el 25% de los cánceres en mujeres¹. En los países de la Unión Europea, la probabilidad de desarrollar la enfermedad antes de los 75 años es del 8%, estando esta incidencia aumentando a un ritmo del 1-2% anual debido al progresivo envejecimiento de la población.

Se observa, sin embargo, un continuo descenso de la mortalidad, de forma que el 76% de las mujeres españolas con cáncer de mama sobreviven a la enfermedad 5 años tras el diagnóstico². Con la aparición de los programas de diagnóstico precoz (*screening*) con mamografía, ha aumentado el número de casos en estadios precoces, mientras que la incidencia de cáncer de mama avanzado ha permanecido estable³.

El diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama se sustenta en un conjunto de especialistas que forman parte de equipos multidisciplinares que incluyen principalmente a oncólogos, radiólogos, médicos nucleares, patólogos y cirujanos.

El diagnóstico se basa en un examen clínico combinado con diversas técnicas de imagen, siendo necesaria la confirmación anatómo-patológica del diagnóstico tras una biopsia obtenida de forma manual o preferiblemente guiada por ecografía o estereotaxia. En esta biopsia se determinan el tipo y el grado histológico, así como la expresión de receptores hormonales (RRHH) y de HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*).

En la valoración patológica de la pieza tumoral tras cirugía debe establecerse el diámetro máximo del tumor extirpado (que determina el estadio pT) evaluando el estado de los márgenes de resección, además del tipo y grado histológico, y otros factores pronósticos como la presencia de invasión linfovascular. Deben analizarse los biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento (RRHH y HER2), si no se han estudiado previamente en la biopsia del diagnóstico, y es recomendable repetir estas determinaciones en los casos en que han sido negativos. Debe analizarse además el estado de los ganglios linfáticos axilares.

El tratamiento sistémico de las pacientes con cáncer de mama dependerá de las características biológicas del tumor, de la existencia o no de afectación ganglionar y de las características clínicas de las pacientes⁴.

El cáncer de mama se considera de forma unánime una enfermedad heterogénea, desde el punto de vista biológico e histopatológico, así como en su comportamiento clínico. Esta heterogeneidad, que podría considerarse a priori como un obstáculo, representa sin embargo una gran oportunidad para un abordaje más adecuado y óptimo en el manejo diario de las pacientes, adaptando e individualizando la terapia a las características del tumor en cada caso⁵.

Varios ensayos prospectivos demostraron en los años 80 del siglo pasado, que la cirugía conservadora (tumorectomía), junto a la disección ganglionar axilar, eran equivalentes en términos de supervivencia a la mastectomía radical modificada que era la técnica quirúrgica predominante hasta entonces⁶, convirtiéndose en un objetivo prioritario de la cirugía el conseguir un control local de la enfermedad con la menor morbilidad posible. De este modo, la cirugía conservadora de la mama se ha convertido en el procedimiento de elección para la mayoría de pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales.

En cuanto a la extensión de la disección axilar, durante muchos años, los ganglios de los niveles I/II eran extirpados de forma rutinaria, procedimiento que se asociaba con una morbilidad significativa que incluía hasta un 20% de riesgo de linfedema, dolor y disfunción en hombro y brazo^{7, 8}. Sin embargo, con el diagnóstico cada vez más precoz de la enfermedad, la mayoría de las pacientes no presentan afectación ganglionar en el momento del diagnóstico, por lo que la linfadenectomía axilar completa resulta innecesaria en la mayoría de los casos. En este contexto, la introducción de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), en la última década del siglo pasado, fue esencial para seleccionar las pacientes candidatas a linfadenectomía axilar completa, y ha llegado a convertirse en la técnica de elección para el estadiaje axilar^{9, 10}.

El concepto de **ganglio centinela** (GC) fue introducido por Cabañas¹¹ en 1977 en pacientes diagnosticados de cáncer de pene estableciendo que, cuando el primer ganglio de drenaje linfático del tumor no está afectado, es improbable que el resto de ganglios presentes en el mismo territorio lo estén.

Posteriormente, Morton y Krag^{12, 13} extendieron la técnica al manejo del melanoma maligno y del cáncer de mama, respectivamente.

La BSGC es una técnica multidisciplinar que requiere de una estrecha colaboración entre los diferentes especialistas implicados para conseguir un mapeo linfático exacto. Aunque inicialmente fue común el uso de colorantes, la introducción de los radiotrazadores o radiofármacos permitió una mejor visualización del drenaje linfático utilizando para ello las gammacámaras. De esta forma, se dispone de un “mapa de carreteras” para guiar al cirujano hacia los ganglios subsidiarios de una potencial metástasis, siendo la linfogammagrafía especialmente útil para localizar patrones de drenaje impredecibles¹⁴.

Desde el punto de vista de la Medicina Nuclear, el GC es aquel o aquellos ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor primario y son detectables en la linfogammagrafía, especialmente si están conectados a un canal linfático¹⁵.

La cirugía asociada a la realización de la BSGC se tolera mejor por los pacientes dado que presenta menos dolor, una incisión más pequeña, menos probabilidad de necesidad de drenajes, menor tiempo de ingreso, una significativa disminución en los problemas de movilidad del brazo y menor incidencia de seromas⁷.

En los últimos años se ha confirmado la fiabilidad de realizar BSGC estableciéndose como la técnica de elección para la estadificación axilar inicial y el procedimiento quirúrgico estándar en pacientes con cáncer de mama con ganglios clínicamente negativos¹⁶.

1.2 SISTEMA LINFÁTICO DE LA MAMA

La disección de los ganglios linfáticos ha sido una parte importante del tratamiento del cáncer de mama ya desde los tiempos en que se realizaba la mastectomía radical de Halsted. Como hemos comentado, con el tiempo se ha sustituido la linfadenectomía axilar inicial por la realización de BSGC, restringiendo la disección axilar a los casos que presentan afectación del GC.

Sin embargo, persisten elementos controvertidos como cuál es el lugar más adecuado para la inyección del radiofármaco. En este contexto de desarrollo de la técnica de BSGC, el conocimiento de los patrones de drenaje de la mama ha recobrado un gran interés en las últimas décadas.

Cruickshank, en 1786, fue el primero en describir con detalle el sistema linfático de la mama en un cadáver fresco de una mujer que murió durante el nacimiento de su hijo. En ese momento consiguió describir tanto la vía linfática de la mama como la torácica interna. Desafortunadamente, en sus publicaciones no incluyó ningún diagrama o figura de sus hallazgos.

Posteriormente, Cooper (1840) aportó conocimientos sobre la anatomía de los drenajes linfáticos de la mama y mostró que, en caso de obstrucción, se establecían rutas linfáticas alternativas adyacentes para compensar el drenaje de la región.

Sin embargo, quien contribuyó de forma más significativa al conocimiento de la anatomía del sistema linfático fue Sappey (1874), un anatomista francés, que publicó un extenso tratado del sistema linfático humano en su libro *Anatomie, Physiologie, Pathologie des vaisseaux lymphatiques*. Sus descubrimientos son la base de nuestro conocimiento actual.

Sappey describió que los linfáticos mamarios se originan como una densa red alrededor de los lóbulos de la mama, formando troncos linfáticos colectores que siguen los ductos mamarios centrípetamente a los plexos linfáticos subareolares. En sus trabajos concluyó que los linfáticos drenan desde la mama hacia la axila a través de este plexo subareolar (Figura 1).

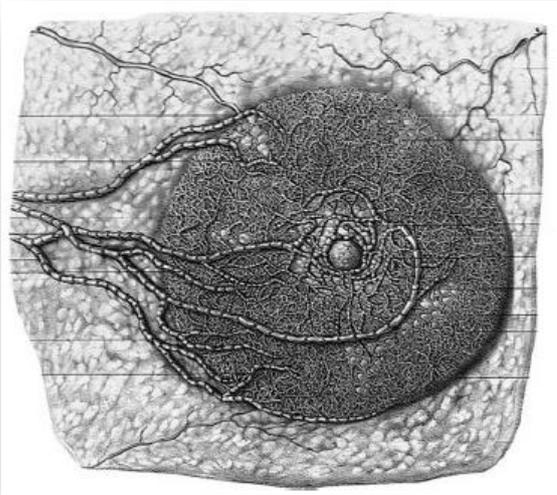


Figura 1: Diagrama de Sappey de los linfáticos de la glándula mamaria de una mujer embarazada

Diversos autores han contribuido desde entonces al conocimiento del sistema linfático de la mama, destacando entre otros los trabajos de Gerota (1896), Poirier y Cuneo (1902) así como Grant (1953).

Los primeros estudios donde se comprobó la existencia de vías linfáticas directas desde el sitio de inyección a los ganglios axilares sin pasar por el plexo subareolar, se llevaron a cabo por Turner-Warwick alrededor de 1960.

La falta de técnicas adecuadas que demuestren con precisión la anatomía de los linfáticos de la mama, ha impedido un conocimiento más preciso del drenaje linfático. Es por todo ello que, aunque existe un acuerdo generalizado sobre las ventajas y beneficios de la técnica de BSGC, no ha sido establecido, sin embargo, cual es el lugar de inyección óptimo del radiofármaco. De esta forma y derivada más de los conocimientos aportados por los estudios clínicos que por los estudios anatómicos, existen partidarios de la inyección intratumoral-peritumoral, dérmica-subdérmica o periareolar-subareolar.

Tabla 1: clasificación de los ganglios linfáticos regionales de la mama

<p>1) Axilares (ipsolaterales):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivel 1 (axilares inferiores): ganglios linfáticos laterales al borde lateral del músculo pectoral menor. - Nivel 2 (axilares medios): ganglios linfáticos entre los bordes medial y lateral del músculo pectoral menor y ganglios linfáticos interpectoriales (ganglios de Rotter). - Nivel 3 (axilares apicales): ganglios linfáticos mediales al borde medial del músculo pectoral menor e inferior a la clavícula. También se conocen como ganglios infraclaviculares.
<p>2) Mamaria interna (ipsolaterales): ganglios linfáticos en los espacios intercostales a lo largo de los márgenes del esternón en la fascia endotorácica.</p>
<p>3) Supraclaviculares: ganglios linfáticos en la fosa supraclavicular, en el triángulo definido por el músculo y tendón omohioideo (borde lateral y superior), vena yugular interna (borde medial) y la clavícula y vena subclavia (borde inferior).</p>

En cualquier caso, a pesar de la gran cantidad de estudios realizados a lo largo de los años, persisten dudas y existen diversas hipótesis sobre la existencia de una o varias rutas de drenaje linfático de la mama.

1.3 ASPECTOS CLÍNICOS EN CÁNCER DE MAMA

Son varios los factores que se asocian al riesgo de presentar cáncer de mama, siendo los más destacados la edad y los factores asociados a aspectos reproductivos y familiares.

El **envejecimiento** es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, existiendo un 64% de mujeres que sobrepasan los 55 años en el momento del diagnóstico del cáncer de mama²⁰. En Estados Unidos, el riesgo estimado de cáncer de mama de nueva aparición es de 1/13 para aquellas mujeres

con edades comprendidas entre los 60-79 años, 1/24 para el rango de edad 40-59 y 1/229 mujeres para aquellas con 39 años o menos²¹.

Dentro de los **factores reproductivos** cabe destacar que, aunque el riesgo de cáncer de mama se incrementa con la edad, el incremento en la tasa de riesgo disminuye de forma marcada a partir de la menopausia.

La **menarquia** precoz (11 años o antes) es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, mientras que menarquia tardía (15 años o después) es considerado un factor protector²².

La **paridad** está considerada como un factor de protección frente al cáncer de mama de forma que existe una asociación entre tener al menos un hijo y un descenso a largo plazo en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Este efecto protector se incrementa con el mayor número de hijos. Cada nacimiento reduce el riesgo relativo en torno al 7%, siendo mayor la reducción para nacimientos en edades jóvenes que en edades mayores²³.

Otros muchos factores se han estudiado en probable relación con el desarrollo del cáncer de mama aunque sin resultados concluyentes. Entre ellos destacan los aspectos relacionados con la lactancia materna, factores en relación con el estilo de vida (ingesta de alcohol, tipo de dieta, consumo de carne y productos lácteos, dietas grasas o dietas ricas en fibras), el peso y las medidas antropométricas, la actividad física, consumo de tabaco o la ingesta de anticonceptivos orales²⁴.

Por otro lado, el desarrollo de los estudios de biología molecular ha demostrado la asociación existente entre cáncer de mama y diversas mutaciones genéticas destacando la relación encontrada entre desarrollo de la enfermedad y la presencia de mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 así como otros genes de menor prevalencia²⁵.

1.3.1 DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

El diagnóstico por imagen en cáncer de mama juega un papel esencial en la detección, estadiaje y planificación del tratamiento. Mientras que el *screening* con mamografía es crucial para la detección precoz de la enfermedad, la mamografía diagnóstica, la ecografía, la resonancia magnética de mama (RM), y otras

modalidades de imagen tienen un papel fundamental en el diagnóstico y manejo de las pacientes.

Los carcinomas invasivos se presentan en **mamografía** como masas, asimetrías, distorsiones de la arquitectura y calcificaciones. Una masa es una lesión ocupante de espacio identificada en dos planos separados. Las masas además se caracterizan según su forma, márgenes y densidad. Una forma irregular y márgenes espiculados se asocian a menudo con malignidad. La distorsión de la arquitectura puede estar asociada o no a una masa y presentar espiculaciones y retracción focal. Las calcificaciones sospechosas o indeterminadas son valoradas frecuentemente con vistas mamográficas magnificadas^{26, 27}.

La imagen **ecográfica** utiliza ondas de sonido de alta frecuencia para generar imágenes sin radiación ionizante. La ecografía de mama se realiza para evaluar anormalidades palpables, dolor de la mama, lesiones sospechosas en mamografía o RM, alteraciones en pacientes con implantes mamarios así como para valorar adenopatías axilares. El estudio ecográfico es la técnica de imagen que se utiliza de inicio para alteraciones de la mama que son palpables en mujeres de menos de 30 años, en mujeres embarazadas o con lactancia materna. Las lesiones se caracterizan en función de la forma, márgenes, tamaño, orientación de la lesión en relación a la superficie de la piel, contornos, características acústicas posteriores y vascularización. La ecogenicidad de la lesión se describe como hipoecoica, isoecoica, hiperecoica o de ecogenicidad mixta²⁸.

La **RM** de mama es una herramienta útil para el diagnóstico y manejo de las pacientes con cáncer de mama. Las indicaciones actuales para realizarla son el *screening* en pacientes de alto riesgo, evaluación de implantes de silicona, extensión de enfermedad en pacientes con diagnóstico reciente, evaluación de la respuesta a tratamiento neoadyuvante e identificación de primario desconocido en pacientes con enfermedad axilar metastásica y mamografía y ecografía negativas. De forma menos frecuente se utiliza para casos dudosos o no resueltos tras examen físico y otras exploraciones de imagen²⁹.

1.4 ESTADO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS AXILARES

La presencia de ganglios axilares afectados es el indicador pronóstico más importante en el cáncer de mama³⁰ relacionado tanto con la supervivencia global como con la supervivencia libre de enfermedad³¹. En este sentido y abundando en la importancia que tiene poder contar con un diagnóstico precoz, en aquellos tumores diagnosticados precozmente el porcentaje de afectación de los ganglios linfáticos es bajo, en torno al 15%³².

En los últimos años se ha analizado la importancia del grado de afectación de los ganglios axilares. Actualmente existe consenso con respecto a que la presencia de células tumorales aisladas (agregados con menos de 200 células o < 0.2 mm) o de micrometástasis (depósitos tumorales inferiores a 2 mm) no implican diferencias significativas en la supervivencia en comparación con las pacientes que no tienen afectación ganglionar axilar. De este modo, se ha postulado que no es necesario realizar linfadenectomías completas cuando se detectan micrometástasis o células tumorales aisladas en el GC³³. Sin embargo, la presencia de macrometástasis, definida como un depósito tumoral mayor de 2 mm, se ha mostrado claramente asociado con un peor pronóstico en múltiples estudios^{30, 34}.

Para poder realizar un óptimo estadiaje, la valoración del estado axilar puede analizarse mediante exploración clínica, ecografía (alta sensibilidad), por RM³⁵, o por Tomografía por emisión de positrones-Tomografía computarizada (PET-TC; alta especificidad pero baja sensibilidad).

En los ganglios axilares no palpables la **ecografía** constituye un método adecuado, existiendo diversos criterios ecográficos morfológicos que hacen sospechar infiltración ganglionar. Entre ellos cabe destacar la pérdida del hilio, el engrosamiento cortical así como el aspecto redondeado del ganglio³⁶. La utilidad fundamental reside en detectar ganglios axilares con alteraciones morfológicas indicativas de metástasis. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que hasta un 30% de pacientes con ganglios morfológicamente normales llegan a presentar metástasis, siendo la punción aspiración con aguja fina (PAAF) la técnica más utilizada para su estudio¹⁴. Actualmente, a pesar de la gran variabilidad

interobservador, la ecografía es considerada una herramienta diagnóstica básica para valorar prequirúrgicamente la axila y evitar biopsias innecesarias³⁷.

La ecografía axilar es útil no sólo para valorar el número de ganglios patológicos sino también para añadir información sobre la afectación extracapsular y la afectación masiva axilar.

Los criterios más útiles para definir un ganglio como patológico en ecografía son los morfológicos. En la Tabla 2 se muestran los 6 tipos propuestos por Bedi et al.³⁸ considerándose los tipos 1-4 negativos y los tipos 5-6 positivos.

Tabla 2: clasificación alteraciones morfológicas ganglionares mediante ecografía

1. Cortical ausente, no visible.
2. Cortical uniforme de menos de 3 mm de grosor.
3. Cortical uniforme de más de 3 mm de grosor.
4. Lobulación cortical generalizada.
5. Engrosamiento cortical focal.
6. Hilio ausente.

La **PET-TC** se ha convertido en una herramienta diagnóstica muy útil en la valoración de enfermedad metastásica y como predictor de respuesta en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante (QNA). En el estadiaje del cáncer de mama, si el tumor primario es menor de 2 cm, la sensibilidad de la PET-TC, previa inyección de ¹⁸F-FDG, para detectar metástasis axilares ganglionares es del 30%. Si por el contrario se trata de un tumor mayor de 2 cm, la sensibilidad se incrementa sustancialmente (82-94%). Es por todo ello que en el momento actual, la sensibilidad de la PET-TC no se considera suficientemente alta como para sugerir que pueda sustituir a la BSGC en la valoración del estadiaje axilar³⁹.

En relación a la capacidad predictora, Koolen et al.⁴⁰ tras estudiar 107 pacientes mediante PET-TC con ¹⁸F-FDG, concluyen que esta técnica diagnóstica realizada a las 6 semanas de comienzo del tratamiento, es predictora de respuesta patológica completa (RPC) en pacientes con tumores con perfil triple negativo mientras que en tumores con perfil HER2 (+) no parece ser útil realizar PET-TC ni a las 3 ni a las 8 semanas de comenzar el tratamiento quimioterápico.

1.5 HISTOLOGÍA DEL TUMOR

En el momento actual están descritos una gran variedad de tipos histológicos, reconociéndose al **carcinoma infiltrante sin tipo especial** (clásicamente conocido como carcinoma ductal infiltrante) como la forma histológica más frecuente de cáncer de mama (80%). En la Tabla 3 aparecen reflejadas las principales variantes establecidas en la Clasificación Internacional de los Tumores de la Mama de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁴¹.

Tabla 3: principales tipos histológicos de cáncer de mama

• Carcinoma infiltrante sin tipo especial.
• Carcinoma lobulillar infiltrante.
• Carcinoma tubular.
• Carcinoma cribiforme.
• Carcinoma mucinoso.
• Carcinoma con componente medular.
• Carcinoma con diferenciación apocrina.
• Carcinoma con diferenciación de células en anillo de sello.
• Carcinoma invasivo micro-papilar.
• Carcinoma metaplásico sin tipo especial.

1.5.1 CARCINOMA INFILTRANTE SIN TIPO ESPECIAL

El carcinoma infiltrante sin tipo especial, tradicionalmente conocido como carcinoma ductal infiltrante, es el tumor mamario invasivo más frecuente. Comprende el 75% de los carcinomas de mama⁴². Los estudios publicados han demostrado que los factores de riesgo y el perfil genómico del carcinoma infiltrante sin tipo especial difieren del carcinoma lobulillar infiltrante, el segundo tipo más común de carcinomas invasivos⁴³. Los cánceres de mama familiares asociados con mutaciones BRCA1 o BRCA2 son mayoritariamente de tipo sin tipo especial, a menudo con características *basal-like*.

Debido al desarrollo en la población de los programas de *screening*, la mayoría de casos en países desarrollados son asintomáticos. La forma de presentación más común en mujeres sintomáticas es una masa en la mama pudiendo estar asociada con dolor. Otras presentaciones son alteraciones en el pezón (como retracción, eczema o secreción), alteraciones cutáneas o cambios en el contorno mamario⁴².

1.5.2 CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE Y VARIANTES

Las lesiones lobulillares de la mama incluyen la hiperplasia lobulillar atípica, carcinoma lobulillar *in situ* y carcinoma lobulillar infiltrante. El carcinoma lobulillar infiltrante representa de un 5-10% de todos los carcinomas de mama invasivos⁴². En el momento actual se reconocen diferentes subtipos morfológicos, que incluyen las variantes sólida, alveolar, pleomórfica y tubulolobular y que presentan un peor pronóstico que la denominada forma clásica⁴⁴.

A diferencia del carcinoma infiltrante sin tipo especial, el carcinoma lobulillar infiltrante ha continuado incrementando su incidencia, especialmente en mujeres de edades superiores a los 50 años. La edad media de las pacientes que lo presentan es de 57 a 65 años, ligeramente superior al del carcinoma infiltrante sin tipo especial⁴⁵.

1.5.3 CARCINOMA *IN SITU*

El carcinoma ductal in situ (CDIS) es una forma no invasiva de cáncer de mama, donde las células epiteliales neoplásicas permanecen confinadas en el sistema lobular-ductal con células mioepiteliales y membrana basal intactas⁴⁶. El diagnóstico de CDIS ha experimentado un incremento significativo tras la introducción y extensión de los programas de *screening* y actualmente representa un 20-25% de los cánceres detectados mediante *screening* en los países occidentales y de un 15-20% de todos los cánceres de mama detectados.

Los factores de riesgo para desarrollar CDIS son los mismos que para el carcinoma infiltrante sin tipo especial, incluyendo la historia familiar de cáncer de mama, nuliparidad, edades avanzadas al nacimiento del primer hijo y las mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2⁴⁷.

En la era previa a la mamografía, la mayoría de pacientes se presentaban con masas grandes palpables, mientras que en la actualidad, la mayoría de los pacientes presentan hallazgos anormales (lo más frecuente calcificaciones) en el cribado mamográfico y en torno al 10% debutan con enfermedad de Paget de el pezón, secreción o una masa palpable⁴⁶. Estas últimas presentaciones son más probables en el diagnóstico de un CDIS extenso o en asociación con un componente de cáncer invasivo⁴⁶.

1.6 GRADO HISTOLÓGICO

La clasificación del grado histológico más utilizada y recomendada por la OMS para el cáncer de mama es el **sistema modificado de Scarff-Bloom-Richardson**, también conocido como **sistema de Nottingham**⁴⁸. El grado histológico viene determinado por una serie de características morfológicas del tumor, como la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y el número de mitosis. De esta manera, se establecen tres grados histológicos:

- **Grado I:** bajo grado histológico. Son tumores bien diferenciados, con tendencia a formar túbulos, relativa uniformidad nuclear y bajo número de mitosis.

- **Grado II:** grado moderado. Menor tendencia a la formación de túbulos así como mayor número de mitosis.
- **Grado III:** alto grado histológico. Tumores pobremente diferenciados, con escasa tendencia a formar túbulos, gran polimorfismo nuclear y elevado número de mitosis.

El significado pronóstico del grado histológico ha sido confirmado por múltiples estudios⁴⁹.

1.7 ESTADIAJE

Una adecuada estadificación es importante para establecer el tratamiento más adecuado así como para valorar el pronóstico del paciente. El sistema actual de estadificación **AJCC (American Joint Committee on Cancer Staging)**⁵⁰ está basado en las características del tumor primario (T), el estado de los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M) (Anexo 1).

En contraste con el estadiaje clínico (cTNM) que se basa en el examen físico y en los hallazgos de imagen, el estadiaje patológico (pTNM) se establece tras la resección quirúrgica, y es dependiente de los hallazgos obtenidos tras la evaluación macro y microscópica de la mama así como de los ganglios linfáticos regionales y del material obtenido de posibles lugares de lesiones metastásicas.

El prefijo “y” se utiliza para el estadiaje que se realiza tras QNA⁵¹, mientras que el prefijo “r” se utiliza para designar a los tumores recurrentes. La presencia de tumor residual después de cirugía o tratamiento con quimioterapia puede describirse con el símbolo “R” que indica el estado del tumor después del tratamiento.

En el sistema de estadiaje pTNM, la “T” se acompaña por un número que, para los tumores invasivos, está basado en el tamaño del tumor primario y/o afectación de pared torácica/piel. El estado “N” está basado en el número y localización de ganglios linfáticos regionales afectados. En cuanto a la valoración de las metástasis a distancia, la designación “pM1” se usa en presencia de metástasis a distancia mayor de 0.2 mm histológicamente probada. Aunque, desde el punto de vista clínico, existe la designación “cM0(i+)” para metástasis más pequeñas o células tumorales aisladas

incluyendo células tumorales circulantes o micrometástasis en médula ósea detectadas por inmunohistoquímica (IHQ), no hay sin embargo, categorías “pM0” o “pMX”.

1.8 TAMAÑO DEL TUMOR

El tamaño tumoral se define como el diámetro mayor del tumor primario expresado en centímetros y se reconoce como un factor pronóstico independiente³⁰. Estudios recientes han demostrado que el tamaño tumoral se correlaciona con el estado de los ganglios, pero su valor pronóstico es independiente de éstos. Se ha descrito una relación inversa entre el tamaño tumoral y la supervivencia⁵².

1.9 RECEPTORES HORMONALES, ESTADO HER2. PERFILES INMUNOHISTOQUÍMICOS

Aunque la importancia pronóstica del estado de los RRHH ha sido tema de debate en las últimas décadas, en el momento actual se acepta que la expresión tanto de **receptores estrogénicos** (RE) como de **progesterona** (RP) es significativa desde el punto de vista pronóstico⁵³. Los tumores que expresan RE y/o RP tienen globalmente pronóstico más favorable que los tumores negativos para estos marcadores.

El estado de los RRHH es el indicador más potente de la respuesta al tratamiento hormonal de forma que una elevada expresión de receptores tiene una mayor posibilidad de respuesta a hormonoterapia⁵⁴.

Además, el estado de los RRHH está también asociado con localizaciones específicas de extensión metastásica. Por ejemplo, los tumores que expresan RE y RP son más propensos a desarrollar recaída ósea y, de forma mucho más significativa, se asocian a metástasis óseas aisladas, mientras que aquellos tumores RE/RP negativos metastatizan de forma más frecuente a órganos viscerales, incluyendo el cerebro⁵⁵.

Por otro lado, **HER2** (*human epidermal growth factor receptor 2*) es una proteína que en los humanos se codifica por el gen ERBB2, un conocido proto-oncogén localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q12). La

sobreexpresión/amplificación de HER2 confiere un comportamiento agresivo a los tumores, siendo por tanto un factor de mal pronóstico.

Aproximadamente el 15-20% de los cánceres de mama primarios amplifican el gen HER2 y/o sobreexpresan la proteína HER2⁵⁶. Los tumores HER2 (+) son típicamente carcinomas infiltrantes de alto grado sin tipo especial y tenían bajas tasas de supervivencia antes del descubrimiento de la terapia específica dirigida antiHER2. El desarrollo del trastuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado dirigido específicamente frente a la porción extracelular de la proteína HER2, ha tenido un gran impacto en el tratamiento del cáncer de mama HER2 (+), tanto en estadios iniciales como en enfermedad metastásica⁵⁷.

Dado que es posible el desarrollo de resistencias al trastuzumab, se han desarrollado otros agentes anti-HER2, como el anticuerpo monoclonal pertuzumab (que reconoce otro epítipo de la proteína), o inhibidores de la tirosín-quinasa responsable de la actividad biológica de HER2, como el lapatinib.

Ki-67 es una proteína nuclear que se expresa en todas las fases del ciclo celular (G1, S, G2 y M) salvo G0. Es, por tanto, un indicador de la actividad proliferativa del tumor y tiene valor pronóstico, pues cuanto mayor es su presencia, más agresivo es el tumor. El uso de este índice de proliferación permite una separación efectiva de pacientes con RE (+) en 2 poblaciones intrínsecamente diferentes. Por un lado, los tumores denominados “luminal A”, que tienen bajo índice de proliferación y pueden ser controlados mediante tratamiento local y bloqueo hormonal, no obteniendo beneficio de la quimioterapia adyuvante. Por otro lado, los tumores de tipo “luminal B”, que presentan alta actividad proliferativa, son más agresivos y, por tanto, pueden requerir de tratamiento con quimioterapia para evitar las recurrencias.

El posible papel pronóstico de la expresión de Ki-67 en cáncer de mama ha sido estudiado ampliamente. La capacidad de ki-67 para distinguir entre una evolución favorable o desfavorable en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, ha sido demostrada en un gran número de estudios. Actualmente, el valor pronóstico de Ki-67 está perfectamente establecido, y ha sido introducido en los actuales

consensos para tratamiento de cáncer de mama. Además, está demostrado su valor predictivo de respuesta a QNA, es decir, tumores con alto Ki-67 presentan mayores tasas de RPC que tumores con bajo índice proliferativo^{58, 59}.

En los últimos años, la investigación sobre las alteraciones citogenéticas en cáncer de mama ha tenido un gran desarrollo. Aparecen implicados muchos genes que interviene en los procesos de control del ciclo celular, lo que se traduce en una proliferación celular descontrolada. Sin embargo, las alteraciones no son homogéneas entre los tumores. La heterogenidad que se refleja a nivel biológico, morfológico y en el comportamiento clínico, aparece también a nivel genético con diferentes alteraciones, confiriendo diferentes evoluciones y pronóstico a los tumores.

En el año 2000, Perou et al.⁶⁰ comprobaron mediante el análisis de la expresión génica empleando micromatrices (*microarrays*) de ARN en una serie de tumores, que los cánceres de mama podían agruparse desde un punto de vista molecular en una serie de categorías (*clases o 'clusters'*) con implicaciones pronósticas.

Esta clasificación 'molecular' del cáncer de mama no es aplicable actualmente en la práctica clínica diaria, debido al coste de las técnicas empleadas para los análisis, que tampoco están disponibles en la mayoría de los laboratorios de Anatomía Patológica.

Por este motivo, se utiliza una clasificación por agrupación 'fenotípica' basada en la expresión de proteínas, analizables de forma barata y rutinaria mediante técnicas de IHQ, y que tiene una buena correlación con la clasificación molecular⁶¹.

En concreto, la expresión de RE, RP y HER2, junto al índice de proliferación medido según la expresión de Ki-67⁶² permiten establecer unos fenotipos que se equiparan a las categorías establecidas mediante los análisis de expresión génica (subtipos moleculares), y que se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Clasificación del cáncer de mama según fenotipos

1) LUMINAL A: RE (+) y/o RP (+), HER2 -, KI67 < 14%.
2) LUMINAL B: se incluyen 2 tipos diferentes: <ul style="list-style-type: none"> - RE (+) y/o RP con ki67 > 14% - RE (+) y/o RP, con HER2+. Cualquier ki-67 (LUMINAL B-HER2)
3) HER2+: HER2+ siendo negativo para RE/RP, cualquier Ki67.
4) TRIPLE NEGATIVO: RE/RP/HER2 negativos, cualquier ki67. Si hay expresión de marcadores de tipo basal (CK14, CK5/6, EGFR), se considera como BASAL-LIKE

Esta clasificación fenotípica del cáncer de mama se utiliza en la práctica clínica diaria permitiendo establecer tratamientos dirigidos en función de los diferentes perfiles IHQ. Por otro lado, también ha servido para establecer una valoración pronóstica en cuanto a la supervivencia a los 5 años^{63, 64}.

Los grupos **luminal A** y **luminal B** son los de mejor pronóstico. A nivel molecular, los tumores en estos grupos se caracterizan por la expresión del RE y de otros genes asociados (LIV1 y ciclina D1), así como de queratinas de bajo peso molecular (CK7, 8, 18...) similares a las que están presentes en el epitelio luminal normal de los conductos mamarios. La expresión de RE condiciona la respuesta al tratamiento endocrino con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa pero tienen una baja respuesta a la QNA.

El tipo molecular **HER2 (+)** presenta una expresión incrementada de genes asociados a c-erb-2 y asocia otros marcadores de mal pronóstico. Presentan una mejor respuesta a la quimioterapia y cerca del 50% responden a terapia anti-HER2 (trastuzumab), aunque globalmente el pronóstico es malo.

El tipo molecular **Basal** presenta sobreexpresión de citoqueratinas características de la capa basal (CK5/6, CK17) y alta expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Suelen presentar mutaciones en el gen TP53, sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y a nivel fenotípico se caracterizan por la ausencia de expresión de RE, RP y HER2 (de ahí la denominación “**Triple negativo**”). Este subtipo se asocia a la mutación en genes BCRA y es el de comportamiento más agresivo a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia.

De los 272 pacientes que incluía el trabajo de Arrechea⁶⁵ un 77% de los tumores presentaron un perfil luminal A, el 22% luminal B, 10% HER2 (+) y basales un 8.4%. No se encontraron diferencias pronósticas entre los tres grandes subtipos histológicos (ductal infiltrante, lobulillar infiltrante y otros) pero sí al valorar los tumores según el subtipo molecular, con mayor riesgo de recaída y peor supervivencia en los grupos basal (triple negativo) y HER2.

Los tumores con perfil luminal mostraron características favorables como el tamaño tumoral pequeño (< 2 cm), tumores diferenciados con bajo o moderado grado histológico, ganglios axilares negativos y estadio precoz al diagnóstico así como valores de Ki-67 bajos.

Los tumores con perfil HER2 representaban el segundo subtipo con mayor afectación ganglionar, tras los carcinomas de mama tipo basal. A su vez, suelen ser tumores con alto grado histológico, con estadios avanzados en el momento del diagnóstico y porcentajes de ki-67 moderado o alto. La expresión de HER2 fue un importante marcador predictivo de respuesta a trastuzumab y lapatinib.

Los tumores de Tipo basal (triple negativo) presentaron en su mayor parte un tamaño mayor a 2 cm al diagnóstico y un estado avanzado de la enfermedad. Fueron mayormente carcinomas con alto grado histológico y con mayor afectación ganglionar que los tumores con perfil luminal o HER2. En este subtipo, el mal pronóstico parece estar relacionado no tanto con su capacidad metastásica intrínseca sino con sus características de alta proliferación (ki67 elevado).

1.10 ASPECTOS RELATIVOS AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

El hito que marca la era moderna en la cirugía del cáncer de mama se produjo a final del siglo XIX cuando Halsted publicó sus resultados tras la resección completa o radical del tumor, es decir, glándula mamaria, axila, músculos pectorales y ocasionalmente vaciamientos ganglionares radicales del cuello y de mediastino superior. Con esta técnica se pretendía curar o controlar la enfermedad bajo la asunción de una progresión loco-regional de la misma.

En la década de los setenta, los trabajos de Fisher y Veronesi produjeron un cambio radical en esta visión del tratamiento del cáncer de mama. Establecieron que es la progresión tumoral a distancia la que marca el pronóstico de las pacientes, poniendo en entredicho la necesidad del tratamiento agresivo a nivel loco-regional.

De esta manera surge la tendencia, cada vez mayor, hacia una cirugía cada vez más conservadora y que pretende la conservación de la mama mediante un abordaje quirúrgico lo más ahorrador posible (tumorectomía, cuadrantectomía o mastectomía segmentaria).

Los avances quirúrgicos se han acompañado por los experimentados en las nuevas terapias con quimioterapia y hormonoterapia así como en el tratamiento adyuvante con radioterapia⁶⁶. Dentro de las opciones médicas de tratamiento, las terapias adyuvantes son aquellas que se administran tras la cirugía y que pretende eliminar o prevenir el desarrollo de metástasis a distancia con vistas a un incremento de la supervivencia global, de la supervivencia libre de enfermedad o conseguir la curación de pacientes de bajo riesgo.

Otra opción terapéutica es la hormonoterapia, indicada en el cáncer de mama hormonosensible (70% de los casos aproximadamente). En este grupo de tratamiento se incluye el tamoxifeno o los inhibidores de la aromatasa para pacientes con RRHH (+).

Dentro de las denominadas terapias biológicas (tratamientos dirigidos a dianas específicas) se incluye los agentes anti-HER2, iniciados por el trastuzumab, y que son efectivos en pacientes que presentan sobreexpresión/amplificación de HER2.

Por último, existe la posibilidad de pautar tratamiento con radioterapia a las pacientes según la afectación axilar tras realizar BSGC. En este sentido, se consideran actualmente indicaciones de radioterapia^{67, 68}, el diagnóstico de macrometástasis en el GC sin linfadenectomía axilar, niveles I, II y III y campos supraclaviculares. También constituye criterio de irradiación la afectación de GC en cadena mamaria interna sin afectación de GC axilar. No constituye indicación sistemática de irradiación sobre la axila la aparición de micrometástasis en el GC.

1.10.1 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La QNA fue descrita por primera vez para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en la década de los 70⁶⁹. Inicialmente se utilizó en pacientes que presentaban enfermedad inoperable y, a lo largo de las últimas décadas, se ha ido extendiendo su utilización a pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales o a pacientes con cáncer de mama operable, existiendo varios estudios prospectivos randomizados que han mostrado tasas de supervivencia comparables entre aquellas pacientes que reciben la quimioterapia antes de la cirugía (QNA) o después de la misma (quimioterapia adyuvante)⁷⁰.

La QNA, como terapia sistémica primaria, ha permitido no sólo realizar un mayor número de cirugías conservadoras, sino también desarrollar la monitorización *in vivo* de la respuesta al tratamiento y poder disponer de una predicción pronóstica en estas pacientes así como disminuir o eliminar las micrometástasis a distancia^{71,72}.

La respuesta al tratamiento ha demostrado ser un fuerte predictor de supervivencia en pacientes que alcanzan RPC presentando estas pacientes mejores tasas de supervivencia que las que alcanzan respuestas patológicas parciales o ausencia de respuesta. Por otro lado, el análisis de los subtipos moleculares del cáncer de mama ha permitido realizar estrategias terapéuticas dirigidas, las cuales han sido especialmente útiles en aquellas pacientes con subtipos más agresivos. En este sentido, cabe destacar los resultados obtenidos con trastuzumab asociado a los agentes citotóxicos en las pacientes con cáncer de mama subtipo HER2.

Por otro lado, es importante la identificación precoz de aquellas pacientes con una pobre respuesta al tratamiento para poder decidir la finalización o limitación de un tratamiento ineficaz y modificar de esta manera el manejo de la enfermedad.

La terapia endocrina neoadyuvante en pacientes postmenopáusicas con tumores que expresan RRHH (+) permite disminuir el tamaño del tumor con lo que se consigue un incremento en los porcentajes de conservación de la mama. Cabe destacar la utilización, cada vez más frecuente, de los inhibidores de la aromatasas, mostrando en muchos casos mejores resultados que el tamoxifeno así como menores perfiles de toxicidad⁷³.

A la vez que se ha ido progresando en nuevos regímenes terapéuticos de QNA, se ha ido observando que el tratamiento con quimioterapia afecta no sólo a las células tumorales sino también al estroma o lecho tumoral sobre el que crecen así como a los territorios de drenaje linfático que lo rodean. Es por ello que, en los últimos años, existen múltiples trabajos que demuestran que el efecto de la QNA puede alterar los territorios de drenaje linfático y, consecuentemente, esto puede influir en los resultados de la técnica de detección del GC.

En los últimos años se ha confirmado la fiabilidad de realizar BSGC estableciéndose como procedimiento quirúrgico estándar para el estadiaje axilar en pacientes con cáncer de mama con ganglios clínicamente negativos. Sin embargo, se ha puesto en entredicho la realización de la BSGC en pacientes que han recibido QNA debido fundamentalmente a las menores tasas de detección y a los elevados porcentajes de falsos negativos.

Porcentajes de falsos negativos en torno al 10-15% han sido considerados óptimos no sin que este hecho genere controversia puesto que, según muchos autores, quizá deberían ser calificados como inaceptables si comparamos con los resultados obtenidos por los pioneros en realizar la BSGC donde los falsos negativos fueron del 5% o menos⁷⁴.

1.11 BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

1.11.1 ASPECTOS GENERALES

Krag en 1993 y Giuliano en 1994 publicaron las primeras series clínicas sobre BSGC en cáncer de mama^{75, 76}. Desde entonces, hemos pasado de la realización de forma sistemática de linfadenectomía en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, no con intencionalidad curativa sino con finalidad de estadificación de la enfermedad, a un periodo en el que existe suficiente evidencia científica sobre la utilidad de la BSGC como alternativa a la linfadenectomía.

La técnica de BSGC consiste en la administración de un radiofármaco para detectar uno o varios ganglios que constituyen la primera estación de drenaje del tumor y cuyo análisis y resultado sirven para predecir el estado del resto de los ganglios. De esta forma si el GC está libre de enfermedad, también lo estarán el resto de los ganglios de la región linfática con lo que se hace innecesaria la realización de linfadenectomía.

El procedimiento se basa en la inyección de partículas coloidales marcadas con ^{99m}Tc en la mama. En el inicio de la técnica fue práctica generalizada la utilización de diversos colorantes. Aunque existen todavía centros que los utilizan (azul de metileno, azul de isosulfán o azul patente), en el momento actual parece incuestionable el uso del radiofármaco frente a utilizar sólo un colorante. Este último presenta una menor tasa de localización del GC y un mayor número de falsos negativos. Por otro lado, la localización del GC con colorantes no es útil para identificar aquellos ganglios centinelas en una localización extra-axilar⁷⁷.

En caso de utilizar colorantes se suele realizar una técnica combinada, es decir, se realizará un linfogammagrafía previamente en un Servicio de medicina Nuclear con administración de un radiofármaco e inyección posteriormente del colorante justo antes del comienzo de la intervención quirúrgica⁷⁸.

El radiocoloide ideal para la localización del GC ha de presentar escasa retención en la zona donde es inyectado, migración y retención en el GC y escaso tránsito a otros

ganglios secundarios. Las partículas coloidales de aproximadamente 100 nm cumplen estos objetivos⁷⁹

Uno de los aspectos a tener en cuenta en la realización de BSGC previa administración de un radiofármaco es que el mecanismo por el que las partículas coloidales quedan atrapadas por los macrófagos del ganglio puede verse alterado cuando existe infiltración tumoral del mismo. Esto puede ser motivo de no captación del radiofármaco por parte de dicho ganglio. Es importante, en este sentido, una adecuada valoración ecográfica axilar previa⁸⁰ que descarte la presencia de adenopatías metastásicas.

1.11.2 TIPO DE ADMINISTRACIÓN DEL RADIOFÁRMACO

Quizás el aspecto más controvertido en la realización de la técnica de BSGC es elegir el lugar más óptimo para la inyección del radiofármaco. Este aspecto ha dado lugar, en las últimas décadas, a que se propongan múltiples protocolos para la inyección del mismo^{81, 82, 83}.

En el momento actual, disponemos de la posibilidad de administrar el radiofármaco de forma superficial, bien subareolar⁸⁴ o sub-intradérmica⁸⁵, o utilizando una vía profunda, intratumoral-peritumoral^{76, 86}.

Las **vías superficiales** se basan en el desarrollo embrionario de la mama como un órgano cutáneo anejo y proponen un flujo linfático común mediante una unión del plexo subareolar y subdérmico para llegar a un primer ganglio receptor. Los defensores de estas técnicas, basándose en esta teoría de “embudo linfático”, suponen que existe un ganglio o ganglios que recogen el flujo linfático independientemente de la zona de la mama en que inyectemos el radiofármaco⁶⁶.

La inyección superficial se caracteriza por ser técnicamente sencilla, presentar una elevada tasa de migración⁸⁷, una reproducibilidad cuestionada, escasa migración a ganglios extra-axilares y elevada a ganglios en territorio axilar. Este último hecho se traduce en que las vías superficiales sean útiles solo para estadiaje axilar.

Existen grupos de trabajo que realizan una inyección superficial subdérmica en la zona donde asienta el tumor^{88, 89} mientras que otros prefieren la inyección en la zona areolar en 2-4 puntos^{90, 91}.

Ciertos factores relativos a la administración superficial del radiofármaco han hecho que se opte de forma generalizada en los Servicios de Medicina Nuclear por esta vía de administración. Entre ellos cabe citar el ser técnicamente menos compleja, no depender de otros servicios para guiar la inyección y presentar una mayor rapidez en la migración.

Los defensores de la inyección **profunda** (intratumoral-peritumoral) del radiofármaco teorizan que cada tumor presenta un drenaje propio y sería la única que garantizaría detectar el “verdadero” GC mientras que administrar el radiofármaco alejados del tumor podría dar lugar a “falsos” GC⁹².

La administración intratumoral presenta peores tasas de migración a nivel axilar que la periareolar aunque la identificación de los ganglios extra-axilares, sin embargo, alcanza mayores porcentajes^{86, 93}.

En muchos casos se opta inicialmente por una inyección profunda y, si es preciso dada la falta de migración y detección del GC, se procede a reinyectar el radiofármaco de forma periareolar⁹⁴.

Están ampliamente descritos y analizados todos los factores que pueden tener relación con la detección del GC pero hemos de tener en cuenta que, de forma mayoritaria, encontramos estudios sobre BSGC tras administración superficial del radiotrazador, especialmente en las pacientes que han recibido tratamiento con quimioterapia en las que, en muchos casos, la lesión deja de ser palpable (Tabla 5).

Tabla 5: estudios publicados sobre BSGC en pacientes tratadas con quimioterapia

AUTOR	AÑO	N	DISEÑO ESTUDIO	TD	ADMIN RF
JULIAN et al.	2002	34		91.2	Peritumoral
SHIMAZU et al.	2004	47	Retrospectivo	94	Periareolar
XING et al.	2006	1273	Meta-análisis	90	
KINOSHITA et al.	2007	32	Retrospectivo	93.4 96.3 ¹	Intradérmica en zona del tumor
TAUSCH et al.	2008	167	Retrospectivo	85%	90 casos subareolar 32 casos peritumoral 18 casos subcutáneo 6 casos intradérmico
HAN et al.	2013	281	Retrospectivo	93.6 100 ¹	Subareolar
PIÑERO et al.	2013	94		90 ¹ 84 ²	Según criterios de consenso
BUCH et al.	2014	66	Prospectivo	87.9	Intratumoral + intradérmico periareolar
RUANO et al.	2014	70	Prospectivo	97.9 ³ 100 ⁴	Peritumoral si RPP ⁵ y subdérmica si RPC ⁶

N: nº pacientes incluidos. TD: Tasa de detección en porcentaje. ADMIN RF: modo de administración del radiofármaco. (1). Si N0 al diagnóstico; (2). Si N1 al diagnóstico; (3) Fase de validación; (4) Fase de aplicación; (5) Respuesta patológica parcial; (6) Respuesta patológica completa

En el último Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM)¹⁵ se establece que se debe utilizar preferiblemente la vía intra-peritumoral aunque la inyección periareolar y/o subdérmica también puede ser una opción de inicio. Para las lesiones no palpables, se indica que es recomendable la inyección intra-peritumoral del trazador guiados por ecografía o estereotaxia.

