



UTILIDAD DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA PARA DISMINUIR LA AGRESIVIDAD QUIRÚRGICA

Doctoranda: Sonia Martínez Alcaide

*Directores de la tesis: Carlos Alberto Fuster Diana, José Marcelo Galbis Caravajal
y Nieves Martínez Alzamora*

Programa de Doctorado en Medicina

Depósito: junio del 2019



Facultad de Medicina. Universidad de Valencia

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, Carlos Alberto Fuster Diana, José Marcelo Galbis Caravajal y Nieves Martínez Alzamora, por su gran ayuda y orientación para el desarrollo de este proyecto.

A todos los miembros de la Unidad de Mama del Hospital de La Ribera, por su esfuerzo y dedicación diaria y, de manera especial, a Julia Camps Herrero, por su implicación y colaboración.

Quiero agradecer a Antonio Valdivia Pérez su disposición y cooperación imprescindible para la realización de este trabajo.

A los profesionales de los Servicios de Cirugía General y del Aparato Digestivo de los hospitales de La Ribera y de Denia, por su paciencia, sus enseñanzas, su asesoramiento y su soporte profesional que me han brindado y me brindan cada día.

A mi familia, por su amor y apoyo incondicional, que tanto me ayuda a intentar alcanzar mis metas.

Y especialmente a todas las heroínas y héroes que luchan cada día por ganar la batalla contra el cáncer de mama.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN: 6-53

1.1. *Epidemiología y factores de riesgo del cáncer de mama: 6-7*

1.2. *Evolución histórica y concepto de ganglio centinela (GC): 7-9*

1.3. *Drenaje linfático de la mama:10-11*

1.4. *Indicaciones de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC):*

1.4.1. *Indicaciones en el carcinoma infiltrante: 11-13*

1.4.2. *Indicaciones en el carcinoma in situ: 14-15*

1.4.3. *Indicaciones en los tumores múltiples: 15-16*

1.4.4. *Indicaciones tras cirugía mamaria previa: 16-17*

1.4.5. *Indicaciones en el embarazo: 17*

1.4.6. *GC afecto y linfadenectomía axilar: 17-23*

1.4.7. *Número de GC: 24-25*

1.4.8. *GC en quimioterapia neoadyuvante: 25-28*

1.5. *Procedimiento: 28-31*

1.5.1. *Radiotrazadores y colorantes: 28-29*

1.5.2. *Nuevos métodos de detección: 29-30*

1.5.3. *Vías de administración: 30-31*

1.5.4. *Detección intraoperatoria: 31*

1.6. Diagnóstico: 32-36

1.6.1. Historia clínica: 32

1.6.2. Exploración física: 32

1.6.3. Diagnóstico por imagen: 33-34

1.6.4. Análisis molecular o histopatológico: 34-36

1.6.4.1. Técnica molecular (OSNA): 35

1.6.4.2. Congelación y técnicas inmunohistoquímicas: 35-36

1.7. Estadificación: 36-39

1.8. Tratamiento: 39-47

1.8.1. Cirugía de la mama: 39-40

1.8.2. Cirugía de la axila: 40-41

1.8.3. Quimioterapia y terapias diana: 41-44

1.8.4. Hormonoterapia: 44-45

1.8.5. Radioterapia: 45-47

1.9. Factores pronósticos y predictivos: 47-51

1.10. Plataformas génicas: 52-53

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO: 54

3. OBJETIVOS: 55

4. MATERIAL Y MÉTODOS: 56-61

4.1. Diseño del estudio: 56

4.2. Población: 56-57

4.2.1. Criterios de selección: 56

4.2.2. Criterios de exclusión: 57

4.3. Variables clínicas recogidas: 57-58

4.4. Procedimiento preoperatorio: 59

4.5. Procedimiento quirúrgico: 59

4.6. Estudio anatomopatológico del ganglio centinela: 60

4.6.1. Tipos de muestras biológicas y determinaciones: 60

4.6.2. Métodos de laboratorio para parámetros biológicos: 60

4.7. Seguimiento postoperatorio: 61

5. RESULTADOS: 62-106

5.1. Análisis descriptivo: 62-75

5.2. Análisis estadístico: 76-106

5.2.1 Comparativa por ganglio centinela: 76-87

5.2.2. Análisis adicional de ganglios no centinela: 88-91

5.2.3 Análisis del carcinoma ductal in situ: 91-94

5.2.4. Análisis de mortalidad general: 94-98

5.2.5. Análisis de mortalidad específica: 99-102

5.2.6. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad: 102-106

6. DISCUSIÓN: 107-123

7. CONCLUSIONES: 124

8. ABREVIATURAS: 125-126

9. ANEXOS: 127-134

10. BIBLIOGRAFÍA: 135-149

1. INTRODUCCIÓN

La mama es un órgano muy importante para la mujer, en la lactancia y como signo de feminidad y belleza. Los profesionales dedicados a este campo debemos conseguir no sólo diagnosticar y tratar el cáncer de mama, sino también minimizar en lo posible los cambios físicos y psíquicos que conlleva esta patología.

1.1. *Epidemiología y factores de riesgo del cáncer de mama*

Los tumores más frecuentemente diagnosticados en España en 2019 serán los de mama y colon y recto. Los siguientes serán los de pulmón, cuerpo uterino, vejiga, linfoma no Hodgkin y tiroides. Respecto a la mama se estiman 32536 nuevos casos y es el cáncer que tiene una prevalencia a 5 años más alta (16.8%) (1). A nivel mundial los datos son similares. En la mujer, la incidencia, mortalidad y riesgo acumulado a 5 años para el cáncer de mama en el mundo es del 25,2%, 14,7% y 4,6%, respectivamente (2) (3). Se ha observado un aumento de supervivencia global, hasta del 82,8% en España, siendo ligeramente superior a la media europea (79,4%)(4).

Existen variables conocidas y bien identificadas relacionadas con un aumento o disminución del riesgo del cáncer de mama. Podemos destacar:

- Antecedentes personales de cáncer de mama: la recaída local puede relacionarse por ejemplo con el grado tumoral, el tamaño de la lesión, la afectación de los márgenes y la edad (5).

- Alteraciones genéticas: mutaciones en genes de alta penetrancia, como el BRCA1 y 2, p53, ATM, PTEN, STK11 (6) (7).

- Factores hormonales: una mayor exposición a estrógenos puede aumentar el riesgo, como la menarquia temprana o la menopausia tardía. La nuliparidad o la

edad tardía de la primera gestación aumenta el riesgo. La lactancia podría ser un factor protector (8)(9). La terapia hormonal sustitutiva con estrógenos eleva el riesgo de cáncer de mama. Este efecto parece desaparecer a los 10 años de abandonar su uso y el riesgo es mayor en usuarias de estrógenos combinados con progesterona (10) (11).

- Hábitos higiénico-dietéticos: existe un aumento de la frecuencia del cáncer de mama en relación con la ingesta etílica, el consumo de carnes rojas o procesadas y el exceso de grasas. También aumenta el riesgo el sobrepeso y el tabaquismo. El ejercicio físico moderado parece tener efecto protector (12) (13).

- Exposición a radiación ionizante: aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama hasta los 40-45 años. El período de mayor vulnerabilidad parece encontrarse entre los 14 y 20 años (14).

1.2. Evolución histórica y concepto de ganglio centinela (GC)

Los primeros datos sobre esta enfermedad aparecen en el papiro de Edwin Smith que data de los años 3000-2500 a.C. en el cual se habla del tratamiento de los tumores mediante el hierro y el fuego. Ambroise Paré y Miguel Servet (S. XVI) fueron los primeros en intuir la importancia de los ganglios axilares en la progresión del cáncer de mama e indicar la necesidad de researlos. Charles Moore (S. XIX) puede ser considerado el padre de la cirugía moderna del cáncer de mama, al demostrar que la recidiva postoperatoria era debida a una operación insuficiente. En 1882, William Steward Halsted, desarrollando conceptos de von Volkmann, Rotter, Heidenhain y otros, lleva a cabo la primera mastectomía radical. Mc Whirter (1948) comparó la mastectomía clásica de Halsted con una mastectomía simple seguida de radioterapia de la pared torácica y los drenajes

linfáticos de la mama, sin encontrar diferencias en la supervivencia a 5 años. A partir de ese momento se empezaron a realizar mastectomías radicales modificadas, con conservación de pectoral mayor (Mérola, Patey y Dyson) o de ambos pectorales (Madden, Auchincloss). Umberto Veronesi y Bruno Salvadori compararon la mastectomía radical clásica de Halsted con una cuadrantectomía con linfadenectomía axilar completa, seguida de radioterapia, en pacientes con tumores iguales o menores de 2 cm y axila clínicamente negativa (4) .

Respecto a la relación de los ganglios linfáticos con el carcinoma de mama, la primera referencia histórica en la que se expone el aspecto anatomopatológico de un ganglio con aspecto normal durante una disección radical fue realizada por Gould en 1960, basándose en un ganglio linfático encontrado en una parotidectomía. El término ganglio centinela (GC) fue enunciado por el Doctor Ramón Cabañas en 1976, en un trabajo sobre el drenaje linfático del carcinoma de pene. El Doctor Osborne y col. indicaron que un ganglio linfático regional primario que drenaba la mama podría ser identificado y correlacionado con el estatus de los ganglios axilares. En 1993 David Krag y col. aplicaron la sonda gamma para la radiolocalización del ganglio centinela con el fin de determinar el estatus ganglionar axilar (15) (16).

Esta técnica se basa en un modelo mecanicista en el que las células tumorales se diseminan de forma ordenada a través del sistema linfático y, por tanto, la afectación de los ganglios linfáticos se rige por un orden determinado por el flujo linfático entre el tumor y su primera estación ganglionar. Se define al GC como el primer ganglio de una cadena linfática que recibe el flujo linfático desde el tumor primario, es decir, el primero en acoger las células tumorales diseminadas por el sistema linfático. Se acepta que si este ganglio no

contiene células tumorales tampoco el resto de ganglios axilares presentarán enfermedad metastásica (17).

El valor predictivo no sólo depende de su correcta identificación, de la afectación unifocal o multifocal o de la posibilidad de metástasis en salto a otros ganglios posteriores al centinela en el drenaje linfático, sino también, del protocolo utilizado para su estudio intraoperatorio (18).

Se define como ganglio positivo o afectado aquel que presenta células tumorales metastásicas en el estudio histológico o más de 100 copias de mRNA-CK19 en el estudio OSNA.

Los GC afectados se clasifican según el método de estudio en (19) (20):

- Macrometástasis: a partir de 2 mm de diámetro o número de copias de mRNA-CK19 mayor o igual a 5000 copias.

- Micrometástasis: tamaño de entre 0,2 y 2 mm de diámetro o más de 200 células tumorales en un único corte de tejido o número de copias de mRNA-CK19 entre 250 y 5000 copias.

- Células tumorales aisladas: cuando el tamaño es menor de 0,2 mm o presenta menos de 200 células tumorales en un único corte de tejido o el número de copias de mRNA-CK19 es entre 100 y 250.

La identificación y biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) puede sustituir a la linfadenectomía axilar (LA) para el estudio de extensión regional en el cáncer de mama, ya que evita su morbilidad asociada y mejora la valoración de la extensión ganglionar (21).

1.3. Drenaje linfático de la mama

La diseminación de los tumores malignos de la mama se produce mayoritariamente por vía linfática. Los grupos de ganglios linfáticos se clasifican en niveles de acuerdo con su relación con el músculo pectoral menor (22) (23):

- *Ganglios linfáticos de nivel I:* se localizan inferolateral al borde inferior del músculo pectoral menor. Incluyen los grupos de la vena axilar, la mamaria externa y la escapular.

- *Ganglios linfáticos de nivel II:* situados detrás del músculo pectoral menor. Comprenden los grupos central e interpectoral (de Rotter).

- *Ganglios linfáticos de nivel III:* se ubican en la parte superomedial al músculo pectoral menor. Incluye el grupo subclavicular.

Existen dos redes linfáticas mamarias (4) (22) (23):

El plexo superficial o papilar avascular, que se une con linfáticos subdérmicos valvulares mediante linfáticos verticales. Ambos confluyen con el plexo subareolar que se comunican con los linfáticos galactofóricos. Los linfáticos verticales conectan con los plexos subcutáneos profundos. La areola y el pezón drenan por linfáticos areolares, y la glándula por plexos perilobulares, hacia el plexo de Sappey, del que parten colectores internos y externos hasta los ganglios axilares. Algunos colectores pueden drenar en los ganglios apicales. Los linfáticos de las porciones interna y central de la mama acompañan a los vasos perforantes de los músculos intercostales y terminan en los ganglios paraesternales o de la cadena mamaria interna. El 75% del drenaje linfático de la mama sigue la vía axilar, mientras que el resto sigue mayoritariamente la vía mamaria interna o se

dirige directamente a través de las vías intercostal, supraclavicular o hacia la mama contralateral.

1.4. Indicaciones de la biopsia selectiva del ganglio centinela

1.4.1. Indicaciones en el carcinoma infiltrante

La BSGC es habitualmente recomendada como procedimiento para estadiar la axila en el cáncer de mama con axila clínica y radiológicamente negativa. La **linfadenectomía** ha sido reemplazada en la mayoría de los pacientes con cáncer de mama y, actualmente se indica en (24)(25):

- Pacientes con afectación clínica o ecográfica de ganglios axilares, confirmada con biopsia.
- En el carcinoma inflamatorio.
- Ante una paciente que ha recibido radioterapia axilar previa a dosis plena.
- Ante un carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar con extensión extranodal.

Son indicación de BSGC (24) (25) (26) (27) (28):

- Carcinomas infiltrantes de T1 a T3.
- Con receptores estrogénicos positivos y que recibirán terapia hormonal adyuvante.
- Con axila clínica, ecográfica y patológicamente negativa.
- Con menos de 3 ganglios centinela positivos.

- o Con probable radioterapia posterior sobre la mama.

Algunos estudios restringen la indicación de BSGC a tumores T1 o T2 (menores de 5 cm), pero actualmente la mayoría también la indican en T3 (24) (29).

La BSGC también se puede realizar en los tumores operables que son multicéntricos, los CDIS con indicación de mastectomía, los casos de cirugía axilar o mamaria previa y en las pacientes con quimioterapia neoadyuvante. No hay todavía suficiente evidencia para indicar la realización del GC en todos los casos de tumores grandes, localmente avanzados, el cáncer inflamatorio, el CDIS con indicación de cirugía conservadora, así como en el embarazo (30) (25).

Tras la realización de la BSGC la LA se puede evitar actualmente no sólo en pacientes con ganglio centinela negativo, sino también en aquellos con ganglio centinela positivo con una carga tumoral axilar baja o perfil de bajo riesgo (células tumorales aisladas o micrometástasis, hasta dos GC metastásicos, pacientes postmenopáusicas, tumores menores de 3-4 cm, grado 1 o 2, receptores hormonales positivos, Her2 negativo, Ki67 menor o igual a 14% y en cirugía conservadora), que reciben irradiación de toda la mama y/o terapia sistémica (24) (31).

Según la guía de práctica clínica de la Sociedad Americana de Oncología no se debería recomendar la realización de vaciamiento axilar en los casos de cáncer de mama precoz con 1 o 2 GC afectos, a los que se ha indicado cirugía conservadora y radioterapia; aunque sí que se debería ofrecer la linfadenectomía axilar a las pacientes que se ha indicado mastectomía con algún ganglio centinela afecto (30).

Criterios de exclusión o contraindicación (24) (25) (32):

- La verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante ecografía y, citología o biopsia de las adenopatías sospechosas con diagnóstico compatible con metástasis de carcinoma (N1-N2).
- Carcinoma inflamatorio.
- Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy.
- Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

No constituyen actualmente criterios de contraindicación (24) (26) (33):

- Biopsia excisional o tumorectomía previa.
- Antecedente de cirugía mamaria plástica de aumento o reducción.
- Tumores multifocales y multicéntricos.
- Cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma.
- Mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24h y evitando el uso de cualquier colorante vital.
- Radioterapia mamaria o axilar previa.
- Carcinoma mamario con infiltración focal de la piel en casos seleccionados.
- Puede realizarse antes o después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con axila clínica o ecográficamente negativa de inicio.

1.4.2. Indicaciones en el carcinoma ductal in situ (CDIS)

La BSGC en contexto del CDIS merece una consideración especial. En general, no está indicada en la cirugía conservadora de la mama, ya que conceptualmente no se trata de un tumor invasivo con capacidad metastásica. La aparición de un cáncer invasivo en el análisis de anatomía patológica de la pieza de una resección con biopsia previa de CDIS ocurre en un 10-50% de los casos (34) (35) (36) (37); y en estos sí que sería necesaria realizar posteriormente una reintervención para realizar la BSGC.

Ante la realización de una mastectomía existe un acuerdo generalizado para la indicación de la BSGC (38). En otros aspectos depende de las características de la paciente y del CDIS: el tamaño tumoral (tumor palpable, mayor de 3 o de 5 cm), el alto grado nuclear, la presencia de comedonecrosis, el riesgo de infiltración y la inmunohistoquímica (24) (25) (30).

Las indicaciones del consenso español en los casos de carcinoma intraductal son (24) (25) (30):

- La indicación de mastectomía, ya que, tras una mastectomía se puede alterar el drenaje linfático, lo que hace imposible que, en el caso de que aparezca un tumor invasivo se pueda realizar una BSGC.
- El alto riesgo para microinfiltración o infiltración en base al diámetro mayor o igual a 3 cm, que se trate de una lesión palpable o que presente un alto grado histológico o comedonecrosis.

La Sociedad Americana de Práctica Clínica Oncológica recomienda la realización de BSGC en el CDIS cuando se vaya a realizar una mastectomía o en el caso de que la lesión presente hallazgos sospechosos de cáncer invasivo, como es el tamaño mayor de 5 cm o cuando se trata de un tumor palpable (30).

Las metástasis axilares son raras en los CDIS puros y su significado biológico todavía no es bien conocido. En el ensayo NSABP-B17, sólo el 0.33% de las pacientes mostraron recidiva axilar en el seguimiento a 12 años (39) y en el metaanálisis de Ansari et al el 3.7% de los CDIS presentaron ganglios axilares afectados (40).

Los factores predictores de afectación ganglionar pueden diferir ligeramente si comparamos los estudios publicados. Así, el estudio de Sorrentino et al presenta como factores predictivos de afectación nodal el BIRADS mayor o igual a 4, el tamaño de 20 mm o más, el tipo comedo y la enfermedad multifocal (41). En el análisis de Sakr et al los factores predictores significativos de afectación ganglionar fueron el tamaño tumoral mayor de 30 mm y la indicación de mastectomía (42). En el de Kim et al la existencia de lesión palpable, el tamaño mayor de 20 mm, el alto grado y la biopsia con aguja de calibre 14 (35) y Meijnen et al consideran como factores de riesgo la edad menor de 55 años, el tamaño de infiltración mayor de 1 cm y la presencia de invasión vascular (43).

El estudio de Trentin et al muestra como factores predictores de ausencia de invasión y de afectación ganglionar la edad menor de 40 años, las lesiones de menos de 2 cm y la ausencia de lesión residual como características predictoras (44).

1.4.3. Indicaciones en los tumores múltiples

La incidencia de cáncer multifocal y multicéntrico varía en la literatura del 6 al 60%.

Según el metaanálisis basado en 16 artículos originales publicado por Lisa C. Moody et al, la BSGC puede utilizarse para predecir el estado de los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de mama multifocal y multicéntrico, con una tasa de precisión y una tasa de falsos negativos, que es comparable al cáncer unifocal, particularmente en ausencia de contraindicaciones relativas adicionales (45).

Sin embargo, el artículo de Spillane et al expone que aunque la tasa de éxitos y de falsos negativos parece similar a los cánceres unifocales, la tasa de ganglios positivos es mayor (34).

Posteriormente, el artículo de revisión de ASCO de Lyman et al no muestra diferencias en la supervivencia, supervivencia libre de enfermedad o recurrencia entre los tumores unifocales y los multicéntricos (30).

De igual modo, el estudio de Schröder et al muestra que el número de ganglios positivos con linfadenectomía posterior no difiere en estos tumores respecto a los unicéntricos (46).

1.4.4. Indicaciones tras cirugía mamaria previa

La biopsia del ganglio centinela puede realizarse con seguridad en pacientes con antecedente de cirugía mamaria. Los drenajes extra-axilares son más frecuentes cuando el antecedente quirúrgico es amplio, antiguo o en el cuadrante superoexterno (47). Un intervalo mayor de 36 días entre la cirugía mamaria previa y la extirpación del ganglio centinela puede mejorar la tasa de detección del ganglio centinela, permitiendo una

identificación de al menos el 85% (48), aunque algunos estudios muestran tasas inferiores (49)(50).

1.4.5. Indicaciones en el embarazo

El cáncer de mama aparece entre el 0.2 y el 3.8% de las mujeres embarazadas. Es el causante de un tercio de las muertes maternas durante la gestación. Por cada año que se aplaza un embarazo después de haber padecido un cáncer de mama disminuye un 15% el riesgo de muerte (51).

Se puede intervenir a la paciente durante los 3 trimestres de embarazo, aunque puede haber un mayor riesgo de aborto en el primer trimestre (52) y se puede realizar la BSGC sin objetivar efectos adversos neonatales retirando la lactancia 24 horas antes y utilizando una dosis de Tc-99m de baja actividad. El marcaje con colorante es controvertido, aunque hay estudios que exponen que también se puede realizar (53) (54).

La radioterapia está generalmente contraindicada hasta después del parto pero podría realizarse con protección abdominal y pélvica fuera del primer trimestre e inicio del 2º. El uso de quimioterápicos en los tumores localmente avanzados parece seguro a partir de la semana 14 de embarazo y se paraliza en las semanas periparto (55). Se recomienda postponer el trastuzumab y la hormonoterapia al postparto (56) (57).

1.4.6. GC afecto y linfadenectomía axilar

No existe un acuerdo universal sobre los beneficios de la linfadenectomía axilar en cuanto a supervivencia. La linfadenectomía axilar se puede evitar actualmente no sólo en pacientes con ganglio centinela negativo, sino también en aquellos con ganglio centinela

positivo con una carga tumoral axilar baja, que reciben irradiación de toda la mama y/o terapia sistémica. La linfadenectomía axilar sigue siendo un método estándar de tratamiento de la enfermedad regional en pacientes con ganglios positivos que no cumplen con los criterios anteriores (31).

El estudio *NSABP B-32* (randomizado en fase III realizado en 80 centros de Canadá y Estados Unidos) comparó la biopsia del ganglio linfático centinela seguida por disección axilar, con la biopsia del ganglio centinela seguida por disección axilar sólo si el ganglio linfático centinela era positivo. La prevalencia de metástasis ocultas se asociaba con la edad menor de 50 años, el tamaño tumoral mayor de 2 cm y la indicación de mastectomía. 8 años después la supervivencia libre de enfermedad fue del 82.4% en el primer grupo y del 81.5% en el segundo. Tampoco se objetivaron diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad o control locorregional en ambos grupos (58)(59).

El ensayo *ACOSOG Z0011* es un estudio de referencia del GC con macrometástasis. En él se incluyen mujeres diagnosticadas de un carcinoma infiltrante de mama, mayores de 18 años, con tumores menores de 5 cm, sin afectación clínica axilar, e intervenidas mediante una cirugía conservadora. Las pacientes en las que el GC estaba afectado se aleatorizaron a observación versus linfadenectomía axilar y todas recibieron radioterapia posterior. Se excluyeron del estudio los casos de invasión extracapsular del GC o aquellas con más de dos GC afectados. Tras un seguimiento de 9.25 años, se observó que no existían diferencias en la supervivencia libre de recurrencia local y la recurrencia local acumulada fue del 6.2% en las mujeres con LA y del 5.3% en las pacientes en observación, mientras que las recurrencias axilares fueron de 0.5 y 1.5%, respectivamente (60)(61).

No constituyen indicación de linfadenectomía axilar los casos con macrometástasis en la BSGC con baja carga tumoral o perfil de bajo riesgo (24):

Se considera **baja carga tumoral** aquella carga tumoral total (suma del número de copias de los GC estudiados) igual o inferior a 15000 copias de mRNA-CK19. Este puede ser un buen punto de corte para disminuir la probabilidad de axila afectada, ya que una carga tumoral total de 10000-15000 copias corresponde a una probabilidad de axila no afectada de un 85%.

Un **perfil de bajo riesgo** es aquel en el que confluyen todos los siguientes factores: realización de cirugía conservadora, diagnóstico histológico de células tumorales aisladas o micrometástasis, hasta un máximo de dos GC metastásicos, estatus postmenopáusico, tamaño tumor primario menor de 3 cm, grado histológico 1 o 2, receptores hormonales positivos, Her2 negativo, Ki67 menor o igual al 14%.

La afectación axilar tiene relación con el tamaño y el grado tumoral (62). Según el estudio de Rao et al los tumores menores de 10 mm no precisan realización de disección axilar, ya que la afectación ganglionar axilar de los tumores menores de 2 cm es del 14.28%, siendo esta del 61.11% en el grupo de los tumores de más de 2 cm (63).

Según el artículo de S. Apple la evidencia muestra que dada la baja probabilidad de afectación axilar, en tumores precoces (T1 y T2) la BSGC sola puede ser una práctica estándar, eficaz, segura y equivalente en cuanto a supervivencia respecto a completar o no la linfadenectomía, incluso en macrometástasis (64).

El metanálisis de Claire et al analiza 30 artículos que incluyen 7151 pacientes con ganglio centinela positivo en los que se omitió la linfadenectomía. Muestra que la tasa de recurrencia axilar en macrometástasis es baja (0-2.1%) y evitar la linfadenectomía parece

seguro en la mayoría de pacientes con GC positivo, aunque es cierto que en los grandes estudios faltan pacientes de alto riesgo (65).

Glechner et al publicaron un metanálisis que indica que para algunas mujeres con cánceres invasivos precoces (T1-2, tumores no palpables y cirugía conservadora seguida de radioterapia y terapia sistémica) se puede evitar la linfadenectomía, ya que la supervivencia y recurrencia regional a 5 años puede ser similar en las pacientes tratadas con linfadenectomía que solo las tratadas con BSGC (66).

El estudio de Agresti et al sobre 517 pacientes con cáncer de mama T1N0 que se dividieron en cuadrantectomía (QUAD) con o sin linfadenectomía (LA), muestra un 9% de recurrencia axilar a los 10 años en el brazo en el que no se realizó linfadenectomía, a pesar de una afectación de los ganglios linfáticos del 28.7%. La supervivencia a 10 años fue del 91.5% en QUAD sin LA y del 93.3% en el brazo de QUAD con LA y, la tasa de SLE a 10 años fue del 91.3% y 92.4% respectivamente (67).

El metanálisis de Li et al que incluye 12 estudios muestra que la BSGC sola y la linfadenectomía son comparables en supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y recurrencia locoregional en cánceres precoces con micrometástasis y en uno de los estudios con macrometástasis en el ganglio centinela (68).

Constituyen todavía indicación de linfadenectomía axilar (24):

- o Carga tumoral alta (mayor a 15000 o 25000 copias según estudios, no hay consenso todavía).
- o Diagnóstico de macrometástasis salvo en el contexto de pacientes con criterios de “bajo riesgo” del tumor primario, pacientes que cumplan los criterios del ensayo Z0011 o en el contexto de ensayos clínicos.

El metanálisis de Van La Parra et al muestra varios factores predictivos significativos para la identificación de metástasis no centinela, como son el tamaño de la metástasis mayor de 2 mm, la invasión extracapsular, más de 2 ganglios centinela positivos, 1 o ningún ganglio negativo, tumor primario mayor de 2 cm, ratio de ganglios centinela positivos mayor del 50% y la invasión linfovascular del tumor primario (69).

Meretoja et al publicaron un estudio multicéntrico europeo para predecir el riesgo de presentar 4 o más metástasis ganglionares en pacientes con macrometástasis. Exponen como factores significativos el número de ganglios centinela positivos y negativos, el tamaño tumoral histológico, la presencia de extensión extranodal, la invasión linfovascular, el número de ganglios no afectados, el tamaño de la metástasis ganglionar más grande y la histología (70).

Hay muchos estudios que basan sus modelos de predicción en la anatomía patológica del espécimen quirúrgico pero existen pocas publicaciones todavía que incluyan la carga tumoral total en el modelo predictivo. De este modo, el estudio de Fung et al expone que omitir la linfadenectomía es seguro en pacientes con 1 o 2 ganglios afectados de macrometástasis y muestra que el 87% de los pacientes con número total de copias (TTL) >15000 copias/ μ l de CK19 mRNA tienen más de 2 ganglios no centinela positivos (71).

Alrededor del 60% de las pacientes a las que se ha realizado linfadenectomía axilar por un ganglio centinela positivo no tienen más ganglios afectados tras el vaciamiento axilar. Ohi et al incluyeron en su estudio a 742 pacientes, 130 de las cuales presentaron BSGC positivo con linfadenectomía axilar. El tamaño tumoral, la invasión linfovascular y el número de copias de CK19 ARNm los consideran factores independientes de afectación de ganglios no centinela. Refieren que el número de copias de CK19 ARNm en el ganglio

centinela mayor de 100000 es el único factor predictor de más de 4 metástasis ganglionares (72).

El estudio multicéntrico de Piñero-Madrona et al sobre 726 pacientes muestra en aquellos casos con 2 o más ganglios positivos no centinela diferencias significativas en el análisis univariante en el tamaño tumoral, inmunofenotipo Luminal B, Ki67 alto, multifocalidad, presencia de invasión linfovascular y número de copias de CK19 mRNA. Estos 3 últimos se confirman como factores predictores independientes en el análisis multivariante. El corte de 10000 copias de CK19 mRNA fue el único factor predictor independiente de afectación 4 ganglios no metastásicos (73).

Kubota et al estudiaron a 134 pacientes con GC positivo que fueron sometidas a linfadenectomía axilar y objetivaron que el número de copias por el estudio OSNA es predictor para valorar los casos con más de 4 metástasis positivas en la linfadenectomía y puede ser útil para seleccionar a pacientes con GC positivo en los que la linfadenectomía se puede omitir. En su análisis multivariante muestra que más de 54000 copias de CK19 ARNm se correlaciona con más de 4 ganglios metastásicos y que es más significativo el número total de copias de todos los ganglios centinela que se extraigan que el máximo de copias de uno de los ganglios (74).

A diferencia de otros trabajos, Terrenato et al. publicaron un estudio en el que analizaron 1529 ganglios linfáticos en 1140 pacientes, de los que en 318 casos presentaron micro o macrometástasis y se realizó vaciamiento axilar. De ellos, el 69% no presentó más ganglios afectados y en el análisis ROC identificaron que un corte en 2150 copias de CK19 mRNA discrimina mejor a los pacientes con ganglios negativos o positivos (75).

Por el contrario, Peg et al estudiaron a 950 pacientes intervenidas de cáncer de mama a las que se analizó el ganglio centinela con método OSNA entre 2009 y 2010. En

sus resultados sobre supervivencia, incluyen en el grupo de bajo riesgo no solo los ganglios con células tumorales aisladas o micrometástasis, sino también las macrometástasis de menos de 25000 copias/mL de CK19 mRNA, ya que la SLE en estos casos es del 95.4% y la SLE locorregional del 96.3%, frente al 87.5% y 89.6% respectivamente a partir de las 25000 copias/mL de CK19 mRNA (76).

El estudio retrospectivo de Nabais et al sobre 598 pacientes cT1-3 cN0, de los cuales 88 presentaron GC positivo muestra que el tamaño tumoral, el número de ganglios centinela metastásicos y la carga tumoral total eran factores predictores de afectación de GC no metastásicos, mostrando la carga tumoral total mayor de 190000 copias/ml un 73.3% de sensibilidad y 74.4% de especificidad con un valor predictivo negativo del 88.9% (77).

Espinosa-Bravo et al mostraron resultados similares, objetivando la TTL de 120000 copias como predictor de metástasis no centinela con una especificidad del 85,3% y un valor predictivo negativo del 80% (78).

El ensayo clínico prospectivo multicéntrico randomizado de no-inferioridad danés BOOG 2013–08 investiga la seguridad de omitir la BSGC en aquellas mujeres con ganglios negativos clínicamente y tumores invasivos T1-2. Sus objetivos son valorar la recurrencia regional a los 5 y 10 años de seguimiento, la ausencia de enfermedad a distancia y la supervivencia, calidad de vida, morbilidad y coste-efectividad. Los datos previos indican una supervivencia libre de enfermedad del 99% en el brazo control frente al 96% en el brazo a estudiar. Si esto se confirmara, al evitar la BSGC disminuiría la morbilidad axilar y mejoraría la calidad de vida, sin presentar inferioridad respecto a la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (79).

1.4.7. Número de Ganglios Centinela

El **ganglio secundario** es aquel que tiene una captación de al menos el 10% del valor del GC principal. El hecho de analizarlo puede permitir evitar el 73% de los vaciamentos axilares, en los que el GC resulta el único ganglio afecto. Por otro lado, el estudio de estos ganglios secundarios permite identificar falsos negativos del GC (80).

Las características del tumor primario, la presencia de invasión linfovascular y el tamaño tumoral son características que ayudan a predecir la posibilidad de afectación de otros ganglios además del centinela principal (81).

Actualmente, se están creando **nomogramas** para intentar predecir la probabilidad de ganglios linfáticos adicionales (no centinela) positivos.

Existen escalas predictoras de afectación linfática, como la de Jia-Long et al que se basa en el tamaño tumoral, LVI y grado histológico, RH y HER2 (82).

Se ha llevado a cabo en Inglaterra un estudio sobre 138 pacientes con GC+ y linfadenectomía axilar cuyos datos se han usado para intentar calcular la probabilidad de metástasis adicionales utilizando 7 nomogramas: MSKCC, Cambridge, Turkish, Stanford, MDACC, Tenon y MOU. El 41% de las pacientes presentaron metástasis adicionales, representando el nomograma MOU mejor predicción que el resto, con mejores valores de área bajo la curva y menor tasa de falsos negativos. El estudio encontró que los modelos con menor número de variables fueron inferiores que los que incluían más variables. El tamaño de las metástasis del ganglio centinela también puede ser un importante factor para predecir metástasis en ganglios no centinela (83).

El nomograma de Shimazu et al, publicado hace unos meses, se basa en el tamaño tumoral clínico, el número de macrometástasis de los ganglios centinela y la TTL, ya que dichos valores se asociaban a la posibilidad de presentar 4 o más metástasis ganglionares (84).

1.4.8. GC en quimioterapia neoadyuvante (QTN)

Un caso especial lo constituyen las pacientes con indicación de quimioterapia neoadyuvante. La biopsia del ganglio centinela es una técnica factible en pacientes con cáncer de mama que reciben QTN. En los pacientes que presentan axila previa negativa se obtienen buenos índices de concordancia y tasas de falsos negativos, mientras que en aquellos pacientes con axila previa afectada los resultados no son tan buenos, pero un porcentaje alto negativizan la axila y se podría evitar la linfadenectomía axilar. Es una indicación que aún está en debate y faltan más estudios prospectivos para establecer normas de consenso definitivas (85).

En pacientes con afectación ganglionar se puede observar respuesta completa axilar en el 40% de los casos tras quimioterapia neoadyuvante. Es cierto que las tasas de falsos negativos pueden ser mayores del 10% pero si se hace un doble marcaje con radiocoloide y tinta azul y se extraen más de 3 ganglios centinelas, la tasa de falsos negativos disminuye a menos del 10% (86).

El estudio de Navarro-Cecilia et al que compara 40 pacientes a las que se realizó el GC antes de la QTN frente a 70 pacientes a las que se realizó después de la QTN muestra una tasa de identificación del GC del 100% en ambos grupos usando solo radioisótopo para el marcaje (87).

Con valores similares, el estudio SENTINA sobre 1737 pacientes que recibieron QTN muestra una tasa de detección del GC de 99.1% cuando este se realizó antes de la QTN frente al 80.1% de detección tras la QTN en las pacientes que pasaron de N+ a N0 clínico. La tasa de falsos negativos desciende del 24.3% en las mujeres que solo se extrajo un GC al 18.5% en las que se extrajeron 2 (88).

Por otro lado, el ensayo ACOSOG Z1071 que incluye 649 pacientes N1 clínico inicial que fueron a QTN muestra una tasa de detección del GC del 92.9% con una tasa de falsos negativos del 12.6%, siendo esta menor del 10% en los casos de detección de 2 o más GC (89).

En estudios algo más pequeños, como el de Rebollo-Aguirre et al sobre 52 pacientes con afectación axilar previa a la QTN, el porcentaje de identificación del GC tras la QTN fue de 84.9%. En el 95.5% de los casos el GC determinó correctamente el estatus axilar (90).

Realizamos un estudio retrospectivo en nuestro hospital entre los años 2002 y 2011 en el que incluimos 52 pacientes con cáncer de mama infiltrante cT1-3 N0-1 que recibieron quimioterapia neoadyuvante. En nuestros resultados: se podría haber evitado linfadenectomía axilar en el 78.6% (80% en cN0 y 77.3% cN1). De las 34 pacientes en total con GC negativo, en 10 casos no se ha realizado linfadenectomía axilar posterior y ninguna ha presentado recidiva axilar hasta marzo de 2018 (85).

En el estudio de Schwartz et al sobre 79 pacientes de los cuales el 49.4% eran N1-2 se objetiva un 98.7% de detección del GC tras la QTN (91).

Posteriormente, el metanálisis de Mocellin et al que incluye 7451 pacientes de 72 estudios muestra una tasa de identificación del GC del 89,6%, con una tasa de falsos negativos del 14,2% (91).

El estudio de Kang et al sobre 1247 de 5 hospitales coreanos, que divide a los pacientes en 2 grupos (decisión guiada según la BSGC vs VAX) no objetiva diferencias

significativas en recurrencia axilar ni a distancia tras 4 años de seguimiento, aunque la recurrencia axilar es discretamente mayor en el primer grupo, quizás por el escaso uso del doble marcaje del GC (13%) y la ausencia de inserción de un clip para la localización del ganglio afecto (92).

El estudio de Choi et al muestra una tasa de identificación del ganglio centinela tras quimioterapia de 98,3% y una tasa de falsos negativos del 7,5%. No se objetivan diferencias significativas a 5 años en cuanto a supervivencia libre de recurrencia axilar, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global entre las pacientes a las que se realizó VAX y las que sólo se realizó BSGC (93).

Tamayo et al realizaron un estudio descriptivo basado en 16 mujeres con cáncer de mama con afectación ganglionar, a las cuales se marcó el ganglio patológico con un clip metálico antes de la quimioterapia. Tuvieron una respuesta completa y posteriormente el GC se objetivó en el 93,7% de los casos, coincidiendo con el marcado en 12 de 15 pacientes. Uno de los no coincidentes resultó positivo para metástasis, en el resto se extirparon 4 ganglios negativos (94).

El metanálisis de Tee et al que incluye 13 estudios publicados entre 2007 y 2017, la mayoría prospectivos, muestra una tasa de identificación del GC del 90% y un 14% de falsos negativos (11% con el doble marcaje vs 19% con el marcaje simple y 20% si solo se obtiene un GC vs 12% con 2 GC y 4% con 3 GC). Con todo ello, podemos concluir que el GC tras la quimioterapia neoadyuvante en pacientes que negativizan la axila tras la misma, es seguro, aunque se debe tener en cuenta la técnica realizada, así como la selección de los pacientes (95).

Respecto a la carga tumoral total, los resultados del estudio NEOVATL sobre GC en quimioterapia neoadyuvante muestran que la carga tumoral total mayor de 25000 copias es capaz de separar 2 grupos de riesgo de recidiva, ya que a partir de este valor tienen un

riesgo 3 veces superior de progresar. No existen diferencias entre la TTL menor de 25000 copias y la TTL menor de 250 copias (96).

1.5. Procedimiento

1.5.1. Radiotrazadores y colorantes

La técnica más utilizada incluye el uso de **trazadores isotópicos**. Los más recomendados son el nano-coloide de albúmina en Europa y el coloide de sulfuro en Estados Unidos. La actividad total administrada oscilará entre 0,1 y 10 mCi (3,7-370 MBq) inyectados entre las 2 y 24 horas antes de la cirugía (26). Recientemente están disponibles nuevos radiotrazadores como el Lymphoseek ®, de tránsito rápido del tumor al GC, que puede usarse como alternativa a los anteriores (97).

Los **colorantes** usados habitualmente son el azul de metileno, azul patente y azul de isosulfán. Se recomienda inyectar 2 mL 10-15 minutos antes de comenzar la intervención y se ha descrito hasta un 95% de detección con su uso, por lo que podría resultar interesante su utilización en centros que no disponen de Medicina Nuclear (98) (99).

La utilización de la técnica mixta (radiotrazador más colorante), sobre todo en aquellos casos con dificultades de visualización en la linfogamagrafía preoperatorias, aumenta la tasa de detección y disminuye la de falsos negativos (25).

Se están desarrollando nuevas técnicas como el método con partículas de hierro, no radiactivo, en el cual se utiliza un trazador superparamagnético de óxido de hierro.

1.5.2. Nuevos métodos de detección

Partículas de hierro

La técnica combinada basada en la inyección de azul de metileno y radioisótopo constituye hasta el momento el gold estándar para la detección del ganglio centinela. Permite hasta un 96% de detección pero presenta desventajas, como la exposición a radiación del radioisótopo, y en cuanto al azul de metileno, presenta riesgo de reacción anafiláctica o de oscurecimiento del campo quirúrgico o la piel.

Se están desarrollando nuevas técnicas que eviten estos inconvenientes, como el método con partículas de hierro, no radiactivo, que presenta un 95% de detección. Se utiliza un trazador superparamagnético de óxido de hierro llamado Sienna+® y un magnetómetro manual llamado SentiMag. Las partículas de Sienna+®, de 60 nm, se inyectan de forma subcutánea en el tejido intersticial subareolar 20 minutos antes de la cirugía, y estas migran de forma natural hacia los ganglios linfáticos a través del sistema linfático. Ello permite que estas partículas sean usadas como marcador del ganglio linfático y sean identificadas utilizando SentiMag (100) (101).

Agentes fluorescentes

Se está evaluando la utilización de agentes fluorescentes como trazador, como el verde de indocianina. Este colorante está constituido por pequeñas partículas que migran rápidamente a través del sistema linfático, por lo que el tiempo de detección es corto. La penetrabilidad de la fluorescencia en los tejidos es menor de 1 cm por lo que existen

problemas en la detección en las pacientes con gran pánículo adiposo. Se ha desarrollado un compuesto híbrido que combina el radiotrazador ^{99m}Tc -nanocoloide de albúmina con el verde de indocianina para poder detectar GC hasta 23 horas después (102).

Marcaje mediante microburbujas

El procedimiento con microburbujas consiste en la inyección subareolar de un agente de contraste de ultrasonido que se compone de microburbujas de gas de unas 2,5 micras de hexafluoruro de azufre estabilizadas con fosfolípidos. Mediante control ecográfico se identifican y biopsian los ganglios marcados para después valorar la concordancia con el ganglio centinela. Mediante esta técnica puede evitar la biopsia quirúrgica del GC en más de un 50% de los casos comparándola con la ecografía convencional (103) (104).

1.5.3. Vías de administración (17) (105) (106)

- **Inyección intratumoral:** en tumores no palpables precisa control ecográfico para la inyección del marcador. Existe un retraso en la migración hacia el GC, ya que el trazador precisa atravesar el tumor hasta los linfáticos adyacentes.

- **Inyección peritumoral:** su base es que los linfáticos situados alrededor del tumor son los que recogerán las células malignas en su migración al GC.

- **Inyección intradérmica:** sobre la piel que cubre el tumor, ya que la glándula mamaria y su piel circundante tienen el mismo origen embriológico y, por lo tanto, el mismo drenaje linfático.

- Inyección peri y subareolar: es la vía más rápida, sencilla y efectiva. Se fundamenta es que en la región periareolar se asienta una red linfática de la cual parten los dos principales colectores linfáticos laterales hacia la axila.

Se realiza una linfogammagrafía axilar tras la inyección del radiotrazador, con la finalidad de confirmar la migración. En el caso de no migración y de no visualizarse el drenaje a la región axilar, se recomienda la reinyección del trazador. Para ello es útil la realización de SPECT-CT (107) (108).

1.5.4. Detección intraoperatoria

Se considera GC al que tiene mayor captación con la sonda durante la intervención quirúrgica. También se deben extirpar los ganglios centinelas secundarios que presenten una actividad mayor del 10% de la obtenida en el GC principal. El número de GC habitual es de 1 a 6. La tasa de identificación mínima del GC es del 85% y la tasa de falsos negativos menor del 5% (109).

Si el estudio del GC se realiza por técnica molecular se recomienda iniciar la intervención por la axila para evitar contaminaciones axilares de tejido mamario. Tras la extracción del GC se debe realizar una exploración digital de la axila para descartar la existencia de adenopatías sospechosas palpables (24).

Si el trazador migra hacia la cadena mamaria interna (2-8% de los casos) se debe extirpar el GC de dicha localización si es factible. En este caso no es necesario el estudio intraoperatorio, ya que no conlleva ningún cambio de actitud quirúrgica. Sin embargo, si el GC es axilar el diagnóstico habitualmente es todavía intraoperatorio (110).

1.6. Diagnóstico

1.6.1. Historia clínica (111):

En la anamnesis deben incluirse:

- Fecha del primer síntoma.
- Evolución de las manifestaciones clínicas.
- Signos y síntomas locales.
- Historia ginecológica.
- Determinación de factores de riesgo.

1.6.2. Exploración física (112) (4):

• En la **exploración mamaria y axilar** se valorará:

- Masa tumoral: tamaño, localización, consistencia, fijación a piel o parrilla costal.
- Cambios en la piel: eritema, edema, piel de naranja, aumento de temperatura, retracción de la piel, ulceraciones, nódulos satélites.
- Pezón: erosión, retracción o secreción.
- Ganglios axilares y supraclaviculares: número, localización, tamaño y fijación.
- Asimetría.

• Se debe realizar una **exploración física general** para detectar hallazgos que nos puedan hacer pensar en enfermedad diseminada u otra enfermedad asociada.

1.6.3. Diagnóstico por imagen:

MAMOGRAFÍA: es la técnica fundamental utilizada en la exploración radiológica de la mama (113) (114).

ECOGRAFÍA: se realiza tanto para valorar el estado axilar como para determinar la naturaleza del nódulo, valorar asimetrías, colecciones, en el caso de mamas densas, o como guía para la punción de lesiones (115).

RESONANCIA MAGNETICA DE MAMA (RM): técnica de imagen de gran sensibilidad para la detección del cáncer de mama. Las indicaciones aceptadas por EUSOMA para la realización de la RMN son la evaluación de respuesta al tratamiento neoadyuvante, la sospecha de recidiva tumoral, el cribado de cáncer de mama en pacientes de alto riesgo, la detección de tumor primario en pacientes con cáncer de origen desconocido y el estudio de prótesis de mama (116).

PET o PET-TAC: ayuda en la estadificación de pacientes de alto riesgo, ante la sospecha de recidiva clínica o en la valoración de la respuesta terapéutica. Su principal limitación es la detección de lesiones tumorales de pequeño tamaño o de micrometástasis ganglionares axilares. El radiofármaco fluorestradiol (18F-ES), permite estudiar la presencia de receptores estrogénicos, muy útil en el manejo terapéutico (117).

PROCEDIMIENTOS INTERVENCIONISTAS PERCUTÁNEOS

- Para el diagnóstico citológico: *punción aspiración con aguja fina (PAAF)*.

- Para el diagnóstico histológico: *biopsia con aguja gruesa (BAG)*, *biopsia asistida por vacío con agujas (BAV)*, o *biopsia instrumentada avanzada (ABBI –SITE SELECT...)*.
- Para señalización de lesiones: colocación de **marcador metálico, magnético o marcador para cirugía radioguiada**.

1.6.4. Análisis molecular o histopatológico

Ante la sospecha de una lesión maligna de mama o de una adenopatía axilar se puede realizar:

- **PAAF (punción-aspiración por aguja fina):** técnica de apoyo en el diagnóstico de las lesiones mamarias, palpables y no palpables, en las adenopatías axilares y en las posibles recidivas o metástasis cutáneas (118).
- **BAG (biopsia por aguja gruesa):** también denominada core biopsia o tipo tru-cut. Obtiene varios cilindros de tejido que permite el diagnóstico histológico de las lesiones. Proporciona, además, material suficiente para la realización de técnicas inmunohistoquímicas o FISH (118).
- **BAV (biopsia asistida por vacío):** es una alternativa a la biopsia quirúrgica, ya que permite obtener cilindros de mayor calidad que la core biopsia o la de tipo tru-cut con agujas de menor calibre. Es útil en el manejo de las lesiones mamarias no palpables, especialmente en el caso de las microcalcificaciones (119).
- **ABBI (advanced breast biopsy instrumentation):** representa una alternativa a la biopsia quirúrgica abierta para el diagnóstico de las lesiones mamográficas no palpables y es menos traumática que la biopsia abierta (120).

- **Biopsia líquida:** se pueden analizar células o DNA. Se compara la muestra de sangre con la obtenida en la biopsia de la lesión. Es un marcador pronóstico en la enfermedad precoz y metastásica y un factor predictivo para algunas terapias diana. En algunas ocasiones la muestra de sangre es capaz de detectar una lesión hasta 8 meses antes de que se haga patente por imagen (121)(122).

1.6.4.1. Técnica molecular (OSNA) para el estudio del GC

El procedimiento de elección para el estudio patológico del GC es el OSNA (One-Step-Nucleic-Acid- Amplification), excepto en los casos en que el tumor no exprese CK19 o muestre expresión heterogénea < 30% en la BAG previa, ya que permite estudiar el ganglio en su totalidad con la finalidad de evitar sesgos de localización. Este procedimiento muestra una sensibilidad en torno al 86% (123)(24).

Esta técnica molecular está basada en el análisis por amplificación de ARNm de la citoqueratina 19, cuyo nivel de expresión se correlaciona con el volumen de la metástasis (124). Se debe ser cuidadoso a la hora de realizar la excisión y con el material utilizado, ya que mínimas contaminaciones por citoqueratinas procedentes de la piel son capaces de producir resultados falsos positivos.

El tiempo necesario para el diagnóstico oscila alrededor de 20-30 minutos en función del número de ganglios estudiados.

Es recomendable incluir la grasa peri-ganglionar en parafina para estudio histológico diferido, una vez disecado el ganglio para evaluar la posible rotura capsular e infiltración de la grasa periganglionar, considerados factores de mal pronóstico.

1.6.4.2. Congelación y técnicas inmunohistoquímicas para el estudio del GC

En el caso de que no se disponga de OSNA se puede realizar el estudio intraoperatorio histopatológico mediante cortes por congelación con secciones que permitan detectar al menos metástasis de más de 2 mm, aunque la sensibilidad es menor (57-74%) (125). El estudio de rutina con hematoxilina-eosina infradetecta algunas micrometástasis y las células tumorales aisladas. El hecho de asociar el estudio inmunohistoquímico para AE1/AE3, CK 7, CK19 o CAM5.2 aumenta la tasa de detección de metástasis (126).

El estudio histológico intraoperatorio estudia una parte del GC, por lo que debe completarse con el estudio diferido del GC restante que debe incluir secciones de 20-200 μ .

1.7. Estadificación

Tras adquirir el diagnóstico de cáncer de mama es necesario estadificarlo, con la finalidad de establecer un pronóstico y poder ofrecer al/a la paciente el mejor enfoque terapéutico.

Tradicionalmente, hemos usado la clasificación TNM, aceptada universalmente para la estadificación del cáncer de mama, que nos ofrece información pronóstica y nos ayuda a decidir las estrategias de tratamiento, así como los resultados del mismo. Esta clasificación tiene en cuenta el tamaño tumoral (T), la afectación ganglionar (N) y la presencia de metástasis a distancia (M).

A continuación se muestra la clasificación ganglionar definida por la AJCC 8ª edición (American Joint Committee on Cancer) (127).

Tabla 1. Ganglios linfáticos regionales (N): clínico (c)

cNX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p.ej., se extirpó previamente).
cN0	No hay metástasis regionales a los ganglios linfáticos.
cN1	Metástasis ipsilateral movable de ganglio(s) linfático(s) axilar(es) de nivel I, II.
cN1mic	Micrometástasis (>0.2 mm – 2 mm)
cN2	Metástasis ipsilateral de ganglios linfáticos axilares de nivel I, II que están clínicamente fijos o apelmazados.
	○ Metástasis en ganglios mamarios ipsilaterales internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta.
cN2a	Metástasis ipsilateral de ganglios linfáticos axilares de nivel I, II fijos unos a otros o a otras estructuras.
cN2b	Metástasis solo en ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en ausencia de metástasis clínicamente manifiesta a ganglios linfáticos axilares.
cN3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (nivel III axilar) con/sin implicación de ganglios linfáticos axilar de nivel I, II.
	○
	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) ipsilateral(es) interno(s) clínicamente detectado(s) con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares en nivel I, II.
	○ Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con/sin implicación axilar o mamaria interna.
cN3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es).
cN3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es).
cN3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilateral(es) supraclavicular(es).

Tabla 2. Ganglios linfáticos regionales (N): patológico (p)

pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p.ej., extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico).
pN0	No se identificó metástasis en ganglios linfáticos regionales por medios histológicos.
pN0(i+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regional(es) ≤ 0.2 mm.
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se localizó metástasis a ganglio linfático regional alguno mediante histología o inmunohistoquímica.
pN1	Micrometástasis.
	○
	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares.
	○
	Metástasis en ganglios mamaros internos con detección de metástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica.
pN1mi	Micrometástasis ($>0,2$ mm o >200 células pero ninguna $>2,0$ mm).
pN1a	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis $>2,0$ mm.
pN1b	Metástasis en ganglios mamaros internos ipsilaterales, pero sin detección clínica.
pN1c	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamaros internos, pero sin detección clínica.
pN2	Metástasis in 4–9 ganglios linfáticos axilares.
	○
	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales detectadas por imagen en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar.
pN2a	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm).
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos detectados clínicamente con/sin confirmación microscópica en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar.
pN3	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares.
	○
	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar).

	<input type="radio"/>
	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en presencia de ≥ 1 ganglios linfáticos axilares positivos de nivel I o II.
	<input type="radio"/>
	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.
	<input type="radio"/>
	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.
pN3a	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral $>2,0$ mm).
	<input type="radio"/>
	Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de nivel III).
pN3b	pN1a o pN2a en presencia de cN2b
	<input type="radio"/>
	pN2a en presencia de pN1b
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.

Actualmente, nos estamos dirigiendo hacia una clasificación basada en factores biológicos y no en variables anatómicas e histológicas, con la finalidad de poder ofrecer un tratamiento más adaptado a las características del tumor y de cada paciente.

En la reunión de Sant Gallen de 2011 se aceptó la **clasificación molecular** fundamentada en las características inmunohistoquímicas (RH, HER2, Ki67) (Anexos 1 y 2) (51) (128).

1.8. Tratamiento

1.8.1. Cirugía de la mama

En las últimas décadas, los avances diagnósticos y terapéuticos, junto a unos resultados no del todo satisfactorios de las cirugías amplias, han dirigido el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama hacia la conservación de la mama y de los ganglios linfáticos axilares. La evaluación quirúrgica de los ganglios axilares forma parte rutinaria de la cirugía conservadora de mama (129).

En caso de contraindicación de la cirugía conservadora por márgenes positivos tras reexcisión, lesiones multicéntricas, microcalcificaciones extensas, inadecuada relación entre el tamaño de la lesión y el tamaño de la mama, Paget del pezón con lesión mamaria subyacente, imposibilidad de radioterapia adyuvante o deseo de la paciente, está indicada la mastectomía (130).

Hoy en día es importante tener en cuenta el aspecto estético posterior de la mama por lo que debemos considerar entre los tratamientos quirúrgicos del cáncer de mama la cirugía oncoplástica (131).

Debemos tener en cuenta también la posibilidad de realizar una reconstrucción inmediata o diferida de la mama (132) (130). El principal factor que se utiliza para diferir la reconstrucción es la necesidad de radioterapia y su efecto estético, aunque no es considerada contraindicación actualmente.

1.8.2. Cirugía de la axila

- Biopsia del ganglio centinela: se trata de la extirpación del primer/os ganglio/s que reciben el drenaje directamente desde el tumor primario, con lo que puede evitarse una linfadenectomía innecesaria (133) si el ganglio es negativo y en algunos casos de ganglio positivo.

- Linfadenectomía axilar: consiste en la exéresis de los ganglios linfáticos axilares (1-3 niveles de Berg). Sus indicaciones están en debate. Según la propuesta de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama de la Sociedad Española de Senología y Patología mamaria (revisión del 2013) constituye indicación de linfadenectomía axilar (24):
 - Carga tumoral mayor a 10.000-15.000 copias
 - Diagnóstico de macrometástasis salvo en el contexto de pacientes con criterios de “bajo riesgo” del tumor primario, pacientes que cumplan los criterios del ensayo Z001171 o en el contexto de ensayos clínicos.

1.8.3. Quimioterapia y terapias diana

Tratamiento neoadyuvante:

Representa el tratamiento inicial en el caso de tumores de gran tamaño o localmente avanzados (T3 y T4, tamaño tumoral de a partir de 1.5cm con Her2Neu positivo, triples negativos o afectación ganglionar). Muestra resultados equivalentes en cuanto a supervivencia respecto a la quimioterapia adyuvante pero permite aumentar las tasas de cirugía conservadora, analizar la quimiosensibilidad in vivo y evaluar el manejo de las metástasis (134). La respuesta precoz al tratamiento conlleva mejor pronóstico (135). La respuesta a la quimioterapia no se basa en el tamaño tumoral, sino en el perfil biomolecular. Consigue respuestas tumorales en más de dos tercios de las pacientes con cáncer de mama operable, observándose una tasa de progresión de la enfermedad durante el tratamiento de menos del 5% (136).

Von Minckwitz et al. refieren que la respuesta completa no está asociada al pronóstico en los tumores con subtipo luminal A, mientras que en los pacientes con subtipos Her2Neu o triples negativos, la respuesta a la quimioterapia puede variar el pronóstico (137).

La biopsia del ganglio centinela se puede realizar previamente o después de la misma. Los partidarios de realizarla antes argumentaban una estadificación más precisa y la posibilidad de que la quimioterapia neoadyuvante pueda eliminar el depósito tumoral del GC, pero no de otros ganglios no centinelas, por lo que puede aumentar la tasa de falsos negativos si se realiza después (91). Pero hacerla antes también plantea inconvenientes, como la necesidad de realizar 2 intervenciones, la mayor indicación de vaciamientos axilares, la posibilidad del retraso de la TSP por complicaciones quirúrgicas o la progresión axilar durante el tratamiento.

La realización del GC tras el tratamiento neoadyuvante, además de evitar 1 cirugía, podría evitar linfadenectomías en las pacientes con respuesta patológica completa axilar (138). Debemos tener en cuenta que en ganglios cN0, el estudio del GC posterior al tratamiento es preciso y la tasa de recaídas axilares puede ser similar a la realizada en pacientes sin indicación de tratamiento neoadyuvante (139)(140)(141), pero en ganglios cN1 la tasa de falsos negativos puede ser mayor del 10%, lo que podría contrarrestarse con el uso de un doble trazador, el marcaje mediante semillas o clips dirigido por ecografía de los ganglios ecográficamente positivos previamente a TSP y la extracción de un mayor número de GC (89)(88)(142)(141)(143). Sin embargo, van apareciendo artículos, como el metanálisis de Tee et al, que no encuentran beneficios en la extracción de 3 o más GC y el doble marcaje, objetivando una tasa de falsos negativos del 4% (95).

Tratamiento adyuvante:

Se realiza tras la cirugía. Tiene como objetivo eliminar la enfermedad micrometastásica con la finalidad de disminuir el riesgo de recurrencia.

Se utilizan los mismos regímenes en quimioterapia neoadyuvante y adyuvante y el pronóstico es similar, con un aumento de recidiva locorregional en el primer caso en pacientes que se irradian y no se intervienen quirúrgicamente (144).

Terapias biológicas:

Las terapias biológicas o diana, con mecanismos de acción selectivos y específicos, constituyen una incorporación relevante al tratamiento oncológico. Entre las más utilizadas se incluyen citoquinas, anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosin kinasa y mTOR.

La mayoría de las terapias dirigidas pueden ser anticuerpos monoclonales. Un ejemplo clásico de estos es el trastuzumab (Herceptin®). Este fármaco es un anticuerpo monoclonal antagonista (impide la dimerización) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), denominado (HER2 o EGFR), y es efectivo en el 15-25% de los cánceres de mama que sobreexpresan dicho receptor, especialmente en aquellos casos mayores de 0,5 cm o N1 microscópico (145).

El trastuzumab es una terapia diana de primera generación, no exenta de efectos adversos, por lo que se han desarrollado terapias de segunda generación como el pertuzumab, T-DM1 y lapatinib (146). La adición de pertuzumab al trastuzumab ha demostrado un modesto incremento de la supervivencia libre de enfermedad (147).

En el cáncer de mama precoz se puede usar como tratamiento adyuvante o neoadyuvante en combinación con quimioterapia. En tumores localmente avanzados se

utiliza de forma neoadyuvante y adyuvante. Y en el cáncer de mama metastásico se puede plantear en monoterapia en las pacientes en las que han fracasado los tratamientos anteriores o en combinación con paclitaxel o docetaxel, o con un inhibidor de la aromatasa.

El receptor α relacionado con el estrógeno es una herramienta en desarrollo que puede ser útil como tratamiento paliativo o adyuvante en los cánceres triple negativos o en los resistentes a antiestrogénicos o inhibidores de la aromatasa. Se han desarrollado varios componentes con actividad agonista inversa por el receptor y algunos han mostrado capacidad para inhibir la actividad transcripcional del receptor, lo que puede prevenir la actividad proliferativa de las células cancerosas (148).

1.8.4. Hormonoterapia

El tamoxifeno ha sido el fármaco de primera línea en adyuvancia y cáncer de mama avanzado desde 1971. Actualmente también se emplean los inhibidores de aromatasa, que se basan en el mismo objetivo, el receptor de estrógeno (149).

Según un metanálisis publicado en The Lancet por el EBCTCG, "5 años de tamoxifeno adyuvante" éste reduce con seguridad los riesgos de recurrencia del cáncer de mama y mortalidad durante 15 años. El RE fue el único factor predictivo importante registrado en esta disminución (150).

La hormonoterapia está indicada en todos los pacientes con RE detectables en ≥ 1 % de las células cancerosas invasoras. En pacientes premenopáusicas el tamoxifeno en cantidad de 20 mg / día durante 5-10 años es un estándar (I, A). Para los pacientes con contraindicaciones para el uso de tamoxifeno se puede utilizar un agonista de GnRH solo

o en combinación con una IA. En pacientes postmenopáusicas, los inhibidores de la aromatasas (IA no esteroideos y exemestanos) son opciones válidas. Pueden ser utilizados después de tomar tamoxifeno (151). El estudio ATLAS demuestra ventajas cuando el tratamiento con tamoxifeno se mantiene durante 10 años en lugar de 5 (152) (153).

1.8.5. Radioterapia

La radioterapia postoperatoria permite la conservación de la mama de la mayoría de las mujeres al reducir a la mitad la recurrencia local, así como la reducción de las tasas de progresión en cáncer invasivo.

La irradiación parcial acelerada de la mama (IPAM) trata únicamente el lecho quirúrgico con márgenes de 1-2 cm. Según el Grupo de Trabajo de Cáncer de Mama GEC-ESTRO la IPAM es una opción terapéutica aceptable en aquellos pacientes de bajo riesgo: a partir de 50 años, BRCA 1/2 -, tumor con márgenes quirúrgicos negativos de al menos 2 mm, CDIS de hasta 2,5 cm (de grado bajo o intermedio y márgenes de más de 3 mm), T1 N0, ausencia de infiltración linfovascular, RE +, invasión ductal, unifocal, unicéntrico, ausencia de componente intraductal extenso y sin neoadyuvancia (154).