En los casos donde la axila resulta clínicamente sospechosa para malignidad, es recomendable su confirmación con PAAF y/o biopsia ganglionar. Por el contrario, cuando la axila es clínica y radiológicamente no patológica, la biopsia radioguiada del GC es la técnica de elección para la adecuada estadificación regional inicial⁹⁵.

1.11.3 REALIZACIÓN DE LINFOGAMMAGRAFÍA PLANAR

Una vez administrado el radiofármaco se procederá a realizar una linfogammagrafía. En el momento actual existen criterios bastante homogéneos en relación con la realización de la **linfogammagrafía planar** (Figuras 3 y 4). Existe un consenso generalizado en aspectos referentes al momento de adquisición de las imágenes, proyecciones a realizar, uso de protectores plomados para impedir la interferencia entre el punto de inyección y la zona de detección del GC o diversas maniobras que permiten una más óptima localización del GC como, por ejemplo, la tracción de la mama hacia la línea media.

También está aceptada de forma unánime la importancia de la linfogammagrafía en la localización del GC de forma previa a la búsqueda en quirófano. Es recomendable realizarla lo más cercana al momento de la cirugía, estando aceptado, en caso de no migración del radiofármaco, la reinyección periareolar de una nueva dosis del mismo.

Además de la realización habitual de proyecciones anterior y lateral o de un estudio dinámico que nos permita ver los canales linfáticos desde el mismo momento de la inyección, cada vez es más frecuente en la práctica clínica diaria de los Servicios de Medicina Nuclear, la utilización de imágenes fusionadas **SPECT** (*single photon emission computed tomography*) **TC**, especialmente en aquellos casos de localización anatómica más compleja del GC⁹⁵.

Aunque la axila es el área de drenaje principal procedente de la zona del tumor y los GC se encuentran localizados preferentemente en el nivel I de Berg, puede observarse drenaje directo a los niveles II y III así como a la cadena mamaria interna, zona supraclavicular, intramamaria o a nivel del espacio de Rotter (interpectoral). En estas localizaciones gana especial importancia la información proporcionada por el SPECT-TC (Figura 5)⁹⁶.

Van der Ploeg et al.⁹⁷ estudió 134 pacientes donde la SPECT-TC demostró un valor añadido en 48 de ellos (42%) detectando ganglios adicionales o modificando la incisión quirúrgica prevista. Diecinueve de estos se localizaron en zona intramamaria e interpectoral y no se habían visualizado en el estudio planar. El componente TC del equipo multimodalidad, a pesar de ser de baja dosis puede ayudar a caracterizar morfológicamente los ganglios, sugiriendo características de sospecha.

El papel de la SPECT-TC ha sido analizado por Vercellino et al.⁹⁸ en 2014 concluyendo que aporta especialmente precisión en la localización de los GC en los casos más complicados o en aquellos con ausencia de drenaje en la imagen planar.



Figura 3: Gammacámara de doble detector utilizada para realización de linfogammagrafía planar y técnica SPECT

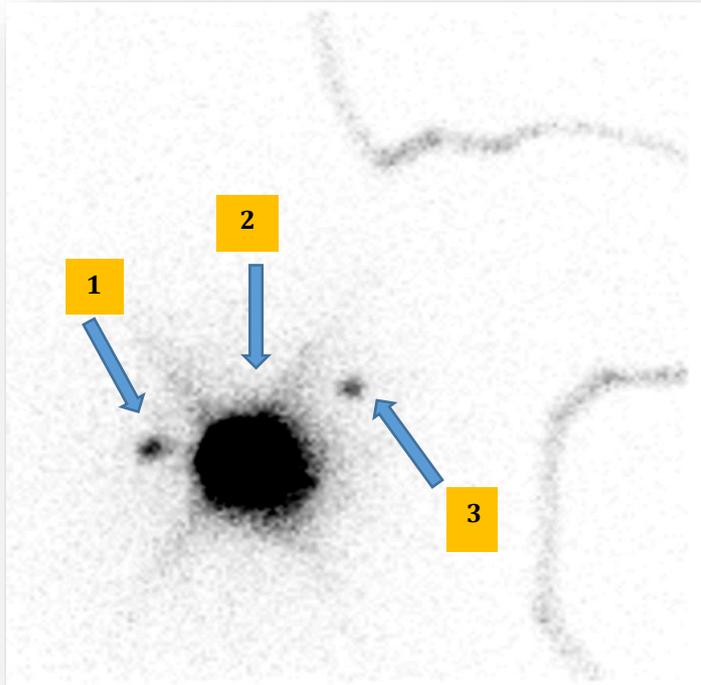


Figura 4: proyección anterior en linfogammagrafía planar.
Visualización de:

- (1) Captación correspondiente a GC en cadena mamaria interna,
- (2) captación debida al punto de inyección y (3) captación debida a GC en territorio axilar

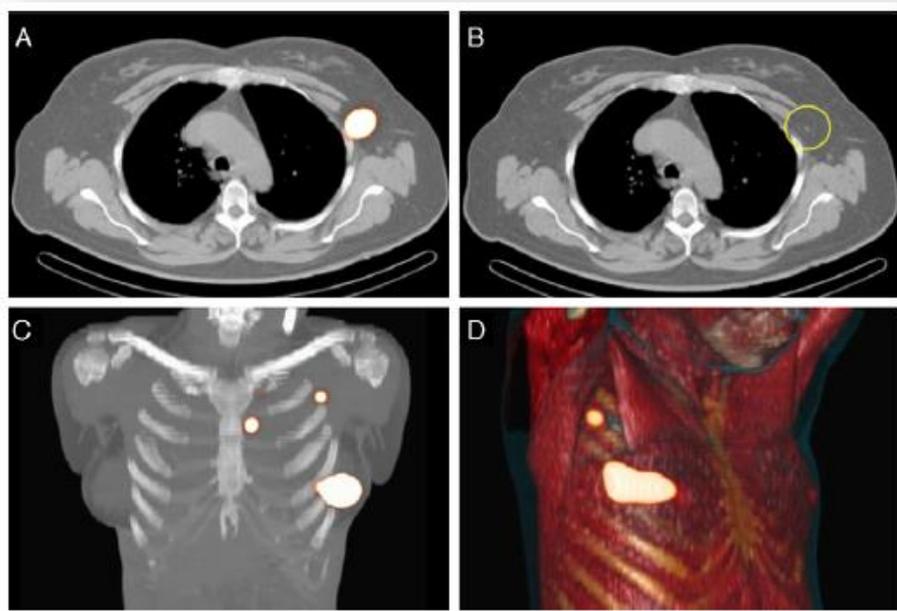


Figura 5: (Imágenes cedidas por Vidal-Sicart S. Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clinic de Barcelona). Corte transversal de SPECT/TAC fusionado (A) mostrando un ganglio centinela con alta captación de ^{99m}Tc -nanocoloide en la axila izquierda correspondiéndose con un pequeño ganglio linfático (círculo) en la TAC (B). Imagen coronal de SPECT/TAC fusionado (C) visualizado en proyección de máxima intensidad (MIP) que evidencia, además del ganglio centinela en la axila izquierda, un ganglio centinela en el segundo espacio intercostal izquierdo. SPECT/TAC proyectado con renderización de volúmenes en proyección 3D (D) mostrando un ganglio centinela en la axila derecha.

Al realizar la linfogramagrafía planar se debe realizar una correcta interpretación de las imágenes. Así, trataremos de identificar en primer lugar un canal linfático que una directamente el GC con el tumor. El drenaje puede ser a más de un GC en una región linfática y a más de una región ganglionar. Es por ello que pueden existir múltiples GC en un único paciente.

En la actualidad, los criterios principales para la identificación de los GC son la visualización de los canales linfáticos, el momento de aparición en las imágenes gammagráficas, el área de drenaje linfático y la intensidad de captación de los ganglios linfáticos⁹⁶. En función de estos criterios descritos recientemente se ha introducido una clasificación para la correcta identificación de los GC⁹⁶.

De esta manera, los ganglios son clasificados en 3 categorías (Tabla 6):

Tabla 6: Clasificación en categorías de los posibles ganglios centinelas

<p>1) Definitivamente GC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ganglios con vía linfática propia directa: cada GC tiene su propio canal linfático procedente del tumor primario. - Ganglio único de aparición precoz-tardía en una región linfática correcta.
<p>2) Alta probabilidad de ser GC (a pesar de no visualizarse el canal linfático propio):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ganglio no único que aparece entre el sitio de inyección y el GC de la región linfática de drenaje. - Ganglio no único de aparición temprana y captación creciente en las imágenes tardías visualizado en otras estaciones linfáticas.
<p>3) Baja probabilidad de ser GC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ganglios subsecuentes a los criterios 2 y 3 (habitualmente segundo y tercer escalón en la progresión linfática y de menor captación).

Los ganglios incluidos en las dos primeras categorías son los que conceptualmente se consideran GC y deberán marcarse externamente en la piel con tinta indeleble.

1.11.4 LOCALIZACIÓN INTRAOPERATORIA DEL GC

Una vez identificado el GC mediante linfogammagrafía planar, en quirófano se procederá a la localización y extirpación del mismo mediante la **detección intraoperatoria** con ayuda de **sondas detectoras** de radiación gamma (Figura 6) y, más recientemente, con la ayuda de imagen o **gammagrafía intraoperatoria** (Figura 6). La sensibilidad de la sonda detectora para dirigir la disección hasta identificar el GC es otro de los pilares de la técnica.

La realización de un estudio gammagráfico intraoperatorio es especialmente útil en aquellos ganglios de localizaciones más complejas (por ejemplo ganglios profundos) o cuando puede existir interferencias entre el punto de inyección y la zona de localización del ganglio¹⁴.

Dado que de forma mayoritaria, los GC se localizan en la axila homolateral al tumor (95% de los casos) la utilización en el acto quirúrgico de una sonda detectora de radiación gamma suele ser suficiente para identificar en la mayoría de los casos al GC⁶⁶.

El protocolo de manejo de la **sonda detectora** incluye un rastreo inicial sobre la piel del paciente tomando como referencia la marca realizada con tinta en el Servicio de Medicina Nuclear. Este rastreo inicial debe ser lento y sistemático siendo recomendable iniciarlo entre la zona de la inyección y el área de drenaje hasta que se observe el aumento de actividad, que óptimamente debe coincidir con las marcas cutáneas realizadas en Medicina Nuclear. Debe extremarse la precaución cuando el área de la inyección pueda superponerse o estar en el campo de visión de la sonda detectora, por lo que deberán realizarse maniobras de movilización (si es posible) o intentar oponer la sonda a la zona de inyección¹⁴.

A continuación el cirujano procederá a realizar la incisión sobre la zona de máxima actividad marcada por la sonda y, ayudándose de la actividad que marca ésta, se procede a identificar el ganglio o ganglios centinelas. La actividad “ex vivo” de los GC

debe ser documentada y el lecho quirúrgico remanente explorado para descartar que existan otros potenciales GC.

Para la identificación de ganglios centinelas secundarios está estandarizada la utilización de la “regla del 10%” según la cual se deben extirpar aquellos ganglios con una actividad superior al 10% respecto a la actividad máxima marcada por el considerado GC. Es aconsejable, especialmente si no se ha realizado una ecografía previa (aunque esta debe ser mandatoria en el momento actual), realizar una palpación intraoperatoria de la región linfática para tratar de identificar posibles ganglios aumentados de tamaño y consistencia⁹⁹.

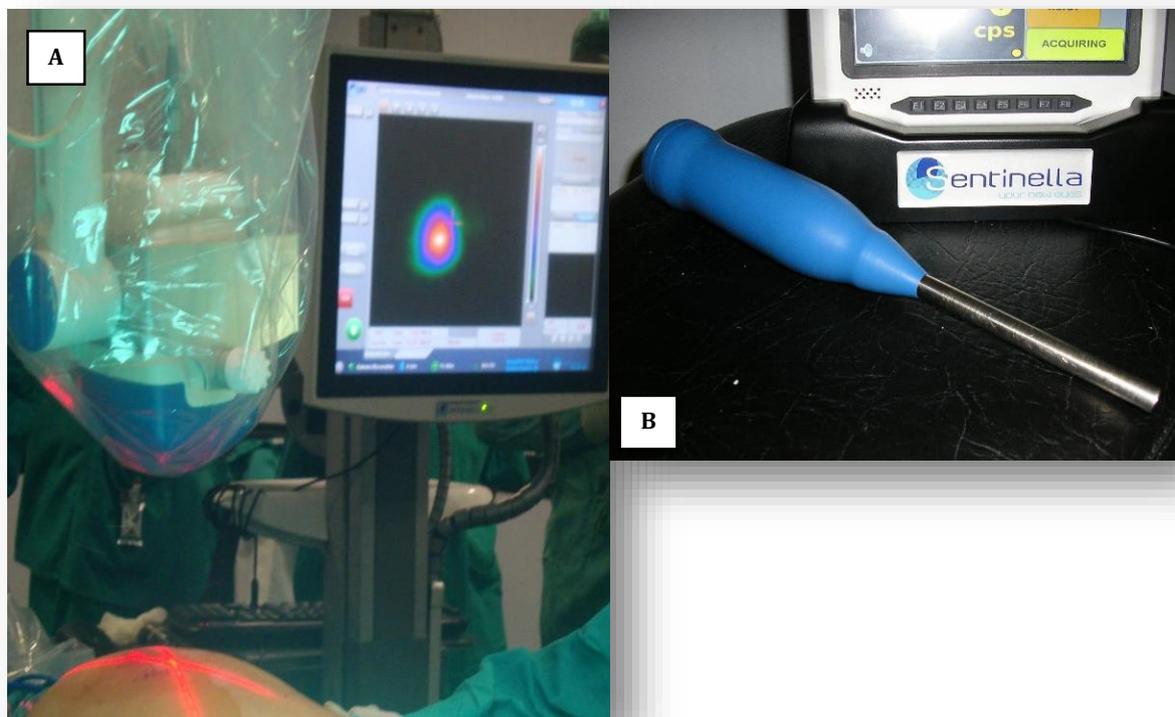


Figura: 6. A. Gammacámara portátil “Sentinella®” (Oncovision). **B.** Sonda inalámbrica detectora de radiación gamma

1.11.5 INDICACIONES

Las indicaciones de la BSGC en cáncer de mama han ido variando con el tiempo, desde los estadios más iniciales y situaciones muy concretas hasta cierta “liberalización” en su utilización.

Las Tablas 7 y 8 muestran los criterios de indicación y contraindicación, respectivamente, para la realización de la técnica según el último consenso español sobre BSGC en cáncer de mama¹⁵.

Tabla 7: Indicaciones aceptadas para realizar BSGC

1. Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente negativa.
2. Carcinoma intraductal con indicación de mastectomía. Puede considerarse en casos de alto riesgo de microinfiltración o infiltración en base a algunos de los siguientes criterios:
 - Diámetro \geq 3 cm.
 - Palpable.
 - Alto grado histológico
 - Comedonecrosis
3. En el carcinoma de mama del varón se siguen las mismas indicaciones que en la mujer.

Tabla 8: criterios de contraindicación para realizar BSGC

1. Verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología de las adenopatías sospechosas con diagnóstico de metástasis de carcinoma.
2. Carcinoma inflamatorio.
3. Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy.
4. Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

Por otro lado, existen determinados aspectos considerados aparte en el consenso de la SESPM y establecidos como no constituyentes de criterios de contraindicación (Tabla 9).

Tabla 9: aspectos especiales que no constituyen criterios de contraindicación para realizar BSGC

1. Biopsia escisional previa
2. Cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa.
3. Tumores multifocales y multicéntricos.
4. Cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma.
5. Mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24 horas.

Con toda probabilidad el manejo de las pacientes con cáncer de mama sufrirá modificaciones en un futuro no muy lejano y del mismo modo la propia técnica de BSGC. Indicaciones que hace unos años parecían intocables van sufriendo modificaciones a medida que se conocen los resultados de la gran cantidad de estudios que se realizan^{100, 101}. Como ejemplo, el ensayo realizado por el *American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG Z0011)*¹⁰² estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico, que no encontró diferencias en supervivencia y recurrencia loco-regional de pacientes con cáncer de mama en las que se completó la linfadenectomía versus realizar sólo BSGC en aquellas mujeres con un GC positivo tras 6 meses de seguimiento. Las conclusiones de este trabajo han dado lugar a posibles modificaciones en las indicaciones de la BSGC que podrían implicar, en un futuro no muy lejano, cambios en el manejo de estas pacientes^{103, 104}.

1.11.6 BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA Y QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La realización de la BSGC antes o después de un tratamiento sistémico primario sigue siendo controvertida, mostrando ventajas y desventajas en cada caso.

En las pacientes que reciben tratamiento con QNA es conocido que aparecen alteraciones en los canales linfáticos, posibles émbolos metastásicos, y cambios fibróticos tanto en el tumor primario como en la región axilar. Estos cambios podrían ser los responsables de obstrucción al flujo linfático junto a la denominada fibrosis cicatricial. La fibrosis cicatricial es especialmente llamativa en tumores que experimentan RPC (especialmente en tumores HER2 tratados en neoadyuvancia con terapia biológica más quimioterapia).

Por ello, hay autores que propugnan la utilización de la vía periareolar (superficial) para la administración del radiofármaco, con porcentajes de identificación del ganglio centinela del 94%¹⁰⁵. La menor afectación de la areola por los cambios secundarios a la QNA justificaría que la inyección periareolar del radiofármaco al realizar la técnica de BSGC sea una elección óptima. El denominado “embudo linfático” que supuestamente aúna el drenaje linfático superficial y profundo, haría que independientemente de la localización del tumor consiguiéramos detectar un GC representativo del drenaje del mismo.

Es por todo ello, que la BSGC postneoadyuvancia es un tema que continúa en debate debido a que series recientemente publicadas muestran altas tasas de falsos negativos, probablemente debidos a la regresión del tumor provocada por la quimioterapia y por el propio efecto del tratamiento sistémico, pudiendo éste modificar el drenaje linfático normal de la mama y distorsionar el mapeo de migración linfática, traduciéndose en peores resultados de la técnica, con mayor tasa de falsos negativos y menor tasa de detección del GC^{106, 107}.

Desde que se comenzó a realizar la técnica de BSGC en aquellas pacientes que habían recibido previamente ciclos de tratamiento quimioterápico, se pasó de tasas de falsos negativos aceptadas de alrededor del 5% a series con porcentajes descritos

desde el 10% hasta más del 20% así como cifras de detección muy inferiores al 95%².

A lo largo de los últimos años han aparecido multitud de publicaciones con valores de falsos negativos muy variables (2-24%) influyendo en ello diversos factores como el estado axilar en el momento del diagnóstico o factores íntimamente relacionados a la propia realización de la técnica de BSGC^{108, 109, 110, 111}.

El estudio ACOSOG Z1071¹¹² analiza la utilidad de la BSGC en pacientes con enfermedad ganglionar conocida previa a la QNA. La tasa de respuesta ganglionar fue del 40% y, en esos casos, se encontró una tasa de falsos negativos de más del 12%, por lo que también se desaconseja la BSGC. En este estudio se realizaron BSGC en casos con enfermedad ganglionar conocida previamente a implantar el tratamiento con QNA. La tasa de respuesta ganglionar fue del 40% y, estos casos, fueron los que asociaron mayor tasa de falsos negativos, superior al 12%. Los valores de falsos negativos alcanzaron cifras cercanas al 31% cuando se extrajo un único GC y tasas inferiores al 10% extrayendo 3 o más, mostrando una clara relación entre el número de GC extraídos y la tasa de falsos negativos.

En el estudio SENTINA¹⁰⁷ se obtienen resultados similares. En él se seleccionaron 1022 pacientes antes de recibir QNA, alcanzándose unos porcentajes de detección del GC del 99%. En mujeres con ganglios linfáticos sospechosos antes del tratamiento neoadyuvante y con un estado ganglionar normal después de la neoadyuvancia, la identificación del GC fue del 80% con una tasa de falsos negativos del 14%. La tasa fue menor (<10%) cuando se extraen 3 o más GC, sin que exista una mejoría de los resultados con la selección de los pacientes.

Park¹¹³ analizó 178 pacientes con afectación ganglionar tratadas con QNA y obtiene una tasa de detección del 95% pero una tasa de falsos negativos del 22% desaconsejándose en este caso la BSGC.

También se ha descrito una diferencia en la tasa de detección al realizar BSGC posneoadyuvancia en función del subtipo molecular expresado por el tumor, siendo esta tasa mayor en los tumores con perfil HER2 (+)¹¹⁴.

Sin embargo, en el momento actual y a la vista de resultados de grupos como el de Fontein DB¹¹⁵, Ruano et al.¹¹⁶, ACOSOG Z1071¹¹² y el meta-análisis de Xing et al.¹¹⁷ hoy día es un hecho que la detección del GC es factible y segura en pacientes con cáncer de mama que han sido tratadas con QNA.

Por ello, parece razonable realizar BSGC tras QNA particularmente en pacientes con ganglios clínicamente negativos al diagnóstico inicial, estando probablemente la clave en que se lleve a cabo una adecuada evaluación del estado ganglionar de forma previa al tratamiento.

En relación con este hecho, Ruano et al.¹¹⁴ realizaron de forma sistémica a todas las pacientes, una vez finalizada la quimioterapia, exploraciones de ecografía, mamografía y RM de ambas mamas y axilas. Este conjunto de estudios contribuyó a seleccionar adecuadamente las pacientes candidatas a BSGC y conseguir unas cifras de falsos negativos de tan sólo el 2%.

Rebollo-Aguirre et al.² estudiaron a 88 pacientes con cáncer de mama infiltrante, T1-T3, N0-N1, M0 (37 de ellas con axila positiva al diagnóstico). Tras tratamiento con QNA, el 100% tuvieron axila negativa y obtuvieron unos porcentajes de identificación de GC del 92%. De ellos, 6/7 casos sin migración del radiofármaco al GC eran pacientes con axila positiva inicial. La tasa de falsos negativos fue del 8.3%.

En el estudio de Lang et al.¹¹⁸ se analizaron 53 casos de carcinoma de mama invasivo tratados con QNA, empleando la técnica de BSGC con administración intradérmica del radiofármaco. En este estudio se obtuvo un valor predictivo negativo del 96% con una identificación del GC en el 94% de los casos. Concluyeron que la técnica en estas pacientes es factible y precisa, particularmente en casos con ganglios clínicamente negativos al diagnóstico inicial.

En el meta-análisis publicado en 2009¹¹⁹ sobre un total de 574 estudios valorados, se incluyeron 27 en la revisión, con una población total de estudio de 2148 pacientes. Se observó que el porcentaje de identificación del GC fue del 90.9%, con una tasa de falsos negativos del 10.5%.

En la actualidad, la tendencia es realizar la BSGC después del tratamiento sistémico, conjuntamente con la intervención sobre la mama, ya que evita una intervención. En los casos en que el ganglio linfático sea positivo de inicio, persiste la controversia.

La biopsia del GC debería posponerse hasta después de la aplicación de la terapia sistémica y posterior evaluación por ecografía¹⁴.

En las indicaciones establecidas por la SESPM para la realización de BSGC, dentro de las consideraciones especiales se incluyen las pacientes con axila clínica/ecográficamente negativa de inicio (cN0), en las que puede realizarse la BSGC tanto antes como después del tratamiento sistémico primario. Del mismo modo, puede realizarse la BSGC tras el tratamiento sistémico primario en pacientes cN1/N2 de inicio con negativización clínica y ecográfica de la axila tras la neoadyuvancia (cyN0), evitando la linfadenectomía axilar cuando el GC sea negativo^{75, 15}.

La guía de la NCCN-2014 considera que la biopsia del GC debe hacerse antes del tratamiento sistémico neoadyuvante, y en caso de GC negativo puede no realizarse la linfadenectomía axilar, tanto en los casos en que se precise una mastectomía como si el tratamiento sobre la mama es conservador¹⁰².

Las recomendaciones de ASCO 2014¹²⁰ proponen que la BSGC puede ofrecerse tanto antes como después de la terapia sistémica, aunque se reconoce que la tasa de falsos negativos es más elevada después del tratamiento y, por lo tanto, este procedimiento parece menos exacto después de la QNA.

Por tanto, aunque está aceptado realizar una BSGC antes o después de un tratamiento sistémico primario, en ambos casos existen ventajas y desventajas que hay que analizar. Probablemente, un análisis individualizado y preciso en cada paciente debe ofrecer la mejor opción.

1.11.7 NUEVAS POSIBILIDADES EN CIRUGÍA RADIOGUIADA

A lo largo de las décadas en que se lleva realizando la técnica de BSGC hemos conseguido perfeccionar diversos aspectos relativos a la misma. En el momento actual las tasas de identificación se mueven en valores del 95% a pesar de lo cual existe todavía terreno para mejorar la técnica. Los avances tecnológicos en dispositivos portátiles y la posibilidad de implementar nuevos trazadores, como los fluorescentes, ha permitido mejorar sustancialmente la localización intraoperatoria del GC.

La combinación de SPECT-TC con los dispositivos de imagen portátiles ha potenciado la fiabilidad de la sonda detectora, especialmente en regiones de drenaje complejo y en aquellas situaciones en que el GC se encuentra muy cercano a la zona donde hemos realizado la inyección del radiofármaco.

La utilización de gammacámaras portátiles (*Sentinella*®, Oncovision, España) en quirófano ha permitido que dispongamos de una mayor exactitud a la hora de localizar los GC, adaptando las marcas previamente realizadas sobre la piel del paciente al realizar la linfogammagrafía planar a la incisión quirúrgica.

Diversos estudios han permitido demostrar el valor añadido de estos dispositivos, al permitir la resección de GC adicionales, algunos de ellos positivos para metástasis y, por tanto, reducir la tasa de falsos negativos, así como aumentar los porcentajes de identificación del GC y tener una mayor seguridad de que no queda ningún GC en el lecho quirúrgico^{121, 122, 123}. Uno de los elementos más esperanzadores en el campo de la cirugía radioguiada y que está en el momento actual en desarrollo es la posibilidad de fusionar las imágenes gammagráficas con una imagen óptica.

Otro dispositivo diseñado para cirugía radioguiada es el “free-hand SPECT” (*declipseSPECT*®, *SurgicEye*, Munich, Alemania). Este equipo se compone de un sistema de localización espacial y dos dispositivos de rastreo que se fijan a la sonda detectora y al propio paciente. El sistema combina señales acústicas con una imagen 3D. El sistema de localización consiste en una cámara óptica y en un dispositivo de situación mediante rayos infrarrojos. La sonda detectora se utilizará para realizar un rastreo del área de interés lo que permitirá obtener imágenes 3D que se pueden visualizar en la pantalla del equipo en el propio quirófano (Figura 7). En este equipo es especialmente útil la información proporcionada sobre la profundidad a la que se encuentra el GC que se quiere extraer. Existen ya varias publicaciones con buenos resultados sobre su uso tanto en melanoma como en cáncer de mama¹²⁴.

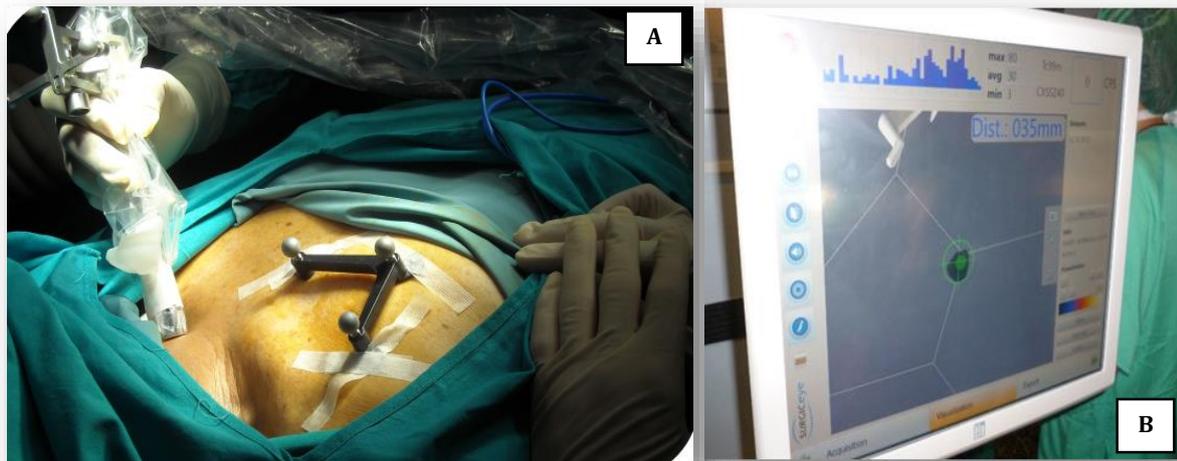


Figura 7: Equipo Freehand-SPECT. **A.** Rastreo con sonda sobre área de interés. **B.** Información proporcionada sobre profundidad tras reconstrucción y obtención de imagen 3D

Otro campo en expansión es la utilización de agentes fluorescentes para realizar el mapa linfático y localizar los GC. Entre otros, se ha utilizado el verde de indocianina como trazador. Este es un colorante formado por pequeñas partículas que migran con rapidez a través del sistema linfático. Su penetrabilidad en los tejidos es escasa (1-2 mm) por lo que se precisa de dosis elevadas de indocianina. Actualmente, se dispone de un compuesto híbrido que combina el radiofármaco que se utiliza habitualmente, es decir, el ^{99m}Tc -nanocoloide de albúmina, con la indocianina. La combinación de propiedades de ambos trazadores (penetrabilidad tisular del trazador y alta resolución de la imagen fluorescente) implica una mayor potencialidad en la detección de los GC en áreas de drenaje complejo¹²⁵.

1.12 ANÁLISIS ANATOMO-PATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA

Tras la recepción del GC y antes de homogeneizarlo para el estudio molecular, se procede a realizar citología de improntas previa realización de secciones transversales del ganglio en fresco (Figura 8). En los ganglios en los que no se aprecian áreas macroscópicas sospechosas así como en aquellos ganglios negativos al realizar la citología de improntas, se procede a realizar un procesamiento del tejido ganglionar mediante la **técnica OSNA** (*one step nucleic acid amplification*) mediante homogeneización, ultracentrifugación y posterior detección RT-PCR de mRNA de CK-19.

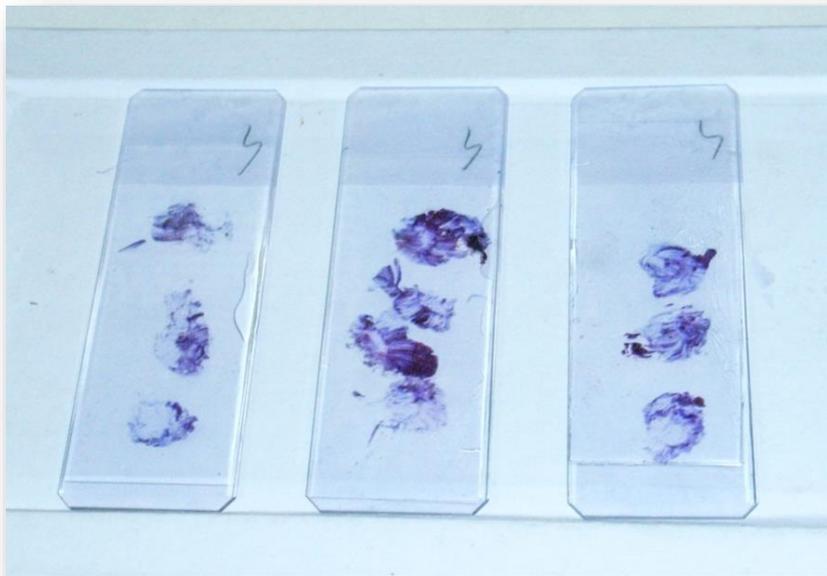


Figura 8: Citología del improntas de ganglio centinela

La técnica molecular recomendada se basa en un procedimiento cualitativo y cuantitativo altamente específico, basado en el análisis por amplificación de ARNm de la citoqueratina 19 (CK19)¹²⁶. El nivel de expresión del ARNm se correlaciona con el volumen de la metástasis. Se definirá como ganglio positivo o afectado aquel que presente células tumorales metastásicas en el estudio histológico o más de 250 copias de ARNm en el estudio OSNA. De acuerdo con el sistema TNM de

estadificación (7ª edición)¹²⁷ y sus equivalencias en número de copias de ARNm-CK19, los GC afectos se clasifican de la siguiente manera:

- **Macrometástasis:** metástasis de ≥ 2 mm de diámetro o ARNm-CK19 ≥ 5000 copias)
- **Micrometástasis:** metástasis ≥ 0.2 mm y < 2 mm de diámetro o más de 200 células tumorales en un único corte de tejido o ARNm-CK19 ≥ 250 y < 5000 copias.
- **Células tumorales aisladas:** metástasis ≤ 0.2 mm, o < 200 células tumorales en un único corte de tejido o ARNm-CK19 ≤ 250 .

En el momento actual, se postula que la “**carga tumoral**” (entendida como el número de copias de ARNm de CK19 sumada en todos los GC analizados) es más predictiva de afectación axilar en linfadenectomía posterior que los grupos pronósticos definidos en el TNM (células tumorales aisladas, micro y macrometástasis). Así, diferentes grupos defienden que podría ser necesaria la linfadenectomía axilar en aquellos casos con baja carga tumoral en GC o perfil de bajo riesgo¹²⁸. En cualquier caso, cada Unidad de Mama deberá acordar el nivel de riesgo de afectación axilar que considere aceptable.

Las **células tumorales aisladas** son consideradas N0 en la clasificación TNM, de forma que aquellos ganglios que las presentan se excluyen del total en la cuenta con ganglios positivos en la clasificación “pN” aunque esto no invalida que sean incluidos en el número total de ganglios evaluados. La linfadenectomía total no ha demostrado en estas pacientes mejorar el control local o la supervivencia¹⁴.

En el estudio MIRROR, el porcentaje de recidivas regionales a los 5 años en las pacientes con células tumorales aisladas sin linfadenectomía axilar fue del 2%, sin una diferencia significativa con la linfadenectomía (0.9%). En las micrometástasis la recidiva regional a los 5 años fue 5.6%, que se redujo significativamente por la linfadenectomía axilar (1.1%). Este estudio demostró que el tratamiento sistémico adyuvante mejoraba la supervivencia libre de enfermedad en mujeres con estadios iniciales de cáncer y micrometástasis o células tumorales aisladas¹²⁹.

Galimberti et al.¹³⁰ en un estudio del *International Breast Cancer Study Group*, compararon disección axilar o no en pacientes con tumores T1 y T2 y ganglios clínicamente negativos, con micrometástasis en el GC. Concluían que en pacientes con micrometástasis con lesiones inferiores a 5 cm, no es necesario realizar linfadenectomía axilar.

Así, en el último consenso de Saint Gallen, refrendado por diversas sociedades científicas, se recomienda no realizar linfadenectomía cuando el GC presenta células tumorales aisladas o micrometástasis¹³¹.

Por tanto, en relación a la actitud a realizar cuando el GC presenta **micrometástasis**, dado que la afectación metastásica de más ganglios axilares es altamente improbable, es cada vez norma más generalizada prescindir en estas pacientes de realizar linfadenectomía evitando de esta manera un gesto quirúrgico con morbilidad conocida.

Con respecto a la presencia de **macrometástasis** en el análisis anatomopatológico del GC, también se está cuestionando cual es la mejor opción terapéutica de estas pacientes en la práctica clínica diaria. Los criterios del estudio ACOSOG Z0011 ponen en entredicho la necesidad de realizar una linfadenectomía axilar a pesar de la existencia de macrometástasis en el GC. Los autores concluyeron que no existe beneficio en añadir linfadenectomía en términos de control local, supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global¹⁰².

El estudio ACOSOG Z0011 ha tenido una gran repercusión mediática y podría condicionar futuros tratamientos. En cualquier caso, no todas las sociedades científicas están de acuerdo en el planteamiento y la controversia persiste. Sin embargo, en pacientes con tumores de bajo riesgo y que reciban terapia sistémica y radioterapia esta opción puede ser implementada¹³¹.

El estudio SOUND, actualmente en fase de reclutamiento, evalúa prequirúrgicamente la axila con ecografía y aleatoriza a las pacientes sin ganglios sospechosos y tumores de menos de 2 cm a BSGC versus observación sin cirugía axilar. Por tanto, es muy posible que en el futuro se realice cada vez menos cirugía axilar, incluso sin BSGC en pacientes con cáncer de mama inicial y presunta baja carga tumoral en axila¹³².

1.13 RESPUESTA CLÍNICA

En el momento actual, no disponemos de un método estándar para valorar clínicamente la respuesta de las pacientes con cáncer de mama que han recibido tratamiento quimioterápico.

Con los regímenes terapéuticos de quimioterapia actuales, aproximadamente el 70-90% de los pacientes presentan al menos un 50% de reducción en el tamaño del tumor valorado clínicamente. Sin embargo, sólo un 10-20% de estos pacientes presentan una RPC. Además, la respuesta clínica no siempre refleja adecuadamente la respuesta patológica¹³³.

Hay centros donde se utiliza el criterio de la dimensión clínica de la lesión mientras que otros utilizan la valoración de tamaño con ecografía de acuerdo a los criterios RECIST (*response evaluation criteria in solid tumors*)¹³⁴. La valoración del tamaño mediante técnicas radiológicas se realiza en prácticamente todos los centros con ecografía aunque también se han utilizado mamografía, TC o RM, en estos últimos casos con resultados controvertidos¹³⁵.

Al revisar la literatura son escasas las publicaciones que comparan la respuesta tumoral experimentada en pacientes con cáncer de mama que han sido tratadas con QNA mediante evaluación clínica y radiológica.

Mukherjee et al.¹³⁴ realizaron un estudio prospectivo donde concluyeron que la valoración clínica de la respuesta a la QNA mostró una sensibilidad mayor comparada con la respuesta radiológica. Sin embargo, los bajos porcentajes de sensibilidad y especificidad globales que ofrecen la evaluación clínica de estos tumores hace necesario la búsqueda de mejores métodos de análisis.

Feldman et al.¹³⁶ publicaron que el 45% de los pacientes que habían presentado respuestas clínicas completas tenían tumor macroscópico en el examen histológico.

En cualquier caso y, dado que habitualmente se utiliza el criterio de modificación clínico-ecográfica de la neoplasia para valorar el grado de respuesta clínica de la paciente a la QNA, las pacientes se clasifican en aquellas que han alcanzado una respuesta completa si la lesión ha desaparecido a la palpación, ausencia de

respuesta si la neoplasia no modifica su tamaño o respuesta parcial en el resto de los casos.

Es conocido que en muchos casos existe una discordancia entre la valoración de respuesta medida mediante exploración física y la existente al realizar ecografía. El examen físico es a menudo considerado insatisfactorio para realizar una adecuada valoración del grado de respuesta. En la serie de 49 pacientes estudiados por Cocconi et al.¹³⁷ sobreestimaron en el examen físico la regresión del tumor en el 23% de los casos e infraestimaron la respuesta en el 9% de tumores.

El análisis anatomopatológico de la pieza resecada tras QNA permite medir *in vivo* la respuesta al tratamiento. Como resultado de estos análisis se ha podido comprobar que existe una mala correlación entre la respuesta clínica y/o ecográfica y la respuesta patológica. Hay RPC con ausencia de células tumorales invasivas en casos catalogados como respuesta clínica ausente o parcial, pues el lecho tumoral fibroso sigue siendo palpable o identificable en las técnicas de imagen (falso positivo), y podemos encontrar falsos negativos en algunos tumores que clínicamente dejan de palparse o de reconocerse en imagen aunque con persistencia de celularidad tumoral en el estudio histológico.

En el estudio de Mukherjee¹³⁴, los autores muestran en sus resultados que un 43% (6/14) de los casos con RPC presentaron una respuesta clínica completa. Además sobreestimaron la aparición de una respuesta completa en el 57% (8/14) de los pacientes en el examen físico. De manera inversa, hasta en el 40% de los casos, el examen físico infraestimó la aparición de una RPC.

Recientemente, Shia et al.¹³⁸ han publicado un trabajo donde confirman la utilidad de estudiar la vascularización del tumor con ecografía Doppler 3D con tecnología de alta definición para predecir la respuesta a QNA en tumores T2.

1.14 RESPUESTA PATOLÓGICA

Está ampliamente aceptado que una respuesta completa a la quimioterapia, a nivel anatómo-patológico, guarda una estrecha relación con las tasas de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global, presentando estas pacientes, en todas las series estudiadas, mejor pronóstico¹³⁹.

Los ensayos con QNA han ido poniendo de manifiesto que el fenómeno de la RPC se llega a producir hasta en un 25% de las pacientes que reciben quimioterapia¹⁴⁰. La RPC se define comúnmente como la ausencia de tumor invasivo residual en el análisis patológico tras tratamiento. Del mismo modo, la QNA tiene el potencial de disminuir significativamente la presencia de enfermedad ganglionar axilar de manera que alrededor del 20-25% de los pacientes con enfermedad ganglionar clínicamente positiva pasan a presentar ganglios patológicamente negativos después del tratamiento quimioterápico con antraciclinas⁷³. Los pacientes que alcanzan una RPC en el tumor primario es más probable que tengan también respuesta completa a nivel axilar.

Por la importancia del concepto “respuesta patológica completa” se han desarrollado múltiples definiciones por diferentes autores, así como sistemas de clasificación de respuesta.

Estas clasificaciones tienen en cuenta el tamaño tumoral, la presencia de carcinoma in situ, la cantidad de celularidad residual, la apariencia histológica y el grado, y la respuesta ganglionar, entre otras variables, todas ellas características relacionadas con el efecto de la quimioterapia. Hay más de 10 clasificaciones publicadas para gradar la respuesta patológica a la QNA existiendo una gran variabilidad en la interpretación, aplicación y el significado de cada una¹⁴¹.

Entre estas clasificaciones destacan el **sistema de Miller y Payne** y el de la **carga tumoral residual (RCB, residual cancer burden)**. El sistema de Miller y Payne es uno de los más utilizados y establece 5 grados de respuesta local en función de la reducción de la celularidad tumoral tras el tratamiento, sin tener en cuenta ni el tamaño del tumor ni la respuesta ganglionar¹⁴². En el caso de no observar células

tumorales con técnicas histológicas rutinarias es necesario recurrir a las técnicas de IHQ para la detección de citoqueratinas. El grado 1 corresponde a la ausencia de respuesta y el grado 5 a la RPC, en la que puede haber carcinoma in situ.

El sistema elaborado en el *M. D. Anderson Cancer Center* que establece la carga residual del tumor (RCB)¹⁴³ está basado en la recogida de datos objetivos y, por tanto, reproducibles entre diferentes observadores, como son el tamaño del tumor residual (determinado en mm en sus dimensiones mayores), porcentaje global de celularidad tumoral (incluyendo componente invasivo e in situ), porcentaje de tumor que es in situ, número de ganglios afectos y tamaño en mm de la metástasis mayor. Con ello se obtiene un resultado numérico con 3 decimales que se extrapola a una escala cualitativa de 4 categorías, correspondiendo el 0 a la respuesta patológica completa y el III a la ausencia de respuesta. Este sistema presenta una correlación pronóstica demostrada y validada en series posteriores.

Tanto el sistema de Miller y Payne como el RCB se correlacionan de forma significativa con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad^{142,143} aunque se han descrito variaciones en función del tipo histológico y de las características moleculares del tumor.

Existen diferencias significativas en el grado de respuesta patológica según el subtipo molecular o fenotípico¹⁴⁴ siendo los tumores con expresión de HER2 y con perfil triple negativo los que mejor respuesta presentan.

Han sido estudiadas y establecidas las relaciones existentes entre el grado de respuesta patológica experimentada por el tumor, el valor predictivo según la expresión de RRHH, el grado tumoral así como la actividad proliferativa existente en el tumor. Los tumores pobremente diferenciados con una elevada actividad proliferativa y sin expresión de RRHH son más quimiosensibles y están asociados con un mayor porcentaje de RPC¹⁴⁵. Por el contrario, los tumores bien diferenciados con una baja capacidad proliferativa y con expresión de RRHH tienen menos probabilidad de alcanzar una RPC.

Otros factores que se han encontrado relacionados con una mayor probabilidad de alcanzar RPC son una edad menor de 40 años, tumores menores de 2 cm, tipo histológico ductal, tumores con un alto grado nuclear, porcentaje elevado de proliferación celular (ki67), negatividad de RE o enfermedad con tumor HER2 (+)¹⁴⁶.

1.15 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.15.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

En las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, las vías de inyección superficiales pueden ser mejores (entendidas como que mejoran el porcentaje de detección del ganglio centinela) que las vías profundas, ya que la respuesta del tumor primario a la quimioterapia puede alterar o interrumpir el drenaje linfático normal de la zona, dificultando la captación y migración del radiofármaco cuando se utilizan vías de administración profundas.

1.15.2 OBJETIVOS CONCRETOS

- Valorar la tasa de detección del ganglio centinela en el grupo de pacientes que han recibido QNA (grupos 1 y 2).
- Valorar la tasa de detección del ganglio centinela en el grupo de pacientes que han recibido QNA (grupos 1 y 2) frente a los grupos de pacientes con BSGC tras cirugía primaria aislada o previa a la QN (grupos 3 y 4)
- Valorar la tasa de detección del ganglio centinela en relación con las características clínicas de las pacientes.
- Valorar la tasa de detección del ganglio centinela en relación con las características tumorales.
- Correlacionar el tamaño medio tumoral, antes y después del tratamiento con QNA, y la tasa de detección del ganglio centinela en los diferentes grupos.
- Valorar la tasa de detección del ganglio centinela en relación con aspectos propios de realización de la técnica de BSGC.

- Valorar la tasa de detección del ganglio centinela en relación con el grado de respuesta clínica y ecográfica del tumor

- Valorar la tasa de detección del ganglio centinela en relación con el grado de respuesta patológica del tumor (local y regional).

- Valorar la correlación entre los diferentes tipos moleculares de cáncer de mama, grado de respuesta clínica y patológica a la QNA y tasa de detección del ganglio centinela en los diferentes grupos.

2 METODOLOGÍA

2.1 PACIENTES INCLUIDAS

2.1.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Todas las pacientes incluidas en nuestro trabajo se estudiaron en la Unidad Funcional de Mama del Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV). El manejo diagnóstico-terapéutico de las mismas se estableció siguiendo un planteamiento de consenso en el Comité de Tumores de Mama del mismo centro.

La Unidad Funcional de Mama del HCUV es un equipo multidisciplinar compuesto por diversos especialistas. Entre ellos destacan los pertenecientes a los Servicios de Cirugía General, Radiodiagnóstico, Medicina Nuclear, Anatomía Patológica y Oncología Médica principalmente.

A todas las pacientes se les realizó un estudio diagnóstico mediante mamografía y ecografía y, cuando se consideró necesario, se colocó un marcador radiológico en la lesión para poder realizar un control posterior. Cuando hubo discordancia clínico-radiológica o discordancia entre los hallazgos mamográficos y ecográficos se completó el estudio con RM mamaria.

2.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama, estadios T1, T2 y T3, siempre que la axila fuera clínica, ecográfica y/o patológicamente (si procedía, ya sea citológica o histológicamente) negativa.
- Para los pacientes de los grupos 1 (administración intratumoral del radiofármaco en pacientes que habían recibido QNA) y 2 (administración periareolar del radiofármaco en pacientes que habían recibido QNA) se incluye también el estadio T4 que tras tratamiento preoperatorio con quimioterapia sistémica primaria convierte el estadiaje en T1, T2 o T3.
- Pacientes con indicación de BSGC.
- Consentimientos informados de la paciente (ver Anexos 2 y 3).

2.1.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Carcinoma inflamatorio.
- Radioterapia axilar previa a dosis de al menos 50 Gy.
- Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar.
- Verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (principalmente ecografía) y, al menos, citología de las adenopatías sospechosas con diagnóstico compatible con metástasis de carcinoma.
- Tumores multifocales o multicéntricos.

2.2 DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DEL TUMOR

El diagnóstico anatomopatológico inicial del tumor se realizó en muestras obtenidas mediante BAG. El material se fijó inmediatamente con formol neutro tamponado, siendo posteriormente incluido en parafina. Se realizaron secciones de 3 micras teñidas con hematoxilina-eosina (H&E), en las que se analizó microscópicamente el tipo y grado histológico. Los tumores se asignaron a los tipos histológicos definidos por la OMS¹⁴⁷, y para el grado histológico se utilizó el sistema de Nottingham (Scarff-Bloom-Richardson). Este grado valora la diferenciación de luces glandulares, el pleomorfismo nuclear y el número de mitosis, estableciendo tres categorías:

- Grado I o bien diferenciado.
- Grado II o moderadamente diferenciado.
- Grado III o pobremente diferenciado.

En cada caso se realizó estudio inmunohistoquímico valorando la expresión de los receptores de los estrógenos (ER, clon SP1, confirm-ER Ventana Medical System, Inc.), receptores de progesterona (PR, clon 1E2, confirm-PR Ventana Medical System, Inc.), ki-67 (clon 30-9, confirm-ki67 Ventana Medical System, Inc.) y del protooncogen HER2 (clon 4B5 pathway antiHER2, Ventana Medical System, Inc.), mediante el sistema automatizado Benchmark XT (Ventana Medical System)⁶². En los casos con sobreexpresión de HER2 no concluyente en estudio inmunohistoquímico, se realizó estudio de hibridación in situ para el gen HER2

(HER2 FISH PharmDx kit, Dako). Según estos parámetros los tumores se clasificaron en cinco tipos (Tabla 10).

Tabla 10: Clasificación tumoral según perfil inmunohistoquímico

LUMINAL A	ER y/o PR (+), HER2 (-), ki67 < 14%
LUMINAL B	ER y/o PR (+), HER2 (-), Ki67 > 14%
LUMINAL B-HER2 (+)	ER y/o PR (+) con HER2 (+), cualquier ki67
HER2 (+)	ER/PR (-), HER2 (+) y cualquier Ki67
TRIPLE NEGATIVO	ER/PR/HER2 (-), cualquier ki67

Para este trabajo hemos utilizado el agrupamiento de las pacientes en tres perfiles inmunohistoquímicos:

- “Perfil luminal”: luminal A + luminal B.
- “Perfil HER2”: luminal B-HER2 + HER2.
- “Perfil triple negativo”: triple negativo.

El estadiaje se estableció siguiendo los criterios del *AJCC (7th edition)* mediante la evaluación de T (tumor), N (estado ganglios linfáticos) y M (presencia de metástasis a distancia) tanto al diagnóstico (cTcN) como tras la administración de la QNA (ypTypN)(ver Anexo 1)⁵⁰.

2.3 TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Las pacientes recibieron durante 6 meses tratamiento con QNA con esquemas que incluyeron antraciclinas y taxanos de manera secuencial. El esquema de antraciclinas habitualmente utilizado fue el denominado FEC100/75 (5-fluoruracilo, epirrubicina y ciclofosfamida) con administración de 6 ciclos (1 ciclo cada 21 días). Las dosis habitualmente utilizadas son de 500 mg/m² de 5-fluoruracilo, 100/75 mg/m² de epirrubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida.

Dentro del grupo de los taxanos, los fármacos utilizados fueron el paclitaxel en administración semanal a una dosis de 80 mg/m², un total de 12 semanas, y el docetaxel, cada 3 semanas (cuatro ciclos) a una dosis de 50-75 mg/m².

En los pacientes con sobreexpresión y/o amplificación de HER2 se añadió la terapia específica anti-HER2 con trastuzumab. Éste es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor HER2 que reconoce el dominio extracelular del receptor y posee actividad antitumoral. La dosis habitualmente utilizada es de 6 mg/kg de peso cada 21 días, con dosis de carga de 8 mg/kg en el caso de administración cada 3 semanas. En las pacientes con tumores de mama con sobreexpresión de HER2, la combinación de trastuzumab y antraciclinas se realiza con una dosis de epirrubicina de 75 mg (FEC 75 mg/m²).

El tiempo medio desde que las pacientes recibieron la última sesión de quimioterapia hasta la cirugía fue de 30 días, nunca superando las 6 semanas como máximo.

Para facilitar el análisis estadístico en los dos grupos de pacientes que recibieron tratamiento con QNA (grupo 1 y 2), se han dividido a las pacientes en tres esquemas de tratamiento:

- **ESQUEMA 1:** esquemas secuenciales con taxanos y antraciclinas añadiendo trastuzumab en caso de HER2 positivo
- **ESQUEMA 2:** pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que en el contexto de ensayo clínico recibieron únicamente tratamiento biológico con

trastuzumab-lapatinib añadiendo hormonoterapia en el caso de que el tumor expresara receptores hormonales.

- **ESQUEMA 3:** pacientes que recibieron únicamente tratamiento con taxanos asociado a tratamiento biológico en caso de tumores con sobreexpresión del receptor HER2+.

2.4 RESPUESTA CLÍNICO-ECOGRÁFICA

A las pacientes que recibieron tratamiento con QNA (grupos 1 y 2) se les realizó un seguimiento clínico estrecho. Cada 21 días y coincidiendo con la administración del tratamiento, se les realizó una exploración física (respuesta clínica) y al menos se realizaron 2 estudios ecográficos a lo largo de los 6 meses del tratamiento. En todos los casos las pacientes disponían de un estudio radiológico previo a la cirugía tras finalizar su tratamiento y evaluar de este modo el grado de respuesta.

De esta manera, se clasificó el grado de respuesta en:

2.4.1 RESPUESTA CLÍNICA

- **Ausencia de respuesta clínica:** el tumor no presentó cambios respecto a su morfología antes del inicio del tratamiento quimioterápico.
- **Respuesta clínica parcial:** reducción parcial del tamaño del tumor.
- **Respuesta clínica completa:** desaparición del tumor a la exploración física.

2.4.2 RESPUESTA ECOGRÁFICA

- **Ausencia de respuesta ecográfica:** el tumor presentó el mismo tamaño que antes del comienzo del tratamiento quimioterápico.
- **Respuesta ecográfica parcial menor:** reducción del tamaño tumoral \leq del 50% respecto al tamaño en el momento del diagnóstico.
- **Respuesta ecográfica parcial mayor:** reducción del tamaño tumoral $>$ del 50% respecto al tamaño en el momento del diagnóstico.
- **Respuesta ecográfica completa:** no se visualizó el tumor.

Para facilitar el análisis estadístico, las pacientes con respuesta ecográfica parcial fueron incluidas en un único grupo.

En nuestro trabajo se consideró la diferencia de tamaño del tumor entre el comienzo de la QNA (tamaño preQNA) y tras la finalización de la misma (tamaño postQNA). Se calculó el cociente de variación o ratio (tamaño preQNA – tamaño postQNA / tamaño preQNA).

2.5 ASPECTOS DE MEDICINA NUCLEAR: BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

Todas las pacientes presentaban axila negativa en la exploración clínico-ecográfica. Las pacientes de los grupos 1 y 2 habían recibido tratamiento con QNA y en estas se confirmó igualmente, antes del inicio del tratamiento, la negatividad de la axila. Cuando se consideró necesario se realizó BAG o PAAF para descartar la presencia de enfermedad ganglionar.

2.5.1 ASPECTOS GENERALES DE LA TÉCNICA

El procedimiento se realizó en todos los casos el mismo día de la cirugía. Antes del comienzo del procedimiento se procedió a explicar con detenimiento en que consiste la técnica y la paciente firmó el consentimiento informado para realización de la BSGC y para inclusión en el proyecto de esta Tesis Doctoral.

El procedimiento no tuvo ninguna preparación especial.

2.5.2 RADIOFÁRMACO

En todos los casos utilizamos Nanocoll® (GE Healthcare-Bio-Sciences, S.A.U., Estados Unidos y Radiopharmacy laboratory Ltd., Hungría). Este compuesto es un nanocoloide de albúmina marcado con ^{99m}Tc , con un tamaño en sus partículas coloidales inferior a 80 nm.

La preparación, el control de calidad y el transporte del radiofármaco hasta el Servicio de Medicina Nuclear se llevó a cabo por una empresa especializada (IBA Molecular, España, SA). Para su administración, se obtuvo siempre una pureza radioquímica superior al 95%.

2.5.3 ADMINISTRACIÓN PROFUNDA-INTRATUMORAL DEL RADIOFÁRMACO

Se realizó en los grupos 1 y 3. La administración contenía 2 mCi de ^{99m}Tc -nanocoloides de albúmina en un volumen de 0,3 ml. En los tumores palpables se administró el radiofármaco mediante inyección intratumoral en el Servicio de Medicina Nuclear (Figura 9). En los tumores no palpables la inyección del radiofármaco se realizó utilizando una jeringa *luer-lock* con cierre roscado hermético y guiados con ecografía o estereotaxia (Figura 10) en el Servicio de Radiología (ecógrafo Aloka Prosound; mamógrafo digital Siemens Mammomat Inspiration; mesa prono para la realización de estereotaxia digital Siemens Mammothest, con sistema de biopsia y escisión asistida por vacío SUROS-ATEC de Hologic). En los casos en que no hubo migración, se procedió a una nueva inyección de 1 mCi del radiofármaco a nivel superficial (periareolar).



Figura 9: Administración intratumoral del radiofármaco en paciente con tumor palpable



Figura 10: A. Administración intratumoral del radiofármaco con guía ecográfica en paciente con lesión mamaria no palpable. B. Administración del radiofármaco con guía estereotáxica

2.5.4 ADMINISTRACIÓN SUPERFICIAL (PERIAREOLAR) DEL RADIOFÁRMACO

Se llevó a cabo en los grupos 2 y 4 mediante la administración de 2 mCi de ^{99m}Tc -nanocoloides de albúmina (Nanocoll®), en un volumen de 0,3 ml, el mismo día de la cirugía, con dos inyecciones intradérmicas en el territorio subareolar (Figura 11). La inyección se realizó alejándose del cuadrante súpero-externo de la mama para que no existiera interferencia entre la captación que presentan los puntos de inyección y la zona teórica de drenaje linfático a nivel axilar.



Figura 11: Administración periareolar del radiofármaco

2.5.5 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

Las imágenes se adquirieron con una gammacámara Philips Brightview de 2 detectores (Philips Brightview, Best, Países Bajos) con un colimador LEHR (*low energy, high resolution*), ventana de energía en 140 Kev ($\pm 10\%$), matriz 256 x 256, con realización de proyecciones anterior y oblicua (45°) del lado de la lesión (Figura 12) y técnica SPECT cuando se consideró necesaria.



Figura 12: Realización de linfogammagrafía planar con proyección oblicua anterior derecha (45º)

Se realizó un estudio dinámico inmediatamente después de la administración del radiofármaco cuando se consideró necesario. Se valoró la presencia de canal linfático (conexión entre tumor y ganglio centinela) y la visualización precoz del GC.

A todas las pacientes se les realizaron imágenes precoces (30 minutos postinyección) y tardías (120 minutos). Se utilizó protección plomada sobre el punto de inyección (Figuras 13 y 14) y tracción mamaria (Figura 15) hacia línea media en los casos de superposición del punto de inyección y la probable zona de drenaje ganglionar.

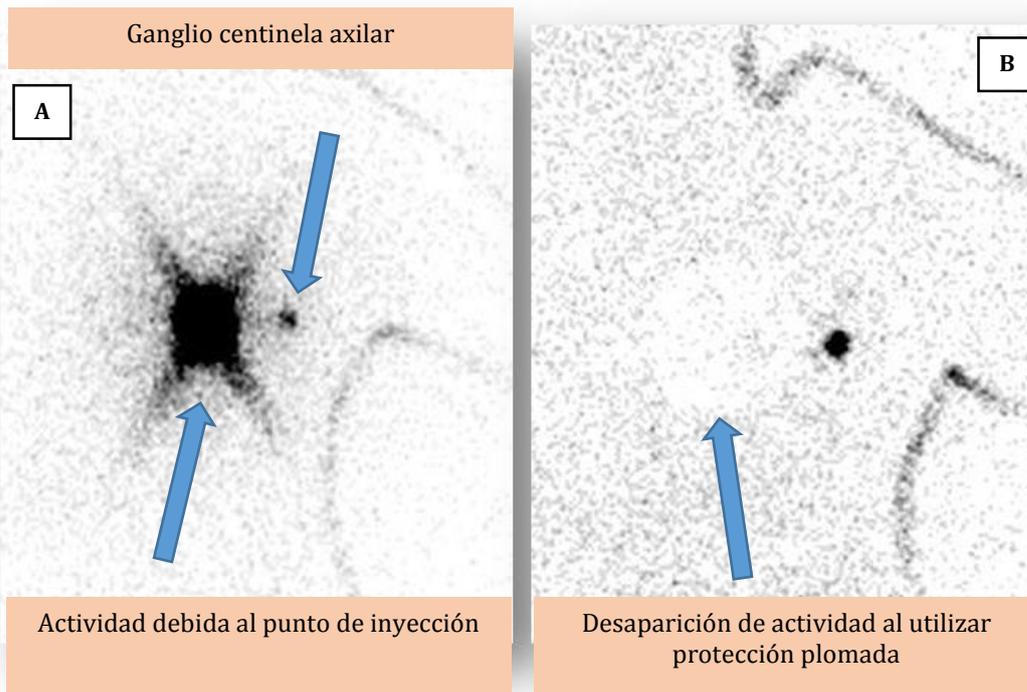


Figura 13: linfogramagrafía de paciente previa administración intratumoral del radiofármaco en mama izquierda. **A.** Presencia de ganglio centinela axilar. **B.** Visualización más óptima al usar protección plomada

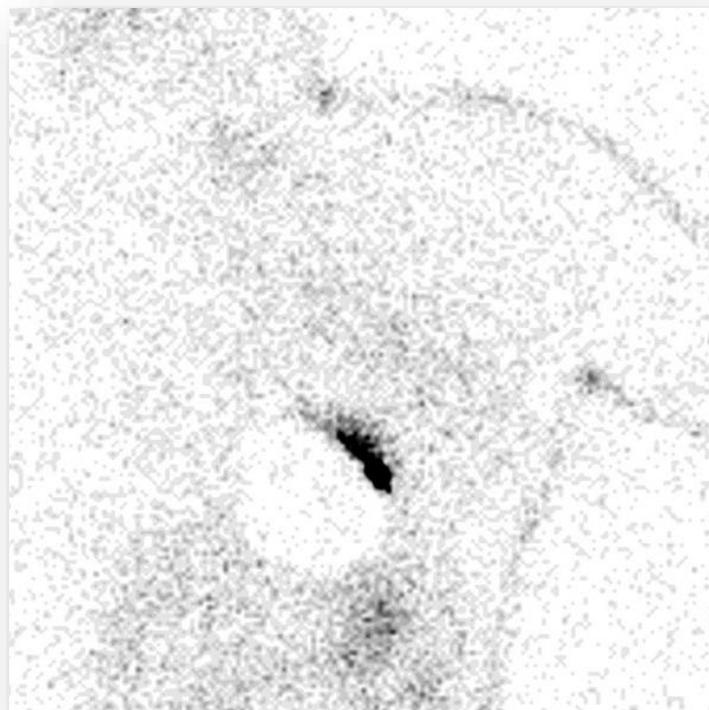


Figura 14: linfogramagrafía planar en paciente de 45 años que recibió tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Ausencia de migración del radiofármaco en proyección anterior a pesar de utilización de protección plomada



Figura 15: maniobra de tracción de la mama derecha hacia la línea media para permitir separación de zona teórica de localización del GC y zona del punto de inyección del radiofármaco

Tras la identificación del ganglio o los ganglios centinelas se procedió a marcar en la piel, con tinta indeleble, la zona teórica correspondiente a la proyección de los mismos. Posteriormente se remitió a la paciente a quirófano para la extracción y análisis anatomopatológico de los ganglios seleccionados.

Aunque a lo largo de este trabajo se hace referencia al “ganglio centinela” ha de considerarse que, aunque en una mayoría de pacientes se extrajo un único ganglio, existen casos en que se extirpó más de uno. En todos los casos se procedió con la misma metodología tanto en los aspectos referentes a la Cirugía, Medicina Nuclear y análisis de los ganglios.

2.5.6 LOCALIZACIÓN Y EXTRACCIÓN DEL GC EN QUIRÓFANO

Tomando como referencia las marcas cutáneas realizadas en el Servicio de Medicina Nuclear, se procedió inicialmente a una valoración de la captación existente sobre la piel, en la zona marcada previamente, con ayuda de una sonda detectora de radiación gamma (Navigator®, Dilon Technologies, USA) (Figura 16) realizando una incisión sobre este territorio (Figura 17). A continuación se procedió a la localización del GC con ayuda de la sonda detectora así como a la adquisición de imágenes intraoperatorias mediante una gammacámara portátil (Sentinella®, Oncovisión, Gem Imaging SA, España) cuando se consideró necesario (Figura 18).

Se consideró GC a aquel que presentaba mayor actividad en el lecho quirúrgico. Tras la extracción del mismo se realizó una comprobación de la actividad “*ex-vivo*”. Cuando existió la posibilidad de más de un GC se utilizó el criterio de la “regla del 10%” para decidir su extracción o no (extirpación de aquellos ganglios que presentan una actividad superior al 10% respecto al considerado como ganglio principal).

Por último se procedió a una valoración de la actividad en el lecho y una exploración digital de la axila.



Figura 16: A. sonda detectora de radiación gamma (Navigator®) B. Rastreo con sonda en territorio axilar



Figura 17: momento de la localización y extirpación del ganglio centinela

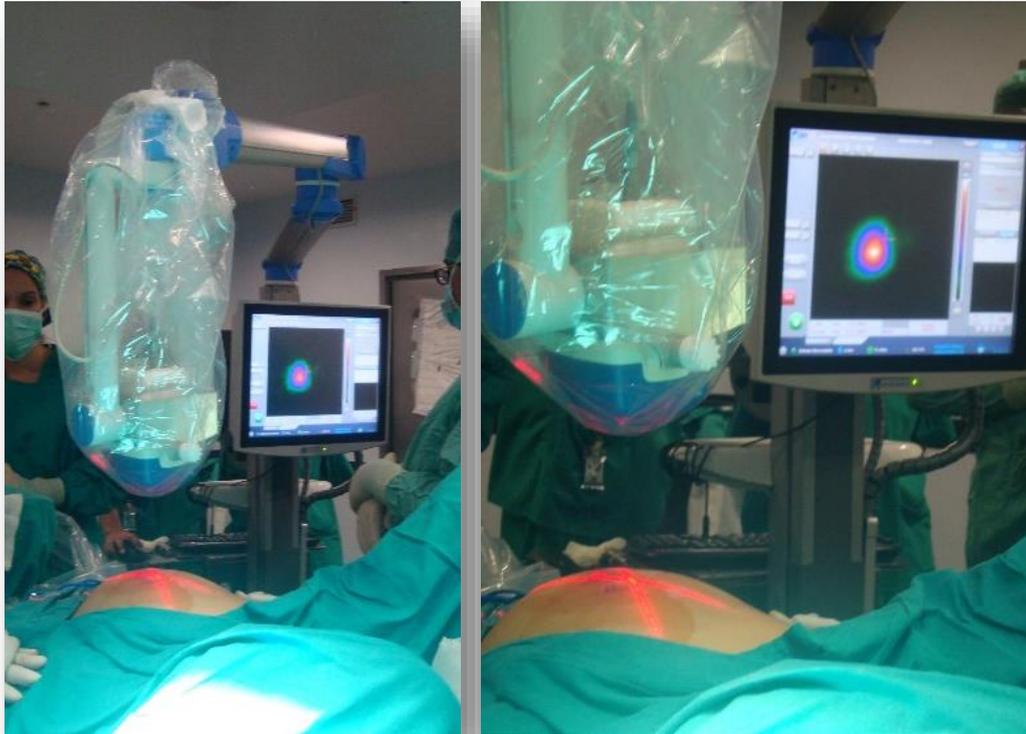


Figura 18: realización de gammagrafía intraoperatoria con gammacámara portátil (Sentinella®)

2.6 ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA

Una vez identificado y extirpado el GC en quirófano, se avisó al Servicio de Anatomía Patológica desde donde acudió un técnico para recoger los ganglios en fresco. El estudio intraoperatorio del GC se realizó por parte del patólogo responsable del área de patología mamaria.

Tras la disección en fresco del ganglio se realizaron secciones transversales de 1-2 mm de espesor, tomando improntas de cada loncha para su estudio citológico. En aquellos ganglios con áreas macroscópicas sospechosas de infiltración metastásica se analizaron secciones por congelación de una de las lonchas, teñidas con H&E de forma rápida. A continuación, en caso de resultar positivas las improntas o el corte

por congelación, el tejido ganglionar se fijó en formol y se incluyó en parafina para su estudio completo diferido.

En los ganglios sin áreas sospechosas macroscópicas, y en aquellos ganglios negativos en improntas y sección por congelación, se procesó el tejido ganglionar para análisis molecular utilizando el sistema OSNA (*one step nucleic acid amplification, SysmexTM*), mediante homogeneización, ultracentrifugación y posterior detección RT-PCR de mRNA de CK-19. En caso de existir tejido residual no procesado, se fijó en formol y se incluyó también en parafina para su estudio diferido.

De acuerdo con el sistema TNM de estadificación y sus equivalencias en número de copias de ARNm-CK19, los ganglios centinelas positivos se clasificaron en macrometástasis o micrometástasis. Los ganglios con células tumorales aisladas se consideraron como negativos (Tabla 11).

En las pacientes que no habían recibido QNA, sólo se realizó linfadenectomía en aquellos casos en los que se identificó macrometástasis según los criterios especificados en la Tabla 11.

Tras decisión consensuada por el Comité de Tumores de Mama, y de acuerdo con las evidencias científicas disponibles, no se realizó linfadenectomía en pacientes con detección de micrometástasis o células tumorales aisladas en ganglios centinelas.

Tabla 11: Clasificación de los ganglios tras análisis anatomopatológico

MACROMETÁSTASIS¹	Metástasis ≥ 2 mm de diámetro o ARNm-CK19 ≥ 5000 copias (OSNA)
MICROMETÁSTASIS²	Metástasis ≥ 0.2 y < 2 mm de diámetro o más de 200 células tumorales en un único corte de tejido o ARNm-CK19 ≥ 250 y < 5000 copias (OSNA)
CÉLULAS TUMORALES AISLADAS³	Metástasis ≤ 0.2 mm, o < 200 células tumorales en un único corte de tejido o ARNm-CK19 ≤ 250 copias (OSNA)

(1)(pN1, sistema TNM de estadificación). Medición en mm según clasificación TNM o número de copias para OSNA. (2) (pN1mic, sistema TNM de estadificación). (3) (pN0 (mol+) si se detectan mediante técnica molecular, o pN0(i+) si se detectan mediante inmunohistoquímica o tinción H&E, según sistema TNM.

Dado que el análisis OSNA no se ha validado para su utilización en ganglios de pacientes que han recibido QNA, en estos casos se procedió al análisis intraoperatorio de improntas y secciones por congelación, que se complementó con estudio OSNA de secciones alternas para confirmar la ausencia de celularidad epitelial metastásica. Se realizó linfadenectomía en aquellos casos en que se consiguió identificar enfermedad residual con tamaño superior a 2 mm, independientemente del grado de celularidad presente en los focos tumorales. Si el estudio citológico / histológico era negativo, pero se detectó CK19 en análisis OSNA, se realizó linfadenectomía si la detección era en rango de macrometástasis, pero esta se difirió en el caso de detectar células tumorales aisladas o micrometástasis.

2.7 ANÁLISIS DE LA PIEZA QUIRÚRGICA

Una vez intervenida la paciente, tanto la pieza tumoral (Figura 19) como la de linfadenectomía, cuando se realizó, fueron convenientemente identificadas y remitidas al Servicio de Anatomía Patológica. A continuación se realizó un estudio

anatomopatológico macroscópico y microscópico. La tinción empleada para valorar las secciones histológicas y citológicas de improntas fue la H&E. Los aumentos utilizados para el diagnóstico oscilaron entre 4x y 40x.

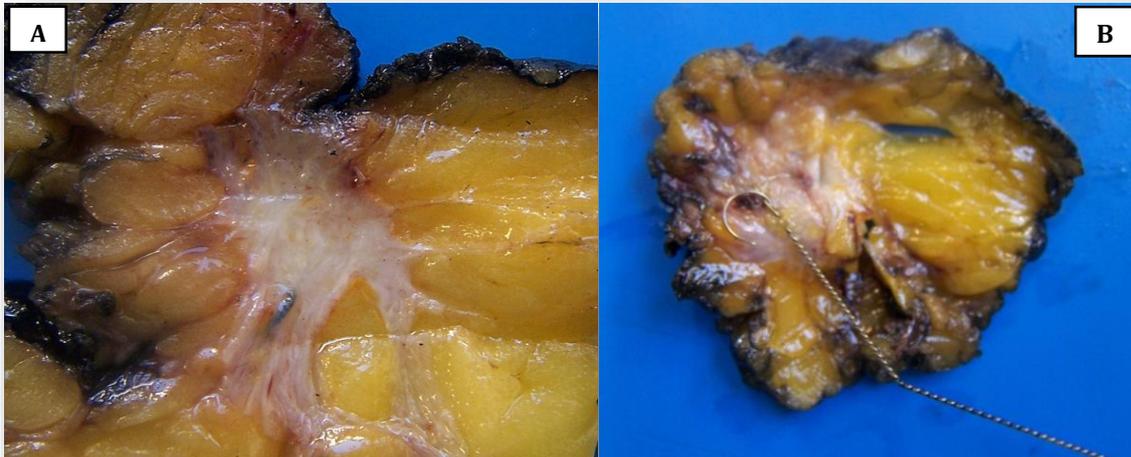


Figura 19: A. imagen macroscópica de lecho tumoral en el que puede observarse marcador radiológico. B. Pieza tumoral con arpón en el lecho tumoral

2.7.1 VALORACIÓN DE LA PIEZA EN PACIENTES TRATADAS CON QNA

En el análisis microscópico fue necesario identificar el lecho tumoral para valorar correctamente la respuesta al tratamiento. De esta forma se analizó el tamaño tumoral, tipo y grado histológico, invasión linfo-vascular, márgenes de resección, y grado de respuesta al tratamiento tanto en la mama como en los ganglios axilares. En casos con ausencia de celularidad neoplásica invasiva residual tras QNA fue necesario identificar el lecho tumoral para certificar la respuesta patológica completa.

2.7.2 VALORACIÓN PATOLÓGICA DEL GRADO DE RESPUESTA

La valoración patológica del grado de respuesta del tumor al tratamiento con QNA se estableció de dos formas:

2.7.2.1 SISTEMA DE MILLER Y PAYNE¹⁴²

Este sistema establece 5 grados de respuesta local en función de la reducción de la celularidad tumoral tras el tratamiento, sin tener en cuenta ni el tamaño del tumor ni la respuesta ganglionar. Se clasifica la respuesta en 5 grados (Figura 20):

- **Grado 1:** sin cambios, o alteraciones en células individuales pero sin reducción en la celularidad global.
- **Grado 2:** reducción discreta en la celularidad tumoral, inferior al 30%.
- **Grado 3:** reducción de la celularidad invasiva entre el 30% y el 90%.
- **Grado 4:** marcada reducción en la celularidad invasiva, superior al 90%, con persistencia de pequeños grupos microscópicos de células tumorales.
- **Grado 5:** ausencia de células epiteliales invasivas sobre un lecho tumoral fibroso. Se permite la presencia de componente in situ residual.

Para esta Tesis Doctoral se han agrupado las pacientes en tres grupos: grupo “Miller y Payne (M-P) de respuesta baja” (grados 1 + 2), “M-P de respuesta intermedia” (grado 3) y “M-P de respuesta alta” (grados 4 + 5).

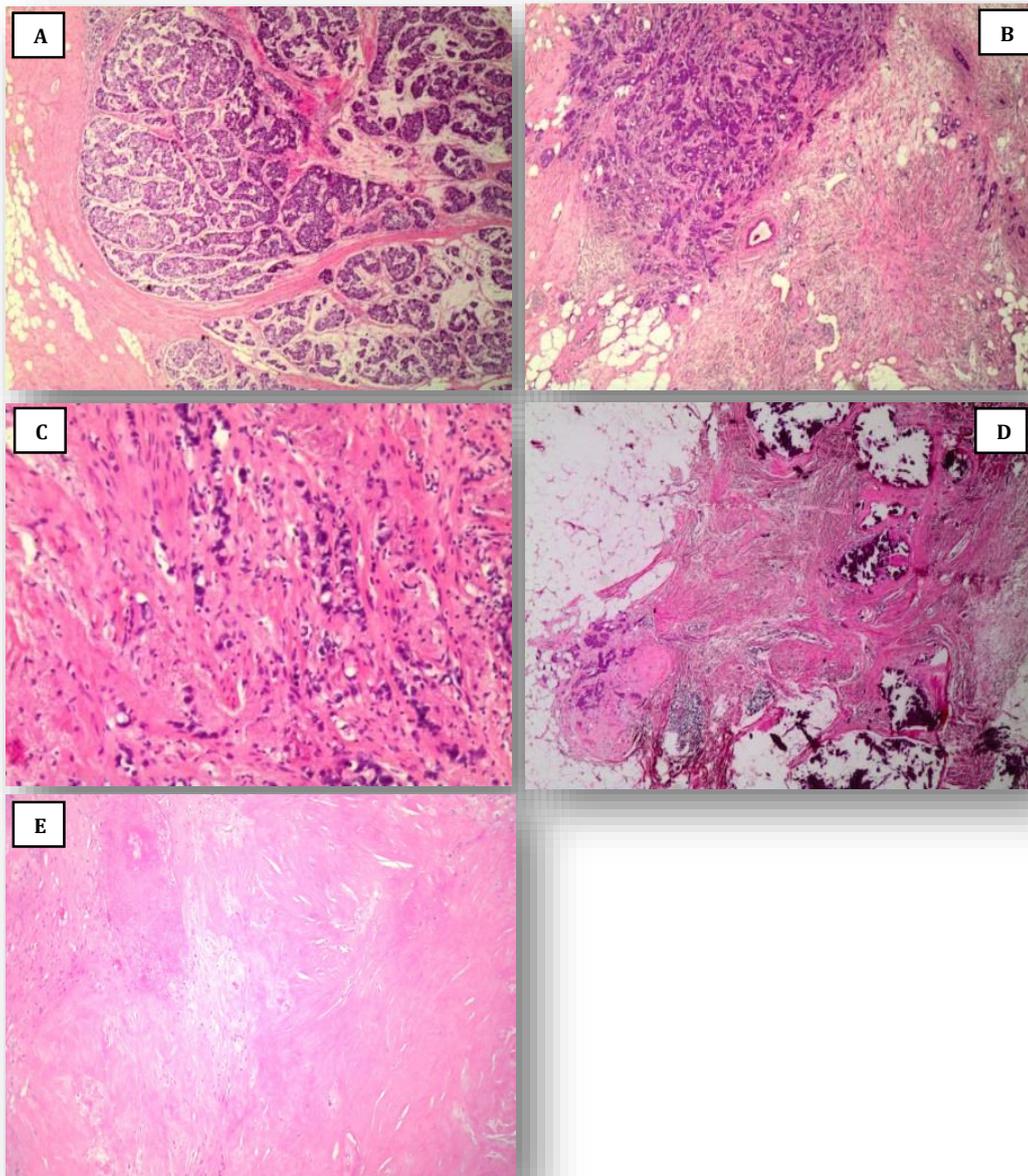


Figura 20: análisis patológico en carcinoma infiltrante de pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. **A.** Respuesta grado I (H-E 2x). **B.** Respuesta grado II (H-E 2x). **C.** Respuesta grado III (H-E 2x). **D.** Respuesta grado IV (H-E 2x). **E.** Respuesta patológica completa (H-E 4x).

2.7.2.2 CARGA TUMORAL RESIDUAL (RCB, sistema de Symmans o del *MD Anderson Cancer Center*)¹⁴³

El sistema de Miller y Payne es uno de los más utilizados para evaluar la respuesta a la QNA pero la interpretación de la reducción de la celularidad es muy subjetiva, sobre todo si se tiene en cuenta que es muy difícil extrapolar la densidad de un tumor a partir de una pequeña muestra obtenida mediante BAG.

Por este motivo, desde el *MD Anderson Cancer Center* de Houston (Texas, USA), centro de referencia en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama, se propuso un sistema de evaluación de respuesta a QNA basado en la recogida de datos objetivos y, por tanto, reproducibles entre diferentes observadores, como son el tamaño del tumor, porcentaje de celularidad tumoral, presencia de componente in situ, número de ganglios afectos y diámetro de la metástasis mayor. Introduciendo estos datos en una plantilla se aplica una fórmula matemática que proporciona un índice continuo (RCB índice) y una categorización en 4 grupos, con correlación pronóstica demostrada y validada en series posteriores:

- **RCB 0:** respuesta patológica completa.
- **RCB 1:** buena respuesta.
- **RCB 2:** respuesta intermedia.
- **RCB 3:** mala respuesta.

Para el análisis en este trabajo se han agrupado las categorías en 3 grupos: “RCB respuesta alta” (RCB 0 + 1), “RCB respuesta intermedia” (RCB 2) y “RCB respuesta baja” (RCB 3).

2.7.2.3 RESPUESTA REGIONAL

Aunque en su publicación el sistema de Miller y Payne no incluye la evaluación de la respuesta en los ganglios regionales, en la práctica la clasificación de respuesta local se suele acompañar de la evaluación de la respuesta regional (Figura 21) de acuerdo a los siguientes criterios:

- **Respuesta tipo A:** ganglios negativos, sin signos de respuesta.
- **Respuesta tipo B:** ganglios positivos, sin signos de respuesta.
- **Respuesta tipo C:** ganglios positivos, mostrando signos de respuesta parcial al tratamiento en forma de áreas de fibrosis o agregados de histiocitos.
- **Respuesta tipo D:** ganglios negativos, mostrando signos de respuesta (fibrosis / infiltrados histiocitarios /reacción granulomatosa...).

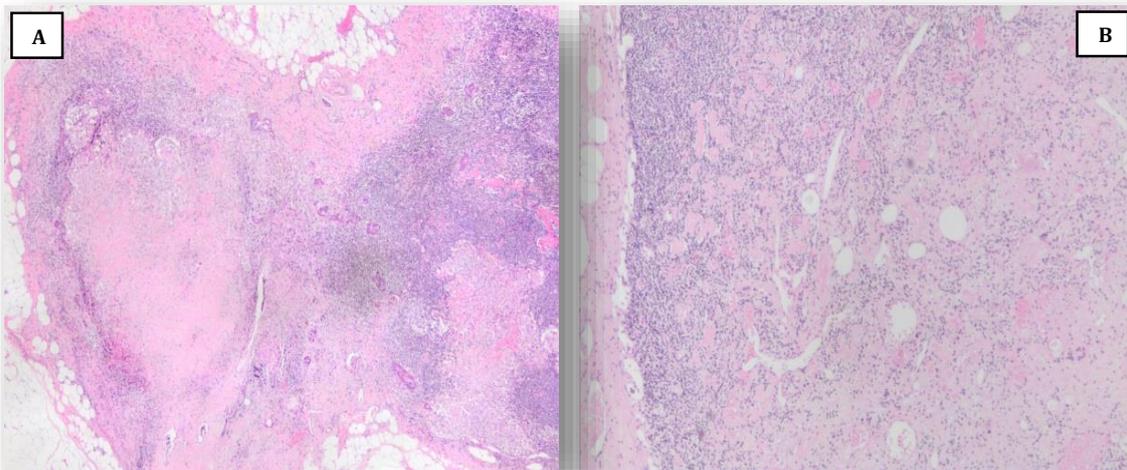


Figura 21: análisis patológico ganglionar post-quimioterapia neoadyuvante. **A.** Respuesta ganglionar parcial (H-E 2x). **B.** Respuesta ganglionar completa

2.8 GRUPOS DE NUESTRO ESTUDIO

Se ha realizado un estudio ambispectivo en el que se incluyeron pacientes recogidas durante un periodo de tiempo comprendido entre los años 2010 a 2014. Las pacientes se dividieron en 4 grupos (N=60 en cada grupo) (Tabla 12):

Tabla 12: grupos de trabajo de nuestro estudio

GRUPO 1	Administración INTRATUMORAL del radiofármaco en pacientes que han recibido QNA.
GRUPO 2	Administración PERIAREOLAR del radiofármaco en pacientes que han recibido QNA.
GRUPO 3	Administración INTRATUMORAL del radiofármaco en pacientes que NO han recibido QNA.
GRUPO 4	Administración PERIAREOLAR del radiofármaco en pacientes que NO han recibido QNA.

En el análisis de resultados también se han recogido los obtenidos tras agrupar el conjunto de pacientes que han recibido quimioterapia (grupos 1 y 2) y la suma de los pacientes que no han recibido tratamiento (3 y 4).

Variables independientes:

- Edad de la paciente.
- **Índice de masa corporal (IMC).**
- Lateralidad.
- **Localización de la lesión.**
- Lesión palpable o no.
- **Tamaño tumoral pre y postquimioterapia (grupos 1 y 2).**
- Tipo histológico.
- **Grado histológico.**
- Modo de administración del radiofármaco.
- **Perfil inmunohistoquímico (IHQ) según presencia de receptores.**
- Respuesta clínica y ecográfica a la quimioterapia.
- **Detección del GC en la linfogammagrafía.**
- Ganglios extirpados.
- **Valoración patológica de la respuesta a la QNA (sólo grupos 1 y 2).**
- Afectación patológica del ganglio centinela (GC) y realización o no de linfadenectomía.

2.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado un análisis exploratorio de los datos calculando medias y desviaciones típicas de las variables numéricas. Para las variables categóricas se han calculado las frecuencias absolutas y relativas. Las comparaciones de variables numéricas entre grupos se han realizado utilizando técnicas no paramétricas, test U de Mann-Whitney y test de Kruskal-Wallis, cuando el tamaño muestral era pequeño (menos de 40 en cada grupo); para tamaños mayores se han utilizado técnicas paramétricas como el test t-Student para comparar dos grupos y test ANOVA cuando se han comparado más de dos

grupos. Las comparaciones de variables categóricas se realizaron utilizando el test Chi-cuadrado para tablas de contingencia.

Cuando una comparación entre más de dos grupos resultó estadísticamente significativa, tanto para variables de respuesta numéricas como categóricas, se procedió a buscar las diferencias entre grupos mediante comparaciones dos a dos. En esas comparaciones múltiples se ajustaron los p-valores utilizando la técnica de Holm.

En todos los test estadísticos se ha utilizado un nivel de significación de 0.05; esto es, se ha considerado un resultado estadísticamente significativo si el p-valor era inferior a 0.05.

El análisis estadístico se realizó utilizando el software para análisis estadístico R (*Bell laboratories*).

3 RESULTADOS

Se estudiaron, tanto de forma retrospectiva como prospectiva, pacientes con diagnóstico de cáncer de mama confirmado mediante estudio anatomopatológico de biopsia. Todas las pacientes fueron evaluadas en el Comité de Tumores de Mama del HCUV. La serie se obtuvo de un total de 500 pacientes estudiadas en el periodo comprendido entre 2010-2014, de las que finalmente fueron seleccionadas 240 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los de exclusión.

En 230 pacientes la axila se consideró clínica y ecográficamente negativa en el momento del diagnóstico. Se incluyen además 10 pacientes a las que se realizó punción-aspiración de algún ganglio ecográficamente sospechoso, con resultado negativo en el análisis anatomopatológico.

3.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Para el análisis se han establecido 4 grupos de estudio (N=60 en cada grupo):

- **Grupo 1:** pacientes que habían recibido QNA y la administración del radiofármaco al realizar la BSGC fue utilizando la vía intratumoral.
- **Grupo 2:** pacientes que habían recibido QNA y la administración del radiofármaco al realizar la BSGC fue utilizando la vía periareolar.
- **Grupo 3:** pacientes que no habían recibido QNA. La administración del radiofármaco al realizar la BSGC fue utilizando la vía intratumoral.
- **Grupo 4:** pacientes que no habían recibido QNA. La administración del radiofármaco al realizar la BSGC fue utilizando la vía periareolar.

Procederemos a continuación a exponer los resultados descriptivos obtenidos en los 4 grupos así como aquellos resultados derivados de sumar los grupos 1 + 2, es decir, pacientes que han recibido quimioterapia frente a la agrupación 3 + 4, que engloba a los pacientes que no han recibido tratamiento con QNA.

3.1.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las principales características clínicas de las pacientes se resumen en la Tabla 13.

La **edad media** global fue de 56.3 ± 11.0 años. La edad media para los diferentes grupos fueron: 54.3 ± 11.5 años en el grupo 1, 53.0 ± 11.5 años en el grupo 2, 59.5 ± 10.9 años en el grupo 3 y 58.7 ± 10.4 años en el grupo 4. La edad resultó ser significativamente inferior (test de Mann-Whitney, $p=0.004$) en los grupos 1 y 2 (pacientes que reciben QNA) frente a los grupos 3 y 4 (pacientes que no reciben QNA).

Esta significatividad se mantiene al agrupar las pacientes según hubiesen recibido o no QNA puesto que la edad media en las que fueron tratadas fue significativamente inferior respecto a las que no (53.6 ± 11.5 vs 59.1 ± 10.6 años, respectivamente) (test de Mann-Whitney, $p < 0.001$).

El **índice de masa corporal (IMC, kg/m^2)** en el global de las pacientes fue de 25.5 ± 3.9 . El IMC en los diferentes grupos fue de 26.1 ± 4.0 en el grupo 1, 25.1 ± 3.8 en el grupo 2, 25.4 ± 3.9 en el grupo 3 y 25.6 ± 4.0 en el grupo 4. Cuando agrupamos a las pacientes obtuvimos un IMC en las que recibieron QNA de 25.6 ± 3.9 y de 25.4 ± 3.9 en las pacientes no tratadas, sin observar diferencias entre ambos grupos.

En cuanto a las características de la lesión se analizó en primer lugar si ésta era **palpable o no palpable**. En el grupo 1 la lesión fue palpable en 23 pacientes (38.3%) y no palpable en 37 (61.7%). En el grupo 3 la lesión fue palpable en 25 (41.7%) y no palpable en 35 (58.3%). Las diferencias fueron estadísticamente significativas (test de Chi-cuadrado, $p < 0.001$) respecto a los grupos 2 y 4 dado que en éstos hubo una mayoría de pacientes con lesiones no palpables, 56 (93.3%) en el grupo 2 y 50 (83.3%) en el grupo 4.

En el conjunto de pacientes que recibieron QNA la lesión fue palpable en 27 pacientes (22.5%) y no palpable en 93 (77.5%). No hay diferencias con respecto a las pacientes que no reciben QNA, en las que la lesión fue palpable en 35 (29.2%) y no palpable en 85 (70.8%).

En relación a la **lateralidad** (derecha o izquierda) de los tumores, encontramos 122 (50.8%) pacientes con tumores en mama derecha y 118 (49.2%) en la izquierda. Los

valores obtenidos en los 4 grupos fueron, respectivamente, para mama derecha / mama izquierda: 29 (48.3%) / 31 (51.7%) en grupo 1, 34 (56.7%) / 26 (43.3%) en grupo 2, 35 (58.3%) / 25 (41.7%) en grupo 3 y 24 (40%) / 36 (60%) en grupo 4. Estas diferencias no fueron significativas (test de Chi-cuadrado, $p=0.162$).

No hubo tampoco diferencias significativas al realizar el análisis agrupado de pacientes tratadas con QNA frente a las que no (test de Chi-cuadrado, $p=0.698$) con respecto a la lateralidad de los tumores.

En relación a la **localización** de la lesión, en 144 (60%) pacientes la lesión se localizó en cuadrantes externos, en 66 (27.5%) en cuadrantes internos y en 30 (12.5%) en zona retroareolar. En todos los grupos hubo una mayoría de tumores localizados en cuadrantes externos, siendo la localización retroareolar la menos frecuente (Figura 22).

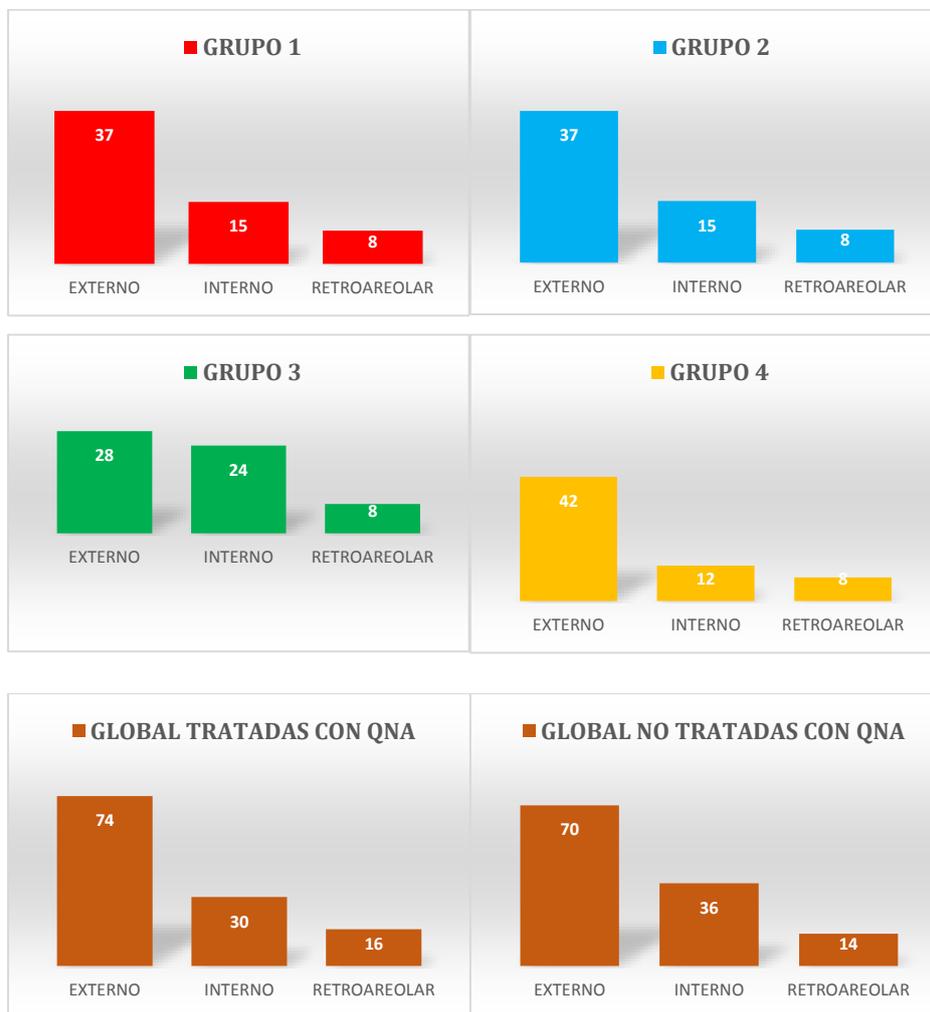
No hubo tampoco diferencias (test de Chi-cuadrado, $p=0.674$) al realizar el análisis agrupado de pacientes tratadas con QNA frente a las no tratadas.