Radioterapia tras mastectomía (155): se administra una dosis sobre el lecho de mastectomía de 50 Gy con fraccionamiento convencional (2 Gy por fracción en 25 fracciones).

En pacientes T1-T2 N1 y en T3-4 N0, además de la radioterapia sobre el lecho de mastectomía, se indica sobre las cadenas ganglionares si presentan a partir de 2 de los siguientes: grado 3, presencia de invasión linfovascular, receptores de estrógenos

negativos, tasa de afectación ganglionar mayor de 20 o extensión extracapsular. Sólo se irradiará la cadena ganglionar mamaria interna si existe afectación de la misma.

En pacientes N2-3 se indica radioterapia sobre el lecho de mastectomía y sobre cadenas ganglionares, además de la cadena ganglionar mamaria interna si existe afectación de la misma.

Radioterapia Tras Cirugía Conservadora (155): en tumores infiltrantes N1 existe controversia sobre cuando incluir las áreas ganglionares en los volúmenes de irradiación, por lo que se mantendrán los mismos criterios que con mastectomía.

Aquellos GC negativos y células tumorales aisladas, se pueden considerar pN0 y no tienen indicación de irradiación ganglionar o de pared torácica. Se plantea un dilema en el caso de las micrometástasis si presenta otros factores de riesgo como invasión linfovascular, tamaño tumoral de al menos 3 cm o edad menor de 40 años. En caso de macrometástasis, la radioterapia postmastectomía con irradiación axilar todavía se recomienda (86), especialmente si están afectados más de 3 ganglios pero el debate se plantea si la afectación es de 1 a 3 ganglios (156).

En el ensayo ACOSOG Z0011 que incluye pacientes con 1-2 ganglios afectados refieren que el riesgo de afectación de ganglios no centinela es alto en caso de macrometástasis, lo que puede justificar la irradiación axilar. Sin embargo, no encontraron diferencias en términos de recidiva entre irradiar o no este tercer campo (157).

El ensayo EORTC AMAROS comparó en pacientes con afectación del ganglio centinela, el vaciamiento axilar versus la irradiación ganglionar postoperatoria en cT1-T2 N0. La tasa de recurrencia fue de 0.43% después de la linfadenectomía axilar y de 1.19% después de la radioterapia, sin diferencias en la supervivencia libre de enfermedad o

supervivencia global. Refiere que para los cN0 pN1 con 1-2 ganglios positivos la axila debe ser tratada con linfadenectomía o radioterapia, mientras que si presenta más de 2 ganglios positivos los datos no justifican la omisión de la linfadenectomía. Las pacientes del primer grupo presentan un aumento de linfedema y las del segundo mayor toxicidad pulmonar (158) (159) (160).

El ensayo OTOASOR, con el mismo diseño que el AMAROS, muestra tras 8 años de seguimiento tasas de recurrencia axilar similares en ambos brazos, un 2% en el brazo de disección ganglionar y 1.7% en el caso de radioterapia (161).

En vista de estos ensayos, el vaciamiento ganglionar axilar no es necesario en el caso de que haya menos de 3 ganglios centinela positivos sin extensión extracapsular.

En estos estudios no se incluyen los tumores mayores de 5 cm. Está en marcha el ensayo SENOMAC, que incluye estos casos y los tratados con mastectomía (162).

Actualmente, si la biopsia del ganglio centinela presenta 1 o 2 ganglios con macrometástasis, podría evitarse la linfadenectomía axilar en pacientes con muy bajo riesgo de enfermedad axilar residual (T1, postmenopáusicas, G1 o 2, RE positivos y HER2 negativo) si se irradia el volumen mamario y reciban tratamiento sistémico (163).

El manejo de la axila tras la terapia sistémica primaria está todavía en debate. Los ensayos como el NSABP B-51, el ALLIANCE A011202 o el OPTIMAL (propuesto por un grupo español, que estudia la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes con GC con afectación de hasta 15000 copias/uL por OSNA que han recibido o no irradiación axilar) puede que conlleven en el futuro una desescalada del tratamiento (156) (164).

1.9. Factores pronósticos y predictivos de supervivencia libre de enfermedad

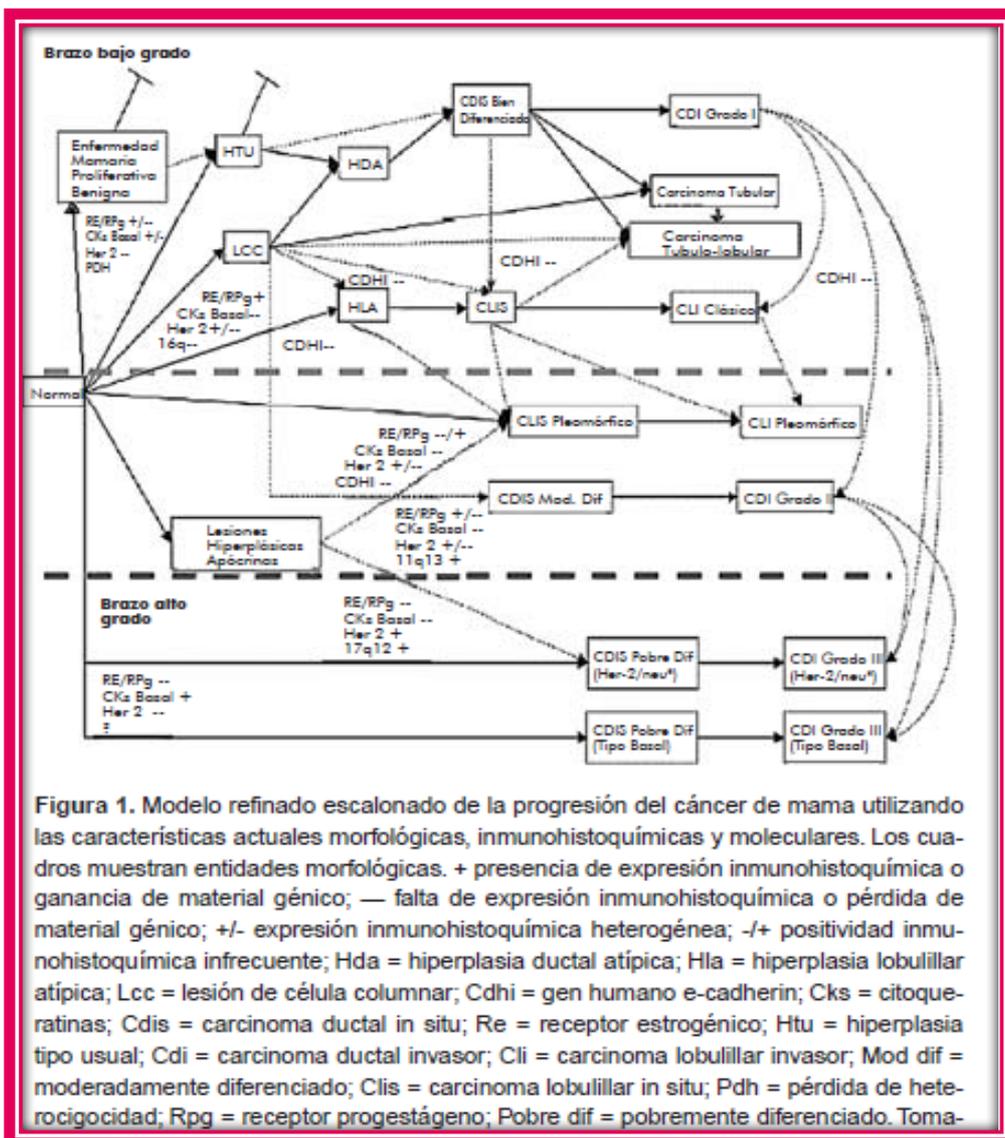
Factores pronósticos (informan de la historia natural y la evolución de la enfermedad sin tratamiento) **y predictivos** (informan sobre la probabilidad de respuesta o resistencia tumoral a un tratamiento):

- *Convencionales* (130):
 - o Estado ganglionar axilar: la afectación de ganglios no centinela es un factor desfavorable para la supervivencia libre de enfermedad (165). El número de ganglios afectados puede tener implicación pronóstica (166).
 - o Tamaño tumoral: existe una relación lineal entre el tamaño y el pronóstico (167) (168).
 - o Tipo histológico: el 80% de los cánceres de mama son del tipo ductal infiltrante, el 10% son lobulillar infiltrante y el resto son subtipos más infrecuentes. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años puede ser menor en el carcinoma lobulillar infiltrante que en el ductal infiltrante (169).
 - o Grado histológico: son útiles las escalas de Scarff-Bloom-Richardson, grado Nuclear de Fisher y el índice pronóstico de Nottingham (170) (171).
 - o Invasión vascular y linfática: se correlaciona con mal pronóstico, con riesgo cercano al 70% de recurrencia temprana a los 2 años (172).
 - o Receptores hormonales: la expresión de RE+ y RP+ define el subgrupo de pacientes susceptibles de terapia hormonal. Las opciones son todavía limitadas para el cáncer de mama triple negativo, por lo que el descubrimiento de objetivos moleculares para mejorar las terapias resultan prometedores (173).
 - o HER2: se asocia a peor pronóstico, el cual se mitiga gracias a la incorporación al tratamiento de los anticuerpos monoclonales dirigidos

(Trastuzumab (174), Pertuzumab (175) y Lapatinib (176)) combinados con la quimioterapia.

- Ki67: un valor elevado se asocia a peor pronóstico. La presencia alta (>15-20%) o baja (<15-20%) de células con positividad nuclear para el Ki67 separa los tumores de alta y baja actividad proliferativa (114).
- Edad: la edad menor de 40 años representa un factor pronóstico adverso, con mayor posibilidad de recidiva y peor supervivencia (177) (178).

Figura 1. Clasificación molecular (179)



- *Pendientes de validar:*

- P53: esta proteína actúa como un freno para el crecimiento celular de las células que han sufrido un daño en el DNA; cuando no puede reparar el daño inicia el proceso de apoptosis. Un tercio de los cánceres de mama presentan mutaciones del gen p53. Una expresión elevada se asocia a peor pronóstico en cáncer de mama con axila negativa (180).
- Angiogénesis: el aumento de la densidad vascular se relaciona con mayor afectación ganglionar, más posibilidades de metástasis y peor supervivencia (181).
- Activador/inhibidor del plasminógeno (uPA, PAI1): son proteínas con actividad serin-proteasa, capaces de facilitar el crecimiento y la migración celular. Un nivel alto se asocia a peor pronóstico (130).
- Células circulantes en sangre periférica: su hallazgo permite valorar no sólo la agresividad del tumor, sino incluso la propia posibilidad de aparición de recidivas. Su no detección se correlaciona con una mayor supervivencia libre de enfermedad (182).
- Micrometástasis medulares: tendencia a tener tumores más grandes, grado histológico más alto, invasión vascular más frecuente y receptores estrogénicos negativos.
- Perfil genético: nos ayuda a predecir el beneficio de la QT y nos permitirá descubrir mejores estrategias terapéuticas.

Respecto al cáncer de mama familiar y hereditario matizamos:

- El cáncer de mama familiar se caracteriza por la afectación de más de un miembro de la familia, edad temprana de aparición, mayor frecuencia de casos bilaterales, y la aparición de otros tipos de tumores en la familia (ovario, colon, próstata, de endometrio o sarcomas) pero no tienen como denominador común la transmisión autosómica dominante.
- El cáncer hereditario es el que se produce por transmisión autosómica dominante, se manifiesta en múltiples generaciones y afecta a varios miembros de una misma familia. Constituyen entre el 4 y el 10% de los tumores de mama. Los dos genes de alta susceptibilidad al cáncer de mama identificados son BRCA1 y BRCA2, que constituyen en torno al 20% del cáncer familiar. También se han identificado otros genes de alta susceptibilidad relacionados con cánceres hereditarios asociados a síndromes. Éstos incluyen las mutaciones germinales en TP53 encontradas en cánceres asociados al síndrome de Li-Fraumeni, mutaciones germinales en PTEN en el síndrome de Cowden y mutaciones en STK11/LKB1 en el síndrome de Peutz-Jegher. Existe otro grupo de genes que confieren un riesgo moderado a padecer cáncer de mama y constituyen un 5% de los cánceres de mama hereditario, como el CHEK2, PALB2, BRIP1 o ATM. Existen variantes frecuentes de baja penetrancia que pueden explicar hasta algunos cánceres hereditarios. Se han descrito principalmente a través de los denominados GWAS (Genome Wide Association Studies).
- El antecedente personal del cáncer de ovario, o de endometrio, aumenta el riesgo de cáncer de mama y el antecedente de cáncer en una mama duplica el riesgo de tenerlo en la otra mama.

1.10. Plataformas génicas

Estas plataformas analizan el perfil genómico del cáncer de mama y permiten desarrollar herramientas para predecir el riesgo y la respuesta al tratamiento, pero no la posibilidad de desarrollo de metástasis a distancia. Se han descubierto patrones de pérdida y ganancia de DNA y expresión de micro-RNA relacionados con la carcinogénesis mamaria. Mediante microarrays es posible determinar la expresión simultánea de un número definido de genes y en función de la expresión de éstos obtener una determinación pronóstica que nos permita adecuar el tratamiento de cada paciente (7).

MammaPrint (183) (184) (185) (186)

Es una plataforma de expresión génica que permite clasificar a los pacientes en 2 categorías en función de los niveles de expresión del ARN con un microarray que contiene secuencias de 70 genes seleccionados, de bajo y alto riesgo, con la finalidad de identificar aquellos con excelente pronóstico, que probablemente no se beneficiarían de la quimioterapia.

Se realiza en las pacientes que cumplen los siguientes criterios:

- Cáncer de mama operado con ganglios linfáticos negativos o 1-3 ganglios positivos (estudio MINDACT y guías ESMO) (187) (188) (189) (190).
- Receptores hormonales positivos de alto riesgo clínico.
- Her2 negativo por inmunohistoquímica o FISH.
- Tamaño tumoral menor o igual a 5 cm.
- Actualmente se puede solicitar aunque sean mayores de 60 años.
- Estadios I y II.

- Sin contraindicaciones para recibir quimioterapia sistémica.

Oncotype (184) (191) (186)

Es un test que valora la expresión de 21 genes en el ARN obtenido del tejido tumoral mediante RT-PCR, 16 relacionados con el cáncer de mama y 5 de referencia. A partir del nivel de expresión de estos genes se obtiene un valor que define el riesgo de recaída y clasifica a los pacientes en riesgo bajo, intermedio o alto.

El test está indicado en pacientes con cáncer de mama mayor de 0.5 cm, en estadios I y II sin afectación ganglionar o 1-3 ganglios axilares ipsilaterales, con expresión positiva de los receptores estrogénicos y con un riesgo de recaída muy bajo, en las que existan dudas de administrar un tratamiento con quimioterapia. Puede ser considerado en pacientes con 1 a 3 ganglios ipsilaterales afectados. Actualmente, algunos estudios intentan identificar el beneficio de la QT según la extensión ganglionar. Los ensayos Swog8814, NSABP B14 y B20 incluyen pacientes con afectación ganglionar (192) (187) (190).

Existen otras plataformas, aunque menos utilizadas por el momento, como: test BCP o H/I ratio (expresión de los genes HOXB13 e IL17BR) (193), AmpliChip CYP450 (193) (194), Endopredict (184) (130) y Prosigna (PAM50) (184).

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La linfadenectomía axilar es una técnica quirúrgica que aumenta las complicaciones postoperatorias de las pacientes intervenidas de cáncer de mama, tales como la aparición de seromas, infecciones y hemorragia. Además, contribuye a aumentar la morbilidad de estas pacientes, ya que puede producir linfedema (195), dificultad en la movilidad del miembro superior, parestesias y anestias (por lesiones nerviosas del nervio del serrato mayor, del dorsal ancho, del plexo braquial, del nervio tóracodorsal y del nervio intercostobraquial) (4).

Por ello, identificar las pacientes a las que se pudiera evitar esta técnica puede suponer un gran avance.

Por el momento, aquellas pacientes en las que no completamos la linfadenectomía reciben tratamiento con radioterapia, que, aunque no está exento de secuelas, estas podrían ser menores que las producidas por el vaciamiento axilar.

Por otro lado, con la tendencia actual a realizar intervenciones cada vez menos agresivas, nos planteamos también las indicaciones para poder evitar incluso la biopsia del ganglio centinela.

2. OBJETIVOS

1. Identificar variables de bajo riesgo de ganglios positivos no centinela en pacientes con ganglio centinela macrometastásico en el estudio OSNA a las que podría evitarse la linfadenectomía axilar.
2. Identificar variables de ultrabajo riesgo para seleccionar pacientes en las que podría evitarse realizar el ganglio centinela.
3. Analizar las tasas de recidiva y supervivencia de las pacientes incluidas en nuestra muestra según su estadio y diagnóstico del ganglio centinela.
4. Estudiar las posibles asociaciones de los factores pronósticos considerados con las recidivas y la supervivencia.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo observacional de pacientes consecutivas diagnosticadas e intervenidas de cáncer de mama durante los años 2000 a 2014 en el hospital de La Ribera. Las variables estudiadas se han agrupado en los siguientes bloques: antecedentes, métodos diagnósticos de imagen e histológicos utilizados, el tipo de tumor, así como su estadio, el tipo de intervención quirúrgica, el estudio del ganglio centinela, el tratamiento adyuvante que ha recibido la paciente y el seguimiento hasta el 15 de marzo de 2018. Se han incluido todas las pacientes que no han recibido quimioterapia neoadyuvante. Los datos se han recogido en una tabla excel y posteriormente se han tratado mediante el programa estadístico Stata.

4.2. Población

4.2.1. Criterios de selección

- SUJETOS DEL ESTUDIO:

Pacientes consecutivas diagnosticadas e intervenidas de neoplasia de mama en el Hospital de La Ribera entre los años 2000 y 2014.

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de carcinoma de mama.
- Pacientes sin antecedentes de neoplasia de mama ipsilateral.
- Pacientes intervenidas en nuestro hospital.

4.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con neoplasia de mama previa ipsilateral.
- Pacientes con metástasis al diagnóstico.
- Pacientes con quimioterapia neoadyuvante.
- Intervención quirúrgica realizada en otros hospitales, aunque hayan sido diagnosticadas o seguidas en nuestro hospital.
- Pacientes con historia clínica incompleta.

4.3. Variables clínicas recogidas

- Edad
- Sexo
- Forma de diagnóstico inicial
- Estado hormonal
- Hallazgos radiológicos
- Tamaño tumoral
- Distancia a bordes
- Tipo de tumor
- Neoplasia intraductal (DIN)
- Grado tumoral
- Invasión linfovascular
- Distancia a bordes
- Receptores hormonales de estrógeno y de progesterona

- Factor de crecimiento tumoral Ki67
- HER2
- Tipo de tratamiento quirúrgico
- Localización del tumor
- T (tamaño tumoral)
- N (afectación ganglionar)
- Diagnóstico histológico de la biopsia prequirúrgica
- Tratamiento adyuvante con quimioterapia.
- Tratamiento adyuvante con radioterapia.
- Tratamiento adyuvante con hormonoterapia.
- Tratamiento adyuvante con terapias diana.
- Recidiva locorregional
- Recidiva sistémica
- Intervalo libre de enfermedad
- Estado actual de la paciente

En cuanto a las variables específicas del GC:

- Localización del GC
- N° total de GC
- N° de GC afectados
- Tipo de estudio del GC
- N° de copias si el estudio se ha realizado por OSNA
- Linfadenectomía axilar: n° de ganglios totales y afectados

4.4. Procedimiento preoperatorio

Para el marcaje del GC se realiza la administración del radiotrazador entre 3 y 24 horas antes de la cirugía. En el caso de que se precise el marcaje tanto de la lesión como del GC se inyecta un volumen de 0,5 ml vía peritumoral, con una dosis de 2-3 mCi de nanocoloide de albúmina marcada con ^{99m}Tc . En el caso de que solo se precise el marcaje del GC se inyecta un volumen de 0,2 ml en la zona subdérmica, con una dosis de 0,5 mCi de nanocoloide de albúmina marcada con ^{99m}Tc . Se comprueba 1-2 horas después de su inyección la correcta migración del radiotrazador y, en el caso de que no haya migrado (29,4% de los casos) se realiza una reinyección. Si aún así sigue sin migrar el GC (<1% de los casos) se utiliza una minigammacámara portátil para su localización intraoperatoria. En algún caso se ha utilizado el marcaje con colorante.

4.5. Procedimiento quirúrgico

Se inicia la cirugía en la mayoría de los casos con la localización del GC con una sonda detectora gamma, que en nuestro caso se trata del aparato Navigator GPS®. Se extrae el GC y se envía a anatomía patológica para su estudio intraoperatorio. Mientras obtenemos el resultado del GC se inicia la cirugía de la mama. Tras la finalización de la misma, si el resultado del GC es favorable se da por concluida la intervención, completándose sólo el vaciamiento axilar en los casos que sea necesario.

4.6. Estudio anatomopatológico del ganglio centinela

4.6.1. Tipos de muestras biológicas y determinaciones

- Biopsia selectiva del ganglio centinela enviado en fresco a anatomía patológica.
- Biopsia mamaria de cirugía conservadora o mastectomía.
- Biopsia de linfadenectomía axilar.

4.6.2. Métodos de laboratorio para parámetros biológicos

Respecto al estudio del ganglio centinela, en nuestro hospital se realizó hasta el año 2008 por cortes seriados por congelación y a partir del año 2009 mediante el método OSNA.

El estudio histológico por congelación consiste en secciones del ganglio a distintos niveles que permitan detectar metástasis mayores de 2mm de forma intraoperatoria para posteriormente completarse el estudio de forma diferida, que incluya secciones cada 200 micras. El problema de obtener el diagnóstico definitivo varios días después de la intervención es la posibilidad de que el ganglio centinela esté afecto por una macrometástasis y se deba realizar la linfadenectomía axilar en una segunda intervención.

Actualmente, el análisis intraoperatorio del ganglio centinela se realiza por la técnica molecular (OSNA), que se basa en el análisis por amplificación de ARNm de la citoqueratina 19, cuyo nivel de expresión se correlaciona con el volumen de la metástasis (24). Se obtiene en un tiempo aproximado de 20-30 minutos permitiendo de este modo tomar la decisión de realizar o no linfadenectomía axilar de forma intraoperatoria.

4.7. Seguimiento postoperatorio

La mayoría de las pacientes se intervienen en régimen de cirugía ambulatoria, a excepción de pacientes ancianas, con factores de riesgo asociados y a las que se practica una mastectomía y/o LAX. También quedan ingresadas una noche las pacientes a las que se realiza una cirugía oncoplástica compleja.

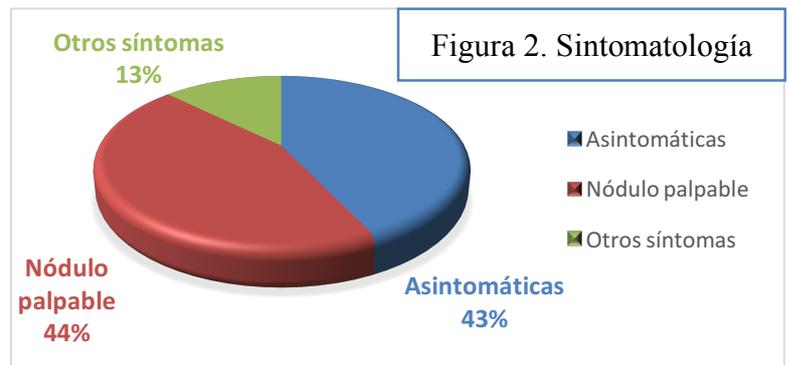
Posteriormente, las pacientes acuden una semana más tarde a revisión postquirúrgica y, en función del resultado quirúrgico, así como del estudio de anatomía patológica, el seguimiento se realiza de forma más o menos frecuente.

5. RESULTADOS

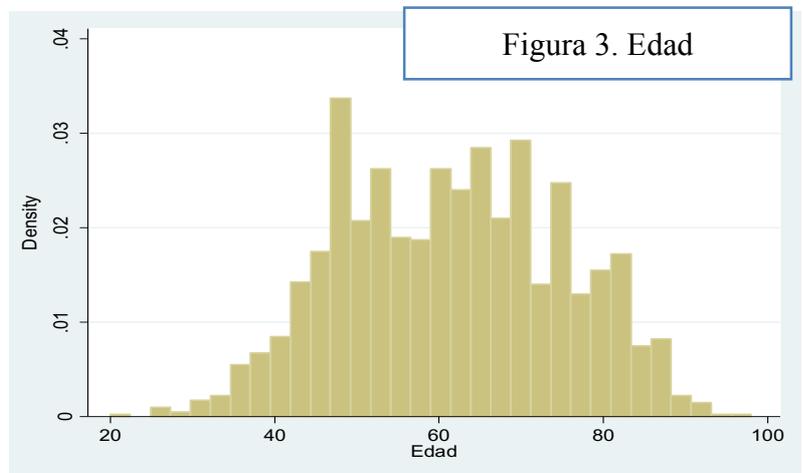
5.1. Análisis descriptivo

En nuestro estudio se revisó retrospectivamente una población de 1641 casos intervenidos de cáncer de mama sin quimioterapia neoadyuvante, de los cuales en 1135 casos se realizó BSGC (el 0.24% fueron varones y el 99.76% mujeres).

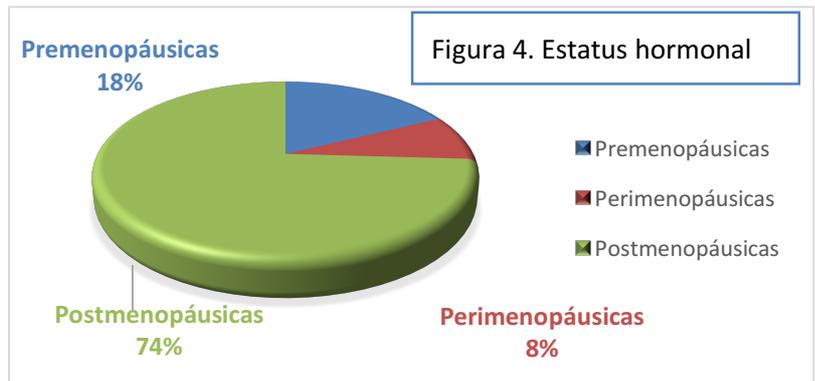
Sintomatología: el 42.96% de los casos fueron asintomáticos al diagnóstico y el 44.42% presentaban un nódulo palpable.



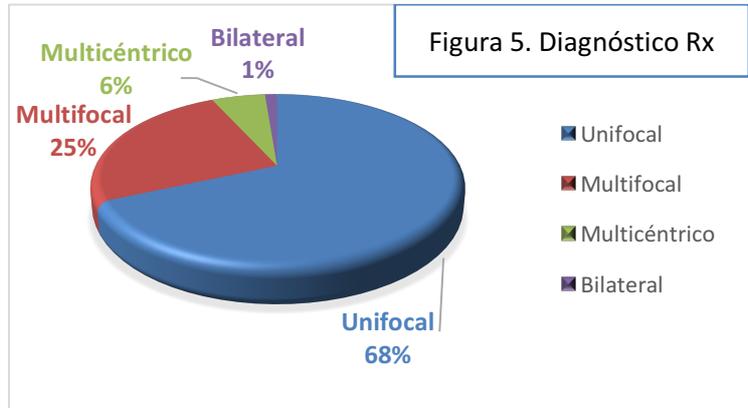
Edad: la mediana de edad fue de 62 años (rango intercuartílico 50-72) y la media de 61 (desviación estándar 13,6), presentando una edad mínima de 20 años y una máxima de 98 años.



Estatus hormonal: el 74.07% de las pacientes eran postmenopáusicas al diagnóstico, frente al 17.63% premenopáusicas y el 8.3% perimenopáusicas.

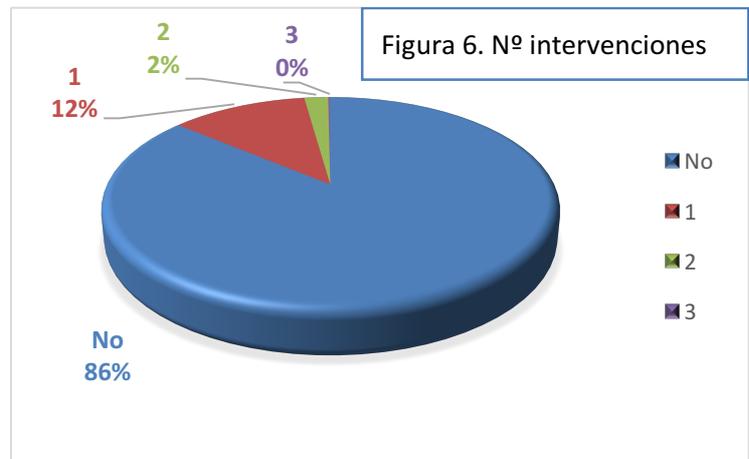


Diagnóstico radiológico: el 65.24% de los tumores fueron unifocales, frente al 28.95% multifocales o multicéntricos y el 4.76% bilaterales.

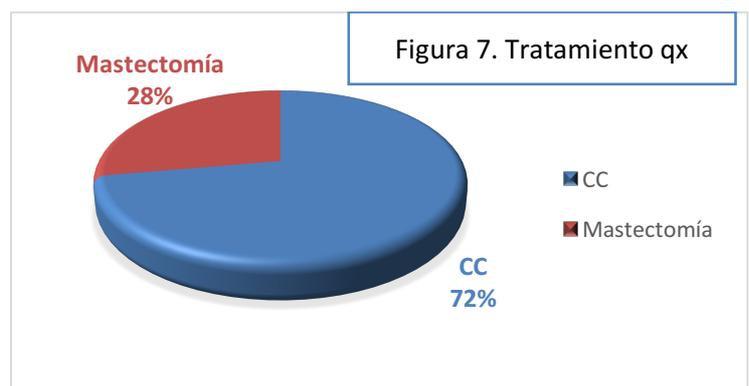


Localización tumoral: la localización más frecuente fue el cuadrante superoexterno de la mama derecha (21.35%) y el cuadrante superoexterno de la mama izquierda (16.44%).

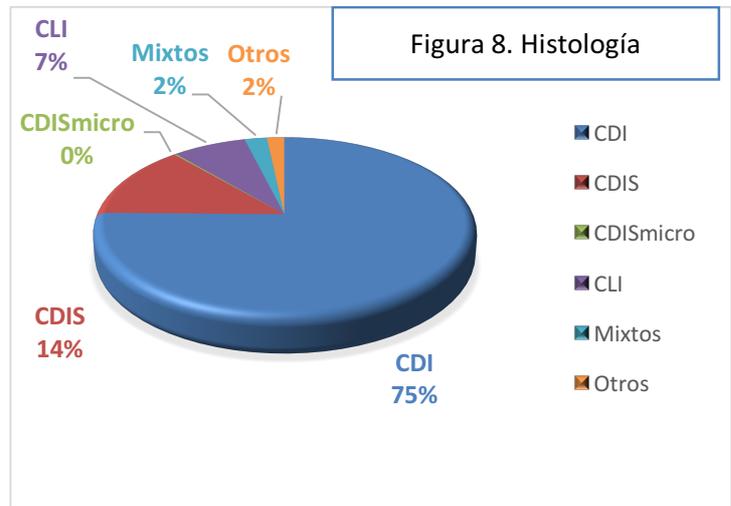
Número de intervenciones: el 86.17% de las pacientes se sometieron únicamente a una intervención, frente al 13.83% que se intervinieron 2 o más veces, en el 12.61% de los casos para ampliación de la cirugía previa, bien por recidiva o por márgenes afectos.