Respecto a la administración del radiofármaco con ayuda de **guía radiológica**, en 74 casos en los grupos 1 y 3 se realizó de este modo y en 42 no. En los grupos 2 y 4, puesto que la administración fue periareolar, no hubo ningún paciente en que fuera necesario utilizar la ayuda de guía radiológica.

Tabla 13: Características clínicas de las pacientes

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	<i>p</i> valor	Total Tratadas con QNA	Total no tratadas con QNA	<i>p</i> valor
EDAD (años)								
Media	54.3	53.0	59.5	58.7	<i>0.004</i> ¹	53.6	59.1	<i><0.001</i> ³
Rango	(28-83)	(30-76)	(37-86)	(40-81)		(28-83)	(37-86)	
IMC (kg/m ²)								
Media	26.1	25.1	25.4	25.6	<i>0.63</i> ¹	25.6	25.4	<i>0.863</i> ³
Rango	(19.5-35)	(18.5-36.2)	(18.3-36)	(19.4-38)		(18-36.2)	(18.3-38)	
PALPACIÓN LESIÓN N (%)								
Palpable	23 (38.3)	4 (6.7)	25 (41.7)	10 (16.7)	<i><0.001</i> ²	22.5	29.2	<i>0.302</i> ²
No palpable	37 (61.7)	56 (93.3)	35 (58.3)	50 (83.3)		77.5	70.8	
LATERALIDAD								
N (%)								
Mama derecha	29 (48.3)	34 (56.7)	35 (58.3)	24 (40)	<i>0.162</i> ²	63 (52.5)	59 (49.2)	<i>0.698</i> ²
Mama izquierda	31 (51.7)	26 (43.3)	25 (41.7)	36 (60)		57 (47.5)	61 (50.8)	
CUADRANTE ⁴								
N (%)								
Externo	37 (61.7)	37 (61.7)	28 (46.7)	42 (70)	<i>0.228</i> ²	74 (61.7)	70 (58.3)	<i>0.674</i> ²
Interno	15 (25)	15 (25)	24 (40)	12 (20)		30 (25)	36 (30)	
Retroareolar	8 (13.3)	8 (13.3)	8 (13.3)	6 (10)		16 (13.3)	14 (11.7)	
INYECCIÓN GUIADA								
N (%)								
Con guía	37 (61.7)	0 (0)	41 (68.3)	0 (0)	<i><0.001</i> ²	37 (30.8)	41 (34.2)	<i>0.679</i> ²
Sin guía	23 (38.3)	60 (100)	19 (31.7)	60 (100)		83 (69.2)	79 (65.8)	

(1) Test de Kruskal-Wallis. (2) Test de Chi-cuadrado. (3) Test de Mann-Whitney. (4) Cuadrante en el que asienta la lesión

Figura 22: número de pacientes según cuadrante en el que se localiza el tumor

3.1.2 CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

El análisis de las características tumorales queda reflejado en la Tabla 14.

El **tipo histológico** fue de carcinoma infiltrante sin tipo especial (carcinoma ductal infiltrante) en 180 pacientes (75%) y de otros tipos en 60 (25%). El número de tumores sin tipo especial según los grupos fue del 86.7% en el grupo 1; 88.3%, grupo 2; 56.7%, grupo 3; 68.3%, grupo 4.

En cuanto al **grado histológico** del tumor, en todos los grupos el más frecuente fue el grado II (carcinomas moderadamente diferenciados) (61.7%, grupo 1; 58.3%, grupo 2; 46.7%, grupo 3; 43.3%, grupo 4). En el conjunto de pacientes tratadas con QNA (grupos 1 + 2) encontramos un número significativamente mayor de tumores grado I (tumores bien diferenciados), 42 (73.6%) con respecto al total de pacientes no tratadas, 15 (26.3%) (test de Chi-cuadrado, $p < 0.001$). Del total de tumores grado II (moderadamente diferenciados), 72 (57.1%) pertenecían a pacientes que habían recibido tratamiento con QNA y 54 (42.8%) a las pacientes no tratadas. Con respecto a los tumores grado III (pobrementemente diferenciados), 33 (57.8%) pertenecían al agrupamiento de las pacientes tratadas y 24 (42.1%) a las que no.

En todos los grupos fue mayor el número de pacientes que no asociaron **CDIS** e igual ocurrió realizar el análisis global según hubieran recibido tratamiento con QNA o no.

Con respecto a la expresión de **receptores hormonales** en el tumor, en todos los grupos hubo una mayoría de pacientes con tumores que expresaban receptores de estrógenos y de progesterona, y lo mismo sucede en el análisis agrupado de pacientes tratadas / no tratadas.

En cuanto a la sobreexpresión de **HER2**, ésta fue más frecuente en los grupos 1 (25%) y 2 (26.7%) siendo la diferencia estadísticamente significativa (test de Chi-cuadrado, $p = 0.002$) con respecto a los grupos 3 (3.8%) y grupo 4 (9.1%). Lo mismo ocurrió en el conjunto de pacientes que habían recibido quimioterapia (31 casos, 25.8%) respecto aquellas que no recibieron tratamiento, 6 casos (6.2%), (test de Chi-cuadrado, $p < 0.001$).

La actividad proliferativa medida según la expresión de **ki67** fue mayor en los grupos 1 (32.1 ± 21.5) y 2 (35.1 ± 22.7) frente a los grupos 3 (19.8 ± 19.7) y 4 (17.2 ± 15.7) (test de Kruskal-Wallis, $p < 0.001$). Las diferencias también fueron estadísticamente significativas al comparar el conjunto de pacientes tratadas con QNA (33.6 ± 22.1) respecto a las no tratadas (18.6 ± 17.9) (test de Mann-Whitney, $p < 0.001$).

Al valorar el **perfil inmunohistoquímico** de los tumores, el 73.6% fueron tumores luminales, el 17.7% HER2 positivos y el 8.6% triples negativos (Gráfico 2). El análisis de frecuencias mostró un mayor número de tumores de perfil luminal en el grupo 3 (50, 94.3%) respecto a los grupos 1 (36, 6%) y grupo 2 (37, 61.7%). Por otro lado, se observó un mayor número de tumores HER2 (+) en los grupos 1 (17 casos, 28.3%) y 2 (16 pacientes, 26.7%) respecto al grupo 3 (2 tumores, 3.8%) (test de Chi-cuadrado, $p < 0.001$).

Al comparar las agrupaciones se evidenció que las pacientes que reciben QNA presentan una frecuencia significativamente mayor de tumores HER2 (+) (33 casos, 27.5%) y triple negativos (14 pacientes, 11.7%) que las pacientes que no reciben este tratamiento (HER2 + en 6 casos, 6%, y triple negativo en 5 casos, 5%) (test de Chi-cuadrado, $p < 0.001$) (Figura 23).

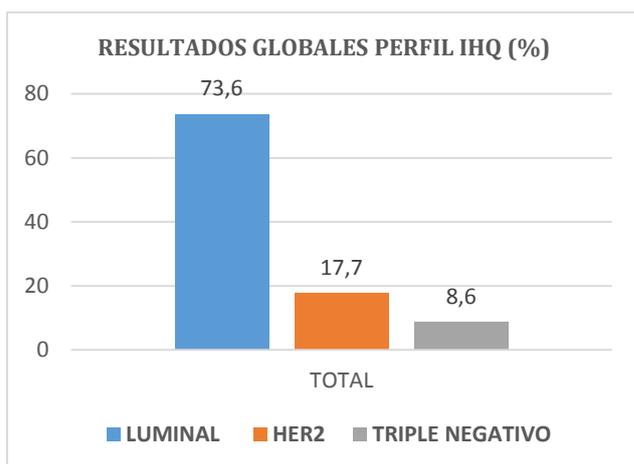
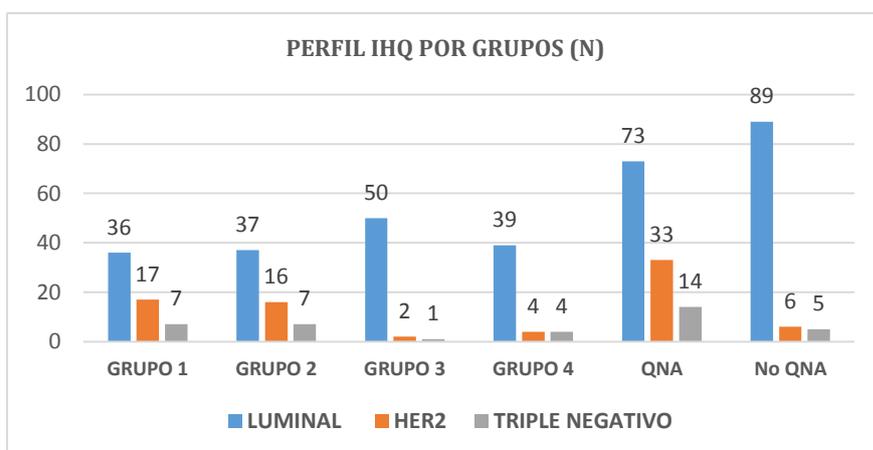


Figura 23: perfil inmunohistoquímico



QNA: total de pacientes que habían recibido tratamiento con QNA.

No QNA: total de pacientes que no habían recibido tratamiento con QNA

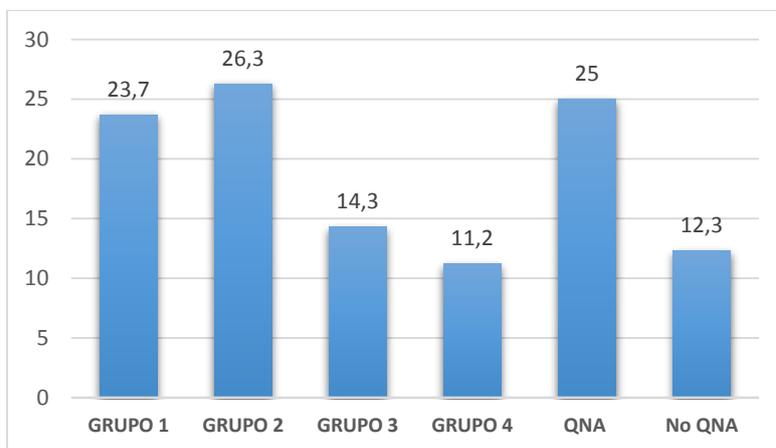
En cuanto al análisis del **tamaño tumoral**, el tamaño medio (medido en mm) antes del inicio de la quimioterapia en el grupo 1 fue de 23.7 ± 13.0 y en el grupo 2 de 26.3 ± 13.8 . El tamaño medio del tumor cuando las pacientes finalizaron el tratamiento quimioterápico fue significativamente mayor en el grupo 1 (10.3 ± 6.4 mm) respecto al grupo 2 (7.8 ± 7.5 mm) (test de Kruskal-Wallis, p 0.018). El valor ratio derivado de la diferencia de tamaño existente entre el inicio de la QNA y la finalización, fue de 0.5 ± 0.2 (grupo 1) y 0.7 ± 0.3 (grupo 2) (test de Kruskal-Wallis, p 0.003).

En los grupos 3 y 4 se tuvo en cuenta el tamaño en el momento del diagnóstico y, por tanto, al realizar la técnica de la BSGC. El valor medio fue de 14.3 ± 11.3 mm para el grupo 3 y 11.2 ± 6.9 mm para el 4 (Figura 24).

Al valorar el tamaño al diagnóstico, fue significativamente mayor en los grupos 1 y 2 (23.7 y 26.3 mm, respectivamente) respecto a los grupos 3 y 4 (14.3 y 11.2 mm) (test de Kruskal-Wallis, $p < 0.001$).

El tamaño medio del tumor al diagnóstico del conjunto de pacientes tratadas fue significativamente mayor (test de Mann-Whitney, $p < 0.001$) (25.0 ± 13.4 mm) que en las no tratadas (12.9 ± 9.6 mm).

Figura 24: tamaño tumoral (mm) al diagnóstico



QNA: total de pacientes que habían recibido tratamiento con QNA.

No QNA: total de pacientes que no habían recibido tratamiento con QNA

Tabla 14: Características tumorales

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	<i>p</i> valor	Total Tratadas con QNA	Total No tratadas con QNA	<i>p</i> valor
TIPO HISTOLÓGICO N (%)								
Sin tipo especial /Ductal	52 (86.7)	53 (88.3)	34 (56.7)	41 (68.3)	<i><0.001</i> ⁷	105 (87.5)	75 (62.5)	<i><0.001</i> ⁷
Otros	8 (13.3)	7 (11.7)	26 (43.3)	19 (31.7)		15 (12.5)	45 (37.5)	
GRADO¹ N (%)								
Grado I (Bien)	8 (13.3)	7 (11.7)	23 (38.3)	19 (31.7)	<i>0.004</i> ⁷	15 (12.5)	42 (35)	<i><0.001</i> ⁷
Grado II (Moderado)	37 (61.7)	35 (58.3)	28 (46.7)	26 (43.3)		72 (60)	54 (45)	
Grado III (Pobre)	15 (25)	18 (30)	9 (15)	15 (25)		33 (27.5)	24 (20)	
ASOCIACIÓN CDIS N (%)								
Sí	25 (41.7)	26 (43.3)	18 (30)	19 (31.7)	<i>0.309</i> ⁷	51 (42.5)	37 (30.8)	<i>0.082</i> ⁷
No	35 (58.3)	34 (56.7)	42 (70)	41 (68.3)		69 (57.5)	83 (69.2)	
GRADO CDIS N (%)								
1	1 (4)	5 (19.2)	5 (27.8)	2 (10)	<i>0.077</i> ⁷	6 (11.8)	7 (18.4)	<i>0.28</i> ⁷
2	19 (76)	11 (42.3)	10 (55.6)	15 (75)		30 (58.8)	25 (65.8)	
3	5 (20)	10 (38.5)	3 (16.7)	3 (15)		15 (29.4)	6 (15.8)	
RRHH² N (%) ESTRÓGENOS								
SÍ	49 (81.7)	48 (80)	51 (96.2)	39 (84.8)	<i>0.070</i> ⁷	97 (80.8)	90 (90.9)	<i>0.056</i> ⁷
NO	11 (18.3)	12 (20)	2 (3.8)	7 (15.2)		23 (19.2)	9 (9.1)	
PROGESTERONA								
SÍ	45 (75)	44 (73.3)	44 (83)	36 (78.3)	<i>0.632</i> ⁷	89 (74.2)	80 (80.8)	<i>0.316</i> ⁷
NO	15 (25)	16 (26.7)	9 (17)	10 (21.7)		31 (25.8)	19 (19.2)	
HER2 N (%)								
Positivo	15 (25)	16 (26.7)	2 (3.8)	4 (9.1)	<i>0.002</i> ⁷	31 (25.8)	6 (6.2)	<i><0.001</i> ⁷
Negativo	45 (75)	44 (73.3)	51 (96.2)	40 (90.9)		89 (74.2)	91 (93.8)	
KI67 (%)								
Media	32.1	35.1	19.8	17.2	<i><0.001</i> ⁶	33.6	18.6	<i><0.001</i> ⁸
Rango	(5-90)	(1-90)	(1-75)	(1-80)		(1-90)	(1-80)	
PERFIL IHQ³ N (%)								
Luminal	36 (60)	37 (61.7)	50 (94.3)	39 (83)	<i><0.001</i> ⁷	73 (60.8)	89 (89)	<i><0.001</i> ⁷
HER2	17 (28.3)	16 (26.7)	2 (3.8)	4 (8.5)		33 (27.5)	6 (6)	
Triple negativo	7 (11.7)	7 (11.7)	1 (1.9)	4 (8.5)		14 (11.7)	5 (5)	

TAMAÑO TUMORAL								
Media (mm.)								
Al diagnóstico ⁴	23.7	26.3	14.3	11.2	<0.001 ⁶	25.0	12.9	<0.001 ⁸
Rango	(7-80)	(8-80)	(4-70)	(3-40)		(7-80)	(3-70)	
posQNA	10.3	7.8			0.018 ⁶			
Rango	(0-30)	(0-33)						
Ratio ⁵	0.5	0.7			0.003 ⁶			
Rango	(0.05-1)	(0-1)						

(1) Grado de diferenciación tumoral. (2) Presencia de receptores hormonales. (3) Perfil inmunohistoquímico. (4) Tamaño en el momento del diagnóstico. Tamaño prequimioterapia para los grupos 1 y 2. (5) Calculada como Tamaño preQNA – tamaño postQNA / tamaño preQNA (6) Test de Kruskal-Wallis. (7) Test de Chi-cuadrado. (8) Test de Mann-Whitney.

3.1.3 BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

Se analizó la detección del GC (mediante linfogammagrafía planar) (Figura 25) en los cuatro grupos estudiados. En los grupos 1 y 3 los datos fueron obtenidos tras la administración del radiofármaco por la vía intratumoral sin entrar a valorar que ocurrió si hubo reinyección periareolar. El grupo con un menor porcentaje de detección fue el 1, donde hubo migración y detección de algún GC en el 71.7% de las pacientes. En los grupos 2, 3 y 4 los porcentajes de detección alcanzaron valores del 90%, 83.3% y 93.3%, respectivamente. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (test de Chi-cuadrado, $p=0.002$) (Figura 26).

Sin embargo, esta diferencia no fue significativa (test de Mann-Whitney, $p=0.153$) cuando se agruparon a los pacientes según hubieran recibido quimioterapia (97, 80.8%) o no (106, 88.3%) (Figura 26).

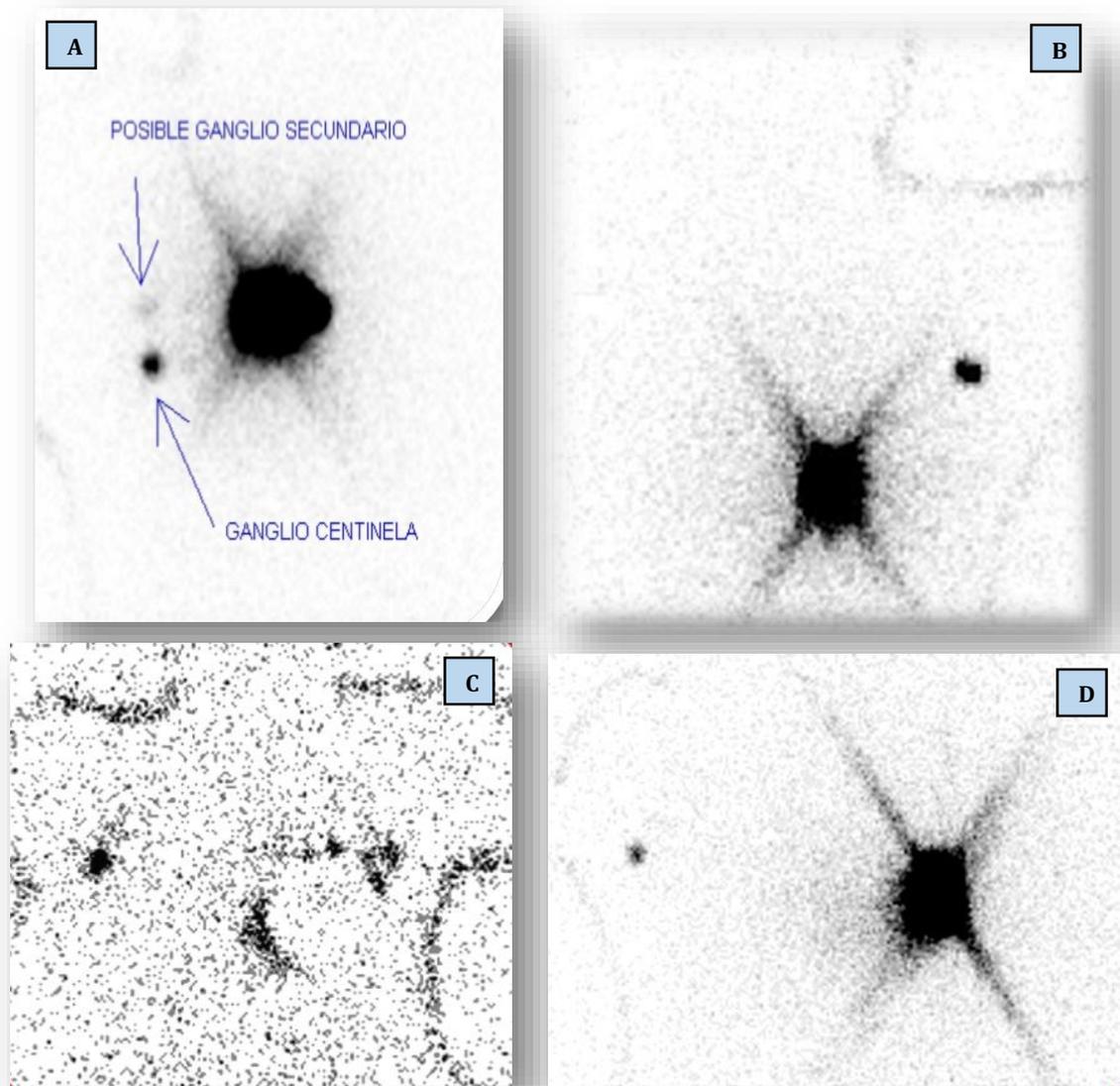
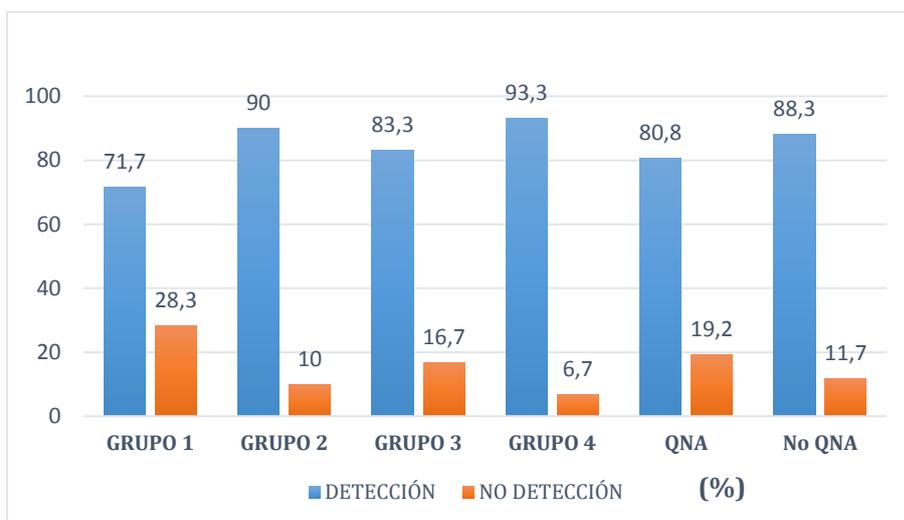


Figura 25: Imágenes de linfogammagrafía planar. **A y B.** Ganglios centinelas en axila homolateral. **C.** Ganglios centinelas en axila homo y contralateral en proyección anterior. **D.** Ganglio centinela en axila contralateral en proyección OAD.

Figura 26: detección del ganglio centinela con linfogammagrafía planar en cada grupo



QNA: total de pacientes que habían recibido tratamiento con QNA. No QNA: total de pacientes que no habían recibido tratamiento con QNA

Cuando no hubo migración ni detección de GC, en los grupos 1 y 3 se procedió a la reinyección periareolar del radiofármaco. Esto se realizó en el 26.7% de pacientes del grupo 1 y en el 16.7% del grupo 3. Tras la nueva administración, los porcentajes de detección ascendieron. Finalmente no se detectó ningún GC con linfogammagrafía tan sólo en el 8.3% de los casos en el grupo 1; 10% en el grupo 2; 8.3% en el grupo 3 y 6.7% en el grupo 4.

Se realizó reinyección periareolar en el 13.3% de los pacientes del conjunto de pacientes que habían sido tratadas con QNA y el 8.3% del conjunto de las que no.

En cuanto a la **localización de los GC** detectados cuando se valoraron los resultados obtenidos sólo tras la administración intratumoral, cabe destacar que en los grupos 1 y 3 se encontraron ganglios centinela axilares en 34 y 45 pacientes, respectivamente. El número de pacientes con localización axilar ascendió a 45 y 50, respectivamente, cuando se procedió a reinyectar el radiofármaco. El número de

ganglios extra-axilares localizados no varió en estos grupos tras reinyección periareolar del radiotrazador.

Al comparar los ganglios detectados tras agrupar los pacientes según la administración de QNA o no el número de ganglios extra-axilares detectados fue similar.

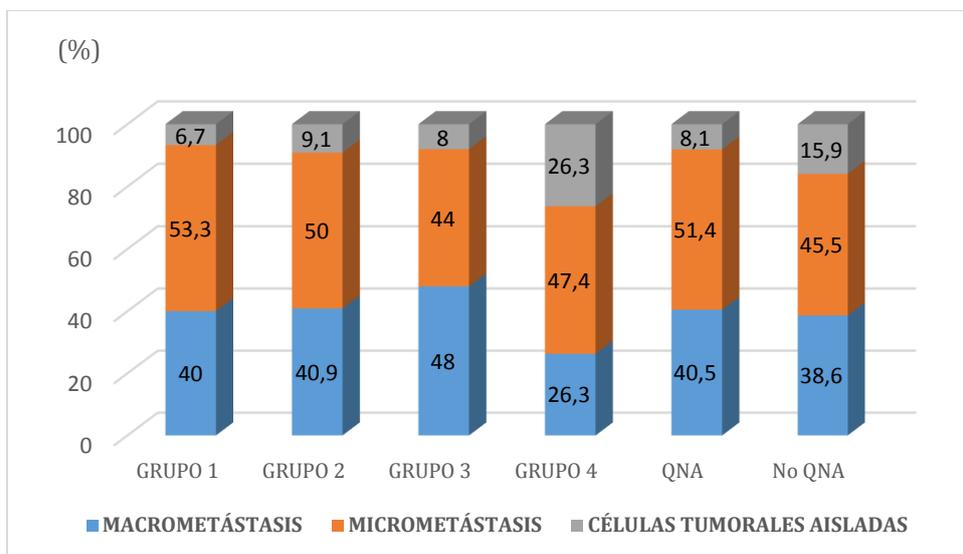
La media global de **ganglios centinelas axilares detectados** con linfogammagrafía fue de 1.2 ± 0.7 . Los valores en los cuatro grupos fueron de 1.2 ± 0.6 para el grupo 1, 1.4 ± 0.9 para el grupo 2, 1.1 ± 0.6 para el grupo 3, 1.3 ± 0.8 para el grupo 4. La media de ganglios detectados fue de 1.3 ± 0.8 en el total de pacientes tratadas y de 1.2 ± 0.7 en las no tratadas. Las diferencias no fueron significativas.

En todos los casos, la media de **ganglios centinelas axilares extirpados** en quirófano fue superior a la de los ganglios detectados en el Servicio de Medicina Nuclear. La media global fue de 1.5 ± 0.9 . La diferencia fue significativa (test de Kruskal-Wallis, $p=0.013$) entre el grupo 1 (1.3 ± 1.0) y el 4 (1.9 ± 0.9). También existieron diferencias significativas (test de Mann-Whitney, $p=0.014$) al comparar los ganglios extirpados en el conjunto de pacientes que habían recibido QNA (1.4 ± 0.9) respecto a aquellas que no recibieron QNA (1.7 ± 0.9).

Se realizó **análisis anatómico-patológico** de los 213 GC localizados en territorio axilar (53 en el grupo 1, 53 en el 2, 51 en el grupo 3 y 56 en el 4). Se encontró algún ganglio afecto en el 32.6% de las pacientes del grupo 1, 41.5% en el grupo 2, 48.1% del grupo 3 y 33.9% del 4. No se demostraron diferencias significativas (test de Chi-cuadrado, $p=0.813$) en el número de ganglios afectados de pacientes tratadas / no tratadas con QNA.

Al analizar el **tipo de afectación microscópica** del GC, la presencia de micrometástasis fue el hallazgo más frecuente en todos los grupos excepto en el grupo 3 en el que predominó la existencia de macrometástasis (Figura 27).

Figura 27: tipo de afectación anatomopatológica del ganglio centinela



QNA: total de pacientes que habían recibido tratamiento con QNA.

No QNA: total de pacientes que no habían recibido tratamiento con QNA

Tras detección de macrometástasis en el estudio intraoperatorio se realizó una **linfadenectomía axilar**. Del mismo modo, se realizó linfadenectomía axilar en las pacientes en que no hubo detección de ningún GC axilar: 7 pacientes en el grupo 1, 7 del grupo 2, 9 del grupo 3 y 4 del grupo 4.

Al analizar los resultados globales del análisis de los ganglios tras realizar la linfadenectomía, en todos los grupos predominó la linfadenectomía sin ganglios afectados. Al centrarnos en el análisis de los pacientes a los que se les realizó linfadenectomía por no migración del radiofármaco, en 3/7 (42.8%) hubo afectación en el grupo 1, 2/7 (28.5%) en el grupo 2, 4/9 (44.4%) en el grupo 3 y 0/4 (0%) en el grupo 4. Al agrupar las pacientes, en 5/9 (35.7%) de aquellas pacientes que recibieron QNA hubo afectación y en 4/13 (30.7%) en las que no recibieron tratamiento.

Por último, al realizar el análisis patológico de la **pieza tumoral** y valorar el **tamaño** del tumor (mm), se obtuvieron unos valores mayores en los 3 primeros grupos (15.9 ± 9.7 , grupo 1; 14.1 ± 13.6 , grupo 2; 15.0 ± 6.9 , grupo 3) que en el grupo 4 ($11.5 \pm$

6.4)(test de kruskal-Wallis, $p=0.062$). El tamaño medio del tumor fue también mayor en las pacientes tratadas con QNA (15.0 ± 11.8) que aquellas que no fueron tratadas (13.4 ± 6.9) (test de Mann-Whitney, $p=0.343$).

Tabla 15: Datos relativos a la biopsia selectiva del ganglio centinela

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	P valor	Total Tratadas con QNA	Total No tratadas con QNA	p valor
DETECCIÓN¹ N (%)								
Sí	43 (71.7)	54 (90)	50 (83.3)	56 (93.3)	<i>0.002²</i>	97 (80.8)	106 (88.3)	<i>0.153¹¹</i>
No	17 (28.3)	6 (10)	10 (16.7)	4 (6.7)				
REINYECCIÓN³ N (%)								
Sí	16 (26.7)		10 (16.7)		<i>p>0.05²</i>	16 (13.3)	10 (8.3)	<i>0.299²</i>
No	44 (73.3)		50 (83.3)					
LOC SIN REINY⁴ N (%)								
Axilar	34 (56.6)	53 (88.3)	45 (75)	56 (93.3)		87 (72.5)	101 (84.1)	
Extraaxilar	2 (3.33)	1 (1.7)	4 (6.77)	0 (0)				
Axilar + Extraaxilar	8 (13.3)	0 (0)	1 (1.69)	0 (0)				
No migración	16 (26.6)	6 (10)	10 (16.9)	4 (6.7)				
LOC TRAS REINY⁵ N (%)								
Axilar	45 (75)		50 (83.3)			98 (81.6)	106 (88.3)	
Extraaxilar	2 (3.38)		4 (6.7)					
Axilar + Extraaxilar	8 (13.3)		1 (1.7)					
No migración	5 (8.47)		5 (8.3)					
GANGLIOS DETECTADOS CON LP								
Media (N)	1.2	1.4	1.1	1.3	<i>0.324¹⁰</i>	1.3	1.2	<i>0.631¹¹</i>
Rango	(0-3)	(0-3)	(0-3)	(0-4)				
GANGLIOS EXTIRPADOS								
Media (N)	1.3	1.5	1.5	1.9	<i>0.013¹⁰</i>	1.4	1.7	<i>0.014¹¹</i>
Rango	(0-4)	(0-3)	(0-4)	(0-4)				
AP⁶ N (%)								
Algún GC afecto	15 (32.6)	22 (41.5)	25 (48.1)	19 (33.9)	<i>0.318²</i>	37 (34.9)	44 (41.1)	<i>0.813²</i>
Ninguno	38 (71.6)	31 (58.4)	26 (50.9)	37 (66.1)				
MICRO⁷ N (%)								
Macrometástasis	6 (40)	9 (40.9)	12 (48)	5 (26.3)	<i>0.486²</i>	15 (40.5)	17 (38.6)	<i>0.561²</i>
Micrometástasis	8 (53.3)	11 (50)	11 (44)	9 (47.4)				
CTA ⁸	1 (6.7)	2 (9.1)	2 (8)	5 (26.3)				
LINFADENECTOMÍA								
N (%)								
Sí	13 (21.6)	16 (26.6)	21 (35)	9 (15)		29 (24.1)	30 (25)	
No	47 (78.3)	44 (73.3)	39 (65)	51 (85)				

RESULTADO LINFADENECTOMÍA GLOBAL N (%)								
Ningún ganglio afecto	8 (61.5)	10 (62.5)	13 (61.9)	7 (77.7)		21 (72.4)	24 (80)	
Algún ganglio afecto	5 (38.4)	6 (37.5)	8 (38.0)	2 (22.2)		8(27.5)	6 (20)	
RESULTADO LINFADENECTOMÍA PACIENTES SIN MIGRACIÓN AXILAR N (%)								
Afectación ganglionar	3 (42.8)	2 (28.5)	4 (44.4)	0 (0)		5 (35.7)	4 (30.7)	
No afectación	4 (57.1)	5 (71.4)	5 (55.5)	4 (100)		9 (64.2)	9 (69.2)	
TAMAÑO TUMOR⁹ N (%)								
Media	15.9	14.1	15.0	11.5	0.062 ¹⁰	15.0	13.4	0.343 ¹¹
Rango	(0-45)	(0-80)	(2-35)	(0.7-25)		(0-80)	(0.7-35)	

(1) Detección mediante linfogammagrafía planar del GC. (2) Test de Chi-cuadrado (3) La reinyección se realizó solamente en los grupos 1 y 3. (4) Localización del GC sin reinyección del radiofármaco. (5) Localización del GC tras reinyección periareolar en los grupos 1 y 3. (6) Afectación anatomopatológica de los ganglios centinelas axilares. (7) Tipo de afectación en el análisis microscópico. (8) Células tumorales aisladas. (9) Tamaño medio del tumor en el análisis patológico de la pieza. (10) Test de Kruskal-Wallis. (11) Test de Mann-Whitney.

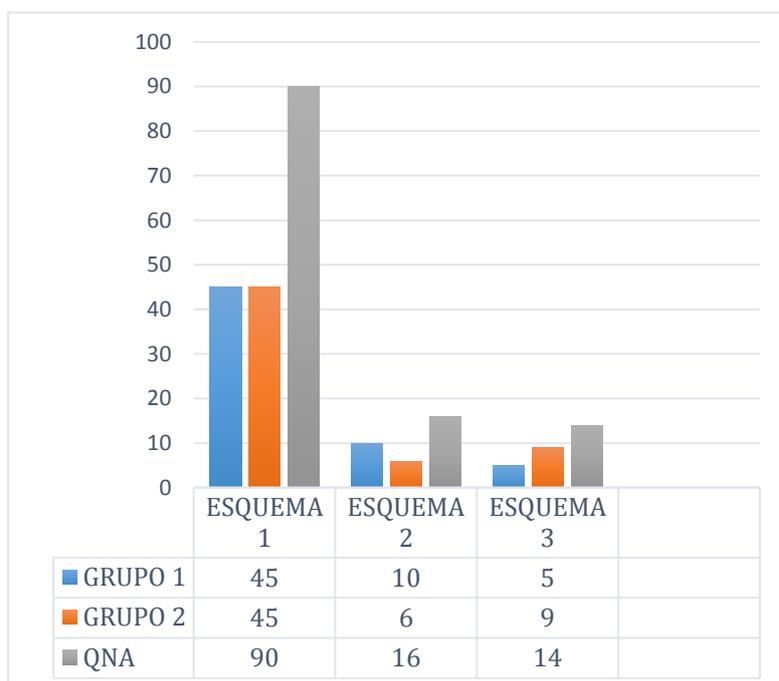
3.1.4 RESULTADOS SEGÚN ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA RECIBIDO

Las pacientes fueron englobadas en 3 esquemas de QNA (Figura 28). 90 pacientes recibieron el **esquema 1** (taxanos y antraciclinas con / sin trastuzumab), 16 el **esquema 2** (trastuzumab-lapatinib con/sin hormonoterapia) y 14 el **esquema 3** (taxanos con/sin trastuzumab).

En el grupo 1, el 75% (45/60) estaban encuadradas en el esquema 1, el 16.6% (10/60) en el esquema 2 y sólo el 8.3% (5/60) en el 3.

En el grupo 2, el 75% (45(60) pertenecían al esquema 1, el 10% (6/60) al 2 y el 15% (9/60) al grupo 3.

Figura 28: Distribución del número de pacientes según esquema de quimioterapia recibido



QNA: Total pacientes tratadas con QNA

3.1.5 VALORACIÓN GRADO DE RESPUESTA TUMORAL EN LOS GRUPOS DE PACIENTES TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA

La valoración del grado de respuesta del tumor en los dos grupos de pacientes que recibieron tratamiento con QNA (grupo 1 y 2) ofreció los siguientes resultados.

3.1.5.1 RESPUESTA CLÍNICA

La **respuesta clínica** fue completa en 54 pacientes, parcial en 62 y no hubo respuesta en sólo 1 paciente. Los resultados mostraron que la respuesta fue parcial en el 60% (36) de pacientes en el grupo 1 y en el 45.6% (26) en el grupo 2. La respuesta completa se alcanzó en 23 pacientes en el grupo 1 (38.3%) y en 31 (54.4%) en el grupo 2. Un paciente tuvo ausencia de respuesta en el grupo 1 y ninguno en el 2. Los resultados completos se muestran en la tabla 16.

Tabla 16: resultados grado de respuesta clínica

N (%)	GRUPO 1	GRUPO 2	<i>p</i> valor <i>0.155¹</i>
AUSENCIA	1 (1.7)	0 (0)	
PARCIAL	36 (60)	26 (45.6)	
COMPLETA	23 (38.3)	31 (54.4)	

(1) Test de Chi-cuadrado

3.1.5.2 RESPUESTA ECOGRÁFICA

En cuanto al grado de **respuesta ecográfica** (Tabla 17), fue completa en 26 pacientes, parcial en 89 y no hubo respuesta en 2. En ambos grupos hubo una proporción significativamente mayor de pacientes con respuesta parcial (52, 86.7% en grupo 1 y 37, 64.9% en el 2) frente a aquellos pacientes que presentaron respuesta completa (7, 11.7% en grupo 1 y 19, 33.3%, en grupo 2) o ausencia de respuesta (1, 1.7% en grupo 1 y 1, 1.8%

Tabla 17: resultados grado de respuesta ecográfica

N (%)	GRUPO 1	GRUPO 2	<i>p valor</i> 0.018¹
AUSENCIA	1 (1.7)	1 (1.8)	
PARCIAL	52 (86.7)	37 (64.9)	
COMPLETA	7 (11.7)	19 (33.3)	

(1) *Test de Chi-cuadrado*

3.1.5.3 RESPUESTA PATOLÓGICA

Grado de respuesta según sistema Miller-Payne: los pacientes fueron agrupados en aquellos que tuvieron una respuesta baja (grados 1 y 2 de la clasificación de Miller y Payne), respuesta intermedia (grado 3) y respuesta alta (grados 4 y 5). Los resultados aparecen expuestos en la Tabla 18.

37 pacientes presentaron una respuesta alta, 55 intermedia y 26 una respuesta baja. En los grupos 1 y 2 hubo un número significativamente mayor de pacientes (test de Chi-cuadrado, $p=0.012$) con un grado de respuesta intermedia, 28 (46.7%) en el grupo 1 y 27 (46.6%) en el grupo 2, frente a las pacientes cuyo tumor presentó una

respuesta alta, 13 (21.7%) y 24 (41.4%) o baja, 19 (31.7%) y 7 (12.1%), respectivamente.

Tabla 18: resultados del grado de respuesta evaluado mediante sistema de Miller-Payne

MILLER-PAYNE N (%)	GRUPO 1	GRUPO 2	<i>p valor</i> 0.012¹
RESPUESTA BAJA (grados 1 y 2)	19 (31.7)	7 (12.1)	
RESPUESTA INTERMEDIA (grado 3)	28 (46.7)	27 (46.6)	
RESPUESTA ALTA (grados 4 y 5)	13 (21.7)	24 (41.4)	

(1) Test de Chi-cuadrado

Grado de respuesta según sistema RCB: los pacientes fueron agrupados en aquellos que tuvieron una respuesta baja (grupo 3 del sistema RCB), respuesta intermedia (RCB 2) y respuesta alta (RCB 0 y 1). Los resultados aparecen expuestos en la Tabla 19.

Según esta clasificación, 49 pacientes presentaron una respuesta alta, 49 intermedia y 10 una respuesta baja.

En el grupo 1 la mayor parte de pacientes presentaron una respuesta intermedia (29, 48.3%) seguidos de los que tuvieron respuesta alta (23, 38.3%). En el grupo 2 el 55.3% (26) tuvieron una respuesta alta y en el 40.4% (19) fue intermedia. En ambos grupos la respuesta baja fue la situación más infrecuente.

Tabla 19: resultados del grado de respuesta evaluados mediante sistema RCB

RCB N (%)	GRUPO 1	GRUPO 2	<i>p valor</i>
			0.114 ¹
RESPUESTA BAJA (RCB-III)	8 (13.3)	2 (4.3)	
RESPUESTA INTERMEDIA (RCB-II)	29 (48.3)	19 (40.4)	
RESPUESTA ALTA (RCB 0 y I)	23 (38.3)	26 (55.3)	
ÍNDICE RCB			<i>p valor</i>
Media	1.74	1.78	0.968 ²
Rango	(0-4.06)	(0.66-3.45)	

(1) Test de Chi-cuadrado. (2) Test de Mann-Whitney

3.1.5.4 RELACIÓN ENTRE RESPUESTA PATOLÓGICA Y CARÁCTERÍSTICAS DEL TUMOR

Se analizó la relación entre el grado de respuesta experimentada por el tumor tras el tratamiento con QNA y determinadas características de los tumores.

En primer lugar haremos referencia al grado de respuesta valorado según el **sistema Miller-Payne** (tabla 20).

Cuando analizamos el **grado histológico**, un 57.5% (19/33) de los tumores con GH-III (alto grado) presentaron una buena respuesta al tratamiento, y sólo en 2 de estos tumores (6%) se detectó una respuesta baja siendo las diferencias estadísticamente significativas (test de Chi-cuadrado, $p=0.002$).

Los tumores que expresaron **receptores de estrógenos** predominaron en los tres grados de respuesta tumoral. Entre los 23 tumores que fueron negativos para este receptor, la mayoría (60.8%, 14/23) presentaron una alta respuesta a QNA, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a los tumores ER-negativos que experimentaron una respuesta intermedia (5 tumores) o baja (4) (test de Chi-cuadrado, $p=0.002$).

También se encontraron diferencias significativas con respecto al grado de respuesta en función de la expresión de **HER2**, en el sentido de que la respuesta es mayor en los tumores que sobreexpresan este marcador (test de Chi-cuadrado, $p=0.002$). Entre los 31 tumores que expresaron HER2, sólo 2 tuvieron una respuesta baja, encontrando una buena respuesta en 17 tumores.

Los tumores con alta respuesta a la quimioterapia presentaron expresión de **ki-67** significativamente más alta (test de Kruskal-Wallis, $p=0.001$) que los tumores con baja respuesta: 44.4% cuando la respuesta fue buena, 31.6% si fue intermedia y 24.7% cuando ésta fue baja.

Al valorar la respuesta (esquema de Miller y Payne) en función del **perfil IHQ**, se observó que sólo 11 de los 71 tumores clasificados como luminales (15.4%) presentaron un grado de respuesta alta. Las diferencias fueron estadísticamente significativas (test de Chi-cuadrado, $p<0.001$) respecto a los 33 tumores englobados en el perfil HER2, donde 17 (51.5%) presentaron una respuesta alta y respecto a los 14 tumores de perfil triple negativo, que mayoritariamente también tienen buena respuesta (64.2%).

Tabla 20: relación entre respuesta tumoral según sistema Miller-Payne y características del tumor

MILLER-PAYNE N (%)	BAJA	INTERMEDIA	ALTA	p valor
TIPO HISTOLÓGICO				
Sin tipo especial / Ductal	22 (84.6)	46 (83.6)	36 (97.3)	0.114 ¹
OTROS TIPOS	4 (15.4)	9 (16.4)	1 (2.7)	
GRADO				
I (bien diferenciados)	5 (19.2)	7 (12.7)	3 (8.1)	0.002 ¹
II (moderadamente diferenciados)	19 (73.1)	36 (65.5)	15 (40.5)	
III (pobrementemente diferenciados)	2 (7.7)	12 (21.8)	19 (51.4)	
EXPRESIÓN RECEPTORES ESTRÓGENOS				
SÍ	22 (84.6)	50 (90.9)	23 (62.2)	0.002 ¹
NO	4 (15.4)	5 (9.1)	14 (37.8)	
EXPRESIÓN HER2				
POSITIVO	2 (7.7)	12 (21.8)	17 (45.9)	0.002 ¹
NEGATIVO	24 (92.3)	43 (78.2)	20 (54.1)	
KI67 (%)				
Media ± DE	24.7±16.3	31.6±21.2	44.4±23.0	0.001 ²
PERFIL IHQ				
LUMINAL	22 (84.6)	38 (69.1)	11 (29.7)	0<.001 ¹
HER2	3 (11.5)	13 (23.6)	17 (45.9)	
TRIPLE NEGATIVO	1 (3.8)	4 (7.3)	9 (24.3)	

(1) Test de Chi-cuadrado. (2) Test de Kruskal-Wallis

En segundo lugar nos referiremos al grado de respuesta valorada por el **sistema RCB** (Tabla 21).