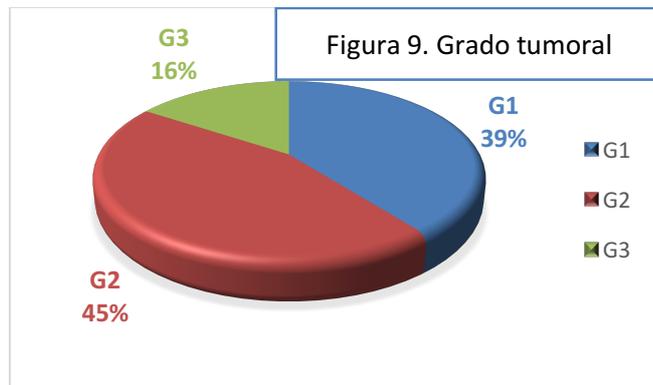
Tratamiento quirúrgico: se realizó un 72.22% de cirugía conservadora y 27.78% de mastectomías por causa tumoral.



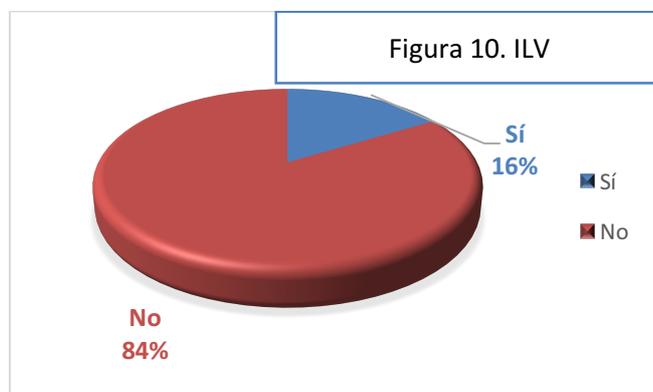
Histología: el 75.24% eran carcinomas ductales infiltrantes, el 13.35% carcinomas ductales in situ, el 0.18% carcinomas ductales in situ con microinfiltración, el 7.32% lobulillares infiltrantes, el 2.20% carcinomas mixtos y el 1.71% otros tumores (neuroendocrino, apocrino, metaplásico, medular).



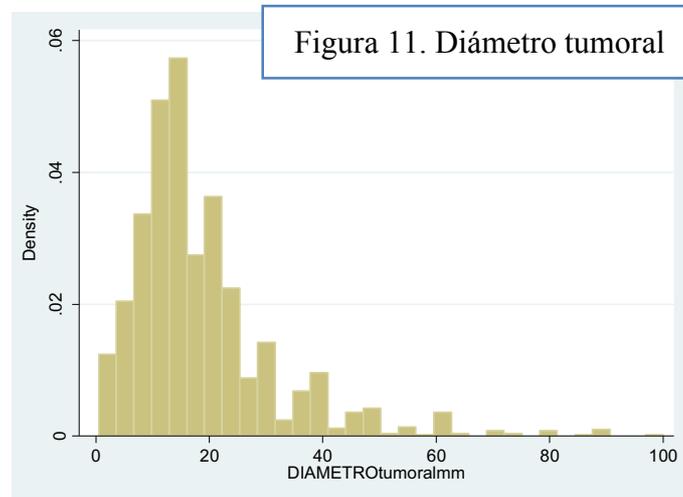
Grado tumoral: el 39.45% fueron grado I, el 44.84% grado II y el 15.71% grado III.



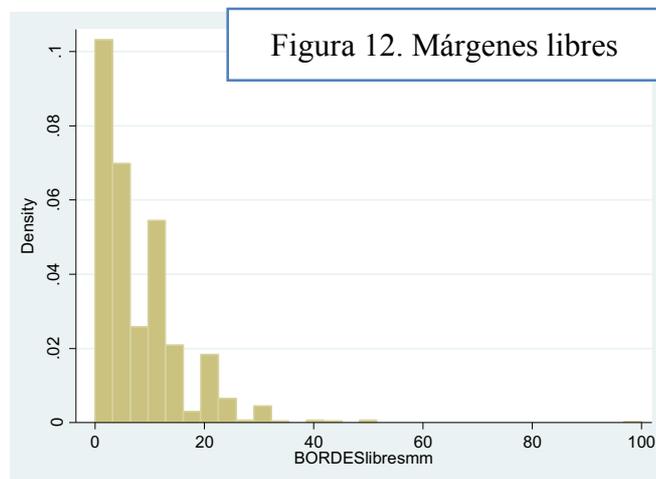
El 16.25% presentaron invasión linfovascular.



Diámetro tumoral: la mediana fue de 15 mm (rango intercuartílico 10-23 mm), con un mínimo de 0.5 y un máximo 100 mm. La media fue de 18.6 mm (desviación estándar 13.2).

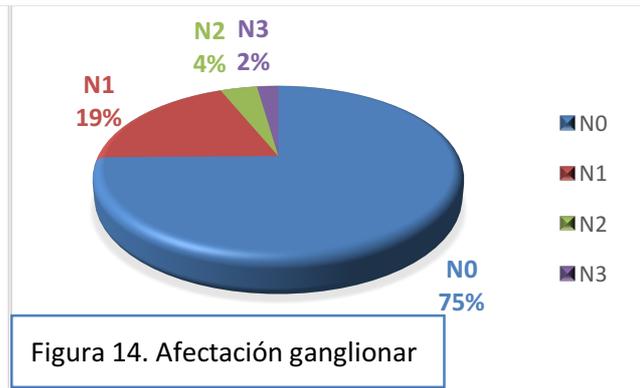
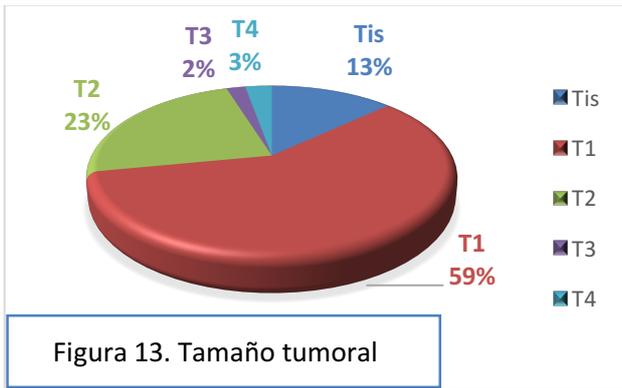


Márgenes libres: la mediana fue de 5 mm (rango intercuartílico entre 2-10 mm) y la media de 7.7 mm (desviación estándar de 7.9).



Clasificación por tamaño tumoral y afectación ganglionar:

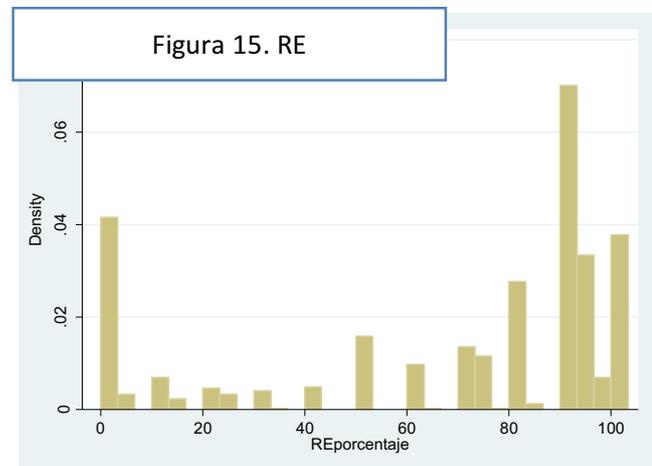
- T: Tis 12.98%, T1 58.76%, T2 23.23%, T3 1.99%, T4 2.79%.
- N: N0 71.07%, N1 18.13%, N2 3.69%, N3 2.14%.



Receptores de estrógeno: el 58.62% son positivos en más del 60% y el 16.88% negativos. El histograma muestra una distribución asimétrica, con la mayoría de observaciones concentradas en los extremos, significativamente distinta de una normal (test de kurtosis y asimetría, $p < 0,0001$). La mediana es de 80 (rango intercuartílico de 50-95) y la media de 67.1 (desviación estándar de 35.4).

RE	Freq.	Percent
1 (+)	6	0.37
2 (-)	277	16.88
3 (>60%)	962	58.62
4 (30-60%)	167	10.18
5 (<30%)	108	6.58
6 No consta	121	7.37
Total	1,641	100.00

Tabla 3. RE

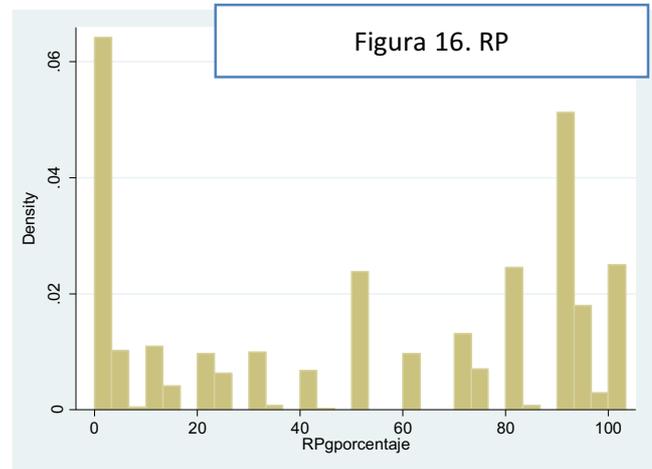


Receptores de progesterona: el 40.52% son positivos y el 22.36% negativos. El histograma muestra una distribución asimétrica, con la mayoría de observaciones concentradas en los extremos. Significativamente distinta de una normal (test de kurtosis y

asimetría, $p < 0,0001$). La mediana es de 60 (rango intercuartílico de 10-90 y la media de 51,9 (desviación estándar de 38,4).

RPg	Freq.	Percent
1 (+)	2	0.12
2 (-)	367	22.36
3 (>60%)	665	40.52
4 (30-60%)	256	15.60
5 (<30%)	233	14.20
6 No consta	118	7.19
Total	1,641	100.00

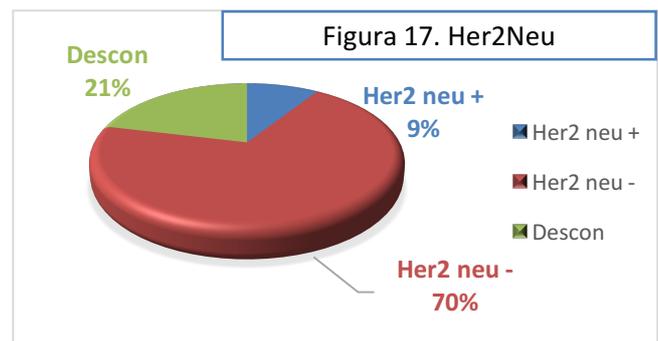
Tabla 4. RP



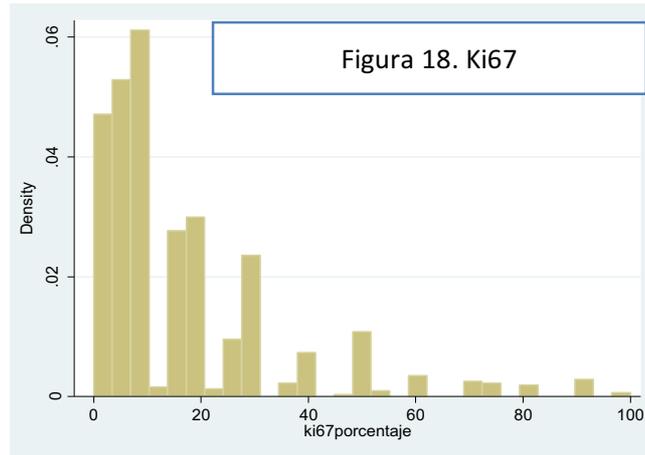
Her2 neu: El 9.02% son Her2 neu positivos:

	Freq.	Percent
1 Desconocido	348	21.21
2 0 ó 1+ (IHQ)	1,088	66.30
3 2+ (IHQ)	57	3.47
4 3+ (IHQ)	148	9.02
Total	1,641	100.00

Tabla 5. Her2Neu

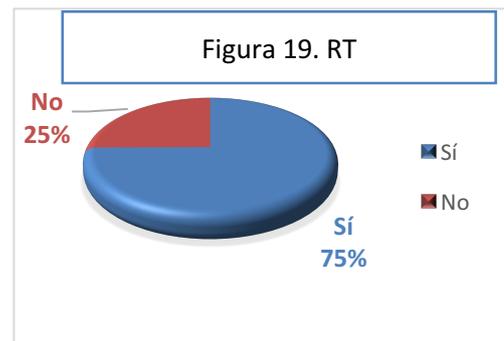


Ki67: el 56,20% de los casos presentan un Ki<15% y el 5.1% presentan un Ki67<1%. El histograma muestra una distribución asimétrica con cola a la derecha significativamente distinta de una normal (test de kurtosis y asimetría, $p < 0,0001$). La mediana es de 10 (rango intercuartílico de 5-20) y la media de 17.1 (desviación estándar 17.9):



Radioterapia: el 74.87% de los pacientes recibieron radioterapia, realizándose braquiterapia en el 0.87% de los casos:

Radioterapia	Freq.	Percent
1 No RT	400	25.13
2 50Gy (25 frac x 2 Gy/frac)	675	42.40
RT WB + sobreimpresión secuencial	416	26.13
4 RT WB + sobreimpresión integrada	56	3.52
5 RT paliativa 30 Gy	23	1.44
6 RT axilar + infraclavicular y pared	11	0.69
7 RT pared costal	6	0.38
8 RT mama completa+axilar e infraclav	5	0.31
Total	1,592	100.00



Tablas 6 y 7. RT y braquiterapia

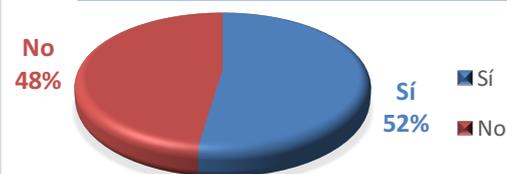
Braquiterapia	Freq.
Braquiterapia postoperatoria	11
Braquiterapia preoperatoria	3
Total	14

Quimioterapia adyuvante: recibieron quimioterapia tras la cirugía el 52.32% de las pacientes:

Tabla 8. QT adyuvante

QT 1ª línea	Freq.	Percent
1 FEC (5-Flu/Epirub/Ciclofosf)	284	17.82
2 CMF (Ciclofosf/Metotrexate/5-Flu)	210	13.17
3 TAX (Taxotere)	9	0.56
4 FEC-TAX	162	10.16
5 AC (Adriamicina/Ciclofosf)	157	9.85
6 Adriamicina	10	0.63
9 No QT	760	47.68
10 Otro esquema	2	0.13
Total	1,594	100.00

Figura 20. QT adyuvante

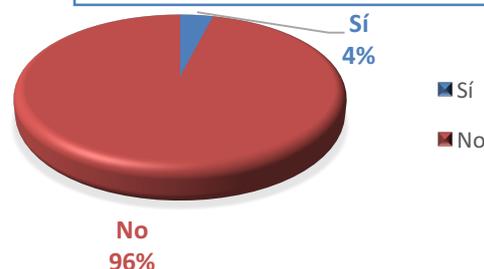


Terapias diana: recibieron terapia postoperatoria con trastuzumab el 3.81% de las pacientes. Sin embargo, el 9.09% son pacientes Her2+. De los casos Her2+ no tratados con trastuzumab, el 77.32% fueron pacientes diagnosticadas hasta 2007 y el 22.68% se diagnosticaron de 2008 en adelante. De estas últimas, el 50% eran pacientes de 80 o más años y el resto pluripatológicas:

Tabla 9. Terapias diana

Terapias diana	Freq.	Percent
1 No	1,511	96.06
2 Trastuzumab	60	3.81
3 Lapatinib	1	0.06
4 Bevacizumab	1	0.06
Total	1,573	100.00

Figura 21. Terapias diana



Hormonoterapia: precisaron de hormonoterapia el 76.93% de las pacientes, siendo el tamoxifeno (37.26% de las pacientes) y el anastrozol (28.52%) los más utilizados:

Tabla 10. HT

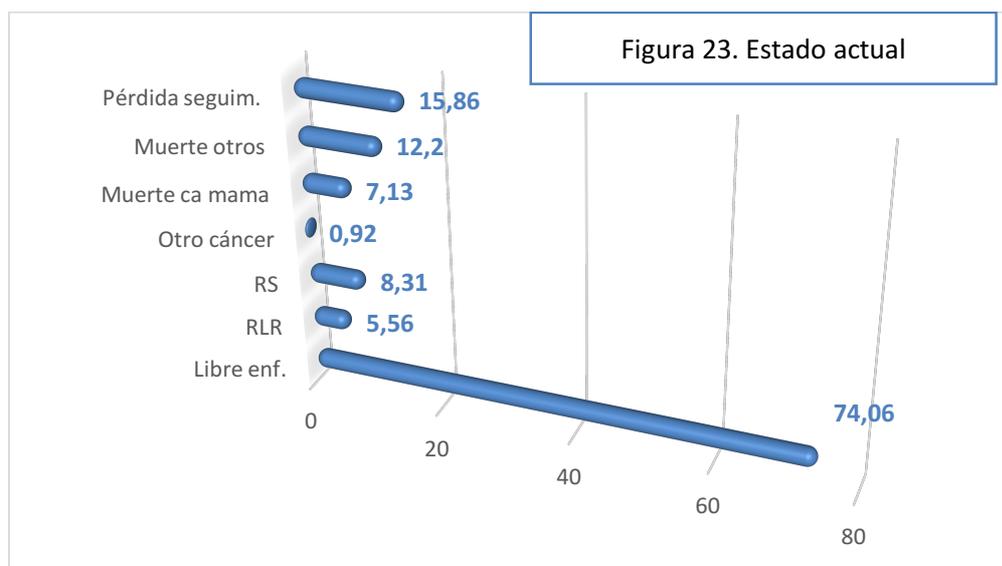
HT	Freq.	Percent
1 No hormonoterapia	364	23.07
2 Tamoxifeno (Nolvadex)	588	37.26
3 Anastrozol (Arimidex)	450	28.52
4 Letrozol (Femara)	91	5.77
5 Exemestano (Aromasin)	79	5.01
8 Fulvestrant (Faslodex)	4	0.25
9 Otros	2	0.13
Total	1,578	100.00

Figura 22. HT



Estado actual:

- Se encuentran libre de enfermedad el 74.06% de las pacientes.
- Presentaron recidiva locoregional (RLR) el 5.56% y recidiva sistémica (RS) el 8.31%.
- Desarrollaron posteriormente otro tipo de cáncer el 0.92%.
- Fallecieron por el cáncer de mama el 7.13% de las pacientes y por otras causas el 12.2%.
- Se han perdido para seguimiento el 15.86% de los casos.



Ganglio centinela:

Se realizó BSGC en 1135 casos. El 93.94% de los ganglios se extrajeron de forma intraoperatoria. ¿Cuántos resultaron positivos?

La categoría 1 es para GC negativo, 2 para GC positivo (macrometástasis por estudio histológico), 3 para GC con micrometástasis, 4 para GC con macrometástasis, 5 para GC con inmunometástasis y 6 para GC no realizado.

El 8.61 % del total de los GC presentaron micrometástasis (101 casos). El 11.85% de los GC (139 casos) presentaron macrometástasis:

1er GC	Freq.	Percent	Cum.
1	905	55.22	55.22
2	30	1.83	57.05
3	94	5.74	62.78
4	103	6.28	69.07
5	3	0.18	69.25
6	504	30.75	100.00
Total	1,639	100.00	

2° GC	Freq.	Percent	Cum.
1	25	65.79	65.79
3	7	18.42	84.21
4	6	15.79	100.00
Total	38	100.00	

Todas las neos	Freq.	Percent
1	930	55.46
2	30	1.79
3	101	6.02
4	109	6.50
5	3	0.18
6	504	30.05
Total	1,677	100.00

Sólo si GC	Freq.	Percent
1	930	79.28
2	30	2.56
3	101	8.61
4	109	9.29
5	3	0.26
Total	1,173	100.00

Tabla 11, 12, 13, 14.
Estudio AP del GC

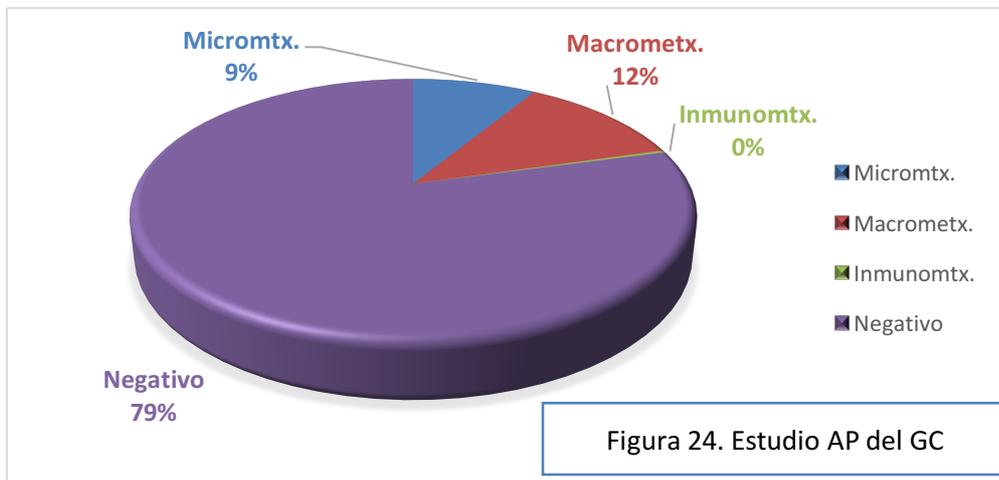


Figura 24. Estudio AP del GC

Convertimos la variable 1er ganglio centinela y hacemos una nueva categoría con valores positivo (categorías 2+4) y negativo (categoría 1). Encontramos un total de 139 GC positivos (categorías 2 + 4). Una vez excluidas las categorías 3, 5 y 6 se observan un 86.70% de ganglios centinela negativos y un 13.30% de positivos:

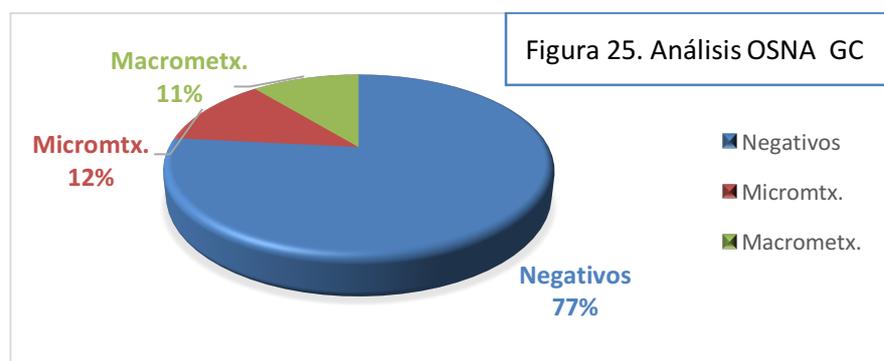
gc_positivo	Freq.	Percent
0	906	86.70
1	139	13.30
Total	1,045	100.00

Tabla 15. GC+

Dentro del grupo analizado por OSNA (534 pacientes), encontramos 408 GC negativos (76.40%), 66 GC con micrometástasis (12.36%), 58 con GC con macrometástasis (10.86%) y 2 casos de no detección del GC (0.37%):

OSNA	Freq.	Percent
1	408	76.40
3	66	12.36
4	58	10.86
6	2	0.37
Total	534	100.00

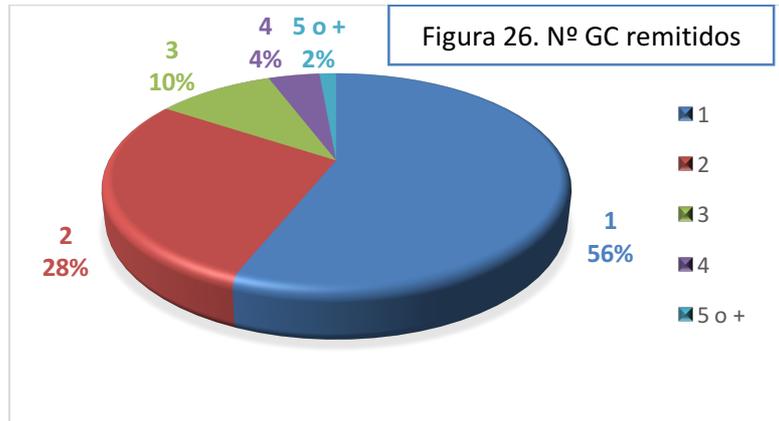
Tabla 16. Análisis OSNA GC



Número de ganglios centinela remitidos: en el 56.12% de los casos se extrajo 1 GC, en el 28.19% 2 GC, en el 9.96% 3 GC, en el 4.32% 4 GC y en el 1.41% 5 o más GC.

Nº GC	Freq.	Percent	Cum.
1	637	56.12	56.12
2	320	28.19	84.32
3	113	9.96	94.27
4	49	4.32	98.59
5 o +	15	1.41	100.00
Total	1,135	100.00	

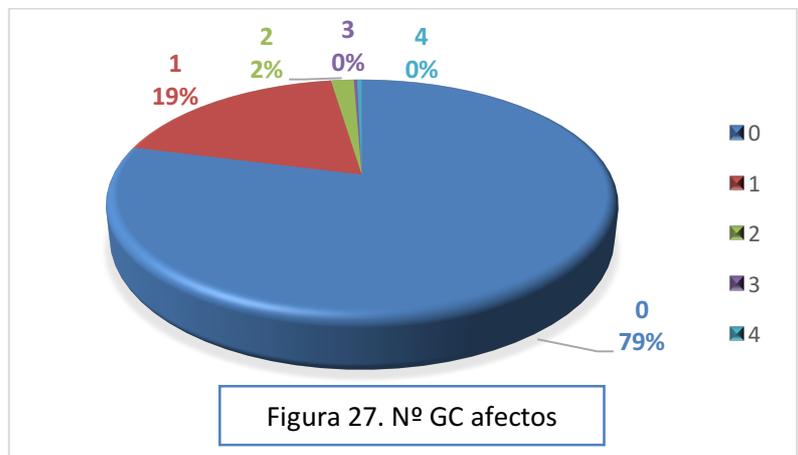
Tabla 17. Nº GC remitidos



Número de ganglios centinela afectados en global: en el 79.03% de los casos no se objetivó ningún ganglio afecto, en el 18.59% se observó 1 GC afecto, en el 1.76% 2 GC y en el 0.61% 3 o más GC afectados.

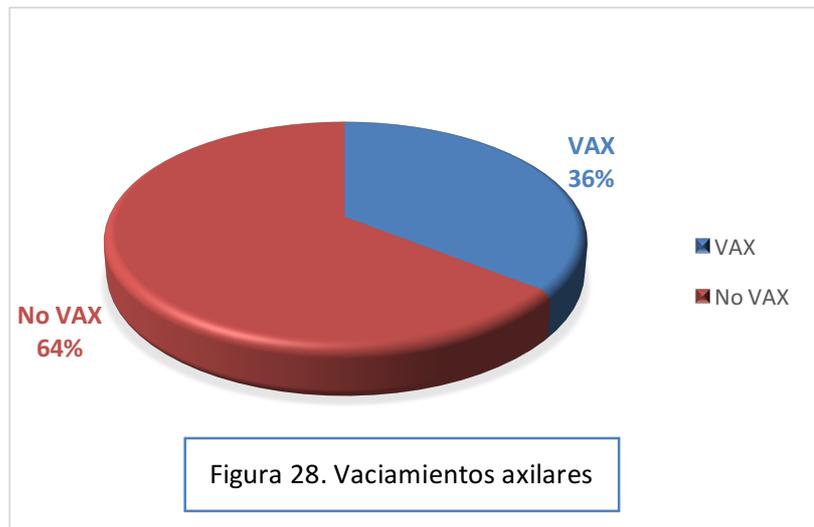
Nº GC afectados	Freq.	Percent	Cum.
0	930	79.03	79.03
1	211	18.59	97.62
2	20	1.76	99.38
3	3	0.26	99.65
4	4	0.35	100.00
Total	1,135	100.00	

Tabla 18. Nº GC afectados



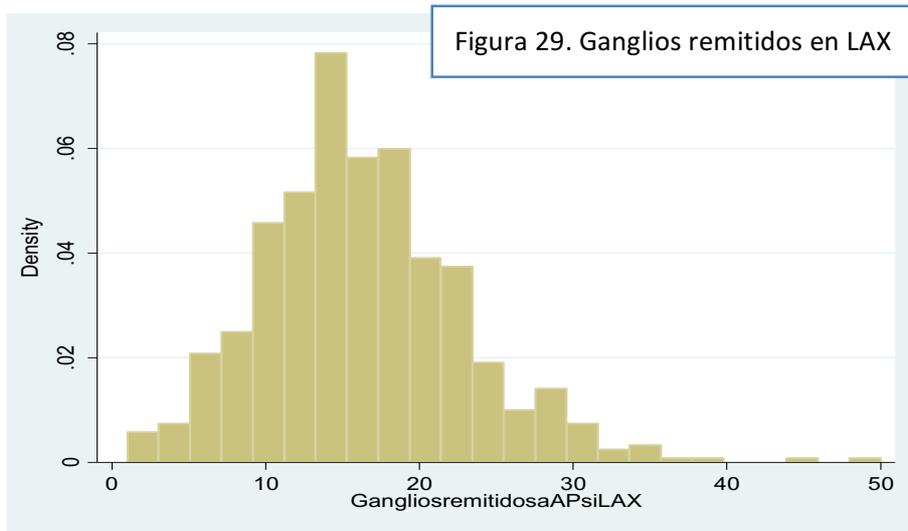
Linfadenectomía axilar:

En 564 casos (35.68%) se realizó vaciamiento axilar: 156 tras el resultado de la BSGC y 408 por decisión preoperatoria.

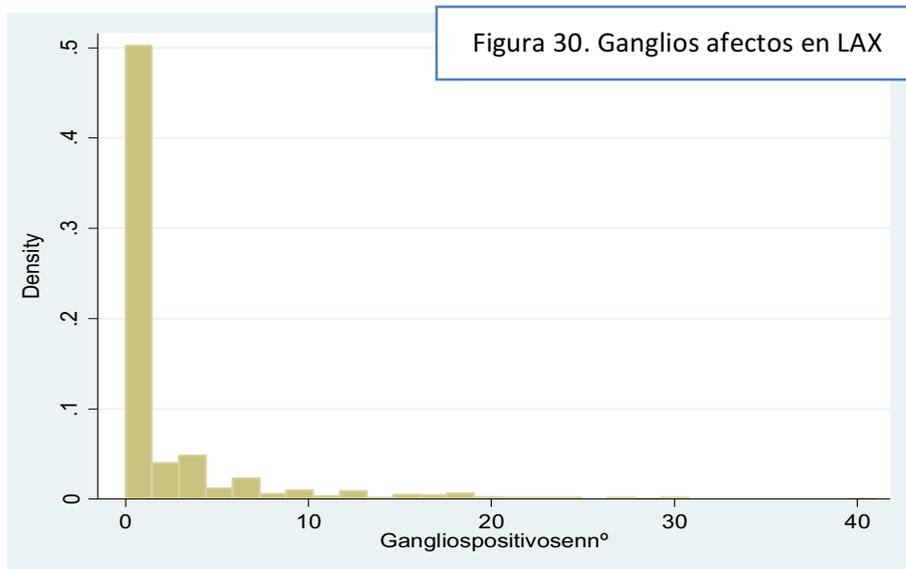


Se encontraron un total de 835 ganglios afectados.

Ganglios remitidos en la LAX: en el histograma sólo se incluyen los valores mayores de 0. La distribución es significativamente distinta de una normal (test de kurtosis y asimetría, $p < 0.0001$). En los casos de linfadenectomía axilar la mediana de número de ganglios extraídos es de 16 (rango intercuartílico 12-20) y la media de 16.5 (desviación estándar 6.5):



Ganglios positivos en nº en la LAX: Mediana de 0 (rango intercuartílico 0-2). Mínimo 0 y máximo 41. El histograma presenta una distribución fuertemente asimétrica, con cola a la derecha. La diferencia es significativa respecto a una normal (test de kurtosis y asimetría, $p < 0.0001$), con media de 2.2 (desviación estándar de 4.7).