De los resultados obtenidos, cabe destacar que cuando se analizó el **grado histológico**, 19 de los 32 tumores con grado III (59.3%) tuvieron una respuesta alta y sólo un caso (3.1%) mostró una respuesta baja (test de Chi-cuadrado, $p=0.004$).

Al igual que con el sistema de Miller y Payne, a mayor índice de expresión de **ki-67**, mejor es el grado de respuesta según el sistema RCB (test de Kruskal-Wallis, $p=0.075$).

En cuanto al **perfil IHQ** de los tumores, 18/32 (56.2%) de los tumores con fenotipo HER2 y 9/14 (64.2%) de los tumores con perfil triple negativo, mostraron una alta respuesta al tratamiento, siendo las diferencias estadísticamente significativas respecto a los tumores con fenotipo luminal (alta respuesta en 22/ 61, 36%) (test de Chi-cuadrado, $p= 0.049$).

Tabla 21: relación entre respuesta tumoral evaluada según sistema RCB y características del tumor

RCB	BAJA	INTERMEDIA	ALTA	<i>p valor</i>
TIPO HISTOLÓGICO				
N (%)				
Sin tipo especial / Ductal	8 (80)	41 (85.4)	47 (95.9)	<i>0.133¹</i>
OTROS TIPOS	2 (20)	7 (14.6)	2 (4.1)	
GRADO N (%)				
I (bien diferenciados)	4 (40)	5 (10.4)	5 (10.2)	<i>0.004¹</i>
II (Moderadamente diferenciados)	5 (50)	31 (64.6)	25 (51)	
III (Pobrememente diferenciados)	1 (10)	12 (25)	19 (38.8)	
EXPRESIÓN RECEPTORES ESTRÓGENOS				
N (%)				
SÍ	8 (80)	41 (85.4)	36 (73.5)	<i>0.346¹</i>
NO	2 (20)	7 (14.6)	13 (26.5)	
EXPRESIÓN HER2				
N (%)				
POSITIVO	0 (0)	12 (25)	18 (36.7)	<i>0.051¹</i>
NEGATIVO	10 (100)	36 (75)	31 (63.3)	
KI67 (%)				
Media ± DE	26.9±21.9	32.4±21.9	39.2±21.9	<i>0.075²</i>
PERFIL IHQ				
N (%)				
LUMINAL	8 (80)	31 (64.6)	22 (44.9)	<i>0.049¹</i>
HER2	0 (0)	14 (29.2)	18 (36.7)	
TRIPLE NEGATIVO	2 (20)	3 (6.2)	9 (18.4)	

(1) Test de Chi-cuadrado. (2) Test de Kruskal-Wallis.

3.1.5.5 RESPUESTA REGIONAL

Habitualmente, la gradación de la respuesta local se suele acompañar de la evaluación de la respuesta regional. En nuestro trabajo, de las 68 pacientes en que se pudo valorar la respuesta regional, 10 (14.7%) presentaron una respuesta tipo D, es decir, ganglios negativos con signos de respuesta (respuesta ganglionar completa).

Cuando valoramos la respuesta local que presentaron los tumores de estas 10 pacientes según el sistema Miller y Payne, 3 (30%) tuvieron una respuesta baja, 2 (20%) intermedia y en 5 casos (50%) la respuesta fue considerada como alta. Cuando evaluamos la respuesta según el sistema RCB, en 0 casos (0%) la respuesta fue baja, en 4 (40%) fue intermedia y en 6 pacientes (60%) fue alta.

De las 10 pacientes con respuesta regional completa, en el 80% (8 casos) hubo detección del GC.

Cuando agrupamos las pacientes en función de que en el análisis de la respuesta regional el resultado de los ganglios fueran positivos o negativos, 46 (67.6%) pacientes presentaron una respuesta regional con resultado de ganglios negativos y hubo 22 (32.3%) casos con resultados de ganglios positivos (Tabla 22).

Tabla 22: Resultados respuesta regional

N (%) $p=0.999$	QNA ³	No QNA ⁴
A + D ¹	24 (66.7%)	22 (68.8%)
B + C ²	12 (33.3%)	10 (31.2%)

(1) Agrupación de pacientes con respuesta tipo A + D. (2) Agrupación de pacientes con respuesta B + C. (3) Total pacientes tratadas con QNA. (4) Total de pacientes no tratadas con QNA.

3.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO AL COMPARAR LA DETECCIÓN-NO DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

A continuación expondremos los resultados obtenidos al comparar las variables analizadas según existió detección o no detección del ganglio centinela mediante evaluación con linfogammagrafía planar.

3.2.1 ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN DEL GC EN RELACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES

Los resultados aparecen reflejados en las Tablas 23 (grupo 1), 24 (grupo 2), 25 (grupo 3), 26 (grupo 4), 27 (Total pacientes tratadas con QNA) y 28 (Total pacientes no tratadas).

Cabe reseñar que, en todos los casos, las pacientes en las que no se detectó el GC presentaron más edad. No hubo diferencias significativas (test de Kruskal-Wallis, $p > 0.05$ en todos los casos) en la valoración de la **edad** al comparar la detección o no detección del GC en ninguno de los 4 grupos. Tampoco hubo diferencias (test de Kruskal-Wallis, $p > 0.05$ en los dos casos) al valorar las pacientes que habían sido tratadas con respecto a las que no.

Tampoco hubo diferencias significativas en ninguno de los 4 grupos (test de Kruskal-Wallis, $p > 0.05$) al comparar el **IMC** (kg/m^2) respecto a la detección del GC. Sin embargo, sí fue significativa la diferencia en el conjunto de pacientes que recibieron quimioterapia donde la media de las pacientes en que se detectó el GC fue de 25 frente a 27.9 cuando no se detectó (test de Kruskal-Wallis, $p = 0.002$).

Cuando se valoró si las lesiones fueron **palpables** o no, **lateralidad** de la mama, **localización** de la lesión, si la dosis se administró con ayuda de **guía radiológica** o el **tipo de guía** (ecografía o estereotaxia), no hubo diferencias significativas (test de Chi-cuadrado, $p > 0.05$) en ningún grupo entre las pacientes en que se detectó o no el GC.

Tabla 23: Comparativa detección / no detección en grupo 1 según características clínicas de las pacientes

GRUPO 1	Detección	No Detección	p valor
EDAD (años)			
Media ± DE	53.5±12.3	56.2±9.0	0.158 ³
IMC (kg/m²)			
Media ± DE	25.1±3.8	28.3±3.8	0.008 ³
PALPACIÓN LESIÓN			
N (%)			
Palpable	19 (44.2)	4 (23.5)	0.235 ²
No palpable	24 (55.8)	13 (76.5)	
LATERALIDAD			
N (%)			
Mama derecha	19 (44.2)	10 (58.8)	0.462 ²
Mama izquierda	24 (55.8)	7 (41.2)	
CUADRANTE¹ N (%)			
Externo	25 (58.1)	12 (70.6)	0.518 ²
Interno	11 (25.6)	4 (23.5)	
Retroareolar	7 (16.3)	1 (5.9)	
GUÍA RADIOLÓGICA			
N (%)			
Inyección con guía	24 (55.8)	13 (76.5)	0.235 ²
Inyección sin guía	19 (44.2)	4 (23.5)	
TIPO GUÍA N (%)			
Ecografía	20 (83.3)	7 (53.8)	0.123 ²
Estereotaxia	4 (16.7)	6 (46.2)	

Tabla 24: Comparativa detección / no detección en grupo 2 según características clínicas de las pacientes

GRUPO 2	Detección	No Detección	p valor
EDAD (años)			
Media ± DE	52.9±11.3	53.5±13.7	0.99 ³
IMC (kg/m²)			
Media ± DE	24.9±3.7	27.0±4.5	0.164 ³
PALPACIÓN LESIÓN			
N (%)			
Palpable	4 (7.4)	0 (0)	(4)
No palpable	50 (92.6)	6 (100)	
LATERALIDAD			
N (%)			
Mama derecha	31 (57.4)	3 (50)	(4)
Mama izquierda	23 (42.6)	3 (50)	
CUADRANTE¹ N (%)			
Externo	34 (63)	3 (50)	0.259 ²
Interno	12 (22.2)	3 (50)	
Retroareolar	8 (14.8)	0 (0)	
GUÍA RADIOLÓGICA			
N (%)			
Inyección con guía	0 (0)	0 (0)	(4)
Inyección sin guía	54 (100)	6 (100)	

(1) Cuadrante en el que asienta la lesión. (2) Test de Chi-cuadrado. (3) Test de Kruskal-Wallis. (4) Datos insuficientes para análisis estadístico.

Tabla 25: Comparativa detección / no detección en grupo 3 según características clínicas de las pacientes

GRUPO 3	Detección	No Detección	p valor
EDAD (años)			
Media ± DE	58.9±10.7	62.4±12.0	0.249 ⁴
IMC (kg/m²)			
Media ± DE	25.4±3.8	25.1±4.2	0.913 ⁴
PALPACIÓN LESIÓN			
N (%)			
Palpable	23 (46)	2 (20)	0.242 ³
No palpable	27 (54)	8 (80)	
LATERALIDAD			
N (%)			
Mama derecha	31 (62)	4 (40)	0.349 ³
Mama izquierda	19 (38)	6 (60)	
CUADRANTE¹			
N (%)			
Externo	23 (46)	5 (50)	0.381 ³
Interno	19 (38)	5 (50)	
Retroareolar	8 (16)	0 (0)	
GUÍA RADIOLÓGICA			
N (%)			
Inyección con guía	33 (66)	8 (80)	0.62 ³
Inyección sin guía	17 (34)	2 (20)	
TIPO GUÍA N (%)			
Ecografía	23 (69.7)	6 (75)	(2)
Estereotaxia	10 (30.3)	2 (25)	

Tabla 26: Comparativa detección / no detección en grupo 4 según características clínicas de las pacientes

GRUPO 4	Detección	No Detección	p valor
EDAD (años)			
Media ± DE	58±10.2	68.7±7.6	0.062 ⁴
IMC (kg/m²)			
Media ± DE	25.6±4.1	24.9±2.9	0.813 ⁴
PALPACIÓN LESIÓN			
N (%)			
Palpable	10 (17.9)	0 (0)	0.817 ³
No palpable	46 (82.1)	4 (100)	
LATERALIDAD			
N (%)			
Mama derecha	24 (42.9)	0 (0)	0.245 ³
Mama izquierda	32 (57.1)	4 (100)	
CUADRANTE¹			
N (%)			
Externo	39 (69.6)	3 (75)	0.399 ³
Interno	12 (21.4)	0 (0)	
Retroareolar	5 (8.9)	1 (25)	
GUÍA RADIOLÓGICA			
N (%)			
Inyección con guía	0 (0)	0 (0)	(2)
Inyección sin guía	56 (100)	4 (100)	

(1) Cuadrante en el que asienta la lesión. (2) Datos insuficientes para análisis estadístico. (3) Test de Chi-cuadrado. (4) Test de Kruskal-Wallis.

Tabla 27: Comparativa detección / no detección en el total de pacientes tratadas con QNA según características clínicas de las pacientes

	Detección	No Detección	<i>p</i> valor
EDAD (años)			
Media ± DE	53.1±11.7	55.5±10.2	0.251 ⁴
IMC (kg/m²)			
Media ± DE	25±3.7	27.9±3.9	0.002 ⁴
PALPACIÓN LESIÓN			
N (%)			
Palpable	23 (23.7)	4 (17.4)	0.708 ³
No palpable	74 (76.3)	19 (82.6)	
LATERALIDAD			
N (%)			
Mama derecha	50 (51.5)	13 (56.5)	0.844 ³
Mama izquierda	47 (48.5)	10 (43.5)	
CUADRANTE¹ N (%)			
Externo	59 (60.8)	15 (65.2)	0.347 ³
Internos	23 (23.7)	7 (30.4)	
Retroareolar	15 (15.5)	1 (4.3)	
GUÍA RADIOLÓGICA			
N (%)			
Inyección con guía	24 (24.7)	13 (56.5)	0.07 ³
Inyección sin guía	73 (75.3)	10 (43.5)	
TIPO GUÍA N (%)			
Ecografía	20 (83.3)	7 (53.8)	0.123 ³
Estereotaxia	4 (16.7)	6 (46.2)	

Tabla 28: Comparativa detección / no detección en el total de pacientes no tratadas con QNA según características clínicas de las pacientes

	Detección	No Detección	<i>p</i> valor
EDAD (años)			
Media ± DE	58.4±10.4	64.2±11.0	0.05 ⁴
IMC (kg/m²)			
Media ± DE	25.5±3.9	25.0±3.8	0.848 ⁴
PALPACIÓN LESIÓN			
N (%)			
Palpable	33 (31.1)	2 (14.3)	0.322 ³
No palpable	73 (68.9)	12 (85.7)	
LATERALIDAD			
N (%)			
Mama derecha	55 (51.9)	4 (28.6)	0.175 ³
Mama izquierda	51 (48.1)	10 (71.4)	
CUADRANTE¹ N (%)			
Externo	62 (58.5)	8 (57.1)	0.797 ³
Interno	31 (29.2)	5 (35.7)	
Retroareolar	13 (12.3)	1 (7.1)	
GUÍA RADIOLÓGICA			
N (%)			
Inyección con guía	33 (31.1)	8 (57.1)	0.103 ³
Inyección sin guía	76 (68.9)	6 (42.9)	
TIPO GUÍA N (%)			
Ecografía	23 (69.7)	6 (75)	(2)
Estereotaxia	10 (30.3)	2 (25)	

(1) Cuadrante en el que asienta la lesión (2) Datos insuficientes para análisis estadístico. (3) Test de Chi-cuadrado. (6) Test de Kruskal-Wallis.

3.2.2 ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN DEL GC EN RELACIÓN CON LAS CARÁCTERÍSTICAS DEL TUMOR

Los resultados aparecen reflejados en las Tablas 29 (grupo 1), 30 (grupo 2), 31 (grupo 3), 32 (grupo 4), 33 (total de pacientes tratadas con QNA) y 34 (total de pacientes no tratadas con QNA).

No hubo diferencias estadísticamente significativas al analizar la existencia de detección y no detección del GC en ningún grupo cuando se valoró el **tipo histológico** del tumor, **grado histológico**, asociación con **CDIS**, **grado del CDIS** o expresión de **HER2** en el tumor (test de Chi-cuadrado, $p > 0.05$ en todos los casos). Tampoco las diferencias fueron significativas en ningún grupo (test de Kruskal-Wallis, $p > 0.05$) al analizar el porcentaje de expresión de **KI67**.

Cuando se analizó la expresión de **RRHH** en el tumor, se encontraron diferencias significativas en el grupo 2, en el que las pacientes con detección del GC presentaron mayor porcentaje de tumores con expresión de receptores de estrógenos tumores RE (+) (48 casos, 88.9%) respecto a aquellas en que no hubo detección del GC (0 casos, 0%) (test de Chi-cuadrado, $p < 0.001$). Igualmente, cuando hubo detección del GC los tumores con expresión de receptores de progesterona fueron significativamente más frecuentes (43 tumores, 79.6%) que en aquellos casos sin detección (1, 16.7%) (test de Chi-cuadrado, $p = 0.004$).

Cuando se consideró en conjunto las pacientes que habían recibido quimioterapia, también se encontró un número significativamente mayor de tumores que expresaban receptores de estrógenos en las pacientes en que hubo detección del GC (83, 85.6%) respecto a las que no (14, 60.9%) (test de Chi-cuadrado, $p = 0.01$).

Al valorar el **perfil IHQ** de los tumores, no hubo diferencias significativas (test de Chi-cuadrado, $p > 0.05$ en todos los casos) en ninguno de los 4 grupos.

Sin embargo, las diferencias sí fueron estadísticamente significativas (test de Chi-cuadrado, $p = 0.004$) al valorar el conjunto de pacientes que habían recibido quimioterapia ("Total Q"). Por un lado, un perfil HER2 por parte del tumor fue más frecuente en aquellas pacientes que tuvieron detección del GC (26 casos) respecto a las que no (7 pacientes). Por otro lado, la presencia de un perfil luminal también fue

significativamente más frecuente en aquellas pacientes con detección del GC (64 casos) respecto a las que no (9 pacientes).

En cuanto al análisis del **tamaño tumoral** en los grupos de pacientes que habían recibido quimioterapia, en el grupo 1 no hubo diferencias entre las pacientes en que hubo detección del GC y las que no al valorar la media del tamaño tumoral al diagnóstico, el tamaño del tumor tras haber recibido el tratamiento o en el valor de la ratio (test de Kruskal-Wallis, $p>0.05$ en todos los casos). El grupo 2 tampoco presentó diferencias excepto en el valor de la ratio que fue significativamente mayor (test de Kruskal-Wallis, $p=0.022$) en las pacientes en que no hubo detección del GC, ratio de 0.9, respecto a aquellas en que sí la hubo, ratio de 0.67. En el resto de grupos analizados tampoco se encontraron diferencias.

Tabla 29: Comparativa detección / no detección en **grupo 1** según características tumorales

GRUPO 1	Detección	No Detección	<i>p</i> valor
TIPO HISTOLÓGICO			
N (%)			
Sin tipo especial/Ductal	37 (86)	15 (88.2)	(2)
Otros	6 (14)	2 (11.8)	
GRADO¹ N (%)			
Grado I (Bien)	6 (14)	2 (11.8)	0.951 ⁷
Grado II (Moderado)	26 (60.5)	11 (64.7)	
Grado III (Pobre)	11 (25.6)	4 (23.5)	
ASOCIACIÓN CDIS			
N (%)			
Sí	17 (39.5)	8 (47.1)	0.809 ⁷
No	26 (60.5)	9 (52.9)	
GRADO CDIS N (%)			
1	0 (0)	1 (12.5)	0.279 ⁷
2	14 (82.4)	5 (62.5)	
3	3 (17.6)	2 (25)	
RRHH³ N (%)			
ESTRÓGENOS			
SÍ	35 (81.4)	14 (82.4)	1 ⁷
NO	8 (18.6)	3 (17.6)	
PROGESTERONA			
SÍ	32 (74.4)	13 (76.5)	1 ⁷
NO	11 (25.6)	4 (23.5)	
HER2 N (%)			
Positivo	11 (25.6)	4 (23.5)	1 ⁷
Negativo	32 (74.4)	13 (76.5)	
KI67 (%)			
Media ± DE	30.7±19.9	35.9±25.5	0.639 ⁸
PERFIL IHQ⁴ N (%)			
Luminal	27 (62.8)	9 (52.9)	0.627 ⁷
HER2	12 (27.9)	5 (29.4)	
Triple negativo	4 (9.3)	3 (17.6)	
TAMAÑO TUMORAL			
Media ± DE (mm.)			
Al diagnóstico ⁵	23.6±10.0	24.1±19	0.349 ⁸
posQNA	10.9±5.9	8.7±7.5	0.178 ⁸
Ratio ⁶	0.5±0.2	0.6±0.2	0.218 ⁸

Tabla 30: Comparativa detección / no detección en **grupo 2** según características tumorales

GRUPO 2	Detección	No Detección	<i>p</i> valor
TIPO HISTOLÓGICO			
N (%)			
Sin tipo especial/Ductal	48 (88.9)	5 (83.3)	(2)
Otros	6 (11.1)	1 (16.7)	
GRADO¹ N (%)			
Grado I (Bien)	7 (13)	0 (0)	(2)
Grado II (Moderado)	34 (63)	1 (16.7)	
Grado III (Pobre)	13 (24.1)	5 (83.3)	
ASOCIACIÓN CDIS			
N (%)			
Sí	24 (44.4)	2 (33.3)	0.931 ⁷
No	30 (55.6)	4 (66.7)	
GRADO CDIS N (%)			
1	5 (20.8)	0 (0)	0.177 ⁷
2	11 (45.8)	0 (0)	
3	8 (33.3)	2 (100)	
RRHH³ N (%)			
ESTRÓGENOS			
SÍ	48 (88.9)	0 (0)	<0.001 ⁷
NO	6 (11.1)	6 (100)	
PROGESTERONA			
SÍ	43 (79.6)	1 (16.7)	0.004 ⁷
NO	11 (20.4)	5 (83.3)	
HER2 N (%)			
Positivo	14 (25.9)	2 (33.3)	1 ⁷
Negativo	40 (74.1)	4 (66.7)	
KI67 (%)			
Media ± DE	33.0±22.0	53.3±22.3	0.053 ¹⁰
PERFIL IHQ⁴ N (%)			
Luminal	37 (68.5)	0 (0)	(2)
HER2	14 (25.9)	2 (33.3)	
Triple negativo	3 (5.6)	4 (66.7)	
TAMAÑO TUMORAL			
Media ± DE (mm.)			
Al diagnóstico ⁵	25.1±11.3	37.1±26.6	0.452 ⁸
posQNA	8.3±7.5	3±4.6	0.09 ⁸
Ratio ⁶	0.6±0.2	0.9±0.1	0.022 ⁸

(1) Grado de diferenciación tumoral. (2) Datos insuficientes para análisis estadístico. (3) Receptores hormonales. (4) Perfil inmunohistoquímico. (5) Tamaño tumoral en el momento del diagnóstico. (6) Tamaño preQNA – Tamaño postQNA / Tamaño preQNA. (7) Test de Chi-cuadrado. (8) Test de Kruskal-Wallis.

Tabla 31: Comparativa detección / no detección en **grupo 3** según características tumorales

GRUPO 3	Detección	No Detección	p valor
TIPO HISTOLÓGICO			
N (%)			
Sin tipo especial/Ductal	28 (56)	6 (60)	(2)
Otros	22 (44)	4 (40)	
GRADO¹ N (%)			
Grado I (Bien)	19 (38)	4 (40)	0.851 ⁶
Grado II (Moderado)	24 (48)	4 (40)	
Grado III (Pobre)	7 (14)	2 (20)	
ASOCIACIÓN CDIS			
N (%)			
Sí	16 (32)	2 (20)	0.705 ⁶
No	34 (68)	8 (80)	
GRADO CDIS N (%)			
1	3 (18.8)	2 (100)	0.054 ⁶
2	10 (62.5)	0 (0)	
3	3 (18.8)	0 (0)	
RRHH³ N (%)			
ESTRÓGENOS			
SÍ	43 (97.7)	8 (88.9)	0.758 ⁶
NO	1 (2.3)	1 (11.1)	
PROGESTERONA			
SÍ	37 (84.1)	7 (77.8)	1 ⁶
NO	7 (15.9)	2 (22.2)	
HER2 N (%)			
Positivo	2 (4.5)	0 (0)	1 ⁶
Negativo	42 (95.5)	9 (100)	
KI67 (%)			
Media ± DE	20.2±19.8	17.9±20.0	0.892 ⁷
PERFIL IHQ⁴ N (%)			
Luminal	42 (95.5)	8 (88.9)	0.07
HER2	2 (4.5)	0 (0)	
Triple negativo	0 (0)	1 (11.1)	
TAMAÑO TUMORAL			
Media ± DE (mm.)			
Al diagnóstico ⁵	15.0±11.8	10.5±7.8	0.06 ⁷

Tabla 32: Comparativa detección / no detección en **grupo 4** según características tumorales

GRUPO 4	Detección	No Detección	p valor
TIPO HISTOLÓGICO			
N (%)			
Sin tipo especial/Ductal	37 (66.1)	4 (100)	0.394 ⁶
Otros	19 (33.9)	0 (0)	
GRADO¹ N (%)			
Grado I (Bien)	17 (30.4)	2 (50)	0.456 ⁶
Grado II (Moderado)	24 (42.9)	2 (50)	
Grado III (Pobre)	15 (26.8)	0 (0)	
ASOCIACIÓN CDIS			
N (%)			
Sí	17 (30.4)	2 (50)	0.795 ⁶
No	39 (69.6)	2 (50)	
GRADO CDIS N (%)			
1	2 (11.1)	0 (0)	0.69 ⁶
2	13 (72.2)	2 (100)	
3	3 (16.7)	0 (0)	
RRHH³ N (%)			
ESTRÓGENOS			
SÍ	36 (85.7)	3 (75)	1 ⁶
NO	6 (14.3)	1 (25)	
PROGESTERONA			
SÍ	33 (78.6)	3 (75)	1 ⁶
NO	9 (21.4)	1 (25)	
HER2 N (%)			
Positivo	4 (9.8)	0 (0)	1 ⁶
Negativo	37 (90.2)	4 (100)	
KI67 (%)			
Media ± DE	17.2±16.0	16.6±12.5	0.813 ⁷
PERFIL IHQ⁴ N (%)			
Luminal	36 (83.7)	3 (75)	0.406
HER2	4 (9.3)	0 (0)	
Triple negativo	3 (7)	1 (25)	
TAMAÑO TUMORAL			
Media ± DE (mm.)			
Al diagnóstico ⁵	11.4±6.9	7.5±2.1	0.428 ⁷

(1) Grado de diferenciación tumoral. (2) Datos insuficientes para análisis estadístico. (3) Receptores hormonales. (4) Perfil inmunohistoquímico. (5) Tamaño tumoral en el momento del diagnóstico. (6) Test de Chi-cuadrado. (7) Test de Kruskal-Wallis.

Tabla 33: Comparativa detección / no detección en el total de pacientes tratadas con QNA según características tumorales

	Detección	No Detección	p valor
TIPO HISTOLÓGICO			
N (%)			
Sin tipo especial/Ductal	85 (87.6)	20 (87)	1 ⁶
Otros	12 (12.4)	3 (13)	
GRADO¹ N (%)			
Grado I (Bien)	13 (13.4)	2 (8.7)	0.364 ⁶
Grado II (Moderado)	60 (61.9)	12 (52.2)	
Grado III (Pobre)	24 (24.7)	9 (39.1)	
ASOCIACIÓN CDIS			
N (%)			
Sí	41 (42.3)	10 (43.5)	1 ⁶
No	56 (57.7)	13 (56.5)	
GRADO CDIS N (%)			
1	5 (12.2)	1 (10)	0.715 ⁶
2	25 (61)	5 (50)	
3	11 (26.8)	4 (40)	
RRHH² N (%)			
ESTRÓGENOS			
SÍ	83 (85.6)	14 (60.9)	0.016 ⁶
NO	14 (14.4)	9 (39.1)	
PROGESTERONA			
SÍ	75 (77.3)	14 (60.9)	0.175 ⁶
NO	22 (22.7)	9 (39.1)	
HER2 N (%)			
Positivo	25 (25.8)	6 (26.1)	1 ⁶
Negativo	72 (74.2)	17 (73.9)	
KI67 (%)			
Media ± DE	32.0±21.0	40.4±25.4	0.176 ⁷
PERFIL IHQ³ N (%)			
Luminal	64 (66)	9 (39.1)	0.004 ⁶
HER2	26 (26.8)	7 (30.4)	
Triple negativo	7 (7.2)	7 (30.4)	
TAMAÑO TUMORAL			
Media ± DE (mm.)			
Al diagnóstico ⁴	24.4±10.7	27.5±21.4	0.546 ⁷
posQNA	9.4±6.9	7.2±7.2	0.118 ⁷
Ratio ⁵	0.6±0.2	0.7±0.2	0.107 ⁷

Tabla 34: Comparativa detección / no detección en el total de pacientes no tratadas con QNA según características tumorales

	Detección	No Detección	p valor
TIPO HISTOLÓGICO			
N (%)			
Sin tipo especial/Ductal	65 (61.3)	10 (71.4)	0.66 ⁶
Otros	41 (38.7)	4 (28.6)	
GRADO¹ N (%)			
Grado I (Bien)	36 (34)	6 (42.9)	0.758 ⁶
Grado II (Moderado)	48 (45.3)	6 (42.9)	
Grado III (Pobre)	22 (20.8)	2 (14.3)	
ASOCIACIÓN CDIS			
N (%)			
Sí	33 (31.1)	4 (28.6)	1 ⁶
No	73 (68.9)	10 (71.4)	
GRADO CDIS N (%)			
1	5 (14.7)	2 (50)	0.192 ⁶
2	23 (67.6)	2 (50)	
3	6 (17.6)	0 (0)	
RRHH² N (%)			
ESTRÓGENOS			
SÍ	79 (91.9)	11 (84.6)	0.742 ⁶
NO	7 (8.1)	2 (15.4)	
PROGESTERONA			
SÍ	70 (81.4)	10 (76.9)	0.997 ⁶
NO	16 (18.6)	3 (23.1)	
HER2 N (%)			
Positivo	6 (7.1)	0 (0)	0.756 ⁶
Negativo	79 (92.9)	12 (100)	
KI67 (%)			
Media ± DE	18.7±18.0	17.5±17.9	0.987 ⁷
PERFIL IHQ³ N (%)			
Luminal	78 (89.7)	11 (84.6)	0.125 ⁶
HER2	6 (6.9)	0 (0)	
Triple negativo	3 (3.4)	2 (15.4)	
TAMAÑO TUMORAL			
Media ± DE (mm.)			
Al diagnóstico ⁴	13.2±9.8	10±7.1	0.084 ⁷

(1) Grado de diferenciación tumoral. (2) Receptores hormonales. (3) Perfil inmunohistoquímico. (4) Tamaño tumoral en el momento del diagnóstico. (5) Tamaño preQNA – Tamaño posQNA / Tamaño preQNA. (6) Test de Chi-cuadrado. (7) Test de Kruskal-Wallis.

3.2.3 ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN DEL GC EN RELACIÓN CON LOS RESULTADOS DE LA BSGC

Los resultados aparecen reflejados en las Tablas 35 (grupo 1), 36 (grupo 2), 37 (grupo 3), 38 (grupo 4), 39 (total de pacientes tratadas con QNA) y 40 (Total de pacientes no tratadas con QNA).

En el grupo 1, se detectaron ganglios centinelas axilares en 34 pacientes (45 tras reinyección periareolar), 2 en localización exclusivamente extraaxilar, 8 pacientes presentaron simultáneamente GC axilares y extra-axilares y en 5 casos, finalmente, no hubo migración ni detección del radiotrazador (Figura 29).

En el grupo 2, hubo 53 pacientes en los que detectamos algún GC axilar y sólo en uno una localización extra-axilar exclusiva del GC. No se detectó ningún GC en 6.

De los 60 pacientes del grupo 3, en 45 casos se encontró algún GC axilar (50 tras reinyección periareolar), 4 pacientes tuvieron GC sólo extra-axilar y uno presentó GC simultáneamente en axila y a nivel extra-axilar. En 5 casos no hubo detección de GC.

En el grupo 4, se detectaron GC axilares en 56 casos. No hubo ningún caso de migración extra-axilar y en 4 pacientes no hubo detección de GC finalmente.

Al agrupar las pacientes según hubieran recibido o no quimioterapia, del conjunto de pacientes tratadas con QNA, 98 pacientes presentaron detección del algún GC axilar, 3 casos tuvieron migración exclusiva extra-axilar y en 8 pacientes la detección de algún GC se produjo en territorio axilar y extra-axilar simultáneamente. En 11 casos finalmente no se detectó ningún GC. En el total de las pacientes no tratadas, hubo 106 casos de migración axilar exclusiva, 4 extra-axilar y 1 simultáneamente en ambos territorio. En 9 casos no hubo detección de ningún GC.

En 7 pacientes del grupo 1 no hubo detección de ningún GC axilar y se realizó linfadenectomía apareciendo afectación ganglionar en 3/7 (42.8%). Esta misma circunstancia ocurrió en 2/7 (28.5%) casos en el grupo 2, 4/9 (44.4%) pacientes del grupo 3 y en 0/4 (0%) pacientes del grupo 4. Al agrupar las pacientes, en aquellas que habían recibido QNA, en 5/14 (35.7%) hubo afectación ganglionar al realizar la linfadenectomía. En las pacientes que no recibieron tratamiento quimioterápico, hubo afectación en 4/13 (30.7%).

En cuanto a la valoración de la media del **tamaño del tumor** (mm) en el análisis de la pieza extirpada no hubo diferencias (Test de Kruskal-Wallis, $p > 0.05$ en todos los casos) entre la media de tamaño en aquellas pacientes en que se detectó el GC y en las que no se detectó.

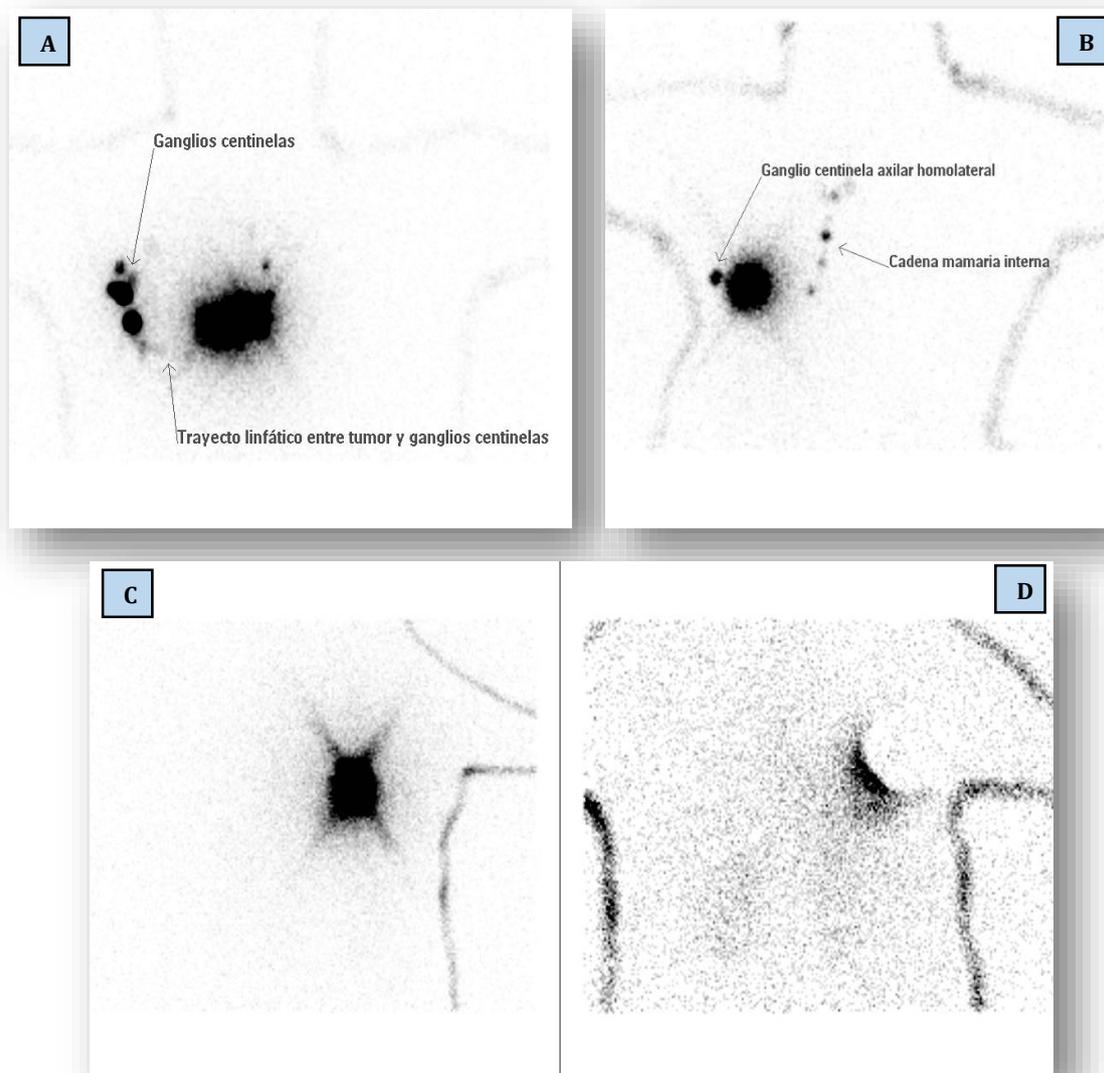


Figura 29: Imágenes de linfogammagrafía planar. **A.** Ganglios centinelas axilares con presencia de trayecto linfático y ganglio centinela en cadena mamaria interna. **B.** Ganglio centinela axilar próximo al punto de inyección y ganglios extra-axilares. **C.** Ausencia de migración del radiofármaco. **D.** Ausencia de migración a pesar de utilización de protección plomada

Tabla 35: Comparativa detección / no detección en **grupo 1** según resultados de la BSGC

GRUPO 1	Detección	No Detección	p valor
LOC SIN REINY¹			
N (%)			
Axilar	34 (77.2)		
Extraaxilar	2 (4.5)		
Axilar + Extraaxilar	8 (18.1)		
No migración	0 (0)	16 (100)	
LOC TRAS REINY²			
N (%)			
Axilar	45 (81.8)		
Extraaxilar	2 (3.6)		
Axilar + Extraaxilar	8 (14.5)		
No migración	0 (0)	5 (100)	
AP³ N (%)			
Algún GC afecto	15 (32.6)		
Ninguno	38 (71.6)		
TAMAÑO TUMOR⁴			
Media ± DE (mm.)	16.4±9.5	14.4±10.5	0.23 ⁵

Tabla 36: Comparativa detección / no detección en **grupo 2** según resultados de la BSGC

GRUPO 2	Detección	No Detección	p valor
LOC SIN REINY¹			
N (%)			
Axilar	53 (98.1)		
Extraaxilar	1 (1.9)		
Axilar + Extraaxilar	0 (0)		
No migración	0(0)	6 (100)	
AP³ N (%)			
Algún GC afecto	22 (41.5)		
Ninguno	31 (58.4)		
TAMAÑO TUMOR⁴			
Media ± DE (mm.)	14.6±13.7	9.8±12.2	0.368 ⁵

(1) Localización del ganglio centinela sin reinyección del radiotrazador. (2) Localización del ganglio centinela tras reinyección del radiotrazador. (3) Afectación anatomopatológica de los ganglios centinelas axilares extirpados. (4) Tamaño del tumor en el análisis patológico de la pieza. (5) Test de Kruskal-Wallis.

Tabla 37: Comparativa detección / no detección en **grupo 3** según resultados de la BSGC

GRUPO 3	Detección	No Detección	p valor
LOC SIN REINY¹			
N (%)			
Axilar	45 (90)		
Extraaxilar	4 (8)		
Axilar + Extraaxilar	1 (2)		
No migración	0 (0)	10 (100)	
LOC TRAS REINY²			
N (%)			
Axilar	50 (90.9)		
Extraaxilar	4 (7.3)		
Axilar + Extraaxilar	1 (1.8)		
No migración	0 (0)	5 (100)	
AP³ N (%)			
Algún GC afecto	25 (48.1)		
Ninguno	26 (50.9)		
TAMAÑO TUMOR⁴			
Media ± DE (mm.)	15.6±7.1	12.5±5.2	0.194 ⁵

Tabla 38: Comparativa detección / no detección en **grupo 4** según resultados de la BSGC

GRUPO 4	Detección	No Detección	p valor
LOC SIN REINY¹			
N (%)			
Axilar	56 (100)		
Extraaxilar	0 (0)		
Axilar + Extraaxilar	0 (0)		
No migración	0 (0)	4 (100)	
AP³ N (%)			
Algún GC afecto	19 (33.9)		
Ninguno	37 (66.1)		
TAMAÑO TUMOR⁴			
Media ± DE (mm.)	11.6±6.5	10.3±3.2	0.763 ⁵

(1) Localización del ganglio centinela sin reinyección del radiotrazador. (2) Localización del ganglio centinela tras reinyección del radiotrazador. (3) Afectación anatomopatológica de los ganglios centinelas axilares extirpados. (4) Tamaño del tumor en el análisis patológico de la pieza. (5) Test de Kruskal-Wallis.

Tabla 39: Comparativa detección / no detección en el total de pacientes tratadas con QNA según resultados de la BSGC

	Detección	No Detección	p valor
LOC SIN REINY¹			
N (%)			
Axilar	87 (88.7)		
Extraaxilar	3 (3.0)		
Axilar + Extraaxilar	8 (8.1)		
No migración	0 (0)	22 (100)	
LOC TRAS REINY²			
N (%)			
Axilar	98 (82.3)		
Extraaxilar	3 (2.5)		
Axilar + Extraaxilar	8 (6.7)		
No migración		11 (100)	
AP³ N (%)			
Algún GC afecto	37 (34.9)		0.015 ⁵
Ninguno	69 (65.0)		
TAMAÑO TUMOR⁴			
Media ± DE (mm.)	15.4±12.0	13.2±10.9	0.284 ⁶

Tabla 40: Comparativa detección / no detección en el total de pacientes no tratadas con QNA según resultados de la BSGC

	Detección	No Detección	p valor
LOC SIN REINY¹			
N (%)			
Axilar	101 (95.2)		
Extraaxilar	4 (3.8)		
Axilar + Extraaxilar	1 (0.9)		
No migración	0 (0)	14 (100)	
LOC TRAS REINY²			
N (%)			
Axilar	106 (95.4)		
Extraaxilar	4 (3.6)		
Axilar + Extraaxilar	1 (0.9)		
No migración		9 (100)	
AP³ N (%)			
Algún GC afecto	44 (41.1)		0.354 ⁵
Ninguno	63 (58.8)		
TAMAÑO TUMOR⁴			
Media ± DE (mm.)	13.6±7.1	12±4.8	0.406 ⁶

(1) Localización del ganglio centinela sin reinyección del radiotrazador. (2) Localización del GC tras reinyección del radiofármaco. (3) Afectación anatomopatológica de los ganglios centinelas axilares extirpados. (4) Tamaño del tumor en el análisis patológico de la pieza. (5) Test de Chi-cuadrado. (6) Test de Kruskal-Wallis.

3.2.4 ANÁLISIS EN RELACIÓN CON EL ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA RECIBIDO

Dado que la mayoría de pacientes, tanto en el grupo 1 como en el 2, recibieron el esquema de quimioterapia 1, el análisis no permitió obtener significación estadística en las diferencias. Los resultados aparecen recogidos en las tablas 41 (grupo 1), 42 (grupo 2) y 43 (total pacientes tratadas con QNA).

Tabla 41: resultados en el **grupo 1** según el esquema de quimioterapia recibido

GRUPO 1 N (%)	Esquema 1	Esquema 2	Esquema 3
DETECCIÓN DEL GC			
Sí	31 (68.9)	10 (100)	2 (40)
No	14 (31.1)	0 (0)	3 (60)
RESPUESTA CLÍNICA			
AUSENCIA	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)
PARCIAL	23 (51.1)	8 (80)	5 (100)
COMPLETA	21 (46.7)	2 (20)	0 (0)
RESPUESTA ECOGRAFICA			
AUSENCIA	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)
PARCIAL	38 (84.4)	10 (100)	4 (80)
COMPLETA	6 (13.3)	0 (0)	1 (20)
M-P			
BAJA	10 (22.2)	8 (80)	1 (20)
INTERMEDIA	24 (53.3)	1 (10)	3 (60)
ALTA	11 (24.4)	1 (10)	1 (20)
RCB			
BAJA	2 (4.4)	5 (50)	1 (20)
INTERMEDIA	23 (51.1)	4 (40)	2 (40)
ALTA	20 (44.4)	1 (10)	2 (40)

Tabla 42: resultados en el **grupo 2** según el esquema de quimioterapia recibido

GRUPO 1 N (%)	Esquema 1	Esquema 2	Esquema 3
DETECCIÓN DEL GC			
Sí	39 (86.7)	6 (100)	9 (100)
No	6 (13.3)	0 (0)	0 (0)
RESPUESTA CLÍNICA			
AUSENCIA	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PARCIAL	18 (40.9)	4 (66.7)	4 (57.1)
COMPLETA	26 (59.1)	2 (33.3)	3 (42.9)
RESPUESTA ECOGRAFICA			
AUSENCIA	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
PARCIAL	29 (65.9)	5 (83.3)	3 (42.9)
COMPLETA	14 (31.8)	1 (16.7)	4 (57.1)
M-P			
BAJA	5 (11.5)	2 (33.3)	0 (0)
INTERMEDIA	22 (48.9)	2 (33.3)	3 (42.9)
ALTA	18 (40)	2 (33.3)	4 (57.1)
RCB			
BAJA	2 (5.6)	0 (0)	0 (0)
INTERMEDIA	12 (33.3)	4 (80)	3 (50)
ALTA	22 (61.1)	1 (20)	3 (50)

En la tabla 31 se recogen los resultados del conjunto de pacientes que recibieron quimioterapia

Tabla 43: resultados en el total de pacientes tratadas con QNA según el esquema de quimioterapia recibido

N (%)	Esquema 1	Esquema 2	Esquema 3
DETECCIÓN DEL GC			
Sí	70 (77.8)	16 (100)	11 (78.6)
No	20 (22.2)	0 (0)	3 (21.4)
RESPUESTA CLÍNICA			
AUSENCIA	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
PARCIAL	41 (46.1)	12 (75)	9 (75)
COMPLETA	47 (52.8)	4 (25)	3 (25)
RESPUESTA ECOGRÁFICA			
AUSENCIA	2 (2.2)	0 (0)	0 (0)
PARCIAL	67 (75.3)	15 (93.8)	7 (58.3)
COMPLETA	20 (22.5)	1 (6.2)	5 (41.7)
M-P			
BAJA	15 (16.7)	10 (62.5)	1 (8.3)
INTERMEDIA	46 (51.1)	3 (18.8)	6 (50)
ALTA	29 (32.2)	3 (18.8)	5 (41.7)
RCB			
BAJA	4 (4.9)	5 (33.3)	1 (9.1)
INTERMEDIA	35 (43.2)	8 (53.3)	5 (45.5)
ALTA	42 (51.9)	2 (13.3)	5 (45.5)

3.2.5 ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN DEL GC EN RELACIÓN CON LOS RESULTADOS DE LA RESPUESTA TUMORAL

3.2.5.1 RESPUESTA CLÍNICO-ECOGRÁFICA

Los resultados aparecen reflejados en las Tablas 44 (grupo 1), 45 (grupo 2) y 46 (conjunto de pacientes tratadas con QNA).

Cuando se valoró la **respuesta clínica** de las pacientes tras el tratamiento quimioterápico y se analizó su relación con la detección del GC, se observó que, en el grupo 1, cuando la respuesta clínica fue parcial (36 pacientes), sólo hubo 6 pacientes en que no hubo detección (6/36). Las diferencias fueron estadísticamente significativas respecto a aquellos pacientes en las que la respuesta clínica se consideró completa (23 pacientes) donde prácticamente en la mitad no se detectó el GC (11/23) (test de Chi-cuadrado, $p=0.029$).

En el grupo 2 hubo una mayoría de pacientes con detección del GC (24/26 y 27/31, respectivamente) tanto cuando la respuesta fue parcial como cuando fue completa.

Al valorar la **respuesta ecográfica** en el grupo 1, en 40 de las 52 pacientes (77%) con respuesta parcial hubo detección del GC. Las diferencias fueron estadísticamente significativas (test de Chi-cuadrado, $p=0.047$) respecto a las 7 pacientes en las que la respuesta fue considerada como completa. En éstas hubo detección del GC en 3 (42.8%) y no detección en 4 (57.1%).

En el grupo 2, hubo una mayoría de pacientes en que se detectó el GC tanto cuando la respuesta fue parcial (35/37) como cuando fue considerada completa (15/19).