5.2. Análisis estadístico

5.2.1. Comparativa por ganglio centinela:

Tamaño tumoral: se mide el diámetro macroscópico del tumor en mm. Se objetiva que el tamaño es superior en los pacientes con ganglio centinela positivo (1) respecto a los pacientes con ganglio centinela negativo (0). El diámetro mediano en caso de GC negativo fue de 14 mm (rango intercuartílico 9-20 mm) y el diámetro mediano en caso de GC positivo fue de 20 mm (RIC 15-25 mm). Las diferencias observadas son estadísticamente significativas (test de Mann-Whitney, $p < 0.0001$):

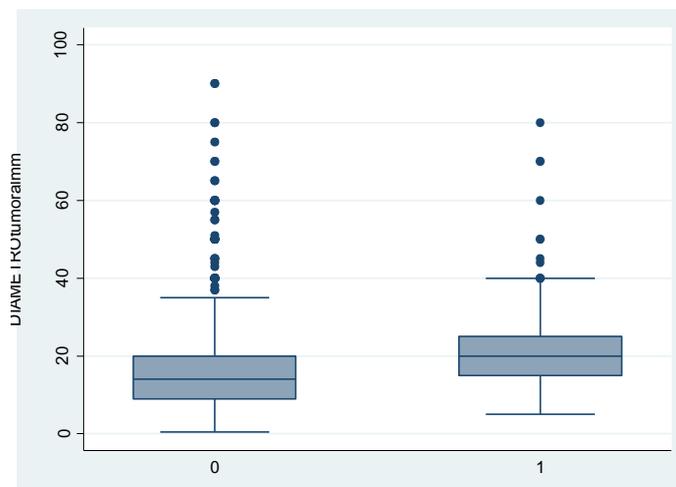


Figura 31. Tamaño tumoral según GC

Representamos la asociación por medio de suavizado no paramétrico (Lowess): el incremento de la proporción de ganglio centinela positivo se asocia con el incremento del diámetro tumoral, alcanzando un máximo alrededor de los 25 mm:

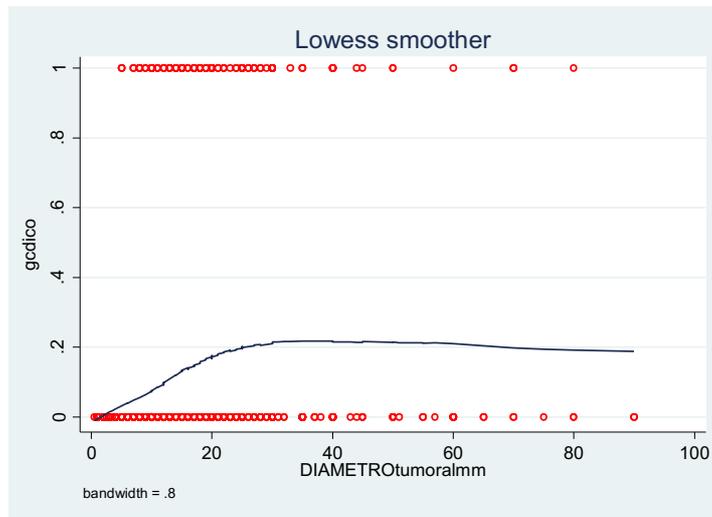


Figura 32. Lowess para tamaño tumoral según GC

Dentro de las pacientes que tienen además del ganglio centinela otros ganglios afectados (1) presentan mayor diámetro tumoral que las que no tienen otros ganglios afectados (0). Las diferencias en diámetro tumoral entre las pacientes con otros ganglios afectados y las que únicamente tienen ganglio centinela positivo son estadísticamente significativas (Mann-Whitney, $p=0,0355$). Sin otros ganglios afectados el diámetro mediano es de 18.5 mm (RIC 14-24 mm), mientras que con otros ganglios afectados el diámetro mediano es de 25 mm (RIC 15-30).

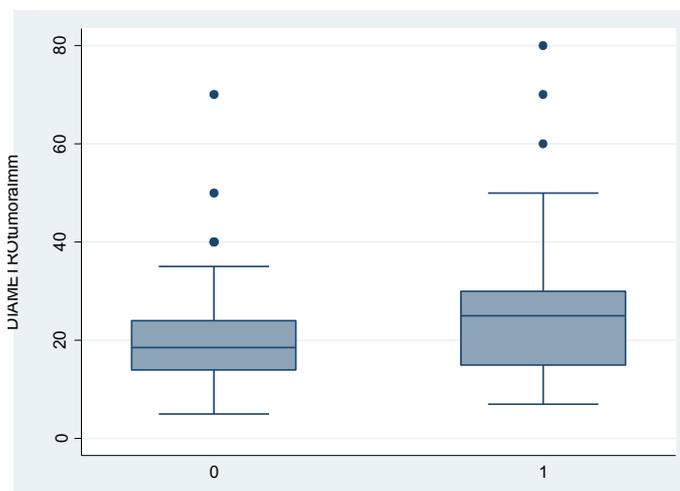


Figura 33. Tamaño tumoral y otros ganglios afectos

Tipo histológico:

Se observan diferencias significativas en la proporción de ganglio centinela positivo en función del tipo histológico de la lesión índice inicial (Ji cuadrado, $p < 0,001$): si nos centramos en los tipos histológicos más frecuentes, en el caso de los tipos 1 y 3 se observa ganglio centinela positivo en un 13% de los casos, mientras que en el tipo 2 la prevalencia es de 0,7%.

Al comparar dentro de los pacientes con GC positivo entre pacientes con/sin otros ganglios afectados, no se observan diferencias significativas (test exacto de Fisher, $p = 0,901$).

Agrupamos los tipos histológicos más frecuentes por infiltrante (1, 3, 7, 8, 9) y no infiltrante (2). En caso de histología infiltrante hay un 14,4% de GC positivo y en caso de no infiltrante un 0,7%. Las diferencias son estadísticamente significativas (ji cuadrado, $p < 0,001$):

Infiltrante	GC positivo		Total
	0	1	
0	139 99.29	1 0.71	140 100.00
1	760 85.59	128 14.41	888 100.00
Total	899 87.45	129 12.55	1,028 100.00

Pearson chi2(1) = 20.6840 Pr = 0.000

Tabla 19. Infiltración y GC

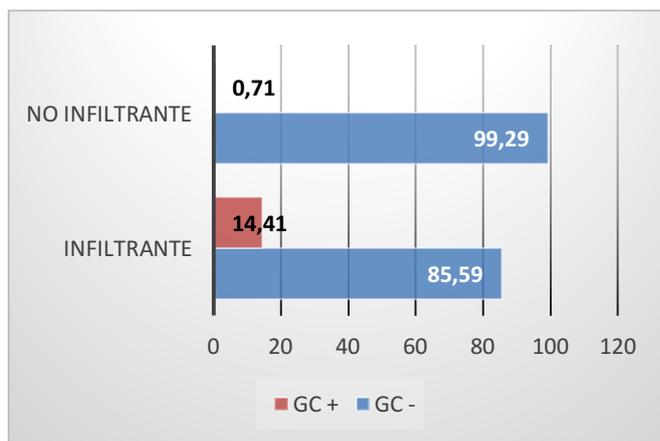


Figura 34. Infiltración y GC

Infiltración linfovascular: es la presencia de células tumorales en los vasos sanguíneos o linfáticos de la mama. Se clasifica como 0 si no la presenta y como 1 en el caso de que esté presente.

En los tumores con invasión linfovascular se observa un 29.3% de pacientes con GC positivos; sin invasión linfovascular la proporción de pacientes GC positivos es de 11.0%. Las diferencias son estadísticamente significativas (Ji cuadrado, $p < 0.001$):

ILV	GC -	GC +	Total
No	776 88.99	96 11.01	872 100.00
Sí	82 70.69	34 29.31	116 100.00
Total	858 86.84	130 13.16	988 100.00

Pearson chi2(1) = 30.0095 Pr = 0.000

Tabla 20. ILV y GC

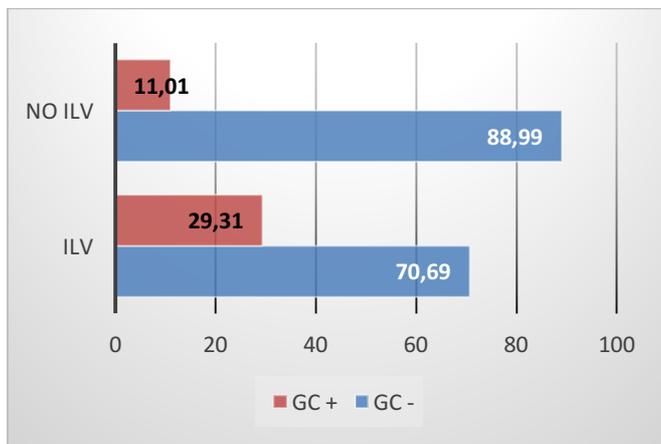


Figura 35. ILV y GC

Al comparar dentro de los pacientes con GC positivo entre los que presentan otros ganglios afectados y los que no, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Ji cuadrado, $p = 0.272$):

ILV	No otros ganglios afectados	Si	Total
0	63 67.02	31 32.98	94 100.00
1	18 56.25	14 43.75	32 100.00
Total	81 64.29	45 35.71	126 100.00

Tabla 21. ILV y otros ganglios aectos

Pearson chi2(1) = 1.2064 Pr = 0.272

Grado tumoral: indica la rapidez con la que probablemente crecerá y se extenderá el tumor. Los tumores grado 1 tienden a crecer y diseminarse lentamente, a diferencia de los de grado 3 que suelen crecer más rápido.

En nuestro estudio, la proporción de pacientes con GC positivos pasa de un 10.5% con tumor índice de grado 1, a un 17.7% con tumor índice de grado 3. Las diferencias son estadísticamente significativas (Ji cuadrado, $p=0.027$):

G tumoral	GC -	GC +	Total
1	360 89.55	42 10.45	402 100.00
2	338 83.87	65 16.13	403 100.00
3	102 82.26	22 17.74	124 100.00
Total	800 86.11	129 13.89	929 100.00

Tabla 22. G tumoral y GC

Pearson chi2(2) = 7.2116 Pr = 0.027

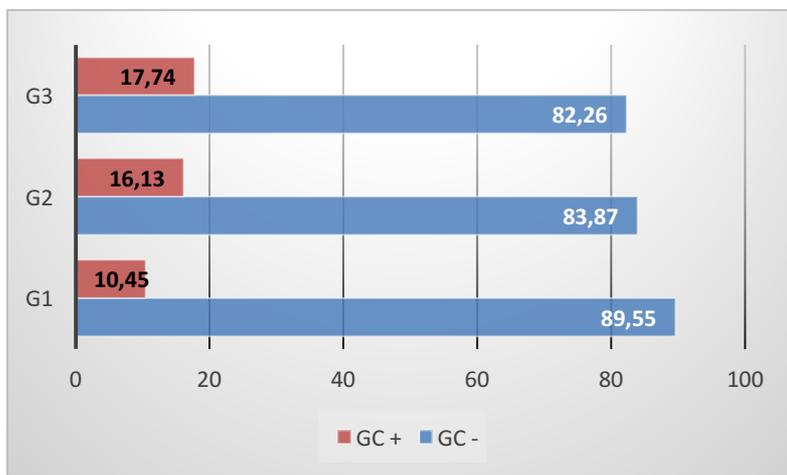


Figura 36. G tumoral y GC

Al comparar dentro de los pacientes con GC positivo entre los que presentan o no otros ganglios afectados, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Ji cuadrado, $p=0.294$):

G tumoral	No otros ganglios	Sí	Total
1	30	12	42
	71.43	28.57	100.00
2	36	26	62
	58.06	41.94	100.00
3	15	6	21
	71.43	28.57	100.00
Total	81	44	125
	64.80	35.20	100.00

Pearson chi2(2) = 2.4467 Pr = 0.294

Tabla 23. G tumoral y otros ganglios afectados

Receptores de estrógenos: al comparar dentro de los pacientes con GC positivo entre los que presentan o no otros ganglios afectados, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Ji cuadrado, $p=0,793$). El porcentaje de tumores con GC+ no difiere significativamente en función de los receptores de estrógenos (Ji cuadrado $p=0.231$):

RE	gc_positivo		Total
	0	1	
Negativo	284	45	329
	86.32	13.68	100.00
Positivo	560	83	643
	87.09	12.91	100.00
Desconocido	62	4	66
	93.94	6.06	100.00
Total	906	132	1,038
	87.28	12.72	100.00

Pearson chi2(2) = 2.9294 Pr = 0.231

Tabla 24. RE y GC

Receptores de progesterona: no se observan diferencias significativas en función de positivo o negativo (Ji cuadrado, $p=0.244$). Al comparar dentro de los pacientes con GC

positivo entre los que presentan o no otros ganglios afectados, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Ji cuadrado, $p=0.737$).

RPG	gc_positivo		Total
	0	1	
Negativo	461 86.49	72 13.51	533 100.00
Positivo	384 87.27	56 12.73	440 100.00
Desconocido	61 93.85	4 6.15	65 100.00
Total	906 87.28	132 12.72	1,038 100.00

Pearson chi2(2) = 2.8233 Pr = 0.244

Tabla 25. RP y GC

Her2: se observan diferencias significativas en función de Her2 positivo o negativo (Ji cuadrado, $p=0.032$). Al comparar dentro de los pacientes con GC positivo entre los que presentan o no otros ganglios afectados, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Ji cuadrado, $p=0.895$).

HER	gc_positivo		Total
	0	1	
Negativo	666 87.52	95 12.48	761 100.00
Positivo	67 78.82	18 21.18	85 100.00
Desconocido	173 90.10	19 9.90	192 100.00
Total	906 87.28	132 12.72	1,038 100.00

Pearson chi2(2) = 6.8943 Pr = 0.032

Tabla 26. Her2Neu y GC

Ki67: al comparar dentro de los pacientes con GC positivo entre los que presentan o no otros ganglios afectados, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Ji cuadrado, $p=0.370$). Al comparar dentro de los pacientes con GC positivo entre los que

presentan o no otros ganglios afectados, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Ji cuadrado, $p=0.370$). La proporción de GC+ tiende a ser superior en Ki67 de 15 o más (Ji cuadrado, $p=0.084$):

Ki67_15 o >	gc_positivo		Total
	0	1	
No	315 86.07	51 13.93	366 100.00
Sí	189 80.77	45 19.23	234 100.00
Total	504 84.00	96 16.00	600 100.00

Pearson chi2(1) = 2.9792 Pr = 0.084

Tabla 27. Ki67 y GC

ANÁLISIS MULTIVARIANTE DEL GC

El modelo excluye del análisis a los pacientes con los tipos histológicos en los que se predice el resultado, y los que presentan colinearidad. Los tipos histológicos que permanecen en el modelo (carcinoma ductal infiltrante, carcinoma ductal infiltrante con carcinoma ductal in situ predominante, carcinoma mixto lobulillar y ductal infiltrante, carcinoma lobulillar infiltrante con componente in situ predominante y carcinoma medular), no presentan diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Eliminamos del modelo la variable tipo histológico debido a los problemas de análisis descritos.

Una vez eliminada la variable tipo histológico, se observa asociación independiente entre ganglio centinela positivo y diámetro tumoral, invasión linfovascular, receptores de estrógenos y Ki67. Eliminamos secuencialmente las variables no significativas para el modelo.

El modelo final resulta estadísticamente significativo de forma global ($p < 0.0001$). Se comprueba bondad de ajuste (test de Hosmer-Lemeshow, $p = 0.2082$), aunque con capacidad discriminativa discreta (área bajo la curva ROC: 0.7232).

Las variables independientemente asociadas con ganglio centinela positivo son:

- Diámetro tumoral: 4.1% (Odds ratio 1.04; IC95% 1.02-1.06) más riesgo de GC positivo por cada incremento de un mm de diámetro, $p < 0.001$.
- Invasión linfovascular: 3.25 veces más riesgo (OR 3.25; IC95% 1.96-5.40) de tener GC positivo si existe invasión linfovascular, respecto a tumores sin invasión linfovascular; $p < 0.001$.
- Receptores de estrógenos: riesgo significativamente inferior de tener GC positivo en las categorías de carcinoma ductal in situ, carcinoma ductal infiltrante con carcinoma ductal in situ predominante, carcinoma ductal infiltrante inflamatorio y carcinoma no identificado con otro subtipo respecto a la categoría carcinoma ductal infiltrante (de referencia). En el caso de la categoría carcinoma ductal in situ puro con microinfiltrante se observa un riesgo de tener GC positivo menor que en la categoría carcinoma ductal infiltrante, próximo a la significación estadística ($p = 0.068$).
- Ki67: riesgo de tener GC positivo significativamente menor en la categoría de carcinoma no identificado con otro subtipo respecto a la categoría carcinoma ductal infiltrante (OR 0.15; IC95% 0.05-0.45; $p = 0.001$).

Repetimos el modelo sustituyendo la variable diámetro tumoral por una idéntica que alcanza el máximo en 25 mm, para reflejar la asociación gráfica observada en el análisis bivariado y se mantienen significativas las mismas asociaciones, aunque cambian ligeramente las odds ratios en las distintas categorías de cada variable. El cambio más significativo es la asociación entre el diámetro tumoral y la presencia de ganglio centinela positivo en el rango de 1 a 25 mm de diámetro, ya que cada incremento de un mm de diámetro se asocia con un incremento de riesgo del 11.8%.

Al realizar la postestimación del modelo se observa que el ajuste es excelente (test de Hosmer-Lemeshow, $p=0,9780$) y la capacidad discriminativa ligeramente superior a la del modelo anterior (área bajo la curva ROC 0.7501).

Realizamos de nuevo el modelo clasificando los receptores de estrógeno y de progesterona como positivos o negativos, considerando como positivos los RE y RPG mayores de 30%.

Hacemos un modelo de regresión logística multivariante: la variable resultado es el ganglio centinela positivo/negativo. Como variables explicativas introducimos aquellas que presentan al menos tendencia a la asociación con GC:

- Diámetro tumoral: probamos el diámetro en mm y el diámetro en grupos, prefiriendo finalmente el diámetro en mm para no perder grupos de tumores por colinealidad y evitar la pérdida de información.
- Tipo histológico (infiltrante vs no infiltrante).
- Invasión linfovascular (sí/no).
- Grado tumoral lesión índice (1-3).

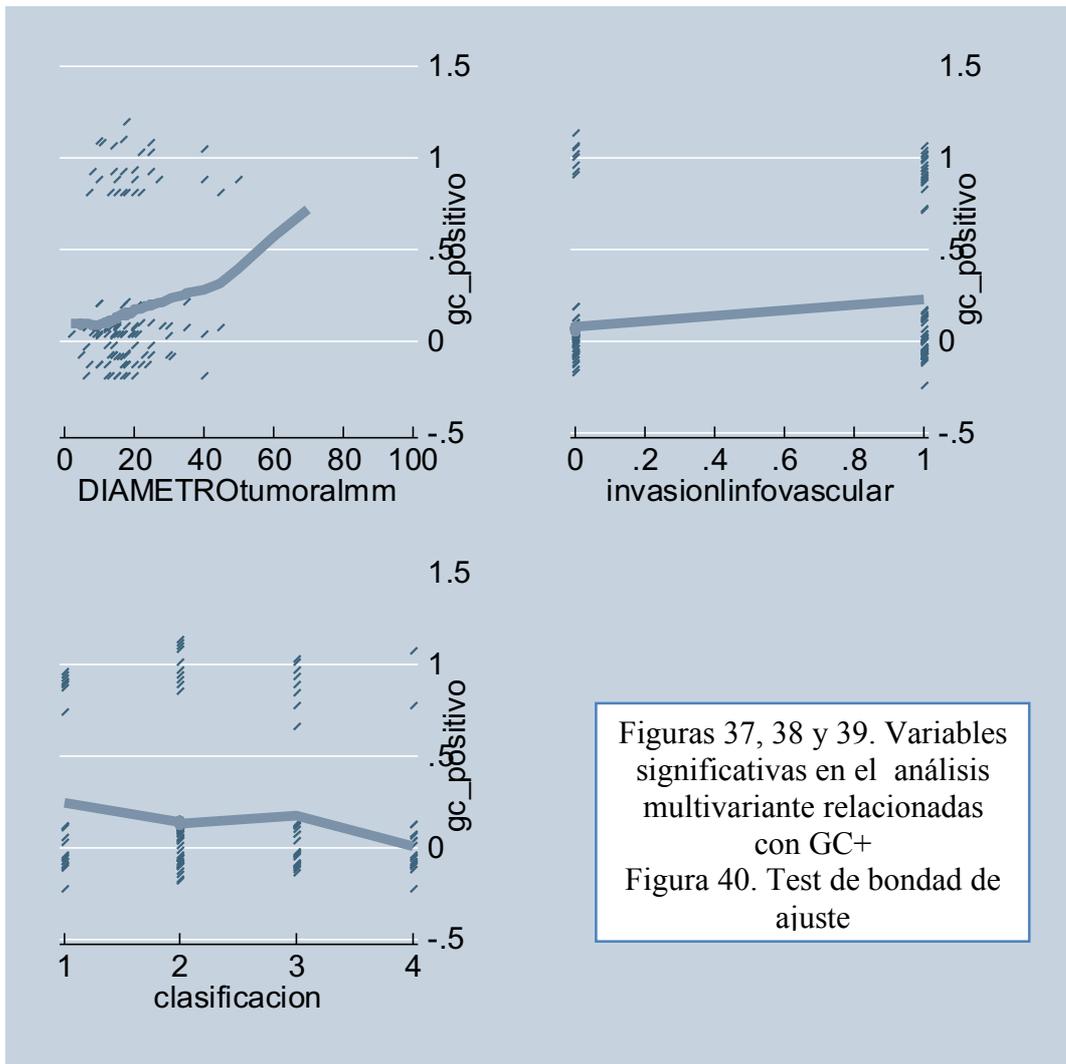
- Clasificación (Her2, Luminal A, B y triple negativo).

Queda eliminada del modelo la variable histología infiltrante, ya que los tumores con histología no infiltrante predicen perfectamente que el GC será negativo. Por tanto, el modelo utiliza solamente los pacientes con tumores de histología infiltrante.

Una vez realizado el ajuste multivariante, se elimina del modelo la variable grado tumoral por no presentar asociación independiente con GC positivo.

Mantenemos por tanto las siguientes variables explicativas:

- Diámetro tumoral en mm: por cada incremento de un mm aumenta un 5.2% el riesgo de GC positivo (IC95%: 3.1%-7.4%); $p < 0.001$. Por medio de suavizado no paramétrico múltiple, vemos la asociación ajustada entre diámetro tumoral en milímetros y la probabilidad de GC positivo.
- Invasión linfovascular: 2.80 veces mayor riesgo de GC positivo si existe invasión respecto a tumores en los que no existe (IC95%: 1.49-5.23); $p = 0.001$.
- Clasificación: menor riesgo en los tipos luminal A, luminal B y triple negativo respecto a HER2. En el caso del triple negativo, la diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0.010$).



Figuras 37, 38 y 39. Variables significativas en el análisis multivariante relacionadas con GC+
 Figura 40. Test de bondad de ajuste

Modelo logístico para GC positivo, test de bondad de ajuste:

Número de observaciones: 592

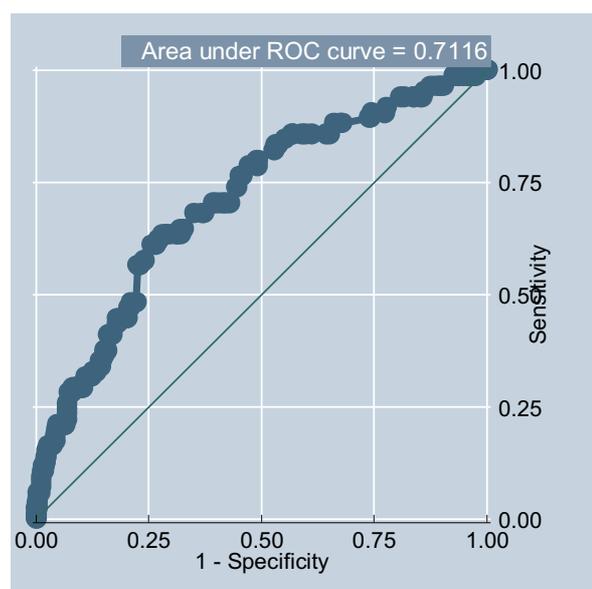
Número de patrones de covariables: 162

Pearson $\chi^2(156) = 181.06$

Prob > $\chi^2 = 0.0828$

La bondad de ajuste es aceptable (test de hosmer-Lemeshow, $p=0,0828$).

La capacidad discriminativa es pobre/moderada (área bajo la curva 0.712).

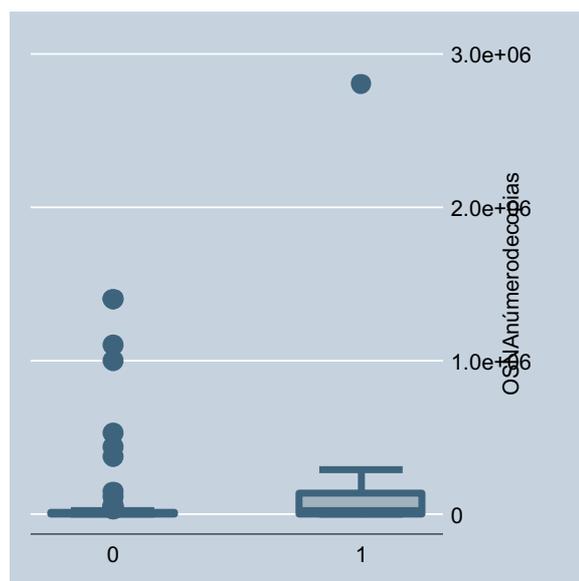


5.2.2. Análisis adicional de ganglios no centinela

En las pacientes a las que se ha realizado GC, restamos al total de ganglios afectados el número de GC afectados: en 389 pacientes no se encontraron más ganglios afectados y en otros 78 pacientes se encontraron entre 1 y 20 ganglios afectados adicionales. En total, un 16,7% de las pacientes a las que se hizo GC tenían ganglios adicionales afectados. La tendencia es a que las pacientes con algún ganglio adicional afecto (1) tengan un valor OSNA superior respecto a las que no tienen ganglios adicionales afectados (0).

	Freq.	Percent
No	389	83.30
Sí	78	16.70
Total	467	100.00

Tabla 28 y figura 41. Ganglios adicionales afectados (OSNA)

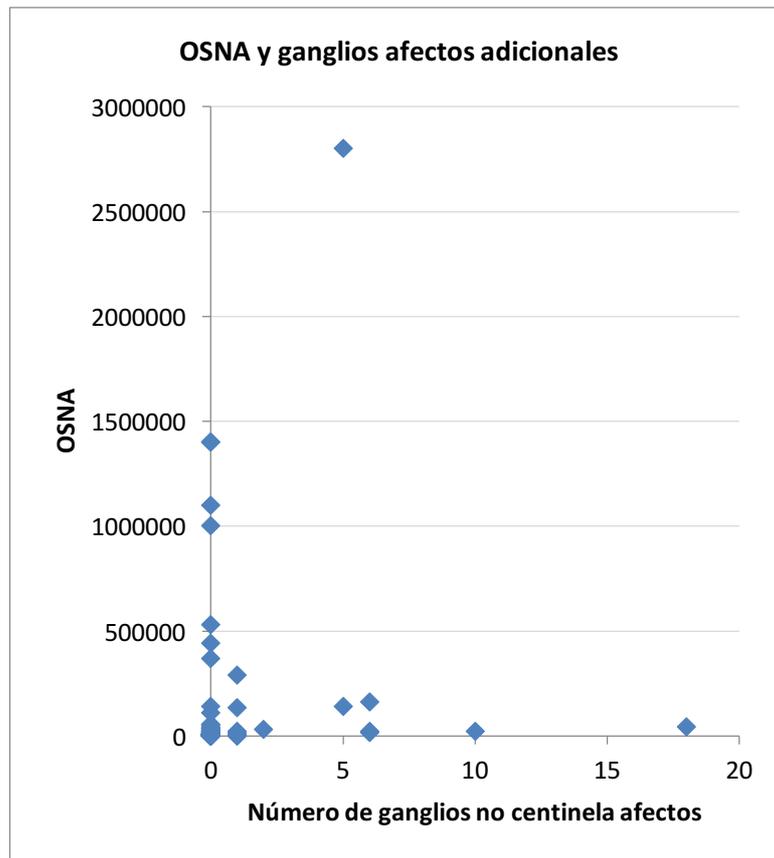
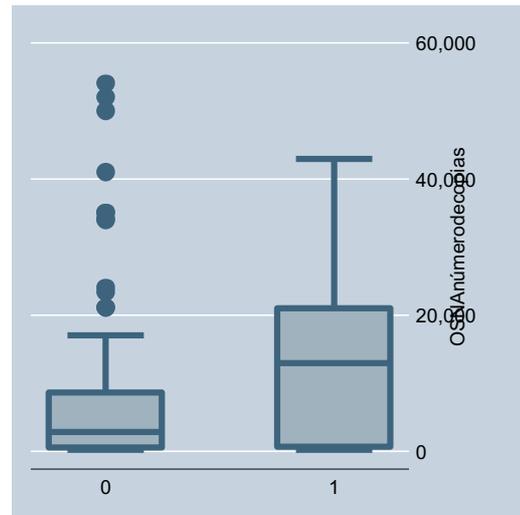


Reducimos la escala a OSNA<100.000, observando que el valor OSNA es superior en caso de pacientes con ganglios adicionales no centinela (NC) afectados.

El valor OSNA es significativamente superior en las pacientes con algún ganglio adicional afecto (test de Mann-Whitney, p=0.0338). Con un punto de corte de 5000, se observa un 10.2% de pacientes con ganglios no centinela positivos por debajo de este valor y un 25.0% por encima de este valor.

Ganglio afecto	osna_5000		Total
	No	Sí	
No	53 89.83	39 75.00	92 82.88
Sí	6 10.17	13 25.00	19 17.12
Total	59 100.00	52 100.00	111 100.00
Pearson chi2(1) = 4.2850			Pr = 0.038

Tabla 29 y figuras 42 y 43. Ganglios adicionales afectos (OSNA) a menor escala



En nuestra muestra, la proporción de pacientes con ganglios afectos adicionales a los ganglios centinela se incrementa drásticamente por encima de valores de OSNA de 12000 (36.1% comparado con 8.0%, Ji cuadrado $p < 0,001$).

algun_ganglio_afectado	osna_mayor_12000		Total
	No	Sí	
No	69	23	92
	92.00	63.89	82.88
Sí	6	13	19
	8.00	36.11	17.12
Total	75	36	111
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 13.5488 Pr = 0.000

Tabla 30. Ganglios adicionales afectos con corte en 12000 copias (OSNA)

La proporción de tumores con OSNA mayor de 12000 se incrementa en función del tamaño tumoral, alcanzando el máximo en el tamaño a partir de 5 cm. La asociación es estadísticamente significativa (test exacto de Fisher, p=0.005). El diámetro tumoral es claramente superior en pacientes con OSNA superior a 12000 (1) respecto a menor de 12000 (0). Las diferencias son estadísticamente significativas (Mann-Whitney, p=0.0019):

diámetro tumoral	osna > 12000		Total
	0	1	
1 (hasta 5mm)	8	0	8
	100.00	0.00	100.00
2 (5.1-10mm)	15	3	18
	83.33	16.67	100.00
3 (10.1-20mm)	45	18	63
	71.43	28.57	100.00
4 (20.1-50mm)	14	14	28
	50.00	50.00	100.00
5 (>50mm)	0	2	2
	0.00	100.00	100.00
Total	82	37	119
	68.91	31.09	100.00

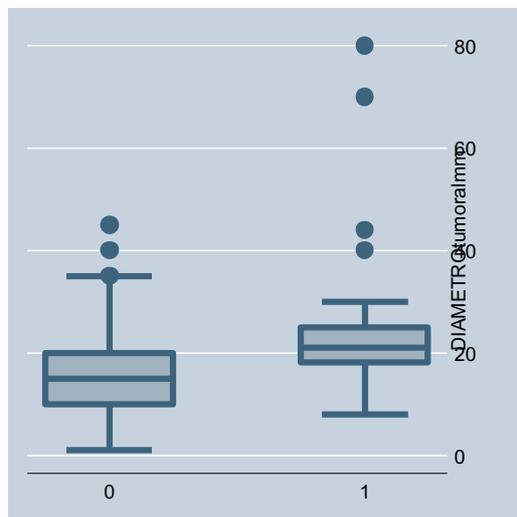


Tabla 31 y figura 44. Tamaño tumoral según valores de OSNA del GC

En caso de invasión linfovascular, el 42.9% de las pacientes tenía OSNA>12000, en comparación con un 27.4% en el caso de no existir invasión linfovascular. Las diferencias no son estadísticamente significativas (Ji cuadrado, p=0.162).