Cuando se consideran el conjunto total de pacientes que recibieron QNA, tanto al valorar la respuesta parcial y completa clínica como al valorar la respuesta parcial y completa ecográfica hubo una mayoría de pacientes en que hubo detección del GC.

Tabla 44: Comparativa detección / no detección en **grupo 1** según resultados de respuesta clínico-ecográfica

GRUPO 1	Detección	No Detección	<i>p</i> valor
RC¹ N (%)			
AUSENCIA	1 (2.3)	0 (0)	0.029 ⁴
PARCIAL	30 (69.8)	6 (35.3)	
COMPLETA	12 (27.9)	11 (64.7)	
RE² N (%)			
AUSENCIA	0 (0)	1 (5.9)	0.047 ⁴
PARCIAL	40 (93)	12 (70.6)	
COMPLETA	3 (7)	4 (23.5)	

Tabla 45: Comparativa detección / no detección en **grupo 2** según resultados de respuesta clínico-ecográfica

GRUPO 2	Detección	No Detección	<i>p</i> valor
RC¹ N (%)			
AUSENCIA	0 (0)	0 (0)	(3)
PARCIAL	24 (47.1)	2 (33.3)	
COMPLETA	27 (52.9)	4 (66.7)	
RE² N (%)			
AUSENCIA	1 (2)	0 (0)	0.184 ⁴
PARCIAL	35 (68.6)	2 (33.3)	
COMPLETA	15 (29.4)	4 (66.7)	

(1) Análisis de detección en relación con el grado de respuesta clínica de las pacientes. (2) Análisis de detección en relación con el grado de respuesta ecográfica de las pacientes. (3) Datos insuficientes para análisis estadístico. (4) Test de Chi-cuadrado.

Tabla 46: Comparativa detección / no detección en el total de pacientes tratadas con QNA según resultados de respuesta clínico-ecográfica

	Detección	No Detección	<i>p</i> valor
RC¹ N (%)			
AUSENCIA	1 (1.1)	0 (0)	0.117 ³
PARCIAL	54 (57.4)	8 (34.8)	
COMPLETA	39 (41.5)	15 (65.2)	
RE² N (%)			
AUSENCIA	1 (1.1)	1 (4.3)	0.131 ³
PARCIAL	75 (79.8)	14 (60.9)	
COMPLETA	18 (19.1)	8 (34.8)	

(1) Análisis de detección en relación con el grado de respuesta clínica de las pacientes.
 (2) Análisis de detección en relación con el grado de respuesta ecográfica de las pacientes.
 (3) Test de Chi-cuadrado.

En la **tabla 47** se reflejan los resultados obtenidos al valorar la coincidencia de respuesta clínica y respuesta ecográfica en relación con la detección o no de GC.

Tabla 47: Coincidencia de resultados de respuesta clínico-ecográfica y valores de detección / no detección en el total de pacientes tratadas con QNA

	AUSENCIA RESPUESTA CLÍNICA	RESPUESTA CLÍNICA PARCIAL	RESPUESTA ECOGRÁFICA COMPLETA
AUSENCIA RESPUESTA ECOGRÁFICA	0 (0/0)	2 (1/1)	0 (0/0)
RESPUESTA ECOGRÁFICA PARCIAL	1 (1/0)	54 (49/5)	34 (25/9)
RESPUESTA ECOGRÁFICA COMPLETA	0 (0/0)	6 (4/2)	20 (14/6)

N: número de pacientes (pacientes con detección de GC/ no detección)

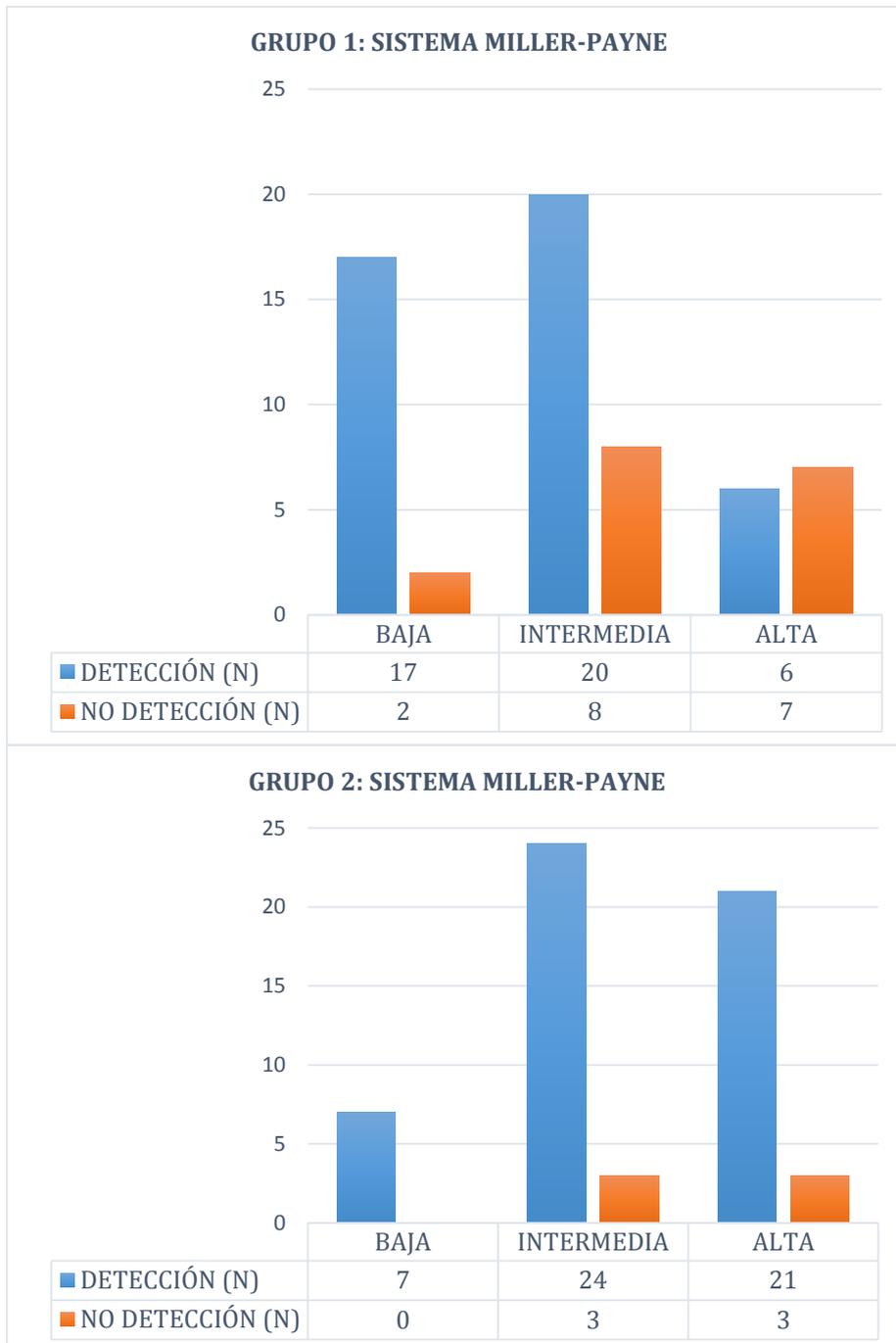
3.2.5.2 RESPUESTA PATOLÓGICA

Los resultados aparecen reflejados en las Tablas 48 (grupo 1), 49 (grupo 2) y 50 (conjunto de pacientes tratadas con QNA).

Cuando se analizó el grado de respuesta tumoral según el sistema de **Miller-Payne** (Figura 30), se encontró que en el grupo en que hubo administración intratumoral del trazador (grupo 1), cuando la respuesta fue baja, se detectó el GC en la mayoría de pacientes (17/19), al igual que cuando ésta respuesta fue intermedia (20/28). Sin embargo, cuando la respuesta fue alta (13 pacientes), en aquellos casos en que no se detectó el GC, el porcentaje de pacientes con respuesta alta fue significativamente mayor, 53.8% (test de Chi-cuadrado, $p=0.028$).

En el grupo en que se realizó administración periareolar del radiofármaco (grupo 2), sin embargo, hubo un mayor número de ganglios detectados independientemente del grado de respuesta (7/7 en baja, 24/27 en intermedia y 21/24 en alta) (test de Chi-cuadrado, $p=0.623$).

Figura 30: resultados de la detección del GC en relación con el grado de respuesta patológica tumoral valorado según sistema de Miller y Payne en grupos 1 y 2.



Cuando el análisis se realizó según la respuesta obtenida valorada mediante el sistema **RCB** (Figura 31), se encontró que, en el grupo 1, cuando la respuesta fue baja o intermedia hubo mayor número de ganglios detectados (6/8 y 25/29, respectivamente). Las diferencias fueron estadísticamente significativas respecto a los casos en que la respuesta fue alta (23) donde hubo prácticamente los mismos pacientes con detección (12) que no detección (11) (test de Chi-cuadrado, $p=0.025$). Dicho de otro modo, en aquellas pacientes en que no hubo detección del GC fue significativamente mayor el porcentaje de casos en que la respuesta RCB fue alta.

En el grupo 2 siempre hubo mayor número de pacientes con detección del GC tanto en respuesta intermedia (18/19) como alta (23/26).

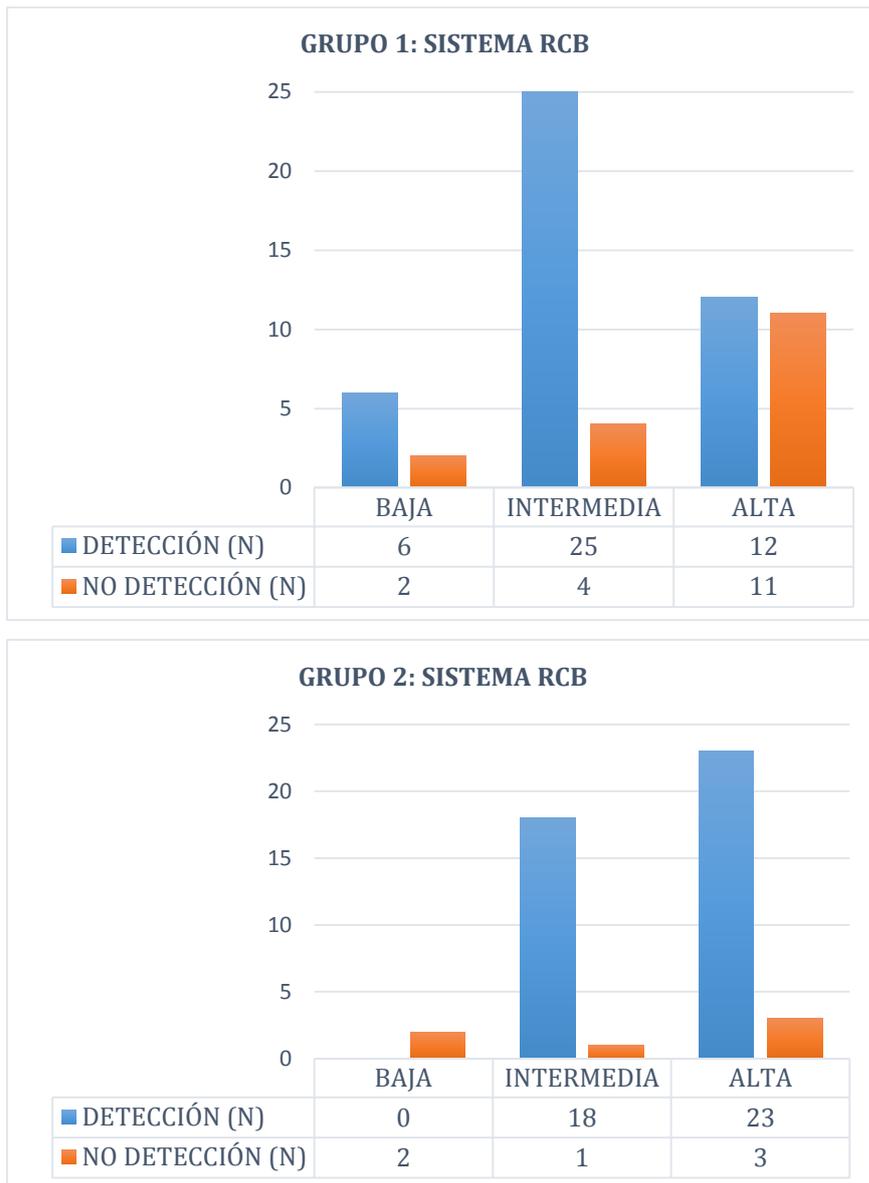


Figura 31: resultados de la detección del GC en relación con el grado de respuesta patológica tumoral valorado según sistema RCB en grupos 1 y 2.

Por último, en el grupo 1, cuando el ganglio no se detectó, se encontró un **índice RCB** (1.39) significativamente más bajo (test de Kruskal-Wallis, $p=0.03$) que cuando sí hubo detección (1.88). Sin embargo, cuando el radiofármaco se administró de forma periareolar (grupo 2) no existieron estas diferencias (test de Kruskal-Wallis, $p=0.11$) siendo el índice de 1.68 cuando hubo detección y de 2.7 cuando no la hubo (Figura 32).

Figura 32: resultados de la detección del GC en relación con índice RCB en grupos 1 y 2.

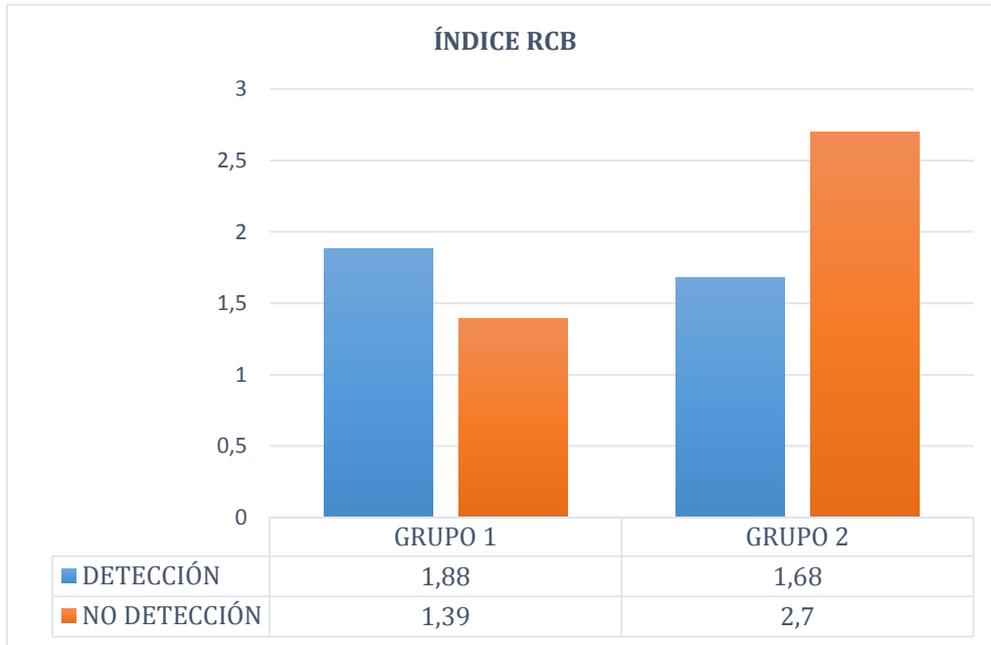


Tabla 48: Comparativa detección / no detección en **grupo 1** según respuesta patológica

GRUPO 1	Detección	No Detección	p valor
MILLER-PAYNE¹			
N (%)			
BAJA	17 (39.5)	2 (11.8)	0.028 ³
INTERMEDIA	20 (46.5)	8 (47.1)	
ALTA	6 (14)	7 (41.2)	
RCB²N (%)			
BAJA	6 (14)	2 (11.8)	0.025 ³
INTERMEDIA	25 (58.1)	4 (23.5)	
ALTA	12 (27.9)	11 (64.7)	
ÍNDICE RCB			
N ± DE (%)	1.8±0.9	1.3±1.1	0.03 ⁴

Tabla 49: Comparativa detección / no detección en **grupo 2** según respuesta patológica

GRUPO 2	Detección	No Detección	p valor
MILLER-PAYNE¹			
N (%)			
BAJA	7 (13.5)	0 (0)	0.623 ³
INTERMEDIA	24 (46.2)	3 (50)	
ALTA	21 (40.4)	3 (50)	
RCB²N (%)			
BAJA	0 (0)	2 (33.3)	0.001 ³
INTERMEDIA	18 (43.9)	1 (16.7)	
ALTA	23 (56.1)	3 (50)	
ÍNDICE RCB			
N ± DE (%)	1.6±0.7	2.7±1.1	0.11 ⁴

(1) Grado de respuesta tumoral valorada mediante sistema de Miller y Payne. (2) Grado de respuesta tumoral valorada mediante sistema RCB. (3) Test de Chi-cuadrado. (4) Test de Kruskal-Wallis

Tabla 50: Comparativa detección / no detección del GC en el total de pacientes que habían recibido tratamiento con QNA según respuesta patológica

	Detección	No Detección	p valor
MILLER-PAYNE¹			
N (%)			
BAJA	24 (25.3)	2 (8.7)	0.161 ³
INTERMEDIA	44 (46.3)	11 (47.8)	
ALTA	27 (28.4)	10 (43.5)	
RCB²N (%)			
BAJA	6 (7.1)	4 (17.4)	0.031 ³
INTERMEDIA	43 (51.2)	5 (21.7)	
ALTA	35 (41.7)	14 (60.9)	
ÍNDICE RCB			
N ± DE (%)	1.8 ± 0.87	1.59 ± 1.18	0.165 ⁴

(1) Grado de respuesta tumoral valorada mediante sistema de Miller y Payne.
 (2) Grado de respuesta tumoral valorada mediante sistema RCB.
 (3) Test de Chi-cuadrado. (4) Test de Kruskal-Wallis.

3.2.6 ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN DEL GC EN RELACIÓN CON LOS RESULTADOS DE LA RESPUESTA REGIONAL

Cuando analizamos la detección del GC en función de que la respuesta regional tuviera como resultado ganglios positivos o negativos, siempre hubo una mayoría de pacientes en los que se detectó el GC (Tabla 51).

Tabla 51: Resultados respuesta regional y detección del ganglio centinela

N (%) <i>p=0.999</i>	Detección	No Detección
A + D ¹	39 (68.4%)	7 (63.6%)
B + C ²	18 (31.6%)	4 (36.4%)

(1) Agrupación de pacientes con respuesta tipo A + D.

(2) Agrupación de pacientes con respuesta B + C

4 DISCUSIÓN

4.1 ASPECTOS GENERALES

La técnica de la BSGC en el cáncer de mama se basa en la presunción de una progresión ordenada por las células tumorales en la infiltración ganglionar. De esta manera, si el GC no está afectado se presume que tampoco lo estarán el resto de los ganglios de la cadena linfática a la que pertenece.

El procedimiento de la BSGC ha sido adoptado como método de estadificación ganglionar en cáncer de mama de forma generalizada¹⁴. En el momento actual, la BSGC es la técnica estándar para evaluar el estado axilar en las pacientes con cáncer de mama, habiéndose convertido a lo largo de las dos últimas décadas en una técnica fiable y eficaz en la valoración de los pacientes en estadios iniciales⁹⁵. La BSGC está incluso incluida por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) en su clasificación para la estadificación del cáncer de mama¹⁴⁸.

Respecto al tratamiento, la tendencia actual es combinar cirugías conservadoras de la mama con quimioterapia neoadyuvante para un adecuado control loco-regional de la enfermedad. Para definir el mejor abordaje terapéutico es imprescindible realizar un estadiaje preciso, que viene determinado por la información que proporcionan las características del tumor y el estado de invasión linfática en la axila.

El desarrollo y la extensión de la cirugía conservadora en la mama han sido posibles, al menos en parte, a la utilización de la QNA (preoperatoria, de inducción, terapia sistémica primaria) como primera opción terapéutica⁷¹. La utilización de estos tratamientos de forma previa a la cirugía permite reducir el volumen tumoral mejorando las tasas de cirugía conservadora. Además, también permite medir y valorar la respuesta a los fármacos administrados estudiando *in vivo* la sensibilidad del tumor al fármaco antes de la cirugía, con el ajuste oportuno del tratamiento en función de la respuesta inicial tras 2-4 ciclos de quimioterapia. También reduce la recurrencia y mejora la supervivencia con el control de las micrometástasis.

La extensión del uso de la QNA en pacientes con cáncer de mama ha hecho que deban revisarse nuestros protocolos asistenciales establecidos, principalmente la utilización de la BSGC. De este modo, persiste una amplia controversia sobre la realización de esta técnica en pacientes con cáncer de mama sometidas a QNA. Hay

grupos que defienden la BSGC antes de iniciar el tratamiento sistémico argumentando que las vías linfáticas no están alteradas por la quimioterapia y el estadiaje ganglionar es más adecuado de cara a evaluar la necesidad de radioterapia¹⁴⁹.

La presencia de cambios fibróticos provocados tanto en el tumor primario como en los ganglios y conductos linfáticos axilares podría causar una obstrucción al flujo linfático y su desviación a otras estaciones ganglionares².

El esquema actualmente aprobado en el manejo de estas pacientes por el Comité de Tumores de Mama del HCUV es realizar la BSGC tras tratamiento con QNA en las pacientes con axila clínico-ecográfica negativa al diagnóstico inicial.

Independientemente de realizar la técnica antes o después de que la paciente reciba tratamiento con quimioterapia, y aunque la técnica de BSGC está ampliamente aceptada y es una realidad en la práctica clínica diaria, existen elementos controvertidos en su realización y que aún no se han aclarado completamente. Uno de estos aspectos es la forma de administración del trazador ya que debe maximizarse la detección del primer ganglio o ganglios representativos del drenaje del tumor y no un ganglio axilar o extra-axilar cualquiera. Este aspecto es aún más relevante y probablemente trascendental en aquellas pacientes que además han recibido tratamiento con QNA.

Por este motivo, se ha planteado en esta Tesis Doctoral analizar todos los elementos relativos a la realización de la BSGC en pacientes que han recibido QNA en comparación con aquellas pacientes que no habían recibido este tratamiento.

Los resultados de esta Tesis Doctoral presentan como elemento más relevante una detección del GC inferior al 72% en el grupo de pacientes con administración intratumoral del radiofármaco y que habían recibido QNA (grupo 1), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0.002$) respecto a los grupos 2, 3 y 4 (valores del 90%, 83% y 93%, respectivamente).

Sin embargo, esta diferencia pierde significatividad cuando agrupamos a las pacientes según recibieran quimioterapia (97 casos, 81%) o no (106 casos, 88%). Es decir, la menor detección en el grupo 1 parece estar asociada a la forma de

administrar el radiofármaco en estas pacientes y no solo al hecho de haber recibido tratamiento quimioterápico.

Al valorar que ocurrió con la detección del GC en aquellas pacientes en las que inicialmente se utilizó la administración intratumoral del radiofármaco (grupos 1 y 3) y se reinyectó una nueva dosis de forma periareolar (dada la falta de migración inicial), 27% de casos en el grupo 1 y 17% de pacientes en el grupo 3, no se detectó finalmente ningún GC con linfogammagrafía en el 8% de las pacientes en ambos grupos.

Como se aprecia en nuestros resultados, los porcentajes de detección tras reinyección periareolar son parecidos, independientemente de que las pacientes recibieran quimioterapia o no. Parece ser, por tanto, que la administración de forma intratumoral del radiotrazador va asociada a un significativo menor porcentaje de detección del GC, especialmente, en pacientes que han recibido el tratamiento quimioterápico.

Existen, por tanto, dos vías de administración del radiotrazador. Las superficiales, con mayores tasas de identificación de GC, más sencillas técnicamente pero con menores porcentajes de drenajes extra-axilares y las profundas, técnicamente más complejas, con tasas de detección menores pero mayores porcentajes de identificación de ganglios extra-axilares. En la literatura encontramos argumentos claramente diferenciados a favor y en contra de los dos tipos de administración del radiofármaco^{66, 83}.

4.2 VÍAS SUPERFICIALES

Hay autores que propugnan la utilización de la vía periareolar (superficial) ya que alcanzan unos porcentajes de identificación del GC en torno al 95%^{105, 150}. Se argumenta por parte de estos autores, que el tejido subareolar es rico en vasos linfáticos que facilitan la captación y distribución del radiofármaco y que el tejido que rodea a la areola es menos probable que se encuentre afectado por los cambios secundarios a la QNA. Los defensores de este tipo de administración defienden que la mama y la piel constituyen una unidad funcional de drenaje con un origen embriológico común, existiendo una comunicación entre los linfáticos dérmicos e intramamarios en el plexo subareolar (de Sappey) y subdérmico, alcanzando desde aquí un primer ganglio receptor axilar, a través de lo que se conoce como un embudo linfático. Algunos autores defensores de la administración cutánea periareolar argumentan que existe un único GC al que drenan todos los cuadrantes de la mama⁸⁵.

Como se ha comentado, esta vía presenta numerosas ventajas para el médico nuclear como son su facilidad de realización, no requerir colaboración de guía radiológica, ser fácilmente aplicable a tumores no palpables, y evitar el fenómeno "*shine-through*", entendido como un GC no visualizado por su proximidad al punto de inyección en lesiones que asientan cerca de la axila y presencia de un rápido drenaje hacia la axila¹⁵¹. Por otra parte, la reproducibilidad en determinadas situaciones como, por ejemplo ante una biopsia quirúrgica previa, quedaría solucionada para la estadificación axilar¹⁵² puesto que la inyección periareolar no se vería interferida por los cambios existentes en la zona biopsiada.

Kinoshita et al.¹⁵⁰ estableció la hipótesis de que el flujo linfático en la piel que recubre al tumor está menos dañado por la QNA que el parénquima que lo rodea en la mayoría de situaciones, tal vez con la excepción de los tumores T4. Este autor realizó linfogammagrafía antes y después del tratamiento quimioterápico en 32 pacientes tratadas con QNA y axila negativa, administrando el trazador de forma intradérmica cercana al tumor. En 30/32 pacientes el mapa linfático fue el mismo, con una tasa de identificación del 94%. Los pacientes con ganglios linfáticos negativos (N0) antes de QNA tuvieron una tasa de detección tras la QNA del 96%. Probablemente, esta elevada tasa de detección a pesar de tratarse de pacientes que habían recibido QNA esté en relación con la forma de inyección del radiotrazador

(intradérmica). Este hecho también explicaría que los hallazgos linfogammagráficos fueran similares antes y después del tratamiento.

En contrapartida, estas vías superficiales son prácticamente “ciegas” a los drenajes profundos y el denominado embudo linfático puede mostrar fallos cuando la tumoración asienta sobre dos o más “áreas frontera”⁸¹. Otro argumento en contra de utilizar exclusivamente las vías superficiales es que las técnicas de administración cutáneo-areolar del trazador se acompañan de un porcentaje mínimo de visualización de los ganglios linfáticos extra-axilares mientras que las punciones profundas los muestran hasta en el 20-40% de los casos, reflejando vías separadas para el drenaje profundo y superficial de la mama^{14, 18}.

Los grupos defensores de las vías superficiales argumentan, sin embargo, el escaso significado clínico de los ganglios metastásicos extra-axilares¹⁵³. Hay autores que proponen una progresión ordenada de las células tumorales entre los diferentes niveles, mientras que otros autores defienden que el drenaje del tumor es específico y depende de la anatomía individual de cada paciente, es decir, una administración lejana a la zona del tumor no sería representativa del verdadero drenaje linfático⁷⁵.

4.3 VÍAS PROFUNDAS

Las vías profundas (intra y peritumorales) se describieron por el grupo del Centro Nacional del Cáncer Holandés en el año 2000. Este procedimiento se basa en la administración del radiotrazador bien en el interior o en los alrededores del tumor. Doting et al.¹⁵⁴ en un estudio con 141 pacientes que presentaron cáncer de mama con tumores palpables a los que se realizó BSGC previa administración intratumoral del radiofármaco, demostraron una tasa de detección con linfogammagrafía del 87% y un porcentaje de drenajes extra-axilares del 18%. Estos autores plantean que una administración del trazador lejos del tumor incrementaría el riesgo de que el ganglio linfático que se visualiza no se corresponda con el verdadero GC.

Esta técnica facilita la detección del GC, que en un porcentaje superior al 95% se localiza en la axila, siendo imprescindible su uso si se quieren obtener localizaciones extra-axilares, por ejemplo en la cadena mamaria interna. Esta detección extra-axilar es especialmente útil cuando se plantea la estrategia de irradiación de la

cadena mamaria interna de forma no sistemática. Otras localizaciones extra-axilares son el propio parénquima mamario con sus ganglios intra-mamarios, entre los músculos pectorales y en la fosa supraclavicular.

Parece de gran relevancia poder disponer de una identificación del GC en estas localizaciones, puesto que proporciona una estadificación más precisa y hasta puede prevenir disecciones axilares innecesarias¹⁵⁵.

Hay que tener en cuenta que la presencia de metástasis en la cadena mamaria interna se asocia a un peor pronóstico. En este sentido la irradiación paraesternal ofrece beneficios con una mayor supervivencia global y tiempo libre de enfermedad aunque no esté libre de riesgos y efectos adversos sobre pulmón y corazón¹⁵⁶. Los estudios linfogammagráficos realizados¹⁴ han demostrado que un número considerable de tumores de mama presentan drenaje hacia la cadena mamaria interna (30% en tumores mediales y 15% en los situados lateralmente).

En cualquier caso, la prevalencia de drenaje hacia este territorio va íntimamente ligada al método de administración del radiotrazador tal y como se ha descrito anteriormente. Cuando se realizó BSGC en la cadena mamaria interna, hasta un 20% presentaron metástasis y, hasta un 10% de los casos con axila negativa presentan metástasis en este territorio extra-axilar¹⁴.

La utilización de SPECT-TC aumenta la identificación de drenajes hacia la cadena mamaria interna, lo que contribuye a disminuir los falsos negativos. Aunque, la afectación de ganglios pertenecientes a la cadena mamaria interna tiene implicaciones pronósticas, en la práctica clínica diaria la biopsia de la misma no se suele llevar a cabo dada su dificultad técnica. La extirpación de ganglios de este territorio puede ser difícil y en tratamientos conservadores supondría realizar otra incisión, además de la del territorio axilar y la cirugía mamaria. Esta es la actitud consensuada en el HCUV, es decir, el no abordaje quirúrgico de GC localizados en la cadena mamaria interna. Sin embargo, la correcta localización de los GC en dicho territorio aporta un estadiaje más preciso y la oportunidad de brindar a estas pacientes un tratamiento posterior con radioterapia.

Aunque la mayoría de los vasos linfáticos superficiales de la mama drenan a un único GC, un estudio anatómico de los linfáticos mamarios mostró la existencia de vías de drenaje alternativo a las vías primarias. Las dos redes linfáticas separadas en los

territorios ventral y dorsal de la mama drenarían, respectivamente, a la axila y a la cadena mamaria interna de forma separada¹⁸.

Otro elemento a favor de utilizar la inyección profunda del radiofármaco es la detección de ganglios centinela intramamarios cuya presencia oscila entre el 0.7-14% en linfogramagrafía. Estos ganglios pueden presentarse aislados o no junto a GC axilares. Según la AJCC la infiltración metastásica de estos ganglios tiene el mismo valor en la estadificación que la de los ganglios axilares ipsolaterales. En el estudio de Guth y col.¹⁵⁷ se concluye que la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron de forma significativa menores en el grupo de pacientes con metástasis en ganglios intramamarios.

A todos estos argumentos hay que sumar que, independientemente de la vía elegida para la administración del radiofármaco, es conocido que la QNA induce cambios fibróticos tanto en el tumor primario como en la región axilar. Del mismo modo se describe una posible obstrucción del flujo linfático a consecuencia de los émbolos tumorales en los canales linfáticos, que en caso de respuestas con fibrosis inducirían una obstrucción 'reparativa' o 'cicatricial' de estas vías de drenaje.

La menor tasa de detección en nuestras pacientes sometidas a QNA y con administración intratumoral del radiofármaco, podría estar en relación con una alteración del drenaje linfático que recoge la zona del tumor mientras que la derivada del territorio periareolar podría estar probablemente menos afectada.

Este hecho explicaría que pacientes en las que inyectamos de forma intratumoral el radiofármaco y en las que no hubo detección del GC (cerca del 27% en el grupo 1 y del 17% en el grupo 3) consiguiéramos mejores tasas de detección del GC, cercanas al 92%, cuando reinyectamos de forma periareolar.

Julian et al.¹⁵⁸ analizan 34 pacientes que recibieron QNA y a los que se les realizó BSGC con administración profunda del radiotrazador, obteniendo un porcentaje de detección global del 91%. Este resultado es similar al obtenido en nuestra serie cuando se valoran las pacientes tras la reinyección periareolar del radiofármaco. El porcentaje de detección que describen es alto, tratándose de pacientes que han sido sometidas a QNA, aunque este hecho podría estar en relación con la administración conjunta de radiofármacos y colorantes.

El estudio GEICAM 2005-07¹⁵⁹ analizó pacientes con cáncer invasivo que habían recibido tratamiento con quimioterapia primaria y, posteriormente, BSGC y linfadenectomía. En este estudio se observó una tasa global de detección del 87% (82/94), con un 90% para las pacientes que fueron N0 inicial y un 84% para las N+. Estos valores son inferiores a los descritos tras cirugía primaria o cuando se hace previamente al tratamiento neoadyuvante y, además, presentan una tasa de falsos negativos significativamente más alta. Tanto la tasa de detección como los falsos negativos son inferiores y superiores, respectivamente, a los recomendados clásicamente en la validación de la prueba.

Buch et al.¹⁶⁰ analizaron 66 pacientes con carcinoma ductal inflamatorio, 33% con axila positiva al diagnóstico y que habían recibido tratamiento quimioterápico. El radiofármaco se administró simultáneamente dividido en la zona intratumoral y en la periareolar. Debido a esta doble administración no es posible discernir si la migración se debió a la inyección profunda o a la superficial. El porcentaje de migración con linfogammagrafía planar fue del 88% sin que existiera una clara relación con la edad, receptores ni tipo de respuesta a la QNA. La tasa de falsos negativos fue próxima al 10%. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes que en el momento del diagnóstico no presentaba enfermedad en la axila la identificación del GC ascendió al 93% y la tasa de falsos negativos disminuyó al 6%.

Tanto en este trabajo de Buch como en el anteriormente comentado de Piñero-Madrona se obtienen tasas de detección por encima de las obtenidas en esta Tesis Doctoral. Probablemente este hecho esté en relación en la utilización conjunta de inyección profunda y superficial en el trabajo de Buch. En el trabajo de Piñero-Madrona no se especifica la forma de administrar el radiotrazador aunque suponemos que se utilizó la intratumoral puesto que se indica que siguieron los protocolos de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.

En el trabajo de Buch, la migración con LGP sí se relacionó con el estado clínico axilar. Cuando la axila fue positiva en el diagnóstico inicial, no hubo migración en el 24% de los casos. Cuando la axila fue negativa al diagnóstico, este valor descendió hasta el 5%. Al valorar las pacientes sin identificación del GC en la linfogammagrafía, el 78% tuvieron afectación axilar en el vaciamiento axilar. En cuanto a la identificación en quirófano, la detección en las pacientes sin afectación ganglionar

en el diagnóstico inicial (cN0) fue significativamente mayor (93% frente a 73%) que en aquellas que sí la tuvieron (cN1).

En el meta-análisis de Xing¹¹⁷, sobre un total de 21 estudios y 1273 pacientes, la tasa de identificación global del GC fue del 90%. Estos autores concluyen que la BSGC parece ser una técnica exacta y segura para determinar la necesidad de linfadenectomía en pacientes clínicamente N0 tras quimioterapia preoperatoria.

Classe et al.¹⁶¹ consiguieron obtener una detección del GC en 175/196 pacientes (90%) con cáncer de mama que habían recibido tratamiento quimioterápico previo utilizando una administración superficial alrededor de la zona de localización del tumor o bien usando la inyección subareolar.

Como podemos comprobar, cuando se consiguen porcentajes de detección más cercanos al valor clásicamente aceptado (en torno al 95%) es a expensas de utilizar una administración superficial del radiofármaco. Esto ocurre en las pacientes de esta Tesis Doctoral que pertenecen al grupo de administración periareolar, a pesar de haber recibido QNA, con una detección del 90% y a las pertenecientes al grupo de administración periareolar y que no habían recibido tratamiento, con una detección del 93%.

4.4 ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES EN LA DETECCIÓN DEL GC

Al analizar las variables estudiadas respecto a la detección gammagráfica del GC, no se han encontrado en esta Tesis Doctoral diferencias respecto a la edad, si la lesión era o no palpable, lateralidad, cuadrante de localización ni si la administración se realizó con ayuda de guía radiológica.

Con respecto al IMC, fue inferior en aquellas pacientes en que hubo detección del GC al valorar el conjunto de pacientes que recibieron quimioterapia. Pensamos que este hecho probablemente está en la relación existente, en la mayoría de los casos, entre un menor peso de la paciente y un menor volumen de la mama, donde sería más fácil y rápida la migración del radiofármaco. No hemos analizado, sin embargo, en nuestras pacientes esta relación entre peso y volumen mamario. Además, un

volumen mamario más grande podría dificultar la identificación del GC debido a atenuación de las partes blandas.

A nuestro modo de entender, el uso de dosis fijas al realizar la técnica, como habitualmente ocurre, no sería adecuado, pudiendo ser necesario un ajuste en función del peso y altura del paciente (IMC). Es una práctica generalizada ajustar la dosis del radiofármaco al peso del paciente al realizar cualquier exploración de Medicina Nuclear. Sin embargo, este ajuste de dosis no se realiza en el procedimiento de la BSGC. Sí se tiene en cuenta si el procedimiento se realiza el mismo día de la cirugía o el día previo, siendo común en este último caso utilizar dosis más altas⁹⁹. En nuestras pacientes, el procedimiento se realizó siempre el mismo día de la cirugía.

Cabe destacar que la edad en los grupos 1 y 2 fue significativamente inferior respecto a los grupos 3 y 4, así como en el conjunto de pacientes tratadas con QNA frente a las que no. Esta circunstancia está en probable relación con la inclusión de pacientes más jóvenes en esquemas de tratamiento con QNA. Aunque en la práctica clínica diaria no existe un límite de edad que sirva para discriminar a que pacientes se les administra quimioterapia, es habitual incluir a aquellas pacientes más jóvenes, dado que probablemente la tolerarán mejor.

Por otro lado, en los 4 grupos, cuando no hubo detección, la edad media de las pacientes fue mayor.

En el estudio de Han et al.¹⁶² se llevó a cabo un análisis de la fiabilidad de la BSGC en 281 pacientes con cáncer de mama que habían recibido QNA. La administración del radiotrazador fue intradérmica en el cuadrante en que se localizaba el tumor. Al analizar factores clínico-patológicos como edad, estadio T, estado ganglionar al inicio, estado de receptores hormonales o grado de respuesta clínico-patológica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de identificación del GC.

Existen referencias en relación a que el incremento en la edad y en el IMC se asocian a una disminución en el porcentaje de migración del radiofármaco¹⁶³ y a una mayor dificultad en la realización de la técnica. Este hecho se agravaría aún más en las pacientes que han recibido tratamiento con QNA¹⁶⁴. La influencia de la edad en la

detección del GC es un factor estudiado ampliamente^{165, 166}. Guirao et al.¹⁶⁵ analizaron 703 pacientes con cáncer de mama y tras un análisis multifactorial encontraron que la edad avanzada y la ausencia de detección gammagráfica mostraban de manera independiente una correlación significativa con la ausencia de detección quirúrgica del GC.

La valoración del sobrepeso de las pacientes con cáncer de mama a las que se realiza BSGC es un elemento cada vez más relevante, derivado del hecho de que la obesidad se está incrementando en la población general. De este modo, el incremento de tejido graso en la mama conlleva un descenso del flujo linfático¹⁶⁷. Por otro lado, una mayor cantidad de tejido graso podría ser un factor que interfiera en la detección del GC debido a la mayor atenuación existente al realizar la linfogammagrafía planar. Otra explicación vendría dada igualmente por el hecho de que una mayor cantidad de grasa alrededor del paquete ganglionar de la axila también podría generar dificultades para una adecuada localización del GC.

En este sentido, Vaz et al.¹⁶⁸ valoraron factores asociados con la no identificación del GC en linfogammagrafía. Tener una edad ≥ 60 años o un IMC ≥ 30 aumentaron significativamente la probabilidad de no identificar el GC 2 y 3.8 veces respectivamente. En nuestro estudio no hemos establecido un nivel de corte en el IMC para discriminar entre detección del GC o ausencia de ésta. En todos los casos el valor medio de IMC fue similar (alrededor de 25) excepto en las pacientes que recibieron QNA y el radiofármaco se administró de forma intratumoral, donde el valor fue significativamente mayor (28).

También está descrito que las mamas grasas pueden presentar una red linfática insuficiente. Hughes et al.¹⁶⁹ concluyen que no existe una relación entre obesidad y menor detección de GC ni con un mayor porcentaje de falsos negativos aunque el sobrepeso de las pacientes podría dificultar la técnica.

En cuanto a la localización de la lesión y su relación con el mayor o menor grado de detección, la probabilidad de que se detecte quirúrgicamente el GC parece ser mayor en los tumores del cuadrante supero-externo de la mama que en los del ífero-interno¹⁷⁰.

En el estudio de Arias Ortega et al.¹⁷¹, sin embargo, ninguno de los cuadrantes presentó una asociación significativa con una mayor detección quirúrgica del GC. Estos autores argumentan que quizás, el forzar la migración del trazador utilizando la vía superficial en los casos en los que no se detectó inicialmente el GC aumentó considerablemente el número de ganglios detectados en quirófano. Consideramos que esta afirmación es reflejo de la práctica clínica diaria en los servicios de Medicina Nuclear. Por una parte, la utilización de inyecciones superficiales se asocia a un mayor número de ganglios detectados tal y como ocurre en nuestro trabajo (grupos 2 y 4). Por otra parte, detectar más ganglios con linfogammagrafía planar va asociado a un mayor número de ganglios extirpados en quirófano. Este hecho también es coincidente con los resultados de esta Tesis Doctoral.

En nuestro trabajo, se ha detectado una mayor proporción significativa de lesiones no palpables en los grupos 2 y 4 con respecto a los grupos 1 y 3. El que la mayoría de lesiones no se palparan probablemente contribuyó en la decisión de realizar administración superficial del radiotrazador en estas pacientes.

Está descrito que la administración del radiotrazador de forma intra-peritumoral en un paciente al que se le coloca una guía radiológica en el tumor puede interferir en la detección del GC. Este hecho probablemente se relacione con la inflamación, edema y presencia de hematoma que puede crear la guía radiológica¹⁷².

En nuestro estudio, de los 78 pacientes inyectados con la ayuda de una guía radiológica cuando la administración se realizó de forma intratumoral (grupos 1 y 3), en 21 (27%) no hubo detección. De los 42 inyectados sin guía en estos grupos, en 6 no hubo detección (14.2%). Estos resultados confirman que la utilización de una guía radiológica puede interferir en la detección del GC. En estas 78 pacientes se procedió en primer lugar a realizar la inyección guiada del radiofármaco y posteriormente a la colocación del arpón. Pensamos el volumen del anestésico que se utilizó antes de colocar el arpón pudo ser uno de los factores que influyeron, independientemente del mayor o menor grado de inflamación o edema por la propia colocación de la guía.

Para Vaz et al.¹⁶⁸ cuando la administración del radiotrazador se realiza en una paciente portadora de un arpón (Figura 33), este hecho es un factor que influye en peores porcentajes de identificación del GC aunque sin significación estadística.

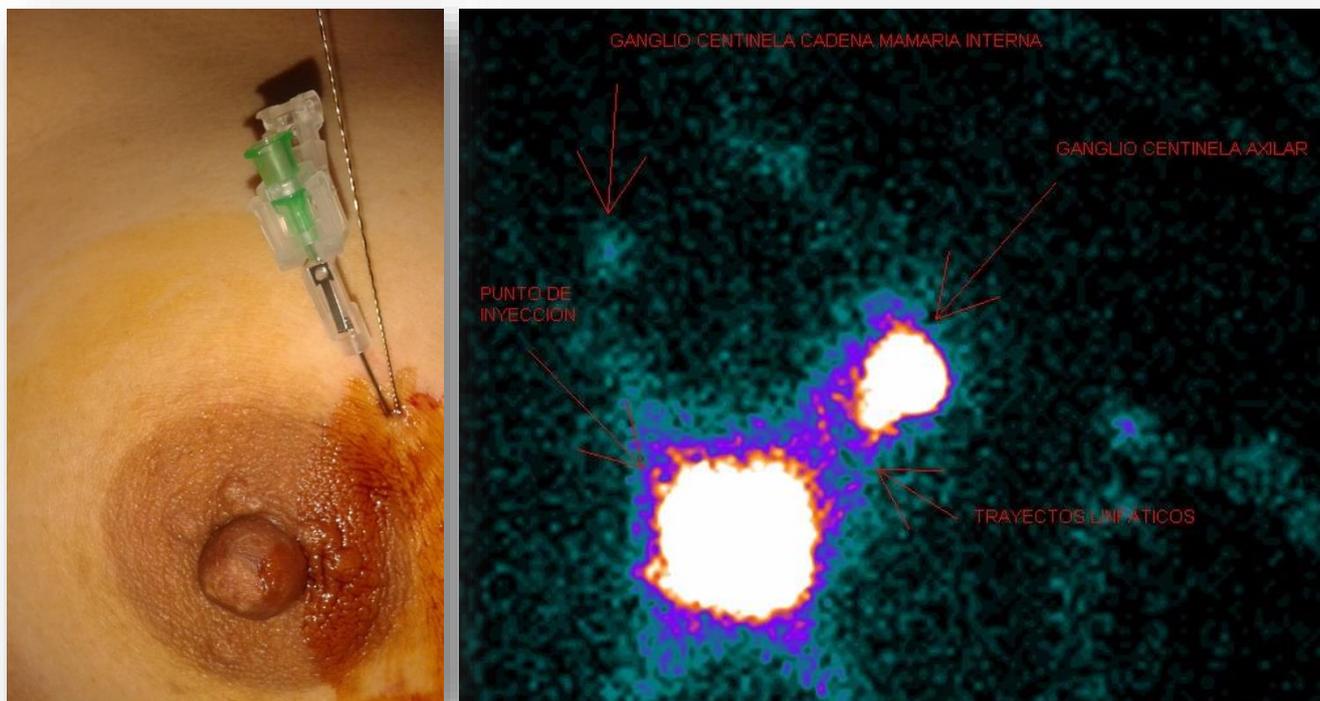


Figura 33: A. Paciente con arpón para localización de lesión mamaria no palpable y aguja para administración intratumoral del radiofármaco. B. Imagen de linfogammagrafía con ganglios centinelas en región axilar y cadena mamaria interna

4.5 ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR EN LA DETECCIÓN DEL GC

Nuestros resultados muestran que no hubo diferencias significativas entre detección / no detección en ninguno de los grupos al valorar el tipo histológico, el grado ni asociación a CDIS.

El motivo más frecuente para que el trazador no migre es el bloqueo axilar metastásico, y los tumores más agresivos suelen tener una mayor incidencia de

metástasis axilares. Aquellas pacientes con tumores con alto grado histológico tendrían un mayor bloqueo axilar y una menor tasa de detección del GC.

Arias Ortega et al.¹⁷¹ describieron una asociación directa entre el grado tumoral y la probabilidad de fracaso en la detección del GC en quirófano. En concreto, mostraron que una paciente con un tumor grado II (a igualdad en las demás variables) tenía una probabilidad 0.6 veces menor de que se le detecte quirúrgicamente el ganglio/ganglios centinela que cuando es un grado I. En el trabajo de Krausz et al.¹⁷³, de todos los factores analizados en relación con la no identificación del GC, el grado tumoral fue la única variable significativa.

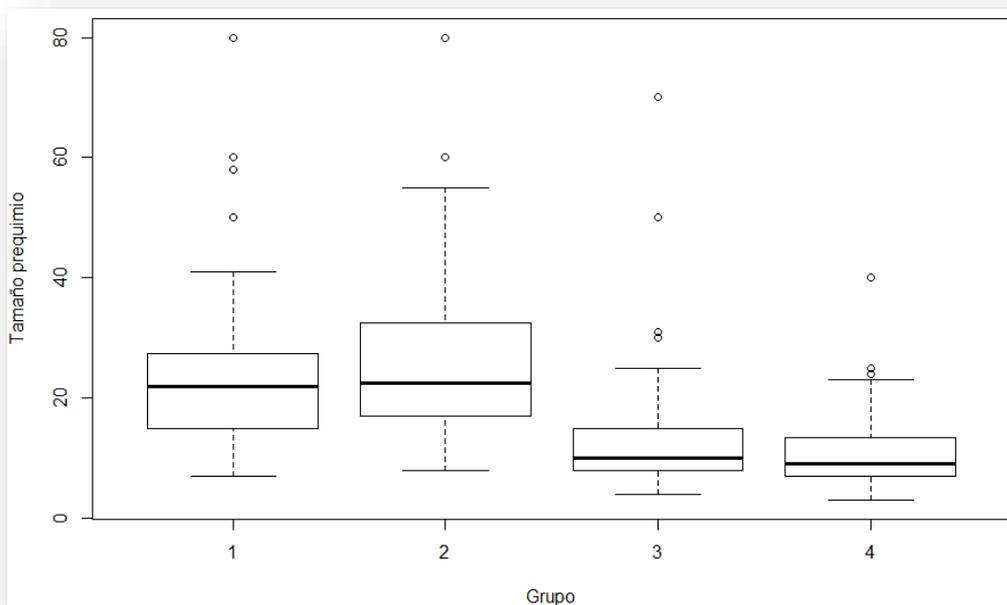
En las pacientes de esta Tesis Doctoral, sin embargo, no se han encontrado diferencias entre los grados histológicos del tumor cuando se analiza la tasa de detección.

Está aceptado realizar BSGC en los casos de CDIS con indicación de mastectomía o cuando existe alto riesgo para microinfiltración o infiltración en base a determinados criterios (diámetro ≥ 3 cm, lesión palpable, alto grado histológico o comedonecrosis)¹⁵. Hay estudios que indican que dada la baja probabilidad de desarrollar metástasis axilares, sólo debería realizarse BSGC junto con la extirpación del tumor en masas palpables, presencia de microcalcificaciones extensas o multicéntricas¹⁷⁴. Las guías de la *American Society of Clinical Oncology* recomiendan realizar BSGC cuando esté previsto en estas pacientes una cirugía con mastectomía total, cuando las técnicas de imagen muestren que la zona de CDIS tiene más de 5 cm y cuando el examen físico o por imagen muestre una lesión altamente sugestiva de cáncer invasivo¹²⁰. Si no se realizó BSGC de entrada, la presencia de cáncer invasivo (descrito en un 10-20% de los casos, de los cuales aproximadamente la mitad de los casos se limitan a cáncer microinvasivo) hacen que se recomiende BSGC en una segunda intervención.

En cuanto a la valoración del tamaño del tumor, hay que resaltar de nuestros resultados que fue significativamente mayor en el momento del diagnóstico en las pacientes que habían recibido quimioterapia frente a las que no (Figura 34). Este hecho se debe a que el tamaño tumoral es una de las indicaciones para que estas

pacientes se incluyan en esquemas de tratamiento quimioterápico neoadyuvante, siendo por lo tanto una variable descriptiva del criterio de selección.

Figura 34: tamaño tumoral (mm) al diagnóstico inicial en los 4 grupos



Con respecto a la influencia del tamaño tumoral en relación con la detección o no del GC, hay autores que describen que éste no es un factor determinante¹⁷¹. Cortés Romera et al.¹⁷⁵, sin embargo, sobre un total de 190 pacientes con cáncer de mama encontraron un mayor porcentaje de no detección en tumores mayores de 3 cm y pacientes mayores de 60 años. También está descrito que a mayor tamaño tumoral existe un incremento del número de GC extraídos¹⁷⁶. Este hecho podría explicarse por una tendencia por parte del cirujano a extraer más ganglios en relación a la percepción de asociar mayor tamaño del tumor y mayor agresividad.

Aunque en nuestros grupos de trabajo no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, sí hay que reseñar que el tamaño medio tumoral al diagnóstico fue mayor en aquellas pacientes sin detección del GC respecto a las que sí hubo detección, tanto en el grupo 1 (24.12 mm frente a 23.6 mm) como en el grupo 2 (37.17 mm frente a 25.11 mm) lo que probablemente está ligado al mayor tamaño inicial tal y como hemos comentado anteriormente.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la diferencia de tamaño de la lesión desde el comienzo del tratamiento con QNA hasta el momento en que se realiza la técnica de BSGC (grupos 1 y 2) aunque en aquellas pacientes en que no se detectó el GC el cociente entre tamaño preQNA y postQNA fue mayor ($p=0.02$ en el grupo 2). Este hallazgo vendría justificado por el hecho de que mayor reducción del tamaño tumoral implica una mayor respuesta al tratamiento quimioterápico y una mayor fibrosis.

4.6 ANÁLISIS DE ASPECTOS DE LA TÉCNICA DE BSGC Y RELACIÓN CON DETECCIÓN DEL GC

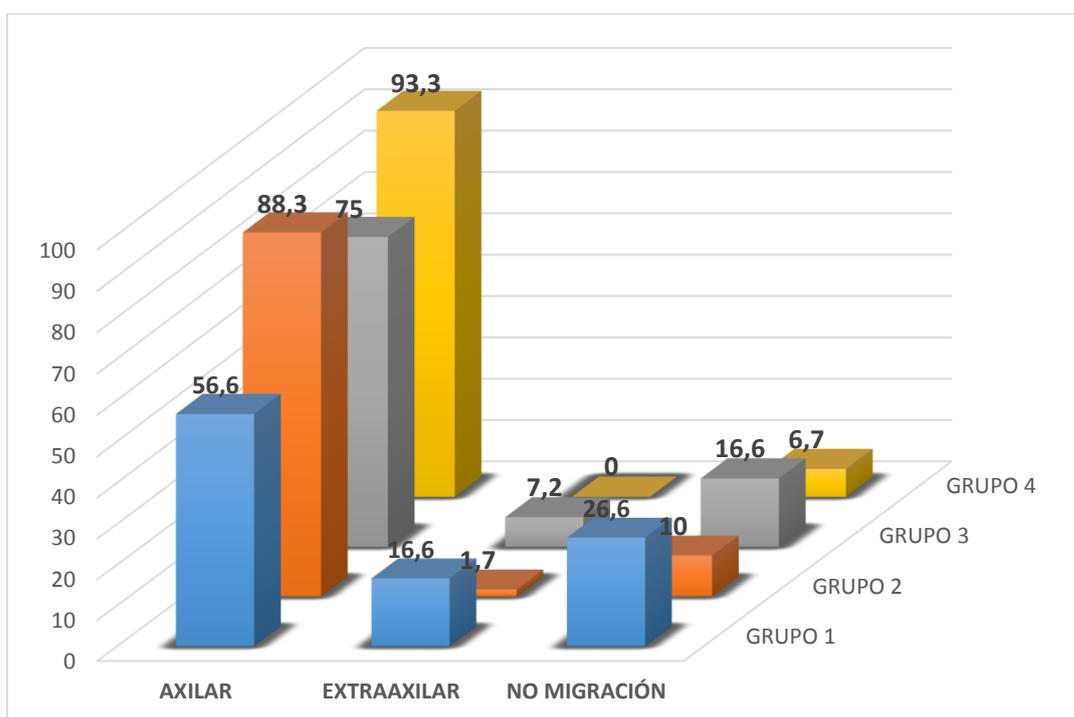
En cuanto a la localización de los GC detectados (Figura 35) ya hemos comentado en la sección de Resultados que, tras forzar la detección mediante la reinyección periareolar del trazador, se localizaron más GC tanto en el grupo 1 (11 pacientes) como en el grupo 3 (6 pacientes). En todos los casos se trataron de ganglios axilares.

Sin embargo, el número de ganglios extra-axilares localizados no varió en estos grupos tras la reinyección periareolar del radiotrazador. Este hecho parece indudablemente ligado al mayor porcentaje de ganglios extra-axilares que se detectan cuando el radiofármaco se inyecta por vía intratumoral. En esta Tesis Doctoral se ha evidenciado que el porcentaje global de ganglios extra-axilares está próximo al 7% (16/220), debiéndose destacar que en 15 de los 16 ganglios extra-axilares se encontraron tras la administración intratumoral del radiofármaco y sólo 1 tras administración periareolar.

El porcentaje de ganglios extra-axilares que se han encontrado está por debajo del comúnmente descrito, en torno al 20%^{14, 66}. Este hecho podría estar justificado por

no disponer nuestra gammacámara de tecnología SPECT-TC y por no realizarse una tomografía de forma sistemática a todas las pacientes.

Figura 35: Distribución de la localización de los GC (%) en los 4 grupos



La existencia de drenajes linfáticos desde la mama a localizaciones axilares y extra-axilares es conocida desde hace muchos años. Estourgie et al.¹⁷⁷ describieron patrones de drenaje linfático de la mama después de la realización de BSGC con administración intratumoral del trazador en pacientes con cáncer de mama (700 procedimientos). Un hallazgo significativo de estos autores es que los tumores no palpables drenaron más frecuentemente a la cadena mamaria interna, independientemente del cuadrante en que estuvieron localizados. La línea ínfero-interna presentó menor drenaje a la axila y mayor a la cadena mamaria interna.

Hay estudios que demuestran que el porcentaje de GC extra-axilares es mayor en las lesiones no palpables. Tanis et al.¹⁷⁸ encuentran un 43% de drenajes extra-axilares en lesiones no palpables frente al 24% de los tumores palpables.

Piñero-Madrona et al.⁷⁸ en un estudio de 173 BSGC en pacientes con cáncer de mama concluyeron que el drenaje simultaneo a axila y a cadena mamaria interna fue más frecuente cuando la administración del radiotrazador se realizó de forma intra-peritumoral.

En el estudio de Hindié¹⁷⁹ se encontró un 20% de drenajes a cadena mamaria interna con la administración peritumoral del trazador. En pacientes con GC axilar positivo y drenaje a cadena mamaria interna, se encontró afectación de algún ganglio en dicho territorio hasta en el 50% de los casos.

Las guías conjuntas promovidas por la SNMMI (*Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*) y la EANM (*European Association of Nuclear Medicine*) establecen que cuando el objetivo principal es únicamente disponer de un estadiaje axilar, una inyección superficial del radiotrazador puede ser preferible a una inyección profunda. Si por el contrario, lo que se pretende es un estadiaje más exacto y que incluya tanto la axila como ganglios extra-axilares, una inyección profunda intra-peritumoral debería ser la opción a elegir. Los resultados de esta Tesis Doctoral confirmarían estas aseveraciones puesto que casi el 94% de los ganglios centinelas extra-axilares que detectamos estuvieron en relación con utilizar inyecciones profundas del radiotrazador.

Un elemento que contribuye a la localización de un mayor número de ganglios en localizaciones no axilares es la utilización de SPECT-TC. Se trata de una limitación de nuestro trabajo al no haber podido disponer de esta tecnología⁹⁷. En referencia a la utilidad de las nuevas tecnologías en la realización de la técnica de biopsia del GC, hemos de destacar la progresiva incorporación de la gammagrafía intraoperatoria mediante uso de gammacámaras portátiles en las cirugías de estos pacientes¹²³. En nuestro trabajo dicha tecnología se utilizó en casos individualizados con especial dificultad para la localización quirúrgica del GC pero no de forma sistemática.

El trabajo de Jiménez-Ballve⁹⁵ evidenció que el efecto terapéutico de la QNA en el cáncer de mama localmente avanzado eliminó en más de la mitad de los casos la

enfermedad tumoral en la axila. Por ello, la indicación de linfadenectomía basándose únicamente en la información histológica inicial da lugar a un elevado número de linfadenectomías innecesarias. Pensamos que este hecho es discutible puesto que la respuesta puede variar de unos ganglios a otros, y aunque exista una respuesta completa en un GC no puede garantizarse que la misma respuesta se de en otros ganglios afectados. Además, por el fenómeno ya mencionado del bloqueo linfático en los ganglios afectados, puede producirse una derivación linfática hacia otros ganglios no afectados, diferentes del verdadero GC.

Por otro lado, Jiménez-Ballve propone en su estudio la introducción tanto del SPECT-TC (añadido a las imágenes planares) como de la gammacámara portátil intraoperatoria complementaria a la sonda de detección gamma para conseguir unas mejores tasas de detección del GC.

En cuanto a la media de ganglios detectados mediante la linfoescintigrafía, en nuestros resultados no encontramos diferencias según la forma de administrar el radiofármaco o en función de que las pacientes recibieran quimioterapia o no. Sin embargo, sí encontramos un significativo mayor número de ganglios extirpados en las pacientes que no habían recibido quimioterapia. Stell et al.¹⁸⁰ sobre 231 procedimientos axilares evaluados, no encontró diferencias en la media de ganglios extirpados cuando comparó las pacientes que habían recibido QNA con las que no (3.3 versus 3.1, respectivamente).

Está descrita la relación entre no detección del GC y su afectación, debido a un "bloqueo" metastásico del mismo que impediría la fijación del coloide^{181, 182, 183}. En nuestros grupos de trabajo, sin embargo, cuando hubo afectación de algún GC prácticamente en todos los casos hubo detección gammagráfica de estos ganglios. Por otro lado, en los pacientes en que no se detectó ningún GC se realizó linfadenectomía predominando en todos los grupos los casos en que no había afectación ganglionar.

En cuanto al tipo de afectación anatomopatológica del GC, los resultados obtenidos en este trabajo muestran una prevalencia de macrometástasis del 39% (32/81, 48% (39/81) de micrometástasis y 12% (10/81) de células tumorales aisladas. Llama la atención que el número de micrometástasis y de células tumorales aisladas está por

encima de lo descrito en la literatura^{184, 185}. Ello se debe probablemente a la técnica empleada en el estudio intraoperatorio de los GC. De hecho, la amplitud del rango de prevalencia que se observa en la literatura parece estar relacionada fundamentalmente, con la técnica intraoperatoria empleada en el estudio ganglionar. Aquellos estudios en cuya realización se emplearon técnicas histológicas más rigurosas, con cortes más finos y tinciones IHQ específicas, obtuvieron datos de prevalencia de micrometástasis y CTA superiores¹⁸⁶.

También el método de análisis molecular (OSNA) permite analizar todo el tejido ganglionar de forma intraoperatoria, aumentando la tasa de detección de células tumorales aisladas y micrometástasis. Esta técnica es la que se ha utilizado para el análisis intraoperatorio de los casos incluidos en nuestro estudio.

4.7 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA Y DETECCIÓN DEL GC

La utilización de esquemas de quimioterapia tras el diagnóstico de cáncer de mama y de forma previa a la cirugía ha permitido que en el momento actual exista un incremento de la tasa de cirugías conservadoras. Es por ello que se hace necesario disponer de la posibilidad de medir la respuesta tumoral, poder establecer una relación entre respuesta tumoral y pronóstico así como establecer una correlación entre los marcadores biológicos y la respuesta tumoral⁷¹.

Puesto que la mayoría de pacientes (90/120) incluidas en esta Tesis Doctoral recibieron el esquema de quimioterapia que incluía taxanos y antraciclinas (y trastuzumab en caso de expresión de HER2), los resultados no ofrecen significación estadística al analizar la mayor o menor detección del GC respecto a los otros dos grupos de quimioterapia.

En las 90 pacientes incluidas en el régimen de quimioterapia con taxanos y antraciclinas (añadiendo trastuzumab si hay sobreexpresión/amplificación de HER2), 47 (52.2%) presentaron una respuesta clínica completa y 20 (22.2%) una respuesta ecográfica completa. Una vez intervenidas y tras analizar la pieza tumoral, 29 (32.2%) presentaron una respuesta patológica alta según el sistema de Miller y Payne.

Hay múltiples estudios que sugieren que existe una relación entre el tipo de agente quimioterápico utilizado y los porcentajes de RPC. Por ejemplo, está descrito que la adición de un taxano al régimen de tratamiento con antraciclinas daría lugar a tasas más altas de RPC y a un mayor beneficio en términos de supervivencia¹⁸⁷. Sin duda, la realización de estudios en el futuro donde se valore elementos como la frecuencia, dosificación y secuenciación en que se administran estos tratamientos en relación con el mayor o menor grado de respuesta en el tumor, aportaran información importante para el manejo de estas pacientes.

4.8 ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA RESPUESTA DEL TUMOR EN LA DETECCIÓN DEL GC EN LOS GRUPOS CON QUIMIOTERAPIA

4.8.1 RESPUESTA CLÍNICA Y ECOGRÁFICA

Nuestros resultados son coincidentes con lo descrito en la literatura al encontrar una discordancia entre la respuesta clínica, la respuesta valorada mediante ecografía y la respuesta patológica final tras analizar la pieza tumoral.

Pensamos que la precisión del examen físico no es la más óptima en probable relación con cambios fibróticos o presencia de necrosis en el tumor que puede simular la presencia de tumor residual. Es posible también que una aparente regresión del tumor, es decir, una supuesta respuesta clínica pueda ser debida a una resolución del componente inflamatorio peritumoral.

De 117 pacientes en que se pudo valorar la respuesta clínica alcanzada, el 46% presentaron una respuesta completa, el 53% parcial y sólo en una paciente hubo ausencia de respuesta (0.85%). En cuanto a la respuesta ecográfica, el 22% presentaron una respuesta completa, el 76% parcial y cerca del 2% tuvieron ausencia de respuesta. Considerando globalmente al conjunto de pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia, no existen diferencias significativas en ninguno de los grupos al analizar la detección del GC.

Nuestros resultados son similares a los descritos en la literatura¹⁸⁸ cuando analizamos el porcentaje de pacientes en que hubo coincidencia entre respuesta

ecográfica completa y respuesta clínica completa, 17% (20/117). De estos 20 pacientes, el 70% (14/20) presentaron una respuesta patológica alta tanto valorada por el sistema Miller-Payne como por el RCB.

La discordancia entre la valoración de respuesta del tumor desde el punto de vista clínico y ecográfico pensamos que va ligada a la subjetividad que aporta la exploración física y al hecho de que sea llevada a cabo por oncólogos diferentes.

La discordancia con respecto al análisis patológico final, está descrita en la literatura. En la década de los 90 ya se describe en un artículo de Herrada et al.¹⁸⁹ en el que se valoraron 100 pacientes con cáncer de mama que habían recibido tratamiento con QNA, que el examen físico era el que mejor se correlacionaba con los hallazgos patológicos encontrados en la medida del tumor primario ($p=0.0003$), mientras que la ecografía fue la más exacta en la valoración de los ganglios linfáticos ($p=0.0005$).

En un trabajo de Sun B. et al.¹⁹⁰ se analizaron diversos métodos de evaluación de la respuesta del tumor al tratamiento con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama. El tamaño tumoral determinado por palpación fue a menudo mayor que si se valoraba mediante ecografía ($p<0.01$). El 14.9% de las 141 pacientes estudiadas presentaron una RPC en el tumor. Una falsa remisión completa evaluada mediante examen físico ocurrió en 22/47 casos (46.8%).

En esta Tesis Doctoral, cuando el análisis se realiza en función de la forma en que se administró el radiotrazador, observamos que en aquellos pacientes en que se hizo de forma intratumoral (grupo1), cuando la respuesta es considerada clínicamente completa, casi en la mitad de los pacientes no se detecta el GC (11/23) o lo que es lo mismo, la tasa de detección alcanza valores sólo del 52.1% (12/23). Sin embargo, en el grupo de pacientes en que el trazador se administra de forma periareolar (grupo 2), cuando la respuesta es completa (31 pacientes) sólo en 4 (12.9%) no se consiguió detectar el GC (tasa de detección 87%).

Del mismo modo ocurre cuando valoramos la respuesta ecográfica, es decir, de los pacientes con administración intratumoral del radiotrazador y que recibieron QNA que presentaron respuestas completas (7) en 4 no se consigue detectar el GC, mientras que en los del grupo 2 (19) esto sólo ocurre en 4. Consideramos que en

este caso debido al escaso número de pacientes que alcanzaron una respuesta completa, no es fácil extraer conclusiones.

Es decir, entendemos que existe una probable relación entre la ausencia de detección del GC y la administración intratumoral del radiofármaco en pacientes que alcanzan respuestas clínicas o ecográficas completas.

En el trabajo de Buch 2014¹⁶⁰ sobre 66 pacientes con CDI (86%), 33% con axila positiva al diagnóstico y que habían recibido tratamiento quimioterápico, se alcanza una respuesta completa (clínica y por imagen) en el 27% de pacientes, siendo su tasa de detección cercana al 67%. En la literatura la respuesta completa asciende a valores entre el 13 y el 26%, llegando hasta un 50% en el trabajo de Mamounas¹⁹¹, pudiendo convertirse este grupo de pacientes en subsidiario de la valoración axilar mediante BSGC.

4.8.2 RESPUESTA PATOLÓGICA

Disponer de tratamientos neoadyuvantes ha supuesto una excelente oportunidad para valorar *in vivo* la respuesta patológica tumoral. La utilización de estos regímenes terapéuticos ha permitido conocer que la RPC es un poderoso predictor del resultado a largo plazo, con una significativa mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global respecto a los pacientes con tumor residual. La probabilidad de alcanzar RPC tras QNA se correlaciona con varias características morfológicas y biológicas del tumor primario, incluyendo grado del tumor, estado de RRHH y actividad proliferativa del mismo^{192, 193, 140}.

Sin embargo, los estudios publicados que relacionan la presencia de RPC con resultados de detección del GC o con seguimiento de estos pacientes son muy heterogéneos siendo muy variables los regímenes terapéuticos utilizados, estadio TNM de las pacientes, subtipos moleculares o, por ejemplo, duración del seguimiento.

Otro elemento a tener en cuenta son ciertas limitaciones metodológicas existentes en la bibliografía y que influirían en ciertas discrepancias en los resultados. En este sentido, cabe destacar que no existe una definición estandarizada de RPC⁷². Algunos

investigadores han definido la RPC como la ausencia tanto del componente in situ como de cáncer invasivo mientras que otros sólo consideran el componente invasivo en la definición. Algunos ensayos han aplicado la definición refiriéndose únicamente al tumor, mientras que otros incluyen los ganglios axilares. Algunos estudios han incluido la presencia de restos de cáncer invasivo residual o cáncer no invasivo en su definición de RPC mientras que otros la han definido como erradicación completa de todo cáncer invasivo o no invasivo.

En el momento actual existe consenso en considerar RPC la ausencia total de componente invasivo tanto en la mama como en la axila, permitiéndose la presencia de CDIS en la mama.

Tan et al.¹⁹⁴ analizan 518 pacientes con cáncer de mama tratadas con QNA encontrando RPC en un 17% de casos. Los factores que se relacionaron significativamente con presentar RPC incluían alto grado tumoral, falta de expresión de RRHH, expresión de HER2 (+) y negatividad del GC.

En nuestro trabajo hemos agrupado el grado de respuesta patológica en tres grupos: aquellos tumores con respuesta baja (grados 1 y 2 de la clasificación de Miller y Payne y RCB III), respuesta intermedia (grado 3 y RCB II) y respuesta alta (grados 4-5 y RCB 0/I). Una limitación del estudio sería, por tanto, no poder equiparar completamente los porcentajes de RPC descritos en la literatura con lo que nosotros hemos considerado como una respuesta alta. Lo mismo ocurriría con la agrupación realizada si la valoración se realiza según el sistema RCB.

Nuestros resultados ofrecen, sobre un total de 118 pacientes en que se pudo valorar el grado de respuesta según el sistema M-P, una respuesta alta en 37 de ellos (31.3%). Este valor se sitúa algo por encima de la media de lo que encontramos descrito como RPC en la literatura en probable relación con la mencionada agrupación de pacientes con grado 4 y 5 del sistema Miller y Payne (Tabla 52).

Tabla 52: estudios publicados en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia. Porcentajes de respuesta patológica completa

ESTUDIO	AÑO	Nº	QNA ¹	RPC ²
PACIENTES				
FISHER et al.	1998	743	Antraciclinas + otros	12
KUERER et al.	1999	372	Antraciclinas + otros	12
ABRIAL et al	2005	710	Antraciclinas + taxanos	13
GUARNIERI et al.	2006	1731	Antraciclinas + taxanos	13
TOI et al	2008	202	Antraciclinas + taxanos + otros	25
SIKOV et al	2009	55	Taxanos + otros	45
AL-TWEIGERI et al	2010	59	Antraciclinas + taxanos + otros	24
KONG et al ³ .	2011	3776		17.1
VON MINCKWITZ et al	2012	6377	Antraciclinas y taxanos	15
HAN et al.	2013	281		21.7
SÁNCHEZ MUÑOZ et al	2013	127		28
RUANO et al	2014	70 ⁴	Taxol + FEC + trastuzumab ⁵ FEC + docetaxel ⁶	21.5 ⁷ 80

(1) Esquema de QNA. (2) Porcentaje de respuesta patológica completa alcanzado. (3) Meta-análisis. (4) 48 en fase de validación y 22 en fase de aplicación. (5) Esquema si tumor expresó HER2+. FEC: 5-fluoruracilo, epirrubicina, ciclofosfamida. (6) Esquema si tumor con HER 2- (7) 21.5% para subtipo Luminal A y 80% para subtipo HER2(+).

Kong et al.¹⁹⁵ plantean que la RPC tras tratamiento con QNA puede mejorar la supervivencia de las pacientes respecto a aquellas que consiguen una respuesta patológica parcial (RPP) siendo pronóstica de buenos resultados a largo plazo. En su meta-análisis, incluyen 3776 casos de los que 647 alcanzaron RPC (17%). Según los datos combinados de los 16 estudios, la RPC tiene valor pronóstico respecto a supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de recaída.

No existe bibliografía que relacione la detección del GC valorando las diferentes vías de administración del radiofármaco, y el tipo de respuesta patológica que alcanza finalmente el tumor.

En este sentido, en esta Tesis se ha relacionado la detección del GC con la respuesta patológica que presenta el tumor tras la QNA, partiendo de la hipótesis de que tumores con una mayor respuesta al tratamiento, traducida en un mayor descenso en la celularidad en el mismo (grados más avanzados en la clasificación de Miller y Payne) o en los parámetros más objetivos que son valorados en el índice RCB (carga tumoral residual), presentaban menores porcentajes de detección y viceversa.

De este modo, al valorar el conjunto de pacientes que han recibido QNA y que alcanzaron una respuesta patológica alta (valorado según Miller-Payne), es decir, 37 pacientes, en el 73% hubo detección del GC y en el 27% no. De los 55 casos con respuesta intermedia, el 80% presentaron detección del GC y el 20% no. No hubo diferencias significativas respecto a la detección del GC en función del grado de respuesta patológica, aunque sí se observa una tendencia a una menor detección en los casos con mayor respuesta.

Sin embargo, cuando se valora la detección según el modo en que se administró el radiotrazador, encontramos que en el grupo con administración intratumoral sí hay diferencias significativas entre aquellos pacientes con tumores que presentaron una respuesta patológica alta (46% de detección frente a 54% de no detección) con respecto a los que tuvieron respuesta baja (89% de detección) o intermedia (71% de detección).

Entendemos que la menor detección en los pacientes con respuesta patológica alta va ligada a la forma de administrar el radiofármaco, es decir, de manera

intratumoral. De hecho, al valorar el grado de respuesta en los pacientes con administración periareolar, en todos los grados de respuesta hubo una mayoría de pacientes con detección (87% si alta, 89% en intermedia y 100% en baja).

La misma interpretación damos a los resultados obtenidos cuando la respuesta tumoral se midió según el sistema RCB.

En nuestra opinión, la fibrosis del lecho tumoral probablemente está íntimamente relacionada con los hallazgos descritos en las pacientes en que se administró el radiofármaco de forma intratumoral.

Estos resultados confirmarían nuestra hipótesis de que en aquellos tumores con mayor grado de respuesta patológica probablemente también se produce una mayor afectación de las vías de drenaje linfático derivadas del territorio donde asienta el tumor y ello se traduciría en menores valores de detección cuando el radiotrazador se administra de forma exclusiva intratumoral.

Brown 2010¹⁹⁶ demuestra la presencia de alteraciones histológicas en tumores de pacientes que han recibido QNA y que incluyen fibrosis y obliteración de la arquitectura de los ganglios linfáticos en pacientes que han recibido QNA.

Dentro de los cambios histológicos encontrados en los GC y en el tumor que han sido sometidos a tratamiento con QNA se encuentran áreas focales de fibrosis, calcificación, cantidades moderadas de fibrosis, necrosis grasa, fibrosis difusa e infiltración parénquima por histiocitos con obliteración parcial de la arquitectura nodal linfática. De los pacientes con cambios histológicos sugerentes de eficacia del tratamiento, 15/17 fueron verdaderos negativos y 2/17 fueron falsos negativos. Esta asociación entre hallazgos histológicos y estado del GC fue estadísticamente significativa.

El trabajo realizado por el grupo de estudio austriaco de ganglio centinela está en concordancia con los resultados de nuestro trabajo. En sus resultados describieron una significativa ($p=0.048$) menor sensibilidad en la BSGC entre las pacientes con una respuesta completa (clínica y patológica) en comparación con los grupos de pacientes de cualquier otro grupo¹⁹⁷. Los autores encontraron al menos un GC en 144/167 (identificación del 85%) pacientes con cáncer de mama que habían

recibido entre 3-6 ciclos de quimioterapia. Se utilizaron diversas modalidades de inyección del radiotrazador (peritumoral, subcutáneo, intradérmico, subareolar).

Kang et al.¹⁹⁸ analizaron los resultados de BSGC en 80 pacientes tratados con quimioterapia. En 9 (11%) casos existió una RPC y en 33 (41%) respuesta parcial. La técnica de GC se realizó con administración intradérmica en la zona del tumor y porcentaje de identificación fue del 76% de los casos.

El estudio de Reitsamer et al.¹⁹⁹ es de los pocos estudios existentes en la literatura en que se valora la detección del GC tras administración intra-peritumoral del radiofármaco en pacientes que habían sido tratadas con QNA. Los autores analizan 185 pacientes con cáncer de mama alcanzándose una RPC del 15.4%. La detección alcanzó un valor del 81.1% (116/143). En este artículo se destaca que cuando se analizaron los valores de detección quirúrgica de los 2 cirujanos que realizaron el 70% de los procedimientos, su porcentaje de detección fue cercano al 95%. Esto subraya la importancia que tiene la experiencia de los cirujanos en la búsqueda minuciosa y detenida del GC.

Han et al.¹⁶² analizan 281 pacientes con CM que han recibido tratamiento con QNA. 27 (9.6%) pacientes presentaron respuesta clínica completa (RCC) frente a 61 (21.7%) en que apareció RPC. La BSGC se realiza previa administración intradérmica en el cuadrante de la lesión y alcanza un porcentaje de detección del GC del 93.6%. En los pacientes que alcanzan RPC (61/281) el porcentaje de detección alcanza valores del 95% (58/61) probablemente en relación con el método de administración del radiofármaco. Tumores con mayor respuesta pueden sufrir cambios, a su vez, más grandes en su patrón de drenaje linfático.

Sharkey et al.²⁰⁰ analizan 43 tumores T1-T3 que fueron tratados antes de la cirugía y con posterior cirugía mamaria correspondiente. En su estudio, Sharkey describe 6 tipos de cambios histológicos en 36 pacientes (84%).

(1) regresión completa en 10, pero evidencia histológica de regresión y cambios citológicos característicos sólo en la mitad de los 43, y con pobre correlación entre regresión histológica y respuesta clínica. (2) grado nuclear incrementado ocurrió en 32% de casos; (3) tumor intralinfático y/o intraductal infrecuente fue observado en el 40%; (4) evidencia histológica de regresión tumoral en ganglios axilares en 9

casos; (5) cambios regresivos en tejido mamario no neoplásico y en poblaciones linfoides de los ganglios linfáticos; (6) dificultad en la evaluación de proliferaciones intraductales atípicas residuales.

4.8.3 RELACIÓN ENTRE CARÁCTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS, RESPUESTA PATOLÓGICA TUMORAL Y DETECCIÓN DEL GC

Se han realizado diversos trabajos donde se relacionan las características biológicas del tumor y el grado de respuesta patológica, estando menos valorado que relación pueden tener estos parámetros con la mayor o menor detección del GC²⁰¹.

En nuestro trabajo, al analizar la expresión de RRHH en los tumores, aquellos que expresaron receptores de estrógenos predominaron en los tres grados de respuesta tumoral. Cuando hubo detección del GC hubo un significativo mayor número de tumores que expresaron receptores de estrógenos y progesterona sólo en el grupo 2 y de estrógenos cuando consideramos el conjunto de pacientes que recibieron QNA.

Guarnieri et al.²⁰² estudiaron 1713 pacientes con cáncer de mama tratados con QNA, con un porcentaje de RPC del 13%. El porcentaje de RPC fue del 24% en tumores con receptores hormonales negativos y del 8% para los que los expresaban ($p < 0.001$). Es decir, la presencia de una RPC es más frecuente en aquellos tumores con RRHH negativos.

Estos resultados coinciden con los que hemos alcanzado en nuestro trabajo puesto que de los 23 tumores que fueron negativos para la expresión de receptores estrogénicos, la mayoría tenían una respuesta patológica alta (61%) medida según el sistema M-P. Sin embargo, el hecho de que la respuesta patológica fuera alta no se asoció con una menor detección del GC (en 14/23 pacientes con tumores RE negativos hubo detección del GC).

También está descrita una relación entre tumores que sobreexpresan HER2 y un mayor grado de respuesta. Houssami et al.²⁰³ en un meta-análisis que incluyó 30 estudios encontró un porcentaje global de RPC del 19.8%. La probabilidad de encontrar una RPC fue más alta para los tumores triple negativo y para los HER2+/RRHH-. Nuestros resultados son coincidentes, encontrando diferencias

significativas en el grado de respuesta en función de la expresión de HER2 siendo ésta significativamente mayor en los tumores que sobreexpresaron este marcador. Tampoco en estas pacientes, sin embargo, se encontró relación con una menor detección del GC.

Cuando consideramos globalmente las características inmunohistoquímicas de los tumores según el perfil expresado, nuestras pacientes se ajustan a los porcentajes de perfil IHQ existentes en la literatura (67% de luminales, 16% de HER2 y 8% de triple negativo)⁶⁵.

No se ha podido demostrar ninguna relación estadísticamente significativa entre el fenotipo inmunohistoquímico expresado por el tumor y el mayor o menor porcentaje de detección según el modo de administrar el radiofármaco.

En el conjunto de las pacientes que recibieron QNA, los tumores con perfil luminal son los más frecuentes en pacientes en que se detecta el GC pero sólo en 11/71 se encontró una respuesta patológica alta. De los 33 tumores con perfil HER2, 17 tuvieron una respuesta alta pero la mayoría también tuvieron detección del GC.

Existen diversas publicaciones que relacionan el perfil IHQ del tumor con la RPC tras recibir tratamiento con QNA. Comparando pacientes con tumores receptores hormonales positivos, los pacientes con tumores receptores hormonales negativos, HER2 positivo y tumores triple negativo, parecen tener porcentajes mucho más altos de RPC²⁰⁴.

Sánchez-Muñoz et al.¹⁴⁴ analizan 127 pacientes con cáncer de mama en estadios II-III tratados con QNA. En sus resultados se alcanzó una RPC en 35 (28%). Los porcentajes de RPC fue significativamente diferente entre los subtipos moleculares de cáncer de mama con un 9% en RRHH+/HER2-, 23% en RRHH+/HER2+, 50% en RRHH-/HER2+ y 56% en RRHH-/HER2-. En sus resultados, tal y como ocurre en los resultados de esta Tesis, un porcentaje de ki67 mayor y un estado RRHH- fueron predictivos de RPC.

Ruano et al.¹¹⁶ muestran resultados coincidentes con los nuestros. Analizan 70 pacientes tratadas con QNA, 48 en fase de validación (linfadenectomía) y 22 en fase terapéutica (linfadenectomía si metástasis). No hubo diferencias significativas entre perfil IHQ y la detección de GC aunque sí existió un mayor número de GC extirpados

en el grupo Luminal A. Por otro lado, el mayor porcentaje de RPC se alcanzó en los tumores con perfil HER2+ (80%) y el más bajo en el perfil Luminal A (21.5%) concluyéndose que el subtipo molecular es un factor predictivo del grado de respuesta tumoral a la QNA.

Podría parecer paradójico que características tumorales comúnmente asociadas con un pronóstico favorable, como la diferenciación, un bajo índice proliferativo y la expresión de receptores hormonales, son factores no favorables de respuesta a quimioterapia. En particular, el estado de los receptores hormonales parece ser predictivo de quimioresistencia relativa. Múltiples ensayos han mostrado que la probabilidad de alcanzar una RPC es significativamente inferior en tumores que expresan receptores hormonales. No es, sin embargo, paradójico puesto que los tumores más agresivos son los que mejor responden a la quimioterapia precisamente porque ésta actúa sobre células en proliferación.

Von Minckwitz²⁰⁵ estudia 6377 pacientes demostrando que los pacientes con tumores ypT0ypN0 mostraron mejor supervivencia libre de enfermedad en comparación con los ypTisypN0 ($p < 0.001$) e igualmente mostraron una tendencia hacia mejor supervivencia global. Cuando se valoraron los diferentes subtipos, una RPC tras QNA se asoció con un incremento de supervivencia libre de enfermedad sólo en pacientes con HER2+ (no luminales) y tumores triple negativos pero no para los luminal B-HER2+ y tumores luminal A.

En esta Tesis Doctoral, al analizar la actividad proliferativa medida según la expresión nuclear de ki67, hubo un significativo mayor valor del mismo en relación con un mayor grado de respuesta tumoral. Sin embargo, se encontró que a mayor valor de ki67 hubo menor detección del GC. Es decir, estos datos confirmarían que existe un nexo entre una mayor respuesta patológica en el tumor junto a actividad proliferativa incrementada y menores porcentajes de detección del GC.

Los resultados de varios meta-análisis sugieren que un elevado índice de ki67 confiere un mayor riesgo de recaída y una peor supervivencia en pacientes con cáncer de mama precoz²⁰⁶. En relación con esto, los tumores con una alta expresión de genes relacionados con proliferación están asociados con elevados porcentajes

de RPC después de la QNA, estableciendo una relación entre proliferación y quimiosensibilidad²⁰⁷.

En este sentido, Kim et al.²⁰⁸ estableció que la expresión de ki-67 puede ser un factor para predecir la respuesta a la QNA especialmente en tumores ER-negativos y HER2 (+). De hecho, proponen que un valor de ki-67 del 25% es un razonable nivel de corte para predecir la respuesta. En nuestro trabajo no hemos analizado que nivel de corte de ki-67 serviría para discriminar o predecir el grado de respuesta. En cualquier caso, probablemente sería un valor mayor a 25 puesto que los pacientes que presentaron una respuesta intermedia presentaron un valor medio de ki-67 de 32 y aquellos con respuesta alta de 44.

4.8.4 RESPUESTA REGIONAL

De forma añadida al efecto sobre el tumor primario, la QNA también actúa sobre los ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos negativos patológicamente después del tratamiento con quimioterapia, son un fuerte predictor pronóstico.

Los valores descritos en la literatura de respuesta axilar completa presentan rangos muy variables (20-60%)⁹⁵. En nuestro trabajo, de las 68 pacientes en que se pudo valorar la respuesta regional cerca del 15% presentaron una respuesta tipo D, es decir, ganglios negativos con signos de respuesta (respuesta ganglionar completa).

Está descrito un comportamiento similar al relacionar la respuesta patológica que se encuentra en la axila con la que aparece a nivel del tumor²⁰⁹. En nuestro trabajo, cuando valoramos la respuesta local en los tumores de las 10 pacientes con respuesta regional tipo D, el 30% tuvieron una respuesta baja según el sistema Miller y Payne, el 20% intermedia y en el 50% la respuesta fue considerada como alta. Cuando evaluamos la respuesta según el sistema RCB, en 0 casos (0%) la respuesta fue baja, en 4 (40%) fue intermedia y en 6 pacientes (60%) fue alta. Aunque, dado el escaso número de casos analizados es difícil extraer conclusiones, no encontramos relación entre la presencia de una respuesta patológica axilar y una menor detección del GC puesto que en el 80% de los casos se detectó el GC.

5 CONCLUSIONES FINALES

5.1 DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

- 5.1.1. La tasa de detección del ganglio centinela es inferior en el conjunto de las pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante (81%) frente a las que no la reciben (88%), aunque esta diferencia no es significativa.
- 5.1.2. La tasa de detección del ganglio centinela en el grupo de pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante es significativamente inferior cuando la administración del radiofármaco se realiza de forma intratumoral/ profunda (72%) frente a la tasa de detección con administración periareolar/superficial (90%).
- 5.1.3. La vía de administración periareolar/superficial presenta mejores tasas de detección que la vía de administración intratumoral/profunda, tanto en el grupo de pacientes que recibe quimioterapia (90% frente a 72%) como en el grupo que no recibe el tratamiento (93% frente a 83%). Además, la tasa de detección mejora cuando el radiofármaco se reinyecta de forma periareolar en los grupos de pacientes en que inicialmente se había administrado intratumoral (92% frente a 72% en las pacientes tratadas con quimioterapia y 92% frente a 83% en las pacientes que no reciben quimioterapia).
- 5.1.4. El porcentaje global de ganglios extra-axilares detectados (7%) está por debajo del descrito habitualmente en la literatura (15-20%). Los ganglios extra-axilares detectados aparecen casi exclusivamente cuando el radiofármaco se administra de forma intratumoral (15/16 casos).
- 5.1.5. La media de ganglios centinelas detectados mediante linfogammagrafía no presenta diferencias respecto a la forma de administrar el radiofármaco ni respecto a la administración de tratamiento con quimioterapia. Sin embargo, el número de ganglios centinelas extirpados en quirófano es significativamente mayor en las pacientes que no reciben quimioterapia.

- 5.1.6. La principal forma de afectación del ganglio centinela es la presencia de micrometástasis (48% de los casos), estando el número de micrometástasis y células tumorales aisladas encontradas por encima de lo descrito en la literatura. La alta sensibilidad de la técnica molecular OSNA empleada para el análisis de los ganglios centinelas justifica esta mayor detección de micrometástasis y células tumorales aisladas.

5.2 INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES

- 5.2.1. No se ha encontrado asociación en ninguno de los 4 grupos estudiados entre la detección del ganglio centinela y la edad de las pacientes, si las lesiones eran palpables, la lateralidad de la lesión, el cuadrante en que se localiza el tumor primario o si la administración del radiofármaco se realiza con ayuda de guía radiológica.
- 5.2.2. La edad media de las pacientes es mayor en los casos en que no hay detección del ganglio centinela. Las edades más avanzadas se relacionan con peores tasas de detección, probablemente en relación con un tejido mamario más graso.
- 5.2.3. En pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, el índice de masa corporal es significativamente menor en aquéllas en que se detecta el ganglio centinela (25 frente a 28 kg/m²). Este hecho probablemente está en relación con un menor peso de las pacientes y un menor volumen de la mama, siendo más fácil y rápida la migración del radiofármaco.
- 5.2.4. Cuando el radiofármaco se administra de forma intratumoral, la colocación de una guía radiológica se asocia a peores porcentajes de detección del GC (73%) que en las pacientes sin guía radiológica (86%). Este hecho puede estar en relación con el volumen del anestésico que se inyecta al colocar la guía así como a la propia inflamación o edema derivados de su colocación.

5.3 INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

- 5.3.1. No se encuentran diferencias significativas entre la detección del ganglio centinela y el tipo histológico del tumor, el grado histológico o la asociación a componente de CDIS.
- 5.3.2. La media del tamaño del tumor en el momento del diagnóstico es significativamente mayor en las pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.
- 5.3.3. El tamaño tumoral al diagnóstico es mayor en aquellas pacientes en las que no se detecta el ganglio centinela, independientemente de la vía elegida para administrar el radiofármaco. La diferencia de tamaño del tumor entre el comienzo y la finalización del tratamiento quimioterápico es también mayor en las pacientes en las que no se detecta el ganglio centinela, siendo significativa la diferencia en el grupo de pacientes en que el radiofármaco se administra de forma periareolar.

5.4 INFLUENCIA DEL ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA

- 5.4.1. No se encuentran diferencias significativas en la detección del ganglio centinela en relación con los tres esquemas de tratamiento quimioterápico utilizado, aunque se ha de tener en cuenta que la mayoría de pacientes (90/120) llevan el mismo esquema de tratamiento (taxanos y antraciclinas más trastuzumab en caso de expresión de HER2).

5.5 RESPUESTA CLÍNICA Y ECOGRÁFICA

- 5.5.1. No se encuentran diferencias significativas al analizar la relación entre detección del ganglio centinela y el grado de respuesta valorada mediante exploración clínica y ecográfica.

- 5.5.2. Existe una relación entre la ausencia de detección del ganglio centinela y la administración intratumoral del radiofármaco en aquellas pacientes que alcanzan respuestas clínicas o ecográficas completas.
- 5.5.3. Se observa una discordancia entre el número de pacientes tratadas con quimioterapia que presentan una respuesta clínica completa (46%) y respuesta ecográfica completa (22%). El porcentaje de pacientes en que hay coincidencia entre respuesta ecográfica completa y respuesta clínica completa es del 17%, similar a lo descrito en la literatura. La mayoría (70%) de estas pacientes consiguen una buena respuesta patológica tanto al ser valoradas mediante el sistema Miller y Payne como por el sistema RCB.

5.6 RESPUESTA PATOLÓGICA

- 5.6.1. El porcentaje global de pacientes cuyos tumores presentan una respuesta patológica alta es del 31%, valor algo por encima de lo descrito en la literatura.
- 5.6.2. La detección del ganglio centinela y el grado de respuesta patológica en el conjunto de pacientes tratadas con quimioterapia no presenta relaciones significativas, aunque existe una tendencia a una menor detección en los casos con mayor respuesta. Sin embargo, cuando se analiza el grupo de pacientes en que se administra el radiofármaco de forma intratumoral, se encuentra una tasa de detección significativamente inferior en los tumores con respuesta patológica alta (46%) respecto a los tumores con baja respuesta (89%).
- 5.6.3. El porcentaje de respuestas patológicas regionales completas es del 15%, valor inferior al encontrado habitualmente en la literatura. La mitad de las pacientes con respuesta ganglionar completa tienen una respuesta patológica local alta.