Tabla 32. ILV según valores de OSNA del GC

ILV	osna > 12000		Total
	0	1	
0	69 72.63	26 27.37	95 100.00
1	12 57.14	9 42.86	21 100.00
Total	81 69.83	35 30.17	116 100.00

Pearson chi2(1) = 1.9583 Pr = 0.162

No se observan asociaciones significativas respecto al número de copias en macrometástasis en el estudio de ganglios adicionales en función del grado tumoral (Ji cuadrado, $p=0.616$), de la clasificación inmunohistoquímica (test exacto de Fisher, $p=0.536$) o del Ki67 <15% o mayor o igual a 15% (Ji cuadrado, $p=0,661$). La comparativa por porcentaje exacto de Ki67 no muestra asociación estadísticamente significativa (Mann-Whitney, $p=0.8783$).

5.2.3 Análisis del carcinoma ductal in situ:

Se identifican 148 tumores con histología in situ en biopsia previa (9.1% del total).

De los tumores con histología in situ en biopsia previa, un 48.0% resultó infiltrante en la biopsia definitiva. La proporción es significativamente distinta respecto a los tumores con histología no in situ en biopsia previa (Ji cuadrado, $p<0.001$):

histología bx_pre in situ	histología infiltrante		Total
	0	1	
0	142 9.74	1,316 90.26	1,458 100.00
1	77 52.03	71 47.97	148 100.00
Total	219 13.64	1,387 86.36	1,606 100.00

Pearson chi2(1) = 204.0194 Pr = 0.000

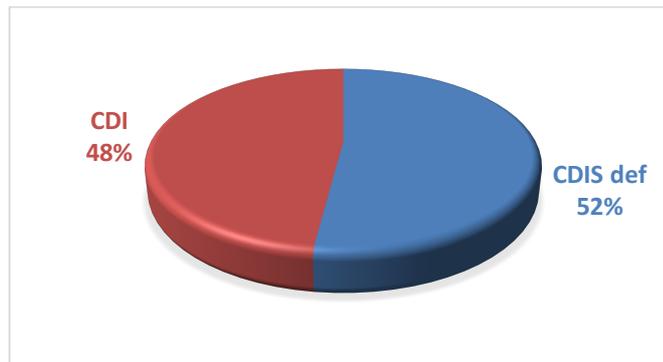


Tabla 33 y figura 45. Histología definitiva en CDIS por biopsia previa

De los tumores con histología en biopsia previa in situ y resultado infiltrante en biopsia definitiva, el 14.9% tenía ganglio centinela positivo:

GC+	Freq.	Percent	Cum.
0	40	85.11	85.11
1	7	14.89	100.00
Total	47	100.00	

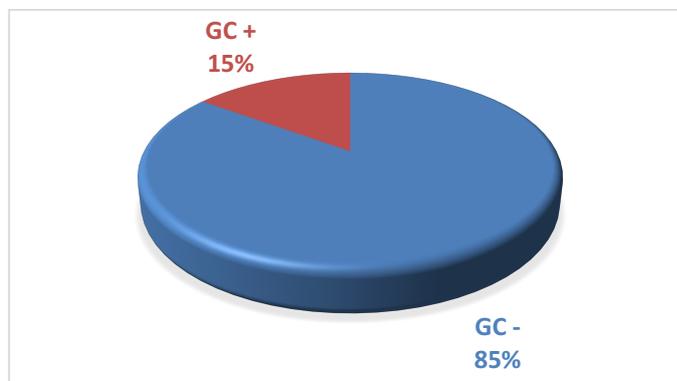


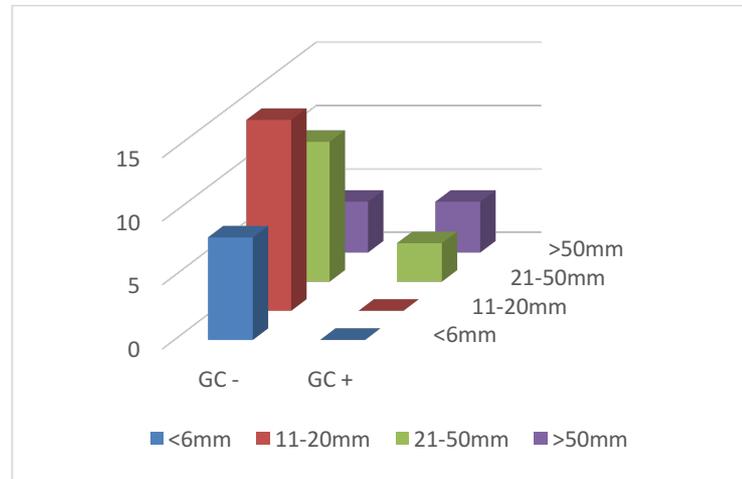
Tabla 34 y figura 46. GC y CDI tras CDIS por biopsia previa

Estratificando el resultado por tamaño tumoral, se observa que los tumores con ganglio centinela positivo tuvieron en todos los casos un tamaño de 11 mm o superior:

Tabla 35 y figura 47. Tamaño tumoral y GC+ tras CDIS por biopsia previa

GC+	diámetro_tumoral_grupos				Total
	1	2	3	4	
No	8	15	11	4	38
Sí	0	0	3	4	7
Total	8	15	14	8	45

1	hasta 5mm
2	6-10mm
3	11-20mm
4	21-50mm
5	>50mm



Se objetiva mayor proporción de invasión linfovascular en tumores con ganglio centinela positivo, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (test exacto de Fisher, $p=0.173$).

Tabla 36. ILV y GC+ tras CDIS por biopsia previa

GC+	invasión linfovascular		Total
	0	1	
0	34 91.89	3 8.11	37 100.00
1	5 71.43	2 28.57	7 100.00
Total	39 88.64	5 11.36	44 100.00

En tumores con GC positivo, se observa una proporción menor de tumores grado 1 y mayor de grado 2 y 3, sin diferencias estadísticamente significativas (test exacto de Fisher, $p=0.312$).

GC+	G tumoral lesión índice			Total
	1	2	3	
0	22 57.89	14 36.84	2 5.26	38 100.00
1	2 28.57	4 57.14	1 14.29	7 100.00
Total	24 53.33	18 40.00	3 6.67	45 100.00

Tabla 37. G tumoral y GC+ tras CDIS por biopsia previa

No se observan diferencias significativas por clasificación histopatológica (test exacto de Fisher, $p=0,704$).

Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas por Ki67 <15% o mayor o igual a 15%: test exacto de Fisher, $p=1.00$).

5.2.4. Análisis de mortalidad general:

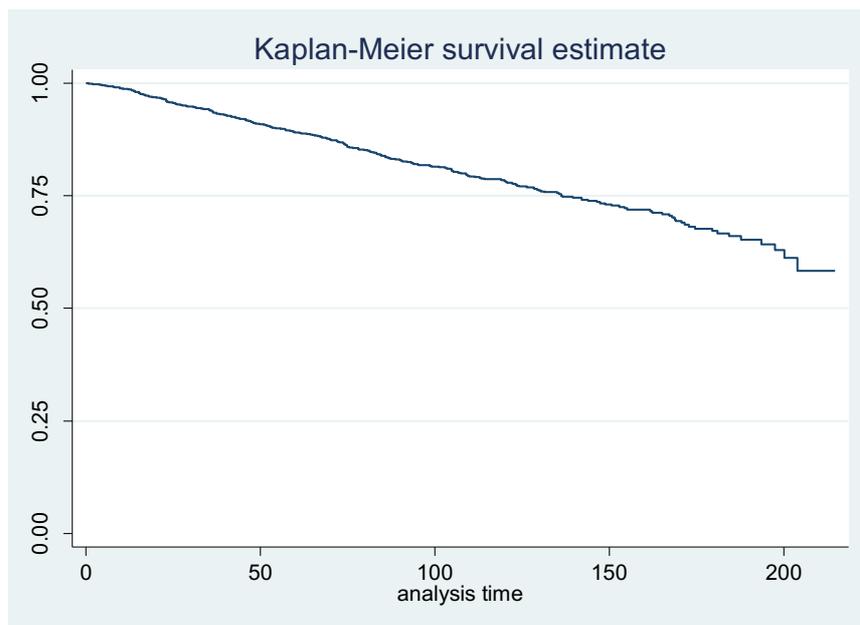


Figura 48. Curva de Kaplan-Meier en estudio de mortalidad general

Objetivamos un seguimiento máximo de 214.7 meses, con un seguimiento de hasta 120 meses en el 71.1% de las pacientes. El 19.26% habían fallecido al finalizar el seguimiento.

Tabla 38. Tabla de vida en estudio de mortalidad general

Interval	Beg. Total	Deaths	Lost	Survival	Std. Error	[95% Conf. Int.]
0 12	1640	21	50	0.9870	0.0028	0.9801 0.9915
12 24	1569	46	22	0.9579	0.0050	0.9468 0.9667
24 36	1501	29	24	0.9392	0.0060	0.9262 0.9499
36 48	1448	40	63	0.9127	0.0072	0.8975 0.9257
48 60	1345	30	149	0.8911	0.0080	0.8744 0.9058
60 120	1166	103	563	0.7874	0.0119	0.7628 0.8097
120 .	500	47	453	0.6521	0.0205	0.6102 0.6906

MODELO MULTIVARIANTE DE MORTALIDAD GENERAL: modelo realizado con regresión de Cox multivariante. Se realiza una construcción hacia delante, introduciendo secuencialmente las distintas variables y manteniendo en el modelo las que presentan alguna asociación próxima a la significación estadística (al menos $p < 0.10$). Tras finalizar la introducción de variables, se realiza una revisión final con eliminación secuencial de las variables que pierden asociación tras realizar el ajuste multivariante. En caso de duda, se ha comprobado cuando ha sido posible que la eliminación de las variables no hace cambiar significativamente la verosimilitud del modelo (test de razón de verosimilitudes, $p > 0.10$).

Los criterios para seleccionar las variables que se incluyen en el modelo:

- Al menos una asociación con tendencia a la significación en el análisis bivalente de mortalidad general o tumoral específica ($p < 0.10$).

- Resultados en al menos un 80% de la muestra (a excepción de número de ganglios centinela afectos -1135 resultados- y número de ganglios totales positivos -835 resultados-).

Las variables se introducen en el siguiente orden:

- Ganglio centinela.
- Número de ganglios centinela afectos.
- Número de ganglios positivos.
- Edad
- Tratamiento quirúrgico final en mama derecha y mama izquierda.
- Histología de lesión índice inicial.
- Grado tumoral de lesión índice.
- Invasión linfovascular.
- Diámetro tumoral agrupado según clasificación TNM.
- Receptores de estrógenos.
- Receptores de progesterona.
- Receptores Ki67.
- HER2neu.
- Radioterapia.
- Esquema de quimioterapia inicial.
- Terapia diana inicial.
- Hormonoterapia inicial.
- LAX.

Se observan asociaciones independientes estadísticamente significativas entre mortalidad general y las siguientes variables:

- Ganglio centinela: riesgo 2.19 veces superior en tumores con macrometástasis y 2.15 veces superior en tumores con GC no realizado, respecto a GC 0.
- Número de ganglios positivos: incremento de riesgo del 6.5% por cada ganglio positivo ($p < 0.001$).
- Edad: incremento del riesgo de 11.1% por cada año de edad por encima de 60 al realizar la cirugía.
- Receptores de estrógenos: riesgo 62.2% menor con cantidad $< 30\%$ y 75.5% menor en los que no consta el dato respecto a tumores con receptores de estrógenos negativos.
- Her2neu: riesgo 2.13 veces mayor en tumores Her2neu positivo respecto a tumores Her2neu negativo.
- Radioterapia: riesgo 3.2 veces mayor con radioterapia paliativa y 15.6 veces mayor con RT de pared costal 60 Gy respecto a no RT.

También se observan las siguientes asociaciones con tendencia a la significación:

- Her2neu: riesgo 48.8% superior en tumores con Her2neu desconocido respecto a tumores con Her2neu negativo.
- Esquema de quimioterapia: riesgo 26.9% menor en esquema CMF (Ciclofosfamida/Metotrexate/5-Flu) y 47,3% menor en esquema FEC-TAX (5-Flu/Epirub/Ciclofosf-taxanos) respecto a esquema FEC.

Se confirma que se puede asumir el supuesto de riesgos proporcionales ($p=0,5881$):

	chi2	df	Prob>chi2
global test	24.76	27	0.5881

El índice C de Harrell (0,8051) y el índice D de Somer (0,6101) muestran una aceptable capacidad discriminativa del modelo:

```
Fallos_d: exitus_ca_mama == 1
Tiempo de análisis_t: t_seg_exitus_meses

Número de sujetos (N)           =      817
Número de pares comparados (P)  =     99343
Número de obtenidos según lo esperado (E) =    79961
Número de predicciones empatadas (T) =         35

Harrell's C = (E + T/2) / P      =    .8051
Somers' D   =                   =    .6101
```

5.2.5. Análisis de mortalidad específica

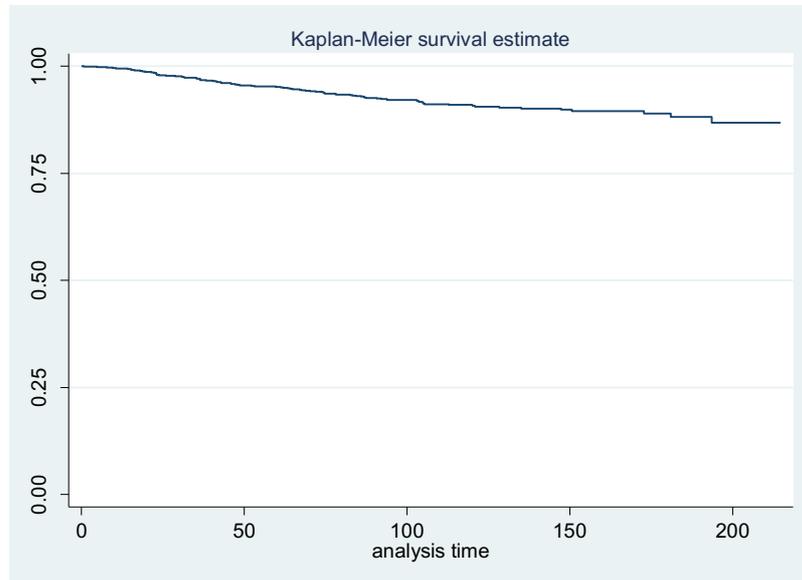


Figura 49. Curva de Kaplan-Meier en estudio de mortalidad específica

Curva de supervivencia específica (mortalidad por cáncer de mama), en meses.

Objetivamos un seguimiento máximo de 214.7 meses, con un seguimiento de hasta 120 meses en el 71.1% de las pacientes. El 7.13% (117 pacientes) habían fallecido al finalizar el seguimiento por cáncer de mama.

Tabla 39. Tabla de vida en estudio de mortalidad específica

Interval	Beg. Total	Deaths	Lost	Survival	Std. Error	[95% Conf. Int.]		
0	12	1640	8	63	0.9950	0.0018	0.9901	0.9975
12	24	1569	24	44	0.9796	0.0036	0.9713	0.9855
24	36	1501	13	40	0.9710	0.0043	0.9613	0.9783
36	48	1448	20	83	0.9572	0.0052	0.9457	0.9663
48	60	1345	7	172	0.9519	0.0055	0.9397	0.9616
60	120	1166	38	628	0.9094	0.0086	0.8911	0.9248
120	.	500	7	493	0.8843	0.0125	0.8572	0.9066

ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE MORTALIDAD ESPECÍFICA: modelo realizado con regresión de Cox multivariante. Se utilizan los mismos criterios y variables que en el análisis de mortalidad general.

No se incluyen en el modelo los tumores con las siguientes características debido a colinealidad:

- Ganglio centinela: inmunometástasis.
- Quimioterapia: otro esquema u otro centro.
- Hormonoterapia: otros.

Se observan asociaciones independientes estadísticamente significativas entre mortalidad específica y las siguientes variables:

- Ganglio centinela: riesgo 3.33 veces superior en tumores con macrometástasis y 3.77 veces superior en tumores con GC no realizado, respecto a GC negativo.
- Número de ganglios positivos: incremento de riesgo del 5.5% por cada incremento de un ganglio positivo ($p < 0.001$).
- Edad: incremento del riesgo de 6.2% por cada año de edad por encima de 60 años al realizar la cirugía.
- Invasión linfovascular: riesgo 88% mayor en tumores con invasión linfovascular respecto a tumores sin invasión.

- Radioterapia: riesgo 9.09 veces mayor con radioterapia paliativa respecto a no recibir RT.
- Esquema de quimioterapia: riesgo 64.8% menor con esquema antraciclinas y 61.9% menor si no se recibe QT respecto a esquema FEC (5-Flu/Epirub/Ciclofosf).

También se observan las siguientes asociaciones con tendencia a la significación:

- Ki67: riesgo 7.55 veces superior con receptores hormonales positivos, 7.28 veces superior con cantidad >60% y 6.90 veces superior con cantidad 15-60% respecto a ki67 negativo.
- Her2neu: riesgo 2.38 veces superior en tumores con Her2neu positivo respecto a tumores Her2neu negativo.
- Esquema de quimioterapia: riesgo 41.9% menor con esquema CMF respecto a esquema FEC.
- Hormonoterapia: riesgo 42.8% menor con tamoxifeno, 47.2% menor con anastrozol y 6.20 veces superior con fulvestrant respecto a tumores que no recibieron hormonoterapia.

Se confirma que se puede asumir el supuesto de riesgos proporcionales ($p=0.4553$).

	chi2	df	Prob>chi2
global test	33.25	33	0.4553

El índice C de Harrell (0.8562) y el índice D de Somer (0.7124) muestran una buena capacidad discriminativa del modelo.

```
Fallos_d: exitus_ca_mama == 1
Tiempo de análisis_t: t_seg_exitus_meses

Número de sujetos (N)           =      789
Número de pares comparados (P)  =    44053
Número de obtenidos según lo esperado (E) = 37715
Número de predicciones empatadas (T) =      8

Harrell's C = (E + T/2) / P =   .8562
Somers' D   =              =   .7124
```

5.2.6. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad

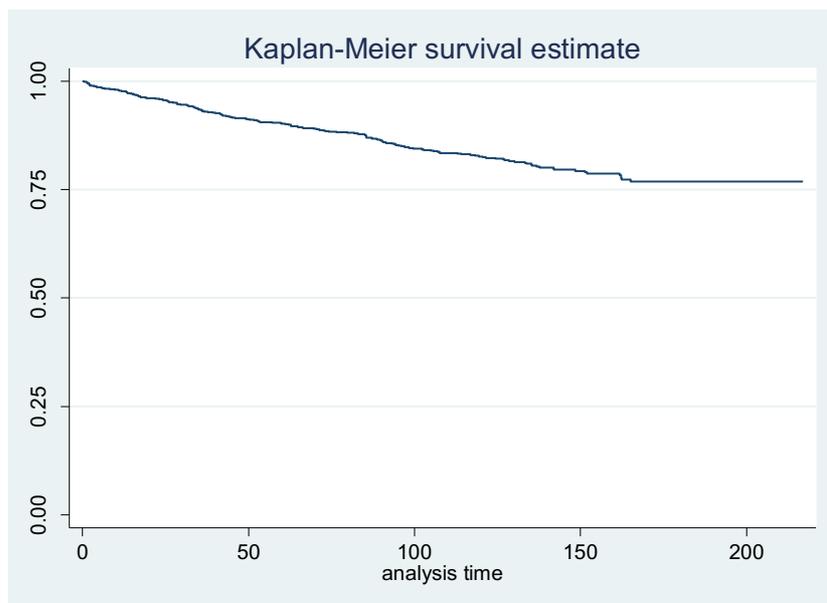


Figura 50. Curva de Kaplan-Meier en estudio de SLE

Tabla 40. Tabla de vida en estudio de SLE

Interval	Beg. Total	Deaths	Lost	Survival	Std. Error	[95% Conf. Int.]		
0	12	1636	41	66	0.9744	0.0039	0.9654	0.9811
12	24	1529	30	40	0.9551	0.0052	0.9436	0.9642
24	36	1459	37	38	0.9305	0.0065	0.9167	0.9421
36	48	1384	26	77	0.9125	0.0072	0.8972	0.9257
48	60	1281	16	166	0.9003	0.0077	0.8840	0.9145
60	120	1099	69	578	0.8236	0.0113	0.8002	0.8446
120	.	452	24	428	0.7406	0.0190	0.7011	0.7757

Deaths= fallecidos y/o recidivas. La muerte sin recidiva se considera observación censurada (se interrumpe el seguimiento). El seguimiento en SLE tiene lugar:

- Hasta la recidiva.
- Hasta el exitus si no hay recidiva.
- En caso de no presentar recidiva ni exitus, hasta fecha fin de seguimiento por pérdida o fecha fin de seguimiento.

Se objetivan 243 (14.85%) fallecidos y/o recidivas al finalizar el seguimiento. De ellos, 219 casos aparecieron hasta los 10 años de seguimiento, lo que representa una supervivencia libre de enfermedad del 90.03% de las pacientes a los 5 años y del 82.36% a los 10 años. Se encuentran 199 primeras recidivas registradas (12.16% del total de pacientes), de las cuales 136 (68.34%, 8.31% del total) fueron recidivas sistémicas (28 de ellas (1.71% del total) con recidiva locorregional y sistémica) y 63 pacientes (31.66%, 3.85% del total) sólo presentaron recidiva locorregional. Aparecen 40 casos de tumor contralateral (2.44% de los casos).

MODELO MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD:

Modelo realizado con regresión de Cox multivariante. Se realiza una construcción hacia delante, introduciendo secuencialmente las distintas variables y manteniendo en el modelo las que presentan alguna asociación próxima a la significación estadística (al menos $p < 0.10$). Tras finalizar la introducción de variables, se realiza una revisión final con eliminación secuencial de las variables que pierden asociación tras realizar el ajuste multivariante. En caso de duda, se ha comprobado cuando ha sido posible que la eliminación de las variables no hace cambiar significativamente la verosimilitud del modelo (test de razón de verosimilitudes, $p > 0.10$).

Los criterios para seleccionar las variables que se incluyen en el modelo:

- Al menos una asociación con tendencia a la significación en el análisis bivalente de mortalidad general o tumoral específica ($p < 0.10$).
- Resultados en al menos un 80% de la muestra (a excepción de número de ganglios centinela afectados y número de ganglios positivos).

Las variables se introducen en el siguiente orden:

- Ganglio centinela.
- Número de ganglios centinela afectados.
- Número de ganglios totales positivos.
- Tratamiento quirúrgico final en mama derecha y mama izquierda.
- Histología de lesión índice inicial.
- Grado tumoral de lesión índice.
- Invasión linfoscavular.
- Diámetro tumoral agrupado según clasificación TNM.
- Receptores de estrógenos.
- Receptores de progesterona.
- Receptores Ki67.
- Radioterapia.
- Esquema de quimioterapia inicial.
- Terapia diana inicial.
- Hormonoterapia inicial.
- LAX.

En el modelo se eliminan por colinearidad las observaciones con:

- Diámetro tumoral 1-5 mm.
- Esquema de quimioterapia=otros.
- Hormonoterapia=otros.

Se observan asociaciones independientes estadísticamente significativas entre SLE y las siguientes variables:

- Número de ganglios positivos: incremento de riesgo del 3.7% por cada ganglio positivo ($p=0.031$).
- Diámetro tumoral: riesgo significativamente superior en tumores con diámetro de 20 a 50 mm (Hazard ratio 3.66; $p=0.036$) o superior a 50 mm (Hazard ratio 6.88; $p=0.06$) respecto a tumores menores.
- Ki67: riesgo significativamente superior en tumores con Ki67 positivo (Hazard ratio 2.72; $p=0.025$) o $>60\%$ (Hazard ratio 4.48; $p=0.006$) respecto a tumores con $Ki<1\%$.
- Radioterapia: riesgo 4.55 veces superior en el caso de RT de mama completa (WB) 50Gy (25 fracciones x 2 Gy/frac) + RT axilar e infraclavicular respecto a no radioterapia ($p=0.027$).

- Esquema de quimioterapia: riesgo 4.99 veces superior con esquema de taxanos respecto a esquema FEC (5-Flu/Epirub/Ciclofosf) ($p=0,005$). Sin embargo, el riesgo es 58% menor con esquema combinado FEC-TAX respecto a esquema FEC ($p=0.021$).
- Hormonoterapia inicial: riesgo 84 veces superior con hormonoterapia con Fulvestrant respecto a no hormonoterapia ($p<0.001$).
- LAX: riesgo 3.14 veces superior con LAX respecto a no realizar LAX ($p=0.001$).

Se confirma que se puede asumir el supuesto de riesgos proporcionales ($p=0.2070$).

	chi2	df	Prob>chi2
global test	34.93	29	0.2070

El índice C de Harrell (0.7668) y el índice D de Somer (0.5336) muestran una aceptable capacidad discriminativa del modelo.

```
Fallos _d: recidiva == 1
Tiempo de análisis _t: SLE_meses

Número de sujetos (N) = 716
Número de pares comparados (P) = 69153
Número de obtenidos según lo esperado (E) = 52974
Número de predicciones empatadas (T) = 104

Harrell's C = (E + T/2) / P = .7668
Somers' D = .5336
```

6. DISCUSIÓN

El análisis del ganglio centinela ha permitido disminuir la agresividad quirúrgica de la cirugía de la axila y estudiar los beneficios de realizar o no la linfadenectomía axilar, que se puede evitar actualmente no sólo en pacientes con ganglio centinela negativo, sino también en aquellos con ganglio centinela positivo con una carga tumoral baja, que reciben irradiación de toda la mama y/o terapia sistémica (31).

Por ello, nuestro objetivo consiste en identificar factores pronósticos que influyan de manera significativa a la afectación ganglionar de la axila, con la finalidad de encontrar el tipo de pacientes que se podrían beneficiar de una cirugía exenta de vaciamiento axilar a pesar de que el ganglio centinela se diagnostique de macrometástasis.

En nuestro estudio, entre las pacientes a las que se ha realizado GC (1135 casos), 139 (11.85%) presentaron un GC afecto por macrometástasis y 930 (79.54%) obtuvieron un GC negativo. Nuestra muestra presenta un mayor porcentaje de GCs negativos que el ensayo clínico NSABP B-32 (71.1%) (58) y objetiva resultados similares al estudio de Dengel et al (82.4%) (196). Nuestro porcentaje de GCs negativos es algo menor que los estudios de Toshikawa et al (85%) (197) y de Ibrahim-Zada et al (87%) (198).

En total, un 16.7% de las pacientes a las que se ha realizado GC tenían ganglios adicionales afectados, cifras similares a la muestra de Weaver et al (15.9%) (59) y menores que en el ensayo de Giuliano (27.3%) (199), en el estudio de Jinno (35.1%) (200) y en el de Tapia (39%) (201).

En el análisis por OSNA, con un punto de corte de número total de copias (TTL) de 5000 copias/ μ l de CK19 mRNA, observamos un 10.2% de pacientes con ganglios no centinela positivos por debajo de este valor y un 25.0% por encima de este valor. En nuestra muestra, la proporción de pacientes con ganglios afectos adicionales a los ganglios centinela se incrementa de forma acusada por encima de valores de OSNA de 12000 (36.1% comparado con 8.0%, Ji cuadrado $p < 0.001$).

Hay estudios que muestran un corte de TTL similar. En el estudio multicéntrico de Piñero-Madróna et al el corte de 10000 copias de CK19 mRNA fue el único factor predictor independiente de afectación 4 ganglios no metastásicos (73).

El estudio de Fung et al expone que omitir la linfadenectomía es seguro en pacientes con 1 o 2 ganglios afectos de macrometástasis y muestra que el 87% de los pacientes con número total de copias (TTL) $> 15,000$ copias/ μ l tienen más de 2 ganglios no centinela positivos (71).

Se han publicado estudios que establecen un corte inferior, como Terrenato et al que analizaron 1529 ganglios linfáticos en 1140 pacientes. El 69% no presentó más ganglios afectados y en el análisis ROC identificaron que un corte en 2150 copias de CK19 mRNA discrimina mejor a los pacientes con ganglios negativos o positivos (75).

Kubota y Ohi presentan que más de 54000 y 100000 copias de CK19 ARNm respectivamente se correlaciona con más de 4 ganglios metastásicos (74)(72).

Espinosa-Bravo et al objetivan la TTL de 120000 copias como predictor de metástasis no centinela con una especificidad del 85.3% y un valor predictivo negativo del 80% (78) y Nabais et al refieren que el tamaño tumoral, el número de ganglios centinela metastásicos y la carga tumoral total eran factores predictores de afectación de GC no metastásicos,

mostrando la carga tumoral total mayor de 190000 copias/ml un 73.3% de sensibilidad y 74.4% de especificidad con un valor predictivo negativo del 88.9% (77).

Otros estudios utilizan el estudio intraoperatorio histopatológico mediante cortes por congelación en lugar de OSNA para la detección de las macrometástasis, como el de Foschini et al, que sugieren que un tamaño de metástasis menor de 7 mm se relaciona con baja carga de enfermedad axilar residual (202).

En nuestro trabajo aparece un 5.2% más de riesgo de GC positivo por cada incremento de 1 mm de diámetro (IC95%: 3.1%-7.4%); $p < 0,001$. La proporción de tumores con ganglio centinela por OSNA mayor de 12000 copias se incrementa en función del tamaño tumoral, alcanzando el máximo en el tamaño a partir de 5 cm. La asociación es estadísticamente significativa (test exacto de Fisher, $p=0.005$).

Al igual que en nuestros casos, según el artículo de S. Apple, en tumores precoces (menores de 5 cm), la BSGC sola puede ser una práctica estándar, eficaz, segura y equivalente en cuanto a supervivencia respecto a completar o no la linfadenectomía, incluso en macrometástasis (64) y Glechner et al publicaron un metanálisis que indica que para algunas mujeres con cánceres invasivos precoces (T1-2, tumores no palpables y cirugía conservadora seguida de radioterapia y terapia sistémica) se puede evitar la linfadenectomía, ya que la supervivencia y recurrencia regional a 5 años puede ser similar (66). Los ensayos IBCSG 23-01 y ACOSOG Z0011 establecen el mismo punto de corte (5 cm), y el ensayo AATRM 048 reduce el punto de corte a 3.5 cm (203).

En nuestro estudio, la proporción de pacientes con GC positivos pasa de un 10.5% con tumor índice de grado 1, a un 17.7% con tumor índice de grado 3. Las diferencias son estadísticamente significativas (Ji cuadrado, $p=0.027$) en el análisis general, pero no en el estudio de ganglios adicionales, variable que sí que resulta significativa en los estudios de Loza et al y Bi et al (204) (205).

En nuestras pacientes encontramos 2.80 veces más riesgo de tener GC positivo si existe invasión linfovascular (IC95%: 1.49-5,23); $p=0.001$. En el caso de presentar invasión linfovascular y otros ganglios afectados, el 42.9% de los pacientes tenía más de 12000 copias de ARNm por OSNA, en comparación con un 27.4% en el caso de no existir, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas en esta situación (Ji cuadrado, $p=0.162$). El estudio de Tapia también refleja la invasión linfovascular, la extensión extranodal, el tamaño tumoral mayor de 2 cm y la macrometástasis como factores de riesgo para la aparición de afectación de otros ganglios (193) y el de Zheng et al la invasión linfovascular, el tamaño tumoral mayor de 26 mm y la sobreexpresión de HER2 (206).