5.7 RESPUESTA PATOLÓGICA E INMUNOHISTOQUÍMICA TUMORAL

- 5.7.1. Los tumores que no expresan receptores de estrógenos y aquellos que sobreexpresan HER2, tienen tasas de respuestas patológicas más altas que los tumores ER (+) y que los HER2 negativos.
- 5.7.2. En las pacientes que reciben quimioterapia, la expresión de receptores de estrógenos se asocia de forma significativa con la detección del ganglio centinela. Además, si la administración del radiofármaco es periareolar, la tasa de detección es significativamente mayor en los tumores con expresión de receptores hormonales.
- 5.7.3. Sobre el total de la población estudiada, no se encuentra relación estadísticamente significativa entre el fenotipo inmunohistoquímico expresado por el tumor, la tasa de detección y la forma de administrar el radiofármaco. Sin embargo, entre las pacientes que reciben quimioterapia, hay mayor tasa de detección del ganglio centinela en los tumores con perfil luminal.
- 5.7.4. Al analizar la actividad proliferativa tumoral medida según la expresión nuclear de Ki-67, se observa que la expresión de Ki-67 aumenta de forma significativa en relación con un mayor grado de respuesta patológica. Además, una mayor actividad proliferativa (mayor porcentaje medio de expresión de Ki-67) se correlaciona con una menor tasa de detección del ganglio centinela.

Hemos confirmado, por tanto, nuestra hipótesis de que realizar biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, con administración profunda (intratumoral) del radiofármaco, se correlaciona con una menor tasa de detección del ganglio centinela. Del mismo modo, encontramos una relación entre esta menor tasa de detección y una mayor tasa de respuesta

patológica, sobre todo en tumores sin expresión de receptor de estrógenos y en tumores con sobreexpresión/amplificación de HER2.

Esta menor detección podría justificarse por la fibrosis que se genera en los tumores que responden a la quimioterapia, fibrosis que no afectaría a las vías linfáticas superficiales.

A pesar de esta menor tasa de detección, en tumores con alta posibilidad de respuesta a la quimioterapia (tumores RE-negativos o HER2-positivos), estaría justificado intentar inicialmente una administración profunda del radiofármaco con reinyección superficial si fuese necesario.

6 BIBLIOGRAFÍA

- 1) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30.
- 2) Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Menjón-Beltrán S, García-García J, Pastor-Pons E, Chamorro-Santos CE, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with operable breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* 2012;31(3):117-123.
- 3) Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009. In: Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al., eds. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2012.
- 4) Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(SUPPL.6):vi7-vi23.
- 5) Viale G. The current state of breast cancer classification. *Ann Oncol* 2012;23(SUPPL. 10):x207-x210.
- 6) Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981;305(1):6-11.
- 7) Roses DF, Brooks AD, Harris MN, Shapiro RL, Mitnick J. Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1999;230(2):194-201.
- 8) Ahmed RL, Prizment A, Lazovich D, Schmitz KH, Folsom AR. Lymphedema and quality of life in breast cancer survivors: The Iowa Women's Health Study. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5689-5696.
- 9) Cox CE, Haddad F, Bass S, Cox JM, Ku NN, Berman C, et al. Lymphatic Mapping in the Treatment of Breast Cancer. *Oncology* 1998;12(9):1283-1292.
- 10) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(4):368-373.
- 11) Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456-466.

- 12) Morton DL, Wen D-, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Archives of Surgery* 1992;127(4):392-399.
- 13) 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(14):941-946.
- 14) Vidal-Sicart S, Vilalta Solsona A, Alonso Vargas MI. Sentinel node in melanoma and breast cancer. Current considerations. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015;34(1):30-44.
- 15) Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consensus on sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Review of the Spanish Society of Senology and Breast Pathology 2013. *Revista Esp Patol* 2014;47(1):22-32.
- 16) Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: A metaanalysis. *Cancer* 2006;106(1):4-16.
- 17) Suami H, Pan W-, Taylor GI. Historical review of breast lymphatic studies. *Clin Anat* 2009;22(5):531-536.
- 18) Suami H, Pan W-, Mann GB, Taylor GI. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: A human cadaver study. *Ann Surg Oncol* 2008;15(3):863-871.
- 19) Vinagre Martínez LM. Anatomía quirúrgica de la mama. En: *Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía de la Mama*. Ed. A. Sierra García, A. Piñero Madrona, J. Illana Moreno. Madrid 2006. pp 27-37.
- 20) Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC CancerBase No.5. version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004.
- 21) American Cancer Society. *Probability of developing invasive cancer over selected age intervals, by sex, US, 1999-2001*. www.cancer.org.2005.
- 22) Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *ANNU REV PUBLIC HEALTH* 1996;17:47-67.

- 23) Ewertz M, Duffy SW, Adami H-, Kvale G, Lund E, Meirik O, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990;46(4):597-603.
- 24) Washbrook E. Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Women's Health Med* 2006;3(1):8-14.
- 25) Blay Albors P, García Teijido P. Susceptibilidad al cáncer de mama. Predisposición hereditaria y consejo genético. En: *Guía Práctica de Patología Mamaria "Bruno Salvadori"*. Ed. I. Blanco, C. Moriyón, I. Peláez. Asturias 2009. pp 25-37.
- 26) Sickles EA. The Spectrum of Breast Asymmetries: Imaging Features, Work-Up, Management. *Radiol Clin North Am* 2007;45(5):765-771.
- 27) Burnside ES, Ochsner JE, Fowler KJ, Fine JP, Salkowski LR, Rubin DL, et al. Use of microcalcification descriptors in BI-RADS 4th edition to stratify risk of malignancy. *Radiology* 2007;242(2):388-395.
- 28) Jackson VP, Reynolds HE, Hawes DR. Sonography of the breast. *SEMIN ULTRASOUND CT MRI* 1996;17(5):460-475.
- 29) Girardi V, Carbognin G, Camera L, Baglio I, Bucci A, Bonetti F, et al. Multifocal, multicentric and contralateral breast cancers: Breast MR imaging in the preoperative evaluation of patients with newly diagnosed breast cancer. *Radiol Med* 2011;116(8):1226-1238.
- 30) Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63(1):181-187.
- 31) Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B, Anzola E, Beecher T, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06: 10-Year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993;71(8):2507-2514.
- 32) Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer: Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996;131(3):301-308.
- 33) Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EVE, Van Wely B, Van Den Wildenberg F, Theunissen EBM, et al. Prognostic value of lymph node micrometastases in

- breast cancer: A multicenter cohort study. *Ann Surg Oncol* 2011;18(6):1657-1664.
- 34) Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107(3):309-330.
- 35) De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD, Forero A, Golshan M, Horton JK, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer: Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017. *Cancer* 2013;119(10):1776-1783.
- 36) Lee Dr. MC, Joh JE, Chau A. Axillary staging prior to neoadjuvant chemotherapy: The roles of sentinel lymph node biopsy and axillary ultrasonography. *Cancer Control* 2012;19(4):277-285.
- 37) Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS, MacAskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: Meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg* 2011;254(2):243-251.
- 38) Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: In vitro sonographic study. *Am J Roentgenol* 2008;191(3):646-652.
- 39) Moncayo VM, Aarsvold JN, Grant SF, Bartley SC, Alazraki NP. Status of sentinel lymph node for breast cancer. *Semin Nucl Med* 2013;43(4):281-293.
- 40) Koolen BB, Pengel KE, Wesseling J, Vogel WV, Vrancken Peeters M-TFD, Vincent AD, et al. Sequential 18F-FDG PET/CT for early prediction of complete pathological response in breast and axilla during neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(1):32-40.
- 41) Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ (Eds.): WHO Classification of Tumours of the Breast. IARC: Lyon 2012.
- 42) Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005;93(9):1046-1052.

- 43) Yoder BJ, Wilkinson EJ, Massoll NA. Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. *Breast J* 2007;13(2):172-179.
- 44) Jung SP, Lee SK, Kim S, Choi M-, Bae SY, Kim J, et al. Invasive pleomorphic lobular carcinoma of the breast: Clinicopathologic characteristics and prognosis compared with invasive ductal carcinoma. *J Breast Cancer* 2012;15(3):313-319.
- 45) Arpino G, Allred DC, Mohsin SK, Weiss HL, Conrow D, Elledge RM. Lobular neoplasia on core-needle biopsy - Clinical significance. *Cancer* 2004;101(2):242-250.
- 46) Allred DC. Ductal carcinoma in situ: Terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010(41):134-138.
- 47) Claus EB, Petruzella S, Matloff E, Carter D. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. *J Am Med Assoc* 2005;293(8):964-969.
- 48) Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19(5):403-410.
- 49) Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3153-3158.
- 50) Keam B, Im S-, Lim Y, Han S-, Moon H-, Oh D-, et al. Clinical usefulness of AJCC response criteria for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2013;20(7):2242-2249.
- 51) Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy an overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(4):633-642.
- 52) Masood S. Prognostic factors in breast cancer. *Breast J* 1997;3(5):267-283.
- 53) Bartlett JMS, Brookes CL, Robson T, Van De Velde CJH, Billingham LJ, Campbell FM, et al. Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: A prospectively powered pathology study in the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *J Clin Oncol* 2011;29(12):1531-1538.

- 54) Ojeda B, Maroto P, Alonso MC, Lopez Lopez JJ. Prognostic factors in breast cancer with negative lymph nodes. Review of the literature. *Neoplasia* 1997;14(5):175-180.
- 55) Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: Analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56(1):67-78.
- 56) Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3997-4013.
- 57) Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4.
- 58) Cusati MP, De La Muela MH, Hardisson Hernaez D, Choqueneira Dionisio M, Román Guindo A, De Santiago Garcia FJ. Correlation between Ki67 expression and classical prognostic and predictive factors in early breast cancer. *Rev Senol Patol Mamar* 2014;27(4):163-169.
- 59) Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: Results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(2):539-552.
- 60) Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Renshaw CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-752.
- 61) Munirah MA, Siti-Aishah MA, Reena MZ, Sharifah NA, Rohaizak M, Norlia A, et al. Identification of different subtypes of breast cancer using tissue microarray. *Rom J Mor Embry* 2011;52(2):669-677.
- 62) O'Brien KM, Cole SR, Tse C-, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the carolina breast cancer study. *Clinical Cancer Research* 2010;16(24):6100-6110.
- 63) Piñero-Madrona A, Polo-García L, Alonso-Romero JL, Salinas-Ramos J, Canteras-Jordana M, Sola-Pérez J, et al. Immunohistochemical

- characterisation of breast cancer: Towards a new clasification? *Cir Esp* 2008;84(3):138-145.
- 64) Engstrøm MJ, Opdahl S, Hagen AI, Romundstad PR, Akslen LA, Haugen OA, et al. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140(3):463-473.
- 65) Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Molecular subtypes of breast cancer: Prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics. *An Sist Sanit Navarra* 2011;34(2):219-233.
- 66) Gubern JM, Fraile M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Rev Esp Med Nucl* 2004;23(3):147-152.
- 67) Haffty BG, Hunt KK, Harris JR, Buchholz TA. Positive sentinel nodes without axillary dissection: Implications for the radiation oncologist. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4479-4481.
- 68) Bayo E, Herruzo I, Arenas M, Algara M. Consensus on the regional lymph nodes irradiation in breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2013;15(10):766-773.
- 69) De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978;1(1):53-59.
- 70) Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):188-194.
- 71) Insa A, Chirivella I, Lluch A. Neoadjuvant therapy for operable breast-cancer. *Med Clin* 2006;126(8):295-303.
- 72) Untch M, Konecny GE, Paepke S, von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast* 2014;23(5):526-537.
- 73) Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 2014;23(3):505-523.
- 74) Patten DK, Zacharioudakis KE, Chauhan H, Cleator SJ, Hadjiminas DJ. Sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with breast

- cancer: Are the current false negative rates acceptable? *Breast* 2015;24(4):318-320.
- 75) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220(3):391-401.
- 76) Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2(6):335-340.
- 77) Acea Nebril B, Candia Bouso B, Sobrido Prieto M, Ramos Boyero, M. Definición de ganglio centinela. En: *Biopsia del Ganglio Centinela en Enfermas con Cáncer de Mama*. Ed. Asociación Española de Cirujanos. Sección de Patología Mamaria. A Coruña, 2003. pp 17-27.
- 78) Piñero-Madrona A, Nicolás-Ruiz F, Galindo-Fernández PJ, Illana-Moreno J, Canteras-Jordana M, Parrilla-Paricio P. Technical features of interest in lymphatic basin localization in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *Cir Esp* 2007;81(5):264-268.
- 79) Leidenius MH, Leppänen EA, Krogerus LA, Smitten KAV. The impact of radiopharmaceutical particle size on the visualization and identification of sentinel nodes in breast cancer. *Nucl Med Commun* 2004;25(3):233-238.
- 80) Baruah BP, Goyal A, Young P, Douglas-Jones AG, Mansel RE. Axillary node staging by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2010;97(5):680-683.
- 81) Shen P, Glass EC, Andrew DiFronzo L, Giuliano AE. Dermal versus intraparenchymal lymphoscintigraphy of the breast. *Ann Surg Oncol* 2001;8(3):241-248.
- 82) Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Takamura Y, Noguchi S. Comparison between periareolar and peritumoral injection of radiotracer for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Surgery* 2002;131(3):277-286.
- 83) Ortega M, Vidal-Sicart S, Zanón G, Pahisa J, Santamaría G, Velasco M, et al. Comparative study of the different radiotracer administration route to locate the sentinel node in breast cancer. *Rev Esp Med Nucl* 2004;23(3):153-161.

- 84) Kern KA, Rosenberg RJ. Preoperative lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: Improved sentinel node imaging using subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg* 2000;191(5):479-489.
- 85) McMasters KM, Wong SL, Martin II RCG, 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):676-687.
- 86) Valdes Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers EJT, et al. Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection for sentinel node identification. *J Nucl Med* 2000;41(9):1500-1506.
- 87) Rink T, Heuser T, Fitz H, Schroth H-, Weller E, Zippel HH. Lymphoscintigraphic sentinel node imaging and gamma probe detection in breast cancer with Tc-99m nanocolloidal albumin: Results of an optimized protocol. *Clin Nucl Med* 2001;26(4):293-298.
- 88) Zavagno G, Rubello D, Franchini Z, Meggiolaro F, Ballarin A, Casara D, et al. Axillary sentinel lymph nodes in breast cancer: A single lymphatic pathway drains the entire mammary gland. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(5):479-484.
- 89) Caruso G, Cipolla C, Costa R, Morabito A, Latteri S, Fricano S, et al. Lymphoscintigraphy with peritumoral injection versus lymphoscintigraphy with subdermal periareolar injection of technetium-labeled human albumin to identify sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Acta Radiol* 2014;55(1):39-44.
- 90) D'Eredita G, Giardina C, Guerrieri AM, Berardi T. A further validation of subareolar injection technique for breast sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(5):701-707.
- 91) Armas F, Hernández MJ, Vega V, Gutiérrez I, Jiménez C, Pavcovich M, et al. Utility and advantages of single tracer subareolar injection in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Cir Esp* 2005;78(4):260-265.
- 92) Tanis PJ, Valdés Olmos RA, Muller SH, Nieweg OE. Lymphatic mapping in patients with breast carcinoma: Reproducibility of lymphoscintigraphic results. *Radiology* 2003;228(2):546-551.

- 93) Marchal F, Rauch P, Morel O, Mayer JC, Olivier P, Leroux A, et al. Results of preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer are predictive of identification of axillary sentinel lymph nodes. *World J Surg* 2006;30(1):55-62.
- 94) Meretoja TJ, Joensuu H, Heikkilä PS, Leidenius MH. Safety of sentinel node biopsy in breast cancer patients who receive a second radioisotope injection after visualization failure in lymphoscintigraphy. *J Surg Oncol* 2010;102(6):649-655.
- 95) Jiménez-Ballvé A, Serrano-Palacio A, García-Sáenz JA, Ortega Candil A, Salsidua-Arroyo O, Román-Santamaría JM, et al. Axillary pathologic response after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer with axillary involvement. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015;34(4):230-235.
- 96) Vidal-Sicart S, Roberto Brouwer O, Valdés-Olmos RA. Evaluation of the sentinel lymph node combining SPECT/CT with the planar image and its importance for the surgical act. *Rev Esp Med Nucl* 2011;30(5):331-337.
- 97) Van Der Ploeg IMC, Valdés Olmos RA, Kroon BBR, Wouters MWJM, Van Den Brekel MWM, Vogel WV, et al. The yield of SPECT/CT for anatomical lymphatic mapping in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16(6):1537-1542.
- 98) Vercellino L, Ohnona J, Groheux D, Slama A, Colletti PM, Chondrogiannis S, et al. Role of SPECT/CT in sentinel lymph node detection in patients with breast cancer. *Clin Nucl Med* 2014;39(5):431-436.
- 99) Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(12):1932-1947.
- 100) Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: The American college of surgeons oncology group z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252(3):426-432.
- 101) Morrow M. Progress in the surgical management of breast cancer: Present and future. *Breast* 2015.

- 102) Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2011;305(6):569-575.
- 103) Humphrey KL, Saksena MA, Freer PE, Smith BL, Rafferty EA. To do or not to do: Axillary nodal evaluation after ACOSOG Z0011 trial. *Radiographics* 2014;34(7):1807-1816.
- 104) Kühn T. Sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Breast Care* 2011;6(3):185-191.
- 105) 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 chemotherapy-treated breast carcinoma. *Cancer* 2004;100(12):2555-2561.
- 106) Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer findings from the ACOSOG Z1071 (alliance) prospective multicenter clinical trial. *Ann Surg* 2014;260(4):608-616.
- 107) Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):609-618.
- 108) Jones JL, Zabicki K, Christian RL, Gadd MA, Hughes KS, Lesnikoski BA, et al. A comparison of sentinel node biopsy before and after neoadjuvant chemotherapy: Timing is important. *Am J Surg* 2005;190(4):517-520.
- 109) Pinero A, Giménez J, Vidal-Sicart S, Intra M. Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori* 2010;96(1):17-23.
- 110) Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Sánchez-Sánchez R, Pastor-Pons E, García-García J, Chamorro-Santos CE, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer and positive axillary nodes at initial diagnosis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2013;32(4):240-245.

- 111) Koslow SB, Eisenberg REK, Qiu Q, Chen Z, Swistel A, Shin SJ. Sentinel lymph node biopsy is a reliable method for lymph node evaluation in neoadjuvant chemotherapy-treated patients with breast cancer. *Am Surg* 2014;80(2):171-177.
- 112) Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (alliance) clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2013;310(14):1455-1461.
- 113) Park S, Park JM, Cho JH, Park HS, Kim SI, Park B-. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with cytologically proven node-positive breast cancer at diagnosis. *Ann Surg Oncol* 2013;20(9):2858-2865.
- 114) Yagata H, Yamauchi H, Tsugawa K, Hayashi N, Yoshida A, Kajiura Y, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in cytologically proven node-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2013;13(6):471-477.
- 115) Fontein DBY, Van De Water W, Mieog JSD, Liefers G-, Van De Velde CJH. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy-Recommendations for clinical guidance. *European Journal of Surgical Oncology* 2013;39(5):417-424.
- 116) Ruano R, Ramos M, García-Talavera JR, Ramos T, Rosero AS, González-Orus JM, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Its relation with molecular subtypes. *Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* 2014;33(6):340-345.
- 117) Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006;93(5):539-546.
- 118) 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):856-862.
- 119) van Deurzen CHM, Vriens BEPJ, Tjan-Heijnen VCG, van der Wall E, Albregts M, van Hilligersberg R, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after

- neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A systematic review. *Eur J Cancer* 2009;45(18):3124-3130.
- 120) Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014;32(13):1365-1383.
- 121) Vidal-Sicart S, Paredes P, Zanón G, Pahisa J, Martínez-Román S, Caparrós X, et al. Added value of intraoperative real-time imaging in searches for difficult-to-locate sentinel nodes. *J Nucl Med* 2010;51(8):1219-1225.
- 122) Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Klop WM, Balm AJ, van den Brekel MW. A portable gamma-camera for intraoperative detection of sentinel nodes in the head and neck region. *J Nucl Med* 2010;51(5):700-703.
- 123) Goñi Gironés E, Vicente García F, Serra Arbeloa P, Estébanez Estébanez C, Calvo Benito A, Rodrigo Rincón I, et al. Evaluation of the efficacy of sentinel node detection in breast cancer: Chronological course and influence of the incorporation of an intra-operative portable gamma camera. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2013;32(6):343-349.
- 124) Bluemel C, Schnelzer A, Okur A, Ehlerding A, Paepke S, Scheidhauer K, et al. Freehand SPECT for image-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(11):1656-1661.
- 125) Frontado M L, Brouwer OR, van den Berg NS, Mathéron HM, Vidal-Sicart S, van Leeuwen FWB, et al. Added value of the hybrid tracer indocyanine green-99mTc-nanocolloid for sentinel node biopsy in a series of patients with different lymphatic drainage patterns. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2013;32(4):227-233.
- 126) Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007;13(16):4807-4816.
- 127) Edge SB, Compton CC. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17(6):1471-1474.

- 128) Espinosa-Bravo M, Sansano I, Pérez-Hoyos S, Ramos M, Sancho M, Xercavins J, et al. Prediction of non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer by assessing total tumoral load in the sentinel lymph node by molecular assay. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(7):766-773.
- 129) De Boer M, Van Deurzen CHM, Van Dijck JAAM, Borm GF, Van Diest PJ, Adang EMM, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *New Engl J Med* 2009;361(7):653-663.
- 130) Galimberti V, Cole BF, Zurrída S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(4):297-305.
- 131) German, Austrian and Swiss consensus conference on the diagnosis and local treatment of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(10):2277-2283.
- 132) Ahmed M, Douek M. What is the future of axillary surgery for breast cancer? *ecancermedicalscience* 2013;7(1).
- 133) Sperber F, Weinstein Y, Sarid D, Yosef RB, Shalmon A, Yaal-Hahoshen N. Preoperative clinical, mammographic and sonographic assessment of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. *Isr Med Assoc J* 2006;8(5):342-346.
- 134) Mukherjee P, Sharma S, Sheikh ZA, Vijaykumar DK. Correlation of clinico-pathologic and radiologic parameters of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Indian J Cancer* 2014;51(1):25-29.
- 135) Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Watanabe T, Katsumata N, Nanasawa T, Matsuo K, et al. Accuracy of contrast-enhanced computed tomography in the prediction of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Cancer* 2001;96(1):66-73.
- 136) Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986;46(5):2578-2581.
- 137) Cocconi G, Di Blasio B, Alberti G, Bisagni G, Botti E, Peracchia G. Problems in evaluating response of primary breast cancer to systemic therapy. *Breast Cancer Res Tr* 1984;4(4):309-313.

- 138) Shia W-, Chen D-, Huang Y-, Wu H-, Kuo S-. Effectiveness of evaluating tumor vascularization using 3D power Doppler ultrasound with high-definition flow technology in the prediction of the response to neoadjuvant chemotherapy for T2 breast cancer: A preliminary report. *Phys Med Biol* 2015;60(19):7763-7778.
- 139) Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmueller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: Results from the TECHNO Trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3351-3357.
- 140) Viale G. Characterization and clinical impact of residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *Breast* 2013;22(S2):S88-S91.
- 141) Tresserra F, Martínez MA, González-Cao M, Rodríguez I, Viteri S, Baulies S, et al. Pathologic response to neoadjuvant chemotherapy: Correlation between 2 histologic grading systems. *Rev Senol Patol Mamar* 2013;26(3):77-84.
- 142) Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast* 2003;12(5):320-327.
- 143) Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(28):4414-4422.
- 144) Sánchez-Muñoz A, Plata-Fernández YM, Fernández M, Jaén-Morago A, Fernández-Navarro M, De La Torre-Cabrera C, et al. The role of immunohistochemistry in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: An old tool with an enduring prognostic value. *Clin Breast Cancer* 2013;13(2):146-152.
- 145) Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) protocol B-18. *Cancer* 2002;95(4):681-695.

- 146) Kaufmann M, Von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(5):1508-1516.
- 147) Sinn H-, Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. *Breast Care* 2013;8(2):149-154.
- 148) Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: Working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2006;56(1):37-47.
- 149) Solá M, Fraile M. Sentinel lymph node and neoadjuvant therapy in breast cancer: searching for the best scenario. *Rev Esp Med Nucl* 2010;29(6):316-318.
- 150) Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 2007;14(1):10-15.
- 151) Lanchas Alfonso I, Miguel Martnez MB, CuezvaGuzmn JF, Ruprez Arribas P, Martnez Blanco S, Yartu San Mill JM, et al. Intratumoral versus subareolar injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. A case report. *Rev Esp Med Nucl* 2011;30(3):171-173.
- 152) Asadi M, Shobeiri H, Aliakbarian M, Jangjoo A, Dabbagh Kakhki VR, Sadeghi R, et al. Reproducibility of lymphoscintigraphy before and after excisional biopsy of primary breast lesions: A study using superficial peri-areolar injection of the radiotracer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2013;32(3):152-155.
- 153) Vidal-Sicart S, Valdés Olmos R. Sentinel node mapping for breast cancer: Current situation. *J Oncol* 2012.
- 154) Doting MHE, Jansen L, Nieweg OE, Piers DA, Tiebosch ATMG, Koops HS, et al. Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients. *Cancer* 2000;88(11):2546-2552.
- 155) Mariscal A, Balliu E, Solá M, Pérez De Tudela A, Fraile M, Julián JF. Comparison between intratumoral and peritumoral injection of radiotracer for locating and biopsying the sentinel lymph node in nonpalpable breast cancer. *Radiologia* 2008;50(4):309-316.

- 156) Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P, Collette L, Struikmans H, Bogaert WVD, et al. Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925). *Acta Oncol* 2010;49(1):24-34.
- 157) Guth AA, Mercado C, Roses DF, Hiotis K, Skinner K, Diflo T, et al. Intramammary lymph nodes and breast cancer: a marker for disease severity, or just another lymph node? *Am J Surg* 2006;192(4):502-505.
- 158) Julian TB, Dusi D, Wolmark N. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2002;184(4):315-317.
- 159) Piñero-Madrona A, Escudero-Barea MJ, Fernández-Robayna F, Alberro-Adúriz JA, García-Fernández A, Vicente-García F, et al. Selective sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results of the GEICAM 2005-07 study. *Cirugia Espanola* 2015;93(1):23-29.
- 160) Buch E, Díaz S, Tajahuerce M, Galán A, Castañer C, Aburedwan O, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant therapy as a tool to evaluate axillary status. *Rev Senol Patol Mamar* 2014;27(4):170-175.
- 161) Classe J-, Bordes V, Champion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: Results of ganglion sentinelle et chimiothérapie neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009;27(5):726-732.
- 162) Han A, Moon H-, Kim J, Ahn SK, Park IA, Han W, et al. Reliability of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Journal of Breast Cancer* 2013;16(4):378-385.
- 163) Blanco Sáiz I, Moriyón Entrialgo C, Gómez Barquín R, Díez Esteban MA, Platero García D, Pelletán Fernández J, et al. Sentinel node localization in breast cancer. Periareolar injection of radiocolloid. *Rev Esp Med Nucl* 2004;23(2):95-101.
- 164) Derossis AM, Fey JV, Cody III HS, Borgen PI. Obesity influences outcome of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Am Coll Surg* 2003;197(6):896-901.

- 165) Guirao S, Segura AB, Bajén MT, Brulles YR, Salvado JM, Vilardell AD, et al. Factors associated with the non detection of the sentinel node in breast cancer. *Braz Arch Biol Technol* 2005;48(SPECIL ISS. 2):175-177.
- 166) Bajén MT, Benítez AM, Domènech A, Ricart Y, Mora J, Notta P, et al. Positive sentinel node risk in relation to oestrogen receptors in breast cancer in premenopausal and postmenopausal women. *Rev Esp Med Nucl* 2010;29(6):289-292.
- 167) Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, Ebert MD, Nguyen K, Peltz ES, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J* 2002;8(2):88-91.
- 168) Vaz SC, Silva A, Sousa R, Ferreira TC, Esteves S, Carvalho IP, et al. Breast cancer lymphoscintigraphy: Factors associated with sentinel lymph node non visualization. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015.
- 169) Hughes M, Goffman TG, Perry RR, Laronga C. Obesity and lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am J Surg* 2004;187(1):52-57.
- 170) Morrow M, Jordan VC, Takei H, Gradishar WJ, Pierce LJ. Current controversies in Breast Cancer Management. *Curr Probl Surg* 1999;36(3):163-216.
- 171) Arias Ortega M, Torres Sousa MY, González García B, Pardo García R, González López A, Delgado Portela M. Preoperative lymphoscintigraphy and tumor histologic grade are associated with surgical detection of the sentinel lymph node. *Radiologia* 2014;56(6):515-523.
- 172) Pritsivelis C, Garcia Mendonça CA, Pinheiro Pessoa MC, Coelho-Oliveira A, Gutfilen B, Barbosa Da Fonseca LM. Failure predictors of the sentinel lymph node in patients with breast cancer using Tc-99m sulfur colloid and periareolar injection. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2007;51(2):189-193.
- 173) Krausz Y, Ikeda DM, Jadvar H, Langleben D, Birdwell R, Strauss HW. Non-visualization of sentinel lymph node in patients with breast cancer. *Nucl Med Commun* 2001;22(1):25-32.

- 174) D'Eredità G, Giardina C, Napoli A, Ingravallo G, Troilo VL, Fischetti F, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with pure and high-risk ductal carcinoma in situ of the breast. *Tumori* 2009;95(6):706-711.
- 175) Cortés Romera M, Bajen MT, Fernández León A, Benito E, Azpeitia D, Prieto L, et al. Sentinel lymph node (SN) detection in patients with breast cancer. Influence of tumor size and age of the patient. *Rev Esp Med Nucl* 2004;23(1):3-8.
- 176) Port ER, Patil S, Stempel M, Morrow M, Cody III HS. Number of lymph nodes removed in sentinel lymph node-negative breast cancer patients is significantly related to patient age and tumor size: A new source of bias in morbidity assessment? *Cancer* 2010;116(8):1987-1991.
- 177) Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJT, Kroon BBR. Lymphatic Drainage Patterns from the Breast. *Ann Surg* 2004;239(2):232-237.
- 178) Tanis PJ, Deurloo EE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJT, Nieweg OE, Besnard APE, et al. Single intralesional tracer dose for radio-guided excision of clinically occult breast cancer and sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001;8(10):850-855.
- 179) Hindié E, Groheux D, Brenot-Rossi I, Rubello D, Moretti J-, Espié M. The sentinel node procedure in breast cancer: Nuclear medicine as the starting point. *J Nucl Med* 2011;52(3):405-414.
- 180) Stell VH, Flippo-Morton TS, James Norton H, White Jr. RL. Sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast J* 2011;17(1):71-74.
- 181) Abdollahi A, Jangjoo A, Dabbagh Kakhki VR, Rasoul Zakavi S, Memar B, Naser Forghani M, et al. Factors affecting sentinel lymph node detection failure in breast cancer patients using intradermal injection of the tracer. *Rev Esp Med Nucl* 2010;29(2):73-77.
- 182) Pelosi E, Ala A, Bellò M, Douroukas 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):937-942.

- 183) Rousseau C, Classe JM, Campion L, Curtet C, Dravet F, Pioud R, et al. The impact of nonvisualization of sentinel nodes on lymphoscintigraphy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12(7):533-538.
- 184) Cordero García JM, Palomar Muñoz A, Delgado Portela M, García Vicente AM, Pilkington Woll JP, Poblete García VM, et al. Prevalence of micrometastases and isolated tumor cells in the sentinel node at early stage breast cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012;31(2):78-82.
- 185) Cordero García JM, Delgado Portela M, García Vicente AM, Pilkington Woll JP, Palomar Muñoz MA, Poblete García VM, et al. Micrometastasis in the sentinel node and axillary lymph node macrometastasis in breast cancer. *Rev Esp Med Nucl* 2010;29(3):122-126.
- 186) Cyr A, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Gao F, Margenthaler JA. Micrometastatic disease and isolated tumor cells as a predictor for additional breast cancer axillary metastatic burden. *Ann Surg Oncol* 2010;17(SUPPL. 3):S303-S311.
- 187) Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: Impact on response and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90(2):169-185.
- 188) Schwartz GF, Tannebaum JE, Jernigan AM, Palazzo JP. Axillary sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast. *Cancer* 2010;116(5):1243-1251.
- 189) Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, Sneige N, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *CLIN CANC RES* 1997;3(9):1565-1569.
- 190) Sun B, Song ST, Wu SK, Jiang ZF, Wang T, Zhang SH, et al. [Comparison of response evaluation methods of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2009;31(10):783-785.
- 191) Mamounas EP. Timing of determining axillary lymph node status when neoadjuvant chemotherapy is used topical collection on breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2014;16(2).

- 192) Andre F, Mazouni C, Liedtke C, Kau S-, Frye D, Green M, et al. HER2 expression and efficacy of preoperative paclitaxel/FAC chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108(2):183-190.
- 193) Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer Jr. CE, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: Results from combined analysis of national surgical adjuvant breast and bowel project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012;30(32):3960-3966.
- 194) Tan MC, Al Mushawah F, Gao F, Aft RL, Gillanders WE, Eberlein TJ, et al. Predictors of complete pathological response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Am J Surg* 2009;198(4):520-525.
- 195) Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2011;47(14):2084-2090.
- 196) Brown AS, Hunt KK, Shen J, Huo L, Babiera GV, Ross MI, et al. Histologic changes associated with false-negative sentinel lymph nodes after preoperative chemotherapy in patients with confirmed lymph node-positive breast cancer before treatment. *Cancer* 2010;116(12):2878-2883.
- 197) Tausch C, Konstantiniuk P, Kugler F, Reitsamer R, Roka S, Pöstlberger S, et al. Sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy for breast cancer: Findings from the austrian sentinel node study group. *Ann Surg Oncol* 2008;15(12):3378-3383.
- 198) Kang SH, Kang JH, Chow EA, Lee ES. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 2004;11(3):233-241.
- 199) Reitsamer R, Menzel C, Glueck S, Rettenbacher L, Weismann C, Hutarew G. Sentinel lymph node biopsy is precise after primary systemic therapy in stage II-III breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17(SUPPL. 3):S286-S290.
- 200) Sharkey FE, Addington SL, Fowler LJ, Page CP, Cruz AB. Effects of preoperative chemotherapy on the morphology of resectable breast carcinoma. *Mod Pathol* 1996;9(9):893-900.

- 201) Ruano Pérez R, Ramos Boyero M, García-Talavera Fernández JR, Ramos Grande T, González-Orús JM, Gómez-Caminero López F, et al. Incidence of axillary recurrence after a negative sentinel lymph node result in early stages of breast cancer: A 5-year follow-up. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012;31(4):173-177.
- 202) Guarneri V, Broglio K, Kau S-, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1037-1044.
- 203) Houssami N, MacAskill P, Von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2012;48(18):3342-3354.
- 204) Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1275-1281.
- 205) Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1796-1804.
- 206) Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7212-7220.
- 207) Gianni L, Zambetti M, Clark K, Baker J, Cronin M, Wu J, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(29):7265-7277.
- 208) Kim KI, Lee KH, Kim TR, Chun YS, Lee TH, Park HK. Ki-67 as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2014;17(1):40-46.
- 209) Caudle AS, Yu T-, Tucker SL, Bedrosian I, Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, et al. Local-regional control according to surrogate markers of breast cancer subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer

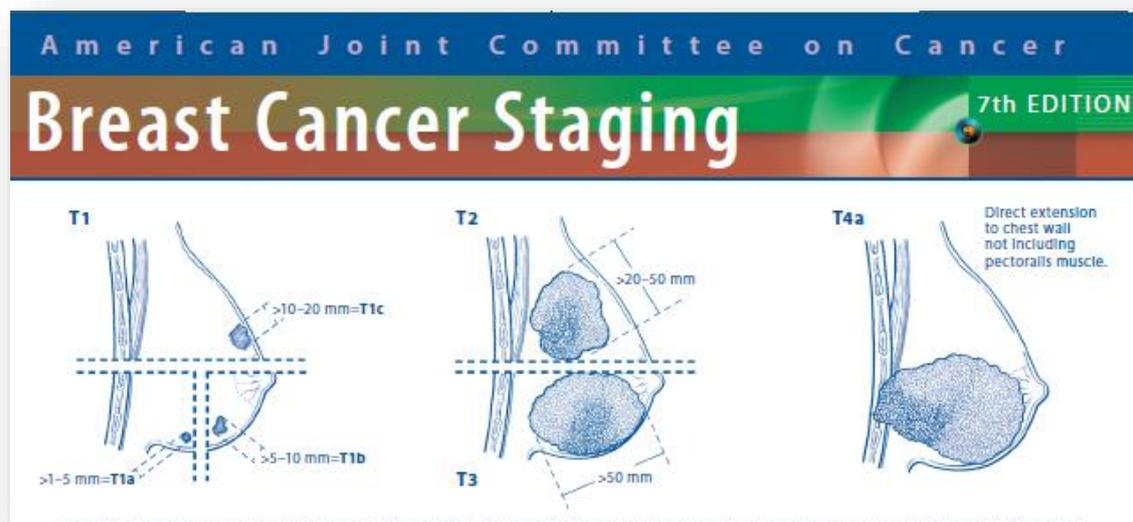
patients undergoing breast conserving therapy. *Breast Cancer Res* 2012;14(3).

7 ANEXOS

7.1 ANEXO 1

Sistema de estadiaje TNM (AJCC, 7ª edición).

(T) TUMOR PRIMARIO



Primary Tumor (T)

Tx Primary tumor cannot be assessed	T1 Tumor ≤ 20 mm in greatest dimension	T4 Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or skin nodules) Note: Invasion of the dermis alone does not qualify as T4
T0 No evidence of primary tumor	T1mi Tumor ≤ 1 mm in greatest dimension	T4a Extension to the chest wall, not including only pectoralis muscle adherence/invasion
Tis Carcinoma in situ	T1a Tumor > 1 mm but ≤ 5 mm in greatest dimension	T4b Ulceration and/or ipsilateral satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin, which do not meet the criteria for inflammatory carcinoma
Tis (DCIS) Ductal carcinoma in situ	T1b Tumor > 5 mm but ≤ 10 mm in greatest dimension	T4c Both T4a and T4b
Tis (LCIS) Lobular carcinoma in situ	T1c Tumor > 10 mm but ≤ 20 mm in greatest dimension	T4d Inflammatory carcinoma (see "Rules for Classification")
Tis (Paget's) Paget's disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma in situ (DCIS and/or LCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget's disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget's disease should still be noted	T2 Tumor > 20 mm but ≤ 50 mm in greatest dimension	
	T3 Tumor > 50 mm in greatest dimension	

Tomado de American Joint Committee on Cancer (Breast Cancer Staging 7th)

N (GANGLIOS REGIONALES)

Regional Lymph Nodes (N)

CLINICAL

- NX** Regional lymph nodes cannot be assessed (for example, previously removed)
- N0** No regional lymph node metastases
- N1** Metastases to movable (ipsilateral level I, II axillary lymph node(s))
- N2** Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; or in clinically detected* ipsilateral internal mammary nodes in the absence of clinically evident axillary lymph node metastases
- N2a** Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
- N2b** Metastases only in clinically detected* ipsilateral internal mammary nodes and in the absence of clinically evident level I, II axillary lymph node metastases
- N3** Metastases in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I, II axillary lymph node involvement; or in clinically detected* ipsilateral internal mammary lymph node(s) with clinically evident level I, II axillary lymph node metastases; or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
- N3a** Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
- N3b** Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
- N3c** Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

Notes

- * "Clinically detected" is defined as detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or by clinical examination and having characteristics highly suspicious for malignancy of a presumed pathologic nodal metastasis based on fine needle aspiration biopsy with cytologic examination. Confirmation of clinically detected metastatic disease by fine needle aspiration without excision biopsy is designated with an (f) suffix, for example, cN3a(f). Excisional biopsy of a lymph node or biopsy of a sentinel node, in the absence of assignment of a pN, is classified as a clinical N, for example, cN1. Information regarding the confirmation of the nodal status will be designated in site-specific factors as clinical, fine needle aspiration, core biopsy, or sentinel lymph node biopsy. Pathologic classification (pN) is used for excision of sentinel lymph node biopsy only in conjunction with a pathologic T assignment.

Tomado de American Joint Committee on Cancer (Breast Cancer Staging 7th)

M (METÁSTASIS A DISTANCIA)

Distant Metastases (M)

M0 No clinical or radiographic evidence of distant metastases

cM0(i+) No clinical or radiographic evidence of distant metastases, but deposits of molecularly or microscopically detected tumor cells in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue that are no larger than 0.2 mm in a patient without symptoms or signs of metastases

M1 Distant detectable metastases as determined by classic clinical and radiographic means and/or histologically proven larger than 0.2 mm

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS

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

Notes

- * T1 includes T1mi.
- ** T0 and T1 tumors with nodal micrometastases only are excluded from Stage IIA and are classified Stage IB.
- *** M0 includes M0(i+).
- The designation pM0 is not valid; any M0 should be clinical.
- If a patient presents with M1 prior to neoadjuvant systemic therapy, the stage is considered Stage IV and remains Stage IV regardless of response to neoadjuvant therapy.
- Stage designation may be changed if postbiological imaging studies reveal the presence of distant metastases, provided that the studies are carried out within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression and provided that the patient has not received neoadjuvant therapy.
- Postneoadjuvant therapy is designated with "yc" or "yp" prefix. Of note, no stage group is assigned if there is a complete pathologic response (CR) to neoadjuvant therapy, for example, ypT0ypN0cM0.

Tomado de American Joint Committee on Cancer (Breast Cancer Staging 7th)

7.2 ANEXO 2

Consentimiento informado de realización de BSGC.



GENERALITAT VALENCIANA
CONSSELLERIA DE SANITAT

AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT

Detección y biopsia selectiva de ganglio centinela

ESPECIALIDAD DE MEDICINA NUCLEAR

1. Identificación y descripción del procedimiento

Es un procedimiento útil en la evaluación y tratamiento inicial de algunos tumores de mama, melanoma, y otros tipos. Intervienen de forma coordinada los especialistas de medicina nuclear, cirugía y anatomía patológica.

La función de la medicina nuclear es la de localizar el área inicial de drenaje linfático tumoral, que es un ganglio linfático. Posteriormente, este ganglio linfático es extraído por el cirujano gracias a la identificación del mismo mediante la técnica nuclear, para que el especialista en anatomía patológica lo estudie y valore si se encuentra afectado o está libre de células tumorales, en cuyo caso se evita la extirpación completa innecesaria de todos los ganglios.

La técnica consiste en la administración en la proximidad del tumor de una pequeña cantidad de traza radiactiva, gracias a la cual seremos capaces de poner de manifiesto cual es el ganglio linfático que debemos estudiar.

Previamente a la realización de la exploración, el personal del Servicio de Medicina Nuclear correspondiente le informará del procedimiento y responderá a todas sus preguntas acerca del mismo.

2. Objetivo del procedimiento y beneficios que se esperan alcanzar

Valorar de una forma adecuada y selectiva la afectación tumoral de los ganglios linfáticos, para evitar en el caso de que el ganglio centinela esté libre de células tumorales, la extirpación completa innecesaria de todos los ellos.

Es un procedimiento de gran sencillez y economía. Es una técnica muy sensible para detectar los ganglios linfáticos. Con una baja dosis de radiación inferior a la que proporcionan otros métodos diagnósticos, se puede estudiar el sistema de drenaje linfático, lo cual tiene gran interés para valorar la posible afectación por células tumorales de los ganglios de un modo selectivo y dirigido, evitando la extirpación completa de los ganglios linfáticos regionales.

3. Alternativas razonables a dicho procedimiento

Realizar el tratamiento quirúrgico convencional que incluye la extirpación completa de todos los ganglios linfáticos regionales, estén afectos o no.

4. Consecuencias previsibles de su realización

Contribuir al diagnóstico y tratamiento adecuado del paciente, evitando en el caso que sea posible la extirpación completa de todos los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo vaciamiento ganglionar axilar en el cáncer de mama), disminuyendo la agresividad del acto quirúrgico y los posibles efectos secundarios.

5. Consecuencias previsibles de su no realización

Extirpación completa de todos los ganglios linfáticos regionales, estén afectos o no.

6. Riesgos frecuentes

No descritos.

7. Riesgos poco frecuentes

No descritos.

8. Riesgos en función de la situación clínica del paciente

La exploración está contraindicada en mujeres embarazadas, si bien en situaciones excepcionales se valorará el riesgo/beneficio.

En caso de realizar la exploración a una mujer en período de lactancia, debe interumpirla durante un corto espacio de tiempo.

Durante el día de la exploración debe evitarse el contacto estrecho con niños pequeños y embarazadas.

Detección y biopsia selectiva de ganglio centinela

9. Declaración de consentimiento

Don/Doña _____ de _____ años de edad, con domicilio en _____, DNI _____ y nº de SIP _____

Don/Doña _____ de _____ años de edad, con domicilio en _____ en calidad de (representante legal, familiar o allegado del paciente) _____, con DNI _____

Declaro:

Que el Doctor/a _____ me ha explicado que es conveniente/necesario, en mi situación la realización de _____ y que he comprendido adecuadamente la información que me ha dado.

En _____ a _____ de _____ de 2 _____

Fdo: Don / doña _____ DNI _____

Fdo: Dr/a _____ DNI _____

Colegiado nº: _____

10. Revocación del consentimiento

Revoco el consentimiento prestado en fecha _____ de _____ de 2 _____ y no deseo proseguir el tratamiento que doy con esta fecha por finalizado.

En _____ a _____ de _____ de 2 _____

Fdo. el médico

Fdo. el/la paciente

Colegiado nº: _____



ESPECIALIDAD DE MEDICINA NUCLEAR

7.3 ANEXO 3

Consentimiento informado de aceptación de inclusión en el proyecto de Tesis Doctoral.

<u>CONSENTIMIENTO INFORMADO</u>	
Título del Proyecto titulado: BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA. EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y GRADO DE RESPUESTA CLÍNICA Y PATOLÓGICA	
Investigador principal: RAFAEL DÍAZ EXPÓSITO	
Servicio: MEDICINA NUCLEAR	
Yo, _____ he sido informado por el	
Dr. RAFAEL DÍAZ EXPÓSITO , colaborador del proyecto de investigación arriba mencionado, y declaro que:	
<ul style="list-style-type: none"> - He leído la Hoja de Información que se me ha entregado - He podido hacer preguntas sobre el estudio - He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas - He recibido suficiente información sobre el estudio 	
Comprendo que mi participación es voluntaria	
Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente	
Comprendo que puedo retirarme del estudio:	
<ul style="list-style-type: none"> - Cuando quiera - Sin tener que dar explicaciones - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos 	
Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,	
Firma del paciente:	Firma del Investigador:
Fecha:	Fecha