A pesar de que en nuestro estudio objetivamos un menor riesgo de afectación del GC en los tipos luminal A, luminal B y triple negativo respecto a HER2, la diferencia sólo es estadísticamente significativa en el caso del triple negativo ($p=0.010$). Marazzo et al indicaron que los pacientes triple negativos mostraron mayor tasa de negatividad del ganglio centinela que los otros grupos por lo que podrían ser buenos candidatos a la cirugía sin estadiaje axilar (207). El estudio de Vane et al también muestra una afectación ganglionar menor en el caso de los triple negativos (15.7%) que en los tumores con receptores hormonales positivos (19.9%) y en los Her2+ (32.7%) (208). El estudio de Ozbas et

al objetiva una menor afectación de ganglios no centinela afectos en los triple negativos (41%) que en aquellos con receptores hormonales positivos (47.1%) (209). Esto puede estar en relación con la baja expresión (30%) de CK19 en los tumores triple negativos (210).

Con la finalidad de evitar linfadenectomías innecesarias se están creando nomogramas para intentar predecir la probabilidad de ganglios linfáticos adicionales (no centinela) positivos. Estas escalas predictoras incluyen varios parámetros. El nomograma de Rubio et al incluye tamaño tumoral, invasión linfovascular, HER2, número de ganglios centinela afectos y carga tumoral total del ganglio/s centinela (211), el de Shimazu et al se basa en el tamaño tumoral clínico, el número de macrometástasis de los ganglios centinela y la TTL, ya que dichos valores se asociaban a la posibilidad de presentar 4 o más metástasis ganglionares (84) y la escala predictora de Jia-Long et al incluye la edad, tamaño tumoral, invasión linfovascular, grado histológico, RH y HER2 (212). Nadeem et al realizaron un estudio sobre 138 pacientes con GC positivo y linfadenectomía axilar cuyos datos se usaron para intentar calcular la probabilidad de metástasis adicionales utilizando 7 nomogramas (MSKCC, Cambridge, Turkish, Stanford, MDACC, Tenon y MOU). El 41% de las pacientes presentaron metástasis adicionales, representando el nomograma MOU mejor predicción que el resto y concluyen que los modelos con menor número de variables fueron inferiores que los que incluían más variables, siendo el tamaño de las metástasis del ganglio centinela un importante factor para predecir metástasis en ganglios no centinela (83).

Actualmente, en nuestra práctica clínica habitual, podemos evitar el vaciamiento axilar en los casos con macrometástasis en la BSGC con baja carga tumoral (hasta 10000-

15000 copias de mARN-CK19, que corresponde a una probabilidad de axila no afectada de un 85%) o perfil de bajo riesgo (cirugía conservadora, diagnóstico histológico de células tumorales aisladas o micrometástasis, hasta un máximo de dos GC metastásicos, estatus postmenopáusico, tamaño tumor primario menor de 3-4 cm, grado histológico 1 o 2, receptores hormonales positivos, Her2 negativo, Ki67 menor o igual al 14%) (64) (191) (109).

Según los datos de nuestro estudio podemos exponer que los tumores menores de 5 cm, sin invasión linfovascular, cuyo análisis de GC por OSNA sea menor de 12000 copias tienen baja posibilidad de presentar ganglios adicionales afectados y, por tanto, pueden beneficiarse de la no realización de un vaciamiento axilar.

Por otro lado, en cuanto a los tratamientos adyuvantes, a la hora de indicar la quimioterapia adyuvante o la irradiación axilar en una paciente que se ha decidido omitir el vaciamiento axilar tras un ganglio centinela positivo, el equipo multidisciplinar ha de tener en cuenta la información pronóstica adicional, así como las preferencias de la paciente para cada una de las estrategias (81).

Al igual que tendemos a minimizar la agresividad de los procedimientos quirúrgicos con la menor realización de vaciamientos axilares, ya que se ha demostrado que no conlleva en muchas ocasiones una menor supervivencia, también intentamos practicar una cirugía más conservadora de la mama y reducir las indicaciones de la realización del ganglio centinela. La BSGC es menos invasiva que el vaciamiento axilar, pero a pesar de ello, presenta un 25% de complicaciones a corto plazo (79).

No está clara la necesidad de estadiar la axila en los casos de tumores con diagnóstico por biopsia de CDIS, ya que no se trata de un tumor invasivo y no metastatiza.

Las indicaciones del consenso español en los casos de carcinoma intraductal son la indicación de mastectomía, el diámetro mayor o igual a 3 cm, que se trate de una lesión palpable o que presente un alto grado histológico o comedonecrosis (64). La Sociedad Americana amplía el tamaño a más de 5 cm (108).

En nuestro estudio pretendíamos identificar las características tumorales y personales de las pacientes en las que no sería necesario realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Encontramos 148 tumores con histología in situ en la biopsia previa (9.1% sobre el total) de los cuales, un 48.0% resultó infiltrante en la biopsia definitiva. Los datos son similares al estudio de Park et al. sobre 340 casos de CDIS, en el cual la infraestimación fue del 42.6% y está significativamente relacionada con la palpabilidad, la presencia de masa o calcificación por ecografía, el grado, la sospecha de microinvasión y la biopsia por aguja core. En los casos que sólo presentaron uno o ninguno de los factores de riesgo, la infraestimación fue del 14.3%, mientras que cuando presentaron los 5 factores, aumentó al 90.9% (213). También muestra resultados parecidos Kim et al en su estudio sobre 506 mujeres con CDIS, con un 42.7% de infraestadiaje (192) y Al Nemer que muestra una tasa de infraestimación del 47.85%, mostrando como asociación estadísticamente significativa el alto grado nuclear, el patrón histológico, la infiltración linfocítica periductal, la pérdida mioepitelial parcial y la presencia de focos sospechosos de microinvasión estromal (194).

Sin embargo, la proporción de enfermedad invasiva en pacientes con diagnóstico previo de CDIS es menor en otros estudios, como el realizado por Kondo sobre 1187

pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS, de las cuales el 25.8% presentaron componente infiltrante, cuyos factores asociados fueron: la presencia de adenosis esclerosante, las calcificaciones pleomórficas en la mamografía, la existencia de masa sospechosa de carcinoma invasivo en ecografía o RMN, el tamaño mayor de 2 cm y la comedonecrosis (195). Chin-Lenn et al en su estudio sobre 394 pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS muestra un 23% de cáncer invasivo (214) y Yen et al. sobre 398 pacientes un 20% de enfermedad invasiva y un 10% afectación del GC (214). El infraestadiaje en el estudio de Schulz et al ocurrió en el 18% de los casos, siendo solo la masa palpable un factor de riesgo significativo en el análisis multivariante (215).

De los tumores con histología preoperatoria de carcinoma in situ y diagnóstico de carcinoma infiltrante en la biopsia definitiva, el 14.9% de estos tumores tenían el ganglio centinela positivo, datos similares al estudio de Sakr, que muestra un 15% de afectación metastásica del GC en pacientes con diagnóstico preoperatorio de carcinoma ductal in situ (42) y al 16% de afectación del GC del estudio de Camp et al (216). El estudio de Francis et al identifica un 10.7% de ganglios centinela positivos (217), mientras que el estudio de Sorrentino et al objetiva un porcentaje de afectación del ganglio centinela menor (7.4%, de los cuales el 61.5% eran macrometástasis y el 38.5% micrometástasis) y presenta como factores predictivos de afectación nodal: BIRADS mayor o igual a 4, tamaño de 20 mm o más, CDIS tipo comedo y enfermedad multifocal, aunque solo este último resultó ser un factor predictivo significativo en el análisis multivariante (41). El mismo porcentaje de afectación de Sorrentino (7.4%) se extrae del metanálisis de Ansari et al (207).

Estratificando el resultado por tamaño tumoral, observamos que los tumores con ganglio centinela positivo tuvieron en todos los casos un tamaño de 11 mm o superior. Según el estudio de Yen et al el único factor predictor independiente de afectación del GC fue la presencia de tumor palpable (214).

En el análisis de Sakr los únicos factores predictores significativos para predecir la enfermedad invasiva fueron el tamaño tumoral mayor de 30 mm y la indicación de mastectomía (42). Kim et al encontraron como factores asociados a la infiltración la existencia de lesión palpable, el tamaño mayor de 20 mm, el alto grado y la biopsia con aguja de calibre 14 (192) y Trentin et al la edad menor de 40 años, las lesiones de menos de 2 cm y la ausencia de lesión residual como características predictoras de ausencia de invasión y de afectación ganglionar (44). Francis et al (217) y Miyake et al (218) también establecen el corte en 2 cm y Huo en 1.5 cm (219).

Observamos en nuestros casos una mayor proporción de invasión linfovascular en los tumores con ganglio centinela positivo, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (test exacto de Fisher, $p=0.173$); datos que también aparecen en el estudio de Tada et al (220) y el de Meijnen et al, que considera como factores de riesgo la edad menor de 55 años, el tamaño de infiltración mayor de 1 cm y la presencia de invasión vascular (43).

Además, objetivamos una proporción menor de tumores grado 1 y mayor de grado 2 y 3, pero sin diferencias estadísticamente significativas (test exacto de Fisher, $p=0,312$). El estudio de Moran et al indica la BSGC en alto grado y tamaño tumoral mayor de 2.5 cm (221) y el metanálisis de Chehade et al, que incluye un total de 9803 pacientes, avala que se debe realizar BSGC en CDIS de alto grado y de más de 2 cm (222).

No solo en el caso del carcinoma ductal in situ, de forma global, en el carcinoma in situ e infiltrante, la posibilidad de afectación del ganglio centinela en tumores menores de 11 mm fue del 8.33%, de los cuales el 72.72% presentaron el GC como único ganglio afecto.

El estudio de Rao et al exponen que los tumores T1 no precisarían realización de disección axilar, ya que la afectación ganglionar axilar de los tumores menores de 2 cm es del 14,28%, siendo esta del 61,11% en el grupo de los tumores de más de 2 cm (63). Orang et al muestran una incidencia de afectación ganglionar del 2.8% en tumores menores de 1cm y Bourez et al presentaron en su revisión sobre 10 artículos una afectación del 0 al 8.4% en tumores T1a, del 6.9 al 22.2% en T1b y del 13.1 al 62.5% en T1c (223).

En el estudio de Wang et al, las tasas de metástasis ganglionar en tumores T1mic, T1a, T1b y T1c fueron del 2.8%, 4.5%, 9.3% y 21% respectivamente, por lo que parece razonable omitir el estadiaje quirúrgico axilar en T1mic o T1a (224).

El estudio de Shigematsu et al sobre 582 pacientes cT1-2N0M0 muestra una supervivencia libre de recurrencia del 93% en el grupo con GC positivo y del 96.5% en el grupo con GC negativo a los 5 años y del 93% en el primer grupo y del 90.4% en el segundo a los 10 años, no objetivando diferencias significativas entre ambos grupos (225). Tampoco objetiva diferencias en la supervivencia global y libre de enfermedad el ensayo clínico INT09/98 realizado para determinar el impacto de evitar la cirugía axilar en pacientes T1N0 (67).

Con los datos de nuestro estudio podríamos indicar que, en aquellos casos de CDIS, carcinoma ductal y carcinoma lobulillar infiltrante puro de 10 mm o menos podrían

beneficiarse de una cirugía exenta de la biopsia selectiva del GC, ya que es poco probable que éste resulte afecto (5.56%).

Con esta finalidad se están desarrollando ensayos clínicos como el SOUND y el INSEMA, diseñados para comparar la realización o no de la BSGC en tumores cT1-2N0 (226) (227).

El ensayo clínico prospectivo *BOOG 2013–08* valora la posibilidad de omitir la BSGC en tumores invasivos T1-2 con ganglios negativos clínicamente y valorar la recurrencia regional a los 5 y 10 años de seguimiento, la ausencia de enfermedad a distancia y la supervivencia, calidad de vida, morbilidad y coste-efectividad. Los datos previos indican una supervivencia libre de enfermedad del 99% en el brazo control frente al 96% en el brazo a estudiar. Si esto se confirmara, al evitar la BSGC disminuiría la morbilidad axilar y mejoraría la calidad de vida, sin presentar una menor (79).

Muchos estudios comparan las tasas de supervivencia libre de enfermedad y de morbilidad entre la realización de la BSGC sola o asociada a linfadenectomía axilar, favoreciendo los datos sobre morbilidad a la realización única de la BSGC, sin revelar un impacto negativo en la recurrencia locorregional, supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global (228).

En nuestro estudio se objetivan 243 (14.85%) fallecidas y/o recidivas al finalizar el seguimiento, lo que representa una supervivencia libre de enfermedad del 90.03% de las pacientes a los 5 años y del 82.36% a los 10 años. Se encuentran 199 primeras recidivas registradas (12.16% del total de pacientes), de las cuales el 8.31% del total fueron recidivas sistémicas y el 3.85% del total sólo presentaron recidiva locorregional. Aparece un 2.44% de tumores contralaterales.

El estudio de Shigemizu muestra unas tasas de supervivencia global y libre de enfermedad a 11 años similares a las nuestras, del 86.4 y 76.5% respectivamente en la primera cohorte de estudio (229). La base de datos SEER sobre mujeres diagnosticadas de cáncer de mama entre 2008 y 2014 en Estados Unidos, muestra también una tasa de supervivencia relativa a 5 años del 90% (230). Tasas algo menores estima el estudio de Paik et al sobre 7587 pacientes, que muestra una tasa de supervivencia libre de enfermedad del 93.46% y estima una supervivencia libre de enfermedad condicional del 92.84% al año, del 92.37% a los 2 años, del 93.03% a los 3 años, del 89.41% a los 4 años y del 79.64% a los 5 años (231) y el estudio de Diniz et al, que objetiva una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 72% para pacientes no metastásicas (232).

Observamos asociaciones independientes estadísticamente significativas entre la SLE y el diámetro tumoral a partir de 20 mm, el Ki67 alto, la radioterapia completa de la mama y axila frente a no recibir radioterapia, la quimioterapia con esquema de taxanos respecto a esquema FEC, la hormonoterapia con Fulvestrant, el número de ganglios positivos y la realización de linfadenectomía axilar. Se objetivan asociaciones independientes estadísticamente significativas entre mortalidad específica y GC, número de ganglios positivos, edad, invasión linfovascular, radioterapia paliativa (riesgo 9.09 veces mayor) y quimioterapia con FEC o no recibir quimioterapia frente a recibir sólo antraciclinas (riesgo 64.8% menor con esquema antraciclinas y 61.9% menor si no se recibe QT respecto a esquema FEC). También aparecen las siguientes asociaciones con tendencia a la significación: Ki67 alto, Her2neu positivo, esquema de quimioterapia con FEC respecto a esquema con CMF (riesgo 41.9% menor) y hormonoterapia con Fulvestrant (riesgo 6.20 veces superior) respecto a tamoxifeno (riesgo 42.8% menor) y anastrozol (riesgo 47.2% menor).

Objetivamos un riesgo de recurrencia significativamente superior en los grupos de tumores con diámetro de 20 a 50 mm (Hazard ratio 3.66; $p=0.036$) o superior a 50 mm (Hazard ratio 6.88; $p=0.06$). El estudio de Onishi muestra que según aumenta el diámetro de tumor invasivo, la supervivencia libre de enfermedad disminuye en las curvas de supervivencia, siendo su tasa de supervivencia libre de enfermedad a 10 años del 96.1% en Tis, del 80.3% en T1 y disminuyendo al 20% en T4 (159). Del mismo modo, se observa como disminuye la tasa de supervivencia a 5 años por cada estadio en el estudio de Ito et al, siendo esta del 95.8% en estadio I, del 91.9% en estadio II y del 77.6% en estadio III (160) y según Saadatmand et al la supervivencia a 15 años de su población de estudio fue del 91-95% en T1a a T1b, del 82% en T2, del 73% en T3 y del 45% en T4 (233).

Aparece en nuestro estudio un riesgo de recurrencia significativamente superior en tumores con Ki67 mayor del 60% (Hazard ratio 4.48; $p=0.006$) respecto a tumores con Ki menor del 1%. Objetivamos un riesgo de mortalidad específica 7.28 veces superior con un Ki67 mayor del 60% y 6.90 veces superior con un Ki67 del 15 al 60% respecto a presentar un Ki67 menor del 1%. Yang et al muestran una tasa de recurrencia a 5 años del 8.1% en los tumores con baja expresión de Ki67 y del 37.1% en aquellos con alta expresión (234). Nahed y Shaimaa exponen que las pacientes con $Ki67>15\%$ tienen más posibilidades de presentar recurrencias y metástasis a distancia que aquellas con Ki67 menor, aunque no objetivan diferencias pronósticas significativas (235). Sin embargo, el estudio de Inwald et al sí que muestra diferencias significativas en el análisis multivariante y refiere que los tumores con Ki67 mayor del 25% tienen peor supervivencia global y libre de enfermedad, mostrando una relación lineal a partir del 15% de expresión del Ki67 (236).

También objetivamos un riesgo de recurrencia 4.55 veces superior en el caso de recibir radioterapia de mama completa (WB) 50Gy (25 fracciones x 2 Gy/frac) con RT axilar e infraclavicular respecto a no recibir radioterapia en estas regiones ($p=0.027$), probablemente debido a que se trata de tumores de mayor estadio. Abdel-Rahman muestra en su estudio una tasa de recurrencia regional del 0.7% en las pacientes que recibieron radioterapia de la cadena mamaria interna y del 1.6% en aquellas que no lo recibieron (237). Según Kim et al, las dosis altas de radioterapia no se asocian con una mejor tasa de supervivencia libre de enfermedad (238) y Huo et al comentan que las pacientes con 2 ganglios positivos con tumores de 2 a 5 cm o pacientes con 3 ganglios positivos presentan una reducción relativa de riesgo de mortalidad global si reciben radioterapia, pero no observan beneficios si los tumores son de 2 cm o menos o sólo presenta 1 o 2 ganglios positivos (239).

Objetivamos un riesgo de mortalidad específica 3.33 veces superior en tumores con macrometástasis y 3.77 veces superior en tumores con GC no realizado (indicación directa de vaciamiento axilar) respecto a presentar un GC negativo y se incrementa el riesgo en un 5.5% por cada incremento de un ganglio positivo ($p<0.001$). Se objetiva un incremento del riesgo de recurrencia del 3,7% por cada ganglio positivo ($p=0.031$). Sin embargo, el análisis por regresión de Cox no muestra una asociación significativa entre el número de copias de ARNm del GC y la supervivencia ($p=0.812$).

Según Onishi et al, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años en pacientes sin afectación ganglionar fue del 79.4%, mientras que si la afectación era de 10 ganglios o más fue del 12.5% (159). Para Tonelloto et al, con una mediana de seguimiento de 58 meses, la supervivencia libre de enfermedad fue de 53.8 meses en pN1, de 45.9 en

pN2 y de 43.5 en pN3 (158) y el estudio de Saadatmand muestra una supervivencia a 15 años del 90% en N0, 88% en N1, 81% en N2 y 66% en N3 (233). Peg et al establecen un punto de corte en las macrometástasis con TTL de 25000 copias/mL de CK19 mRNA, ya que la SLE por debajo de este punto fue del 95.4% y la SLE locorregional del 96.3%, frente al 87.5% y 89.6% respectivamente a partir de las 25000 copias/mL de CK19 mRNA (76).

El hecho de practicar una linfadenectomía axilar presenta un riesgo de recurrencia 3.14 veces superior respecto a no realizarla ($p=0,001$), ya que esta se indica en tumores más avanzados, con mayor afectación ganglionar.

El estudio de Ozcan et al expone que la omisión de la linfadenectomía en pacientes con afectación axilar ganglionar limitada no muestra peor supervivencia global (91.8% con vaciamiento axilar frente al 92.5% sin él) y libre de enfermedad a 5 años (82.2% con vaciamiento axilar frente al 83.9% sin él) (240) y Joo et al concluyen que la realización de linfadenectomía axilar en pacientes con tumores N1 no mejoran la supervivencia, presentando una supervivencia global y libre de enfermedad del 83 y 84% respectivamente (241).

En el ensayo ACOSOG Z0011 se incluyen tumores infiltrantes menores de 5 cm, sin afectación clínica axilar, realización de cirugía conservadora y radioterapia posterior. Tras un seguimiento de 9.25 años, no se observaron diferencias en la supervivencia libre de recurrencia local y la recurrencia local acumulada: 6.2% en las mujeres con LA y 5.3% en las pacientes en observación (que fueron las que el GC estaba afectado (máximo de 2 GC afectos) pero no presentaba ILV); mientras que las recurrencias axilares fueron de 0.5 y 1.5%, respectivamente (60)(61).

La mortalidad específica también aumenta un 6.2% por cada año de edad por encima de 60 años. El estudio retrospectivo de Wang et al sobre 166615 pacientes de la base de datos SEER clasifica a las pacientes en 2 grupos (BSGC o LAX vs no realizar estudio del GC o solo biopsia por punción). Las tasas de supervivencia específica a 5 años fueron del 98 y 97.5% y las mejores tasas fueron en las pacientes entre 50 y 64 años, T1mic o T1a, grado I y RH positivos (224).

Presentan un riesgo de mortalidad específica un 88% mayor los tumores con invasión linfovascular respecto a los tumores sin invasión. Los metanálisis de Gujam et al y de Zhang et al demuestran que la invasión linfovascular permite predecir un pronóstico más pobre (242) (243).

Y en tumores con Her2neu positivo el riesgo de mortalidad específica es 2,38 veces superior respecto a tumores Her2neu negativo. En estos datos hay que tener en cuenta que las pacientes que diagnosticamos en la actualidad, con las terapias diana que administramos, podrían modificar estos resultados en un futuro. Onitilo et al muestran una supervivencia global y libre de enfermedad del 84.6% y del 75.9% respectivamente, frente al 88.5% y 84.7% en los tumores que no presentar Her2 positivo (244). Tovey et al objetiva una tasa de supervivencia específica a 5 años del 68%, frente al 96% del grupo Her2-negativo (245) y Dawood et al menciona una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 93% en los Luminal A, del 82% en los Luminal B y del 78% en los Her2 (246).

Tras los resultados obtenidos en nuestro estudio y comparando con los estudios publicados deberíamos considerar la necesidad de la realización del ganglio centinela en

las pacientes con bajo riesgo de afectación axilar, así como replantearnos las indicaciones de la cirugía del vaciamiento axilar, ya que hemos comprobado que en muchos casos no conlleva a una mejoría de la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo.

7. CONCLUSIONES

1. Según los datos de nuestro estudio, las pacientes con tumores menores de 5 cm cuyo análisis de GC por OSNA sea menor de 12000 copias/ μ l de CK19 mRNA tienen baja posibilidad de presentar ganglios adicionales afectados y, por tanto, no sería necesaria la realización de un vaciamiento axilar.
2. Aquellos casos de CDIS, carcinoma ductal y carcinoma lobulillar infiltrante puro de 10 mm o menos podrían beneficiarse de una cirugía exenta de la biopsia selectiva del GC, ya que es poco probable que éste resulte afecto (5.56%).
3. El GC macrometástasico presenta "per se" un riesgo de mortalidad por cancer de mama 3.33 veces superior, riesgo que se incrementa un 5.5% por cada ganglio positivo. En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, se produce un aumento del riesgo del 3.7% por cada ganglio positivo y el riesgo es significativamente superior en tumores mayores de 20 mm.
4. El número de ganglios con macrometástasis, el diámetro tumoral, el porcentaje de expresión de Ki67 expresada de modo porcentual, el Her2neu positivo y la invasión linfovascular correlacionan negativamente con la supervivencia libre de enfermedad y la mortalidad específica por cáncer de mama.
5. La realización de la linfadenectomía axilar no mejora la supervivencia libre de enfermedad, por lo que deberíamos plantearnos reducir las indicaciones de la misma.

8. ABREVIATURAS

- ^{99m}Tc: tecnecio 99 metaestable.
- AC: antraciclinas.
- BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela.
- Bx: biopsia.
- CA: cáncer.
- CC/CCM: cirugía conservadora de mama.
- CDI: carcinoma ductal infiltrante.
- CDIS: carcinoma ductal in situ.
- CK19: citoqueratina 19.
- CL: contralateral.
- CLI: carcinoma lobulillar infiltrante.
- CMF: Ciclofosfamida/Metotrexate/5-Fluorouracilo.
- DIN: neoplasia intraductal.
- FEC: 5-Fluorouracilo/Epirubicina/Ciclofosfamida.
- Frac: fracciones.
- G af: ganglios afectados.
- G: grado.
- GC: ganglio centinela.
- Gy: Gray.
- HT: hormonoterapia.
- IA: inhibidores de la aromatasa.
- IHQ: inmunohistoquímica.
- ILV: infiltración linfovascular.
- IPAM: irradiación parcial acelerada de la mama.
- LA/LAX/VAX: linfadenectomía axilar.
- LR: locorregional.
- M: metástasis a distancia.
- mCi: milicurios.
- mRNA: ácido ribonucleico mensajero.
- MD/MI: mama derecho/mama izquierda.
- Mx: mamografía
- N/cN/pN: afectación linfática/afectación linfática clínica/patológica
- NC: no centinela.
- OSNA: one-step nucleic acid amplification (amplificación del ácido nucleico en un solo paso).
- Pos/neg: positivos/negativos.
- QT/QTN: quimioterapia/quimioterapia neoadyuvante.
- QUAD: cuadrantectomía.
- QX: quirúrgica.
- RE: receptores de estrógeno.

- RH: receptores hormonales.
- RIC: rango intercuartílico.
- RLR: recidiva locorregional.
- RM: resonancia magnética.
- RP/RPG: receptores de progesterona.
- RS: recidiva sistémica.
- RT: radioterapia.
- SLE: supervivencia libre de enfermedad.
- T: tamaño tumoral.
- TAX: taxanos.
- TC: tomografía computarizada.
- TTL: total tumour load (carga tumoral total de copias de CK19 mRNA).
- µl: microlitro.

9. ANEXOS

Anexo 1. Clasificación molecular del cáncer de mama (51) (128):

Subtipo	Definición	clínico-	patológica	Genes característicos	Genes proliferativos y grado histológico	Mutación TP53	Notas
Luminal A 55-60%	RE+ y/o RP+ (a partir del 20%) HER2- Ki67 bajo (<14%)		CK5/6 EGFR-	ESR1, GATA3, KRT8, KRT18, XBP1, FOXA1, TFF3, CCND1, LIV1	Bajo	Bajo	
Luminal B 10-15%	Luminal B HER2-	RE+ RP bajo/- HER2- Ki67 alto (>14%)	CK5/6 EGFR-	ESR1, GATA3, KRT8, KRT18, XBP1, FOXA1, TFF3, SQLE, LAPTM4B	Interm - alto	Interm	Si no se dispone de Ki67 el grado puede diferenciar los luminales A y B.
	Luminal B HER2+	RE+ y/o RP+ HER2+ Cualquier Ki67	CK5/6 EGFR-	ESR1, GATA3, KRT8, KRT18, XBP1, FOXA1, TFF3, SQLE, LAPTM4B	Interm - alto	Interm	La hormonoterapia y el tratamiento antiHER2 pueden estar indicados.
Basal-like (grupo heterogéneo) 8-20%	Triple negativo (ductal)	RE- RP- HER2-	CK5/6 EGFR+	KRT5, CDH3, ID4, FABP7, KRT17, TRIM29, LAMC2	alto	alto	Medular y adenoide quístico: bajo riesgo MTX. Tinción con citoqueratinas: no uso general.
HER2 10-15%	HER2+ RE- RP-		CK5/6 EGFR+/-	ERBB2, GRB7	alto	alto	
Normal breast-like 6-10%	HER2+ RE- /+		CK5/6 EGFR+	PTN, CD36, FABP4, AQP7, ITGA7	bajo	bajo	
Claudin-low 5%	HER2+ RE- RP-		CK5/6 EGFR+/-	CD44, SNAI3	alto	alto	

Anexo 2. Recomendaciones de tratamiento sistémico por subtipos (51) (128) (145):

Subtipo	Tratamiento	Notas
Luminal A	Terapia endocrina +/- QT	Mejor pronóstico. Quimioterapia (escaso beneficio), si alto riesgo.
Luminal B	Terapia endocrina +/- QT	El tipo de quimioterapia depende del nivel de RH, riesgo y preferencias del

			paciente.
HER2	Terapia endocrina +/- QT (trastuzumab +/- pertuzumab)		
Triple negativo	Quimioterapia		Mal pronóstico
Subtipos histológicos especiales	Hormonosensibles	Hormonoterapia	Carcinomas medulares y adenoquísticos, pN0, pueden no requerir tratamiento adyuvante quimioterápico.
	Hormonoresistentes	Quimioterapia	

Anexo 3. Convalidación de números en la base de datos:

Sintomatología	<ol style="list-style-type: none"> 1 Asintomática 2 Nódulo palpable 3 Secreción pezón 4 Retracción Pezón 5 Paget 6 Antecedente traumático 7 Lesión cutánea 8 Mastalgia 9 Mastitis 10 Otros síntomas
----------------	---

Estatus Hormonal	<ol style="list-style-type: none"> 1 Premenopáusica 2 Perimenopáusica 3 Postmenopáusica
------------------	--

Diagnóstico radiológico	<ol style="list-style-type: none"> 1 No se realizan o no se identifica el tumor 2 No concluyente 3 Benigno 4 Unifocal 5 Multifocal 6 Multifocal extenso 7 Multicéntrico 8 Bilateral
-------------------------	---

Localización	<ol style="list-style-type: none"> 1 MD cuadrante superoexterno 2 MD cuadrante inferoexterno 3 MD cuadrante superointerno 4 MD cuadrante inferointerno 5 MD línea intercuadrántica superior 6 MD línea intercuadrántica externa
--------------	---

- 7 MD línea intercuadrántica interna
- 9 MD línea intercuadrántica inferior
- 10 MD cuadrantectomía central
- 11 MD complejo areola-pezones
- 12 MD más de un cuadrante
- 13 Axila derecha
- 14 MI cuadrante superoexterno
- 15 MI cuadrante inferoexterno
- 16 MI cuadrante superointerno
- 17 MI cuadrante inferointerno
- 18 MI línea intercuadrántica superior
- 19 MI línea intercuadrántica externa
- 20 MI línea intercuadrántica interna
- 22 MI línea intercuadrántica inferior
- 23 MI cuadrantectomía central
- 24 MI complejo areola-pezones
- 25 MI más de un cuadrante
- 26 Axila izquierda

Diagnóstico Mx + ecografía

- 1 Unifocal
- 2 Multifocal
- 3 Multifocal extenso
- 4 Multicéntrico
- 5 Bilateral
- 6 No se identifica o diagnostica el tumor
- 7 No concluyentes

Reintervención

- 1 No (bordes negativos)
- 2 No (bordes positivos o próximos)
- 3 Si 1 reintervención
- 4 Si 2 reintervenciones
- 5 Si 3 reintervenciones

Tipo de reintervención

- 1 Ninguna
- 2 Ampliación CC
- 3 Conversión a MRM
- 4 lecho de mastectomía

Tratamiento quirúrgico de la mama

- 1 No cirugía
- 2 CC única
- 3 CC múltiple

	4 Mastectomía con R Inmediata
	5 Mastectomía sin R inmediata
	6 Mastectomía Profiláctica con reconstrucción inmediata
	7 Mastectomía Profiláctica sin reconstrucción inmediata
	8 Mastectomía con reconstrucción diferida
	9 Biopsia Quirúrgica
	10 Linfadenectomía
	11 Mamoplastia

Reconstrucción	1 Inmediata
	2 Diferida
	3 No

Histología	1 Ductal infiltrante
	2 CDIS
	3 Ductal Infiltrante con CDIS predominante
	4 CDIS puro con microinfiltrante
	5 Ductal Infiltrante Inflamatorio
	6 Carcinoma NOS
	7 Carcinoma Mixto Lobulillar+Ductal Infiltrante
	8 Lobulillar Infiltrante
	9 Lobulillar Infiltrante con componente predominante in situ
	10 Enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasor
	11 Enfermedad de Paget con carcinoma intraductal
	12 Carcinoma con diferenciacion neuroendocrina
	13 Carcinoma apocrino
	14 Carcinoma Metaplásico
	15 Papiloma
	16 Tumor Phyllodes
	17 Fibrosis
	18 Otras lesiones potencialmente benignas
	19 No hay AP
	20 Atipia
	21 Parénquima normal o no valorable
21 Carcinoma medular	

Grado tumoral	1 G1
	2 G2
	3 G3

DIN	1 1
-----	-----

	2 Ia
	3 Ib
	4 Ic
	5 II
	6 III

Invasión linfovascular	0 no
	1 sí

T	1 Tx
	2 Tis
	3 T1mic
	4 T1a
	5 T1b
	6 T1c
	7 T2
	8 T3
	9 T4a
	10 T4b
	11 T4c
	12 T4d

N	1 Nx
	2 N0
	3 N1a
	4 N1b
	5 N1c
	6 N2a
	7 N2b
	8 N2c
	9 N2
	10 N3a
	11 N3b
	12 N3c
	13 N1mic
	14 N1
	15 N3

Receptores hormonales y Ki67	1 Positivos
	2 Negativos
	3 Cantidad 3/3: >60%

	<ul style="list-style-type: none"> 4 Cantidad 2/3: 30-60% 5 Cantidad 1/3: <30% 6 No consta
HER2 neu	<ul style="list-style-type: none"> 1 Desconocido 2 0 ó 1+ (IHQ) 3 2+ (IHQ) 4 3+ (IHQ)
HER2 amplificado	<ul style="list-style-type: none"> 1 No realizado 2 Si amplificado 3 No amplificado
Tipo RT	<ul style="list-style-type: none"> 1 No RT 2 RT mama completa (WB) 50Gy (25 frac x 2 Gy/frac) 3 RT WB + sobreimpresión secuencial 50 Gy WB + 10-16 Gy (boost) 32 -33 fracc totales 4 RT WB + sobreimpresión integrada 25-28 frac 50Gy WB + 60-62 Gy sobre lecho quirúrgico 5 RT paliativa 30 Gy (10 frac, 3 Gy/frac) 6 RT axilar + infraclavicular y pared costal 48 Gy 7 RT pared costal 60Gy 30 fracciones 8 RT mama completa (WB) 50Gy (25 frac x 2 Gy/frac) + RT axilar e infraclavicular 9 Tipo RT BOOST en <40años, G3, TN, margenes cercanos o afectos microscopicos, HER2
Radioterapia parcial	<ul style="list-style-type: none"> 1 No realizada 2 Intraoperatoria 3 Braquiterapia postoperatoria 4 Braquiterapia preoperatoria 5 RT externa convencional 6 RT externa hipofraccionada
Esquemas QT	<ul style="list-style-type: none"> 1 FEC (5-Flu/Epirub/Ciclofosf) 2 CMF (Ciclofosf/Metotrexate/5-Flu) 3 TAX (Taxotere) 4 FEC-TAX 5 AC (Adriamicina/Ciclofosf) 6 Adriamicina

	<ul style="list-style-type: none"> 7 Adriamicina liposomal 8 Taxol 9 No quimioterapia 10 Otro esquema u otro centro
QT 2a línea y Qt mama metastásica	<ul style="list-style-type: none"> 0 no 1 no
Terapias Diana	<ul style="list-style-type: none"> 1 No terapias diana 2 Trastuzumab (Herceptin) 3 Lapatinib (Tykerb) 4 Avastin
Hormonoterapia	<ul style="list-style-type: none"> 1 No hormonoterapia 2 Tamoxifeno (Nolvadex) 3 Anastrozol (Arimidex) si pone IA en HCLinica 4 Letrozol (Femara) 5 Exemestano (Aromasil) 6 Leuprolide (Lupron) 7 Goserelin (Zoladex) 8 Fulvestrant (Faslodex) 9 Otros
HT 2 y 3	<ul style="list-style-type: none"> 0 no 1 sí
Estado Actual	<ul style="list-style-type: none"> 1 Libre de enfermedad 2 Recidiva Local 3 Recidiva Regional 4 Recidiva Ganglionar 5 Tumor Contralateral 6 Recidiva Sistémica 7 Cáncer metacrónico ipsilateral 8 Cáncer metacrónico contralateral 9 Otro cáncer 10 Exitus por cáncer de mama 11 Exitus por otras causas 12 Perdida para seguimiento
Recidiva locorregional	<ul style="list-style-type: none"> 0 no 1 sí

Tipo Recidiva	1 Mama Local 2 Mama Ipsilateral 3 Ganglionar 4 Pared ipsilateral 5 Pared contralat
Tumor contralateral (CL)	1 mama CL 2 pared CL
Recidiva Sistémica	1 Osea 2 Hepática 3 Cerebral 4 Pulmonar 5 Recidiva sistémica en más de una localización 6 Otra
Exitus	0 no 1 sí
Sexo	1 Mujer 2 Varón
Ganglio Centinela	1 GC 0 2 GC 1 3 GC mic 4 GC macrometx 5 GC inmunomtx 6 GC no realizado
Linfadenectomía Axilar	1 Realizada 0 No Realizada
GC intraoperatorio/diferido	1 intraoperatorio 2 diferido 3 intraoperatorios y diferidos
OSNA	0 no 1 sí

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2019 [Internet]. [Consultado 30 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wpcontent/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer*. 1 de marzo de 2015;136(5):E359-86.
3. Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 1 de marzo de 2013;132(5):1133-45.
4. Martínez Mateo YA, Robles Fraguas R, Manzano Martín MI. Capítulo 1. Anatomía quirúrgica de la mama. Páginas 35-7. García Villanueva A, Collado Guirao MV, Rojo Blanco R. Capítulo 6: Las Unidades de patología mamaria como unidades de gestión clínica. Página 98. Balsa Marín T, Díez Izquierdo J, Tobalina Bonis R, Rodríguez Fernández R. Capítulo 12. Nódulo palpable de mama. Página 171. Torró Richart JA. Capítulo 22. Evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Páginas 298-311. Pertejo Muñoz ME, Garaulet González P, Rodríguez Prieto I. Capítulo 48. Complicaciones en cirugía mamaria. Páginas 636-9. En: Domínguez Cuchillos F, Ballester Sapiña JB, de Castro Parga G. *Cirugía de la mama*. 2017. (Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos).
5. Di Saverio S, Catena F, Santini D, Ansaloni L, Fogacci T, Mignani S, et al. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat*. Junio de 2008;109(3):405-16.
6. Krontiras H, Farmer M, Whatley J. Breast Cancer Genetics and Indications for Prophylactic Mastectomy. *Surg Clin North Am*. Agosto de 2018;98(4):677-85.
7. Hidalgo-Miranda A, Jiménez-Sánchez G. Bases genómicas del cáncer de mama: avances hacia la medicina personalizada. *Salud Pública México*. 2009;51:s197-207.
8. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk - where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med*. Enero de 2005;9(1):208-21.
9. Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene*. Agosto de 2004;23(38):6379-91.
10. Bernstein L. The Risk of Breast, Endometrial and Ovarian Cancer in Users of Hormonal Preparations. *Basic HTMLent Glyphamp Asciiamp Clin Pharmacol HTMLent Glyphamp Asciiamp Toxicol*. Marzo de 2006;98(3):288-96.
11. Breastcancer.org. Factores de riesgo del cáncer de mama.pdf [Internet]. [Consultado 30 de mayo de 2019] Disponible en: https://www.breastcancer.org/es/sintomas/cancer_de_mama/riesgo/factores
12. Castelló A, Martín M, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, Lope V, et al. Lower Breast Cancer Risk among Women following the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research Lifestyle Recommendations: EpiGEICAM Case-Control Study. Sapino A, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 15 de mayo de 2015 [citado 27 de enero de 2019];10(5). Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0126096>
13. Cifu G, Arem H. Adherence to lifestyle-related cancer prevention guidelines and breast cancer incidence and mortality. *Ann Epidemiol*. Noviembre de 2018;28(11):767-73.
14. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* [Internet]. Febrero de 2004 [citado 27 de enero de 2019];7(1). Disponible en: <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr970>
15. Morales PE, Navarro BC, Esperanza L. Historia del ganglio centinela. *Rev Fac Med*. Junio de 2007;30(1):1-3.
16. Figueira Filho ASS. Capítulo 1. Historia de la evaluación del ganglio centinela en el tratamiento del cáncer de mama. En: *Ganglio centinela en mastología*. Médica Panamericana. 2006. Página 3.
17. Acea Nebril B, Candia Bouso B, Sobrido Prieto M, Ramos Boyero M. Biopsia del ganglio centinela en enfermas con cancer de mama. Estudio de evaluación técnica desde los criterios de

la medicina basada en la evidencia. Asociación Española de Cirujanos; 2003. [consultado 31 de marzo de 2019] Disponible en: <http://www.breastsurgeonsweb.com/wpcontent/uploads/downloads/2012/10/516.pdf>

18. Bernet L, Cano R, Bustamante M, Cordero JM. Evaluación intraoperatoria del ganglio centinela en carcinoma infiltrante de mama. *Rev Esp Patol* 2002; 35 (5): 325-330.

19. The Bay Area SLN Study, Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* [Internet]. Diciembre de 2008 [citado 27 de enero de 2019];8(1). Disponible en: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-8-66>

20. López-Zambrano M, Ruiz N, Soler MT, Pla MJ, Quetglas C, Pérez-Martín J, et al. Estudio comparativo entre el método One step nucleic acid amplification y el método convencional en la estadificación en cáncer de mama: un aumento en la detección de micrometástasis. *Rev Senol Patol Mamar*. Octubre de 2016;29(4):143-9.

21. Fougo JL, Dinis-Ribeiro M, Araújo C, Dias T, Reis P, Giesteira L, et al. Impacto de la linfadenectomía sobre la recurrencia axilar y la morbilidad del miembro superior en pacientes con cáncer de mama y ganglio centinela negativo. Estudio prospectivo aleatorizado. *Cir Esp*. Mayo de 2011;89(5):307-16.

22. Hunt KK, Robertson FR, Bland KI. Chapter 16. The Breast. En: Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, editores. *Schwartz's principles of surgery*. Tenth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2014. Pages 501-3.

23. Ibarra R. "Valor del tercer nivel ganglionar, en la disección axilar, en el cáncer de mama" [Internet]. [Consultado 10 de mayo de 2019] Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/283653/rip1de1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Páginas 18-23.

24. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol*. Enero de 2014;47(1):22-32.

25. Manca G, Rubello D, Tardelli E, Giammarile F, Mazzari S, Boni G, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Indications, Contraindications, and Controversies. *Clin Nucl Med*. Febrero de 2016;41(2):126-33.

26. 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*. Diciembre de 2013;40(12):1932-47.

27. Carlson GW. Management of Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer: Making Progress. *JAMA*. 9 de febrero de 2011;305(6):606.

28. Randomized Trial Comparing Axillary Clearance Versus No Axillary Clearance in Older Patients With Breast Cancer: First Results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol*. 20 de enero de 2006;24(3):337-44.

29. Wong SL, Chao C, Edwards MJ, Tuttle TM, Dirk Noyes R, Carlson DJ, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for patients with T2 and T3 breast cancers. *Am Surg*. Mayo de 2002;68(5):500.

30. 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*. Mayo de 2014;32(13):1365-83.

31. Noguchi M, Morioka E, Ohno Y, Noguchi M, Nakano Y, Kosaka T. The changing role of axillary lymph node dissection for breast cancer. *Breast Cancer*. Enero de 2013;20(1):41-6.

32. Wiatrek R, Kruper L. Sentinel lymph node biopsy indications and controversies in breast cancer. *Maturitas*. Mayo de 2011;69(1):7-10.

33. Toesca A, Luini A, Veronesi P, Intra M, Gentilini O. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer: The Experience of the European Institute of Oncology in Special Clinical Scenarios. *Breast Care*. 2011;6(3):208-14.

34. Spillane AJ, Brennan ME. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma—A systematic review. *Eur J Surg Oncol EJSO*. Mayo de 2011;37(5):371-85.

35. Kim J, Han W, Lee JW, You J-M, Shin H-C, Ahn SK, et al. Factors associated with upstaging

from ductal carcinoma in situ following core needle biopsy to invasive cancer in subsequent surgical excision. *The Breast*. Octubre de 2012;21(5):641-5.

36. Al Nemer AM. Histologic factors predicting invasion in patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) in the preoperative core biopsy. *Pathol - Res Pract*. Mayo de 2017;213(5):429-34.
37. Kondo T, Hayashi N, Ohde S, Suzuki K, Yoshida A, Yagata H, et al. A model to predict upstaging to invasive carcinoma in patients preoperatively diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast: A Nomogram to Predict DCIS. *J Surg Oncol*. Diciembre de 2015;112(5):476-80.
38. Nicholson S, Hanby A, Clements K, Kearins O, Lawrence G, Dodwell D, et al. Variations in the management of the axilla in screen-detected Ductal Carcinoma In Situ: Evidence from the UK NHS Breast Screening Programme audit of screen detected DCIS. *Eur J Surg Oncol EJSO*. Enero de 2015;41(1):86-93.
39. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-Term Outcomes of Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 Randomized Clinical Trials for DCIS. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 16 de marzo de 2011;103(6):478-88.
40. Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, Adamson DJ, Brown DC, Thompson AM. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg*. Mayo de 2008;95(5):547-54.
41. Sorrentino L, Sartani A, Bossi D, Amadori R, Nebuloni M, Truffi M, et al. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast: Never justified? *Breast J*. Mayo de 2018;24(3):325-33.
42. Sakr R, Antoine M, Barranger E, Dubernard G, Salem C, Daraï E, et al. Value of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Ductal Carcinoma in Situ Upstaged to Invasive Carcinoma. *Breast J*. Enero de 2008;14(1):55-60.
43. Meijnen P, Oldenburg HSA, Loo CE, Nieweg OE, Peterse JL, Rutgers EJT. Risk of invasion and axillary lymph node metastasis in ductal carcinoma in situ diagnosed by core-needle biopsy. *Br J Surg*. Agosto de 2007;94(8):952-6.
44. Trentin C, Dominelli V, Maisonneuve P, Menna S, Bazolli B, Luini A, et al. Predictors of invasive breast cancer and lymph node involvement in ductal carcinoma in situ initially diagnosed by vacuum-assisted breast biopsy: Experience of 733 cases. *The Breast*. Octubre de 2012;21(5):635-40.
45. Moody LC, Wen X, McKnight T, Chao C. Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. *Surgery*. Septiembre de 2012;152(3):389-96.
46. Schröder L, Fricker R, Stein RG, Rink T, Fitz H, Blasius S, et al. Evaluation of sentinel lymph node biopsy prior to axillary lymph node dissection: the role of isolated tumor cells/micrometastases and multifocality/multicentricity—a retrospective study of 1214 breast cancer patients. *Arch Gynecol Obstet*. Junio de 2018;297(6):1509-15.
47. Blanco I, Díaz D, Moriyón C, Santamaría L, Díez MA, López MT, et al. Biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama y cirugía mamaria previa. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol*. Julio de 2011;30(4):209-64.
48. Renaudeau C, Lefebvre-Lacoeuille C, Champion L, Dravet F, Descamps P, Ferron G, et al. Evaluation of sentinel lymph node biopsy after previous breast surgery for breast cancer: GATA study. *The Breast*. Agosto de 2016;28:54-9.
49. Maaskant-Braat AJG, Roumen RMH, Voogd AC, Pijpers R, Luiten EJT, Rutgers EJT, et al. Sentinel Node and Recurrent Breast Cancer (SNARB): Results of a Nationwide Registration Study. *Ann Surg Oncol*. Febrero de 2013;20(2):620-6.
50. Port ER, Garcia-Etienne CA, Park J, Fey J, Borgen PI, Cody HS. Reoperative Sentinel Lymph Node Biopsy: A New Frontier in the Management of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. *Ann Surg Oncol*. 26 de julio de 2007;14(8):2209-14.
51. Lluch A, Eroles P y Martínez de Dueñas E. Tema 7. Clasificación molecular del Cáncer de Mama. Páginas 110-20. Sánchez del Río M, González Blanco I, de Lara González A. Tema 4. Cáncer de Mama en el embarazo y embarazo después del cáncer de mama. Páginas 49-72. En: Díaz-Faes J, Ruibal Morell Á, Tejerina Gómez A. Cáncer de mama: aspectos de interés actual. Madrid: Además Comunicación Gráfica; 2012.
52. Loibl S, Schmidt A, Gentilini OD, Kaufman B, Kuhl C, Denkert C, et al. Breast Cancer (Diagnosed) During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. En: Veronesi U, Goldhirsch A, Veronesi P, Gentilini OD, Leonardi MC, editores. *Breast Cancer* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 19 de junio de 2019]. p. 709-18.

Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-48848-6_59

53. Knabben L, Mueller MD. Breast cancer and pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig* [Internet]. 26 de octubre de 2017 [citado 9 de febrero de 2019];32(1). Disponible en: <http://www.degruyter.com/view/j/hmbci.2017.32.issue-1/hmbci-2017-0026/hmbci-2017-0026.xml>
54. Han SN, Amant F, Cardonick EH, Loibl S, Peccatori FA, Gheysens O, et al. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat*. Abril de 2018;168(2):551-7.
55. Zubor P, Kubatka P, Kapustova I, Miloseva L, Dankova Z, Gondova A, et al. Current approaches in the clinical management of pregnancy-associated breast cancer—pros and cons. *EPMA J*. Septiembre de 2018;9(3):257-70.
56. Wang B, Yang Y, Jiang Z, Zhao J, Mao Y, Liu J, et al. Clinicopathological characteristics, diagnosis, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Thorac Cancer*. Mayo de 2019;10(5):1060-8.
57. Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat Rev*. Abril de 2015;41(4):301-9.
58. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Octubre de 2010;11(10):927-33.
59. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP, et al. Effect of Occult Metastases on Survival in Node-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 3 de febrero de 2011;364(5):412-21.
60. Acea B, Calvo Martínez L, Antolín Novoa S, Albaina Latorre L, Juaneda Magdalena M, Santiago Freijanes P, et al. Propuesta de una nueva estrategia terapéutica multidisciplinar en la mujer con cáncer de mama y afectación del ganglio centinela. *Cir Esp*. Diciembre de 2012;90(10):626-33.
61. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg*. Septiembre de 2016;264(3):413-20.
62. Melvin J. Silverstein. Predicting Axillary Nodal Positivity in 1787 Patients with Invasive Breast Carcinoma. *Breast J*. 1998;4(5):324-9.
63. Rao SS, Patra R, Sonnathi Y. Clinical study of co-relation between positive axillary lymph node status and size of the tumor in breast malignancies. *Arch Int Surg*. 2017;7(1):1.
64. Apple SK. Sentinel Lymph Node in Breast Cancer: Review Article from a Pathologist's Point of View. *J Pathol Transl Med*. 15 de marzo de 2016;50(2):83-95.
65. Francissen CMT, Dings PJM, van Dalen T, Strobbe LJA, van Laarhoven HWM, de Wilt JHW. Axillary Recurrence After a Tumor-Positive Sentinel Lymph Node Biopsy Without Axillary Treatment: A Review of the Literature. *Ann Surg Oncol*. Diciembre de 2012;19(13):4140-9.
66. Glechner A, Wöckel A, Gartlehner G, Thaler K, Strobelberger M, Griebler U, et al. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. Marzo de 2013;49(4):812-25.
67. Agresti R, Martelli G, Sandri M, Tagliabue E, Carcangiu ML, Maugeri I, et al. Axillary lymph node dissection versus no dissection in patients with T1N0 breast cancer: A randomized clinical trial (INT09/98): Omitting Axillary Surgery in Breast Cancer. *Cancer*. 15 de marzo de 2014;120(6):885-93.
68. Li CZ, Zhang P, Li RW, Wu CT, Zhang XP, Zhu HC. Axillary lymph node dissection versus sentinel lymph node biopsy alone for early breast cancer with sentinel node metastasis: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol EJSO*. Agosto de 2015;41(8):958-66.
69. Van la Parra RFD, Peer PGM, Ernst MF, Bosscha K. Meta-analysis of predictive factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN. *Eur J Surg Oncol EJSO*. Abril de 2011;37(4):290-9.
70. Meretoja TJ, Audisio RA, Heikkilä PS, Bori R, Sejben I, Regitnig P, et al. International multicenter tool to predict the risk of four or more tumor-positive axillary lymph nodes in breast cancer patients

with sentinel node macrometastases. *Breast Cancer Res Treat*. Abril de 2013;138(3):817-27.

71. Fung V, Kohlhardt S, Vergani P, Zardin GJ, Williams NR. Intraoperative prediction of the two axillary lymph node macrometastases threshold in patients with breast cancer using a one-step nucleic acid cyokeratin-19 amplification assay. *Mol Clin Oncol*. Noviembre de 2017;7(5):755-62.

72. Ohi Y, Umekita Y, Sagara Y, Rai Y, Yotsumoto D, Matsukata A, et al. Whole sentinel lymph node analysis by a molecular assay predicts axillary node status in breast cancer. *Br J Cancer*. Octubre de 2012;107(8):1239-43.

73. Piñero-Madrona A, Ruiz-Merino G, Bernet L, Miguel-Martínez B, Vicente-García F, Viguri-Díaz MA, et al. Tumoral load quantification of positive sentinel lymph nodes in breast cancer to predict more than two involved nodes. *The Breast*. Diciembre de 2014;23(6):859-64.

74. Kubota M, Komoike Y, Hamada M, Shinzaki W, Azumi T, Hashimoto Y, et al. One-step nucleic acid amplification assay for intraoperative prediction of advanced axillary lymph node metastases in breast cancer patients with sentinel lymph node metastasis. *Mol Clin Oncol*. Febrero de 2016;4(2):173-8.

75. Terrenato I, D'Alicandro V, Casini B, Perracchio L, Rollo F, De Salvo L, et al. A cut-off of 2150 cyokeratin 19 mRNA copy number in sentinel lymph node may be a powerful predictor of non-sentinel lymph node status in breast cancer patients. Schmitt F, editor. *PLOS ONE*. 10 de febrero de 2017;12(2):e0171517.

76. Peg V, Sansano I, Vieites B, Bernet L, Cano R, Córdoba A, et al. Role of total tumour load of sentinel lymph node on survival in early breast cancer patients. *The Breast*. Junio de 2017;33:8-13.

77. Nabais C, Figueiredo J, Lopes P, Martins M, Araújo A. Total tumor load assessed by one-step nucleic acid amplification assay as an intraoperative predictor for non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *The Breast*. Abril de 2017;32:33-6.

78. 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 EJSO*. Julio de 2013;39(7):766-73.

79. Van Roozendaal LM, Vane MLG, van Dalen T, van der Hage JA, Strobbe LJA, Boersma LJ, et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). *BMC Cancer* [Internet]. Diciembre de 2017 [citado 27 de enero de 2019];17(1). Disponible en: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3443-x>

80. Cremades M, Torres M, Solà M, Navinés J, Pascual I, Mariscal A, et al. Ganglio secundario como indicador de linfadenectomía axilar en pacientes afectas de cáncer de mama. *Cir Esp*. Noviembre de 2017;95(9):536-41.

81. Ponzzone R, Ruatta F, Gatti M, Castellano I, Geuna E, Amato G, et al. Omission of axillary dissection after a positive sentinel lymph-node: Implications in the multidisciplinary treatment of operable breast cancer. *Cancer Treat Rev*. Julio de 2016;48:1-7.

82. Chen D-R. Prediction of axillary lymph node metastases in breast cancer patients based on pathologic information of the primary tumor. *Med Sci Monit*. 2014;20:577-81.

83. Nadeem RM, Gudur LD, Saidan ZA. An Independent Assessment of the 7 Nomograms for Predicting the Probability of Additional Axillary Nodal Metastases After Positive Sentinel Lymph Node Biopsy in a Cohort of British Patients With Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. agosto de 2014;14(4):272-9.

84. Shimazu K, Sato N, Ogiya A, Sota Y, Yotsumoto D, Ishikawa T, et al. Intraoperative Nomograms, Based on One-Step Nucleic Acid Amplification, for Prediction of Non-sentinel Node Metastasis and Four or More Axillary Node Metastases in Breast Cancer Patients with Sentinel Node Metastasis. *Ann Surg Oncol*. Septiembre de 2018;25(9):2603-11.

85. Martínez Alcaide S. Ganglio centinela en pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante. Oral presentado en: Reunión nacional de Cirugía de la Asociación Española de Cirujanos; Burgos: 2013 Oct 23-25.

86. Hennequin C, Guillermin S, Quéro L. The sentinel lymph node of breast cancer and the radiation oncologist. *Cancer/Radiothérapie*. Octubre de 2018;22(6-7):473-7.

87. Navarro-Cecilia J, Dueñas-Rodríguez B, Luque-López C, Ramírez-Expósito MJ, Martínez-Ferrol

- J, Ruíz-Mateas A, et al. Intraoperative sentinel node biopsy by one-step nucleic acid amplification (OSNA) avoids axillary lymphadenectomy in women with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol EJSO*. Agosto de 2013;39(8):873-9.
88. 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*. Junio de 2013;14(7):609-18.
89. Boughey JC. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. *JAMA*. 9 de octubre de 2013;310(14):1455.
90. Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Sánchez-Sánchez R, Pastor-Pons E, García-García J, Chamorro-Santos CE, et al. Biopsia del ganglio centinela después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama operable y ganglios axilares positivos al diagnóstico. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol*. Julio de 2013;32(4):240-5.
91. Mocellin S, Goldin E, Marchet A, Nitti D. Sentinel node biopsy performance after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis: SNB performance after NAC in breast cancer. *Int J Cancer*. 15 de enero de 2016;138(2):472-80.
92. Kang Y-J, Han W, Park S, You JY, Yi HW, Park S, et al. Outcome following sentinel lymph node biopsy-guided decisions in breast cancer patients with conversion from positive to negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. Noviembre de 2017;166(2):473-80.
93. Choi HJ, Kim I, Alsharif E, Park S, Kim J-M, Ryu JM, et al. Use of Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Axillary Node-Positive Breast Cancer in Diagnosis. *J Breast Cancer*. 2018;21(4):433.
94. Tamayo Carabaño D, Álvarez Pérez R, De Bonilla Damiá A, Acevedo Bañez I, Pachón Garrudo VM, Jiménez-Hoyuela García JM. Biopsia selectiva de ganglio centinela en carcinomas de mama N+ convertidos a N0 después de quimioterapia neoadyuvante. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol* [Internet]. Diciembre de 2018 [citado 14 de febrero de 2019]; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2253654X18301641>
95. Tee SR, Devane LA, Evoy D, Rothwell J, Geraghty J, Prichard RS, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer: Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg*. Noviembre de 2018;105(12):1541-52.
96. Vieites B, López MA, Martín MD, López L, Rezola R, Sancho M, et al. Carga tumoral total: factor predictivo y pronóstico en cáncer de mama tras terapia neoadyuvante- estudio NEOVATTL. 37º Congreso SESPM; 2018; Cádiz.
97. Murphy BL, Woodwick AR, Murphy KM, Chandler KJ, Johnson GB, Hunt CH, et al. Use of ^{99m}Tc Labeled-Tilmanocept versus ^{99m}Tc Labeled-Sulfur Colloid in Lymphoscintigraphy: Sentinel Lymph Node Identification and Patient Reported Pain. *J Nucl Med Technol*. 24 de abril de 2019;jnmt.118.225342.
98. Mathelin C, Croce S, Brasse D, Gairard B, Gharbi M, Andriamisandratoa N, et al. Methylene Blue Dye, an Accurate Dye for Sentinel Lymph Node Identification in Early Breast Cancer. *ANTICANCER Res*. 2009;8.
99. Krikanova M, Biggar M, Moss D, Poole G. Accuracy of Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer Using Blue Dye Alone: Accuracy of Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer Using Blue Dye Alone. *Breast J*. 10 de junio de 2010;16(4):384-8.
100. On behalf of the SentiMAG Trialists Group, Douek M, Klaase J, Monypenny I, Kothari A, Zechmeister K, et al. Sentinel Node Biopsy Using a Magnetic Tracer Versus Standard Technique: The SentiMAG Multicentre Trial. *Ann Surg Oncol*. Abril de 2014;21(4):1237-45.
101. Grupo de Estudios Senológicos. Estudio IMAGINE. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria; 2018. [Internet]. [Consultado 27 Enero 2019] Disponible en: <https://studylib.es/doc/6434704/estudio-imagine>.
102. Van den Berg NS, Buckle T, Kleinjan GIJS, Klop WMC, Horenblas S, Van der Poel HG, et al. Hybrid tracers for sentinel node biopsy. *Q J NUCL MED MOL IMAGING*. 2014;58(2):193-206.

103. Sever AR, Mills P, Weeks J, Jones SE, Fish D, Jones PA, et al. Preoperative Needle Biopsy of Sentinel Lymph Nodes Using Intradermal Microbubbles and Contrast-Enhanced Ultrasound in Patients With Breast Cancer. *Am J Roentgenol*. Agosto de 2012;199(2):465-70.
104. Cox K, Sever A, Jones S, Weeks J, Mills P, Devalia H, et al. Validation of a technique using microbubbles and contrast enhanced ultrasound (CEUS) to biopsy sentinel lymph nodes (SLN) in pre-operative breast cancer patients with a normal grey-scale axillary ultrasound. *Eur J Surg Oncol EJSO*. Julio de 2013;39(7):760-5.
105. 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*. Marzo de 2002;131(3):277-86.
106. Mansel RE, MacNeill F, Horgan K, Goyal A, Britten A, Townson J, et al. Results of a national training programme in sentinel lymph node biopsy for breast cancer: Training programme in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg*. Abril de 2013;100(5):654-61.
107. Giżewska A, Witkowska-Patena E, Osiecki S, Mazurek A, Stembrowicz-Nowakowska Z, Dziuk M. Utility of single-photon emission tomography/computed tomography for sentinel lymph node localization in breast cancer patients: *Nucl Med Commun*. Junio de 2017;38(6):493-9.
108. Mariani G, Erba P, Villa G, Gipponi M, Manca G, Boni G, et al. Lymphoscintigraphic and intraoperative detection of the sentinel lymph node in breast cancer patients: The nuclear medicine perspective. *J Surg Oncol*. 1 de marzo de 2004;85(3):112-22.
109. Li X, Chen S, Jiang L, Kong X, Ma T, Xu H, et al. Precise intraoperative sentinel lymph node biopsies guided by lymphatic drainage in breast cancer. *Oncotarget* [Internet]. 8 de septiembre de 2017 [citado 27 de enero de 2019];8(38). Disponible en: <http://www.oncotarget.com/fulltext/18624>
110. Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, Waddington W, Maublant J, Prats E, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Diciembre de 2007;34(12):2154-9.
111. Guía de Recomendaciones Clínicas Cáncer de Mama [Internet]. Dirección General de Organización de las Prestaciones Sanitarias Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias; 2007. [Consultado 30 enero 2019]. Disponible en: https://www.astursalud.es/documents/31867/36144/PCAI_4+CANCER+DE+MAMA.pdf
112. Servicio de la Oficina del Plan de Cáncer. Dirección General de Salud Pública. Oncoguía de mama Comunidad Valenciana [Internet]. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat; 2006. [Consultado 30 de enero de 2019]. Disponible en: <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.2478-2006.pdf>
113. Lebron-Zapata L, Jochelson MS. Overview of Breast Cancer Screening and Diagnosis. *PET Clin*. Julio de 2018;13(3):301-23.
114. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Cribado poblacional de cáncer de mama mediante mamografía [Internet]. Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo; 1995. [Consultado 31 de enero de 2019]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=05/11/2012-dbf93e699b>
115. Aguilar Sánchez L, Vallejo Ortiz MR. Pruebas de imagen en patología mamaria. Indicaciones y sistema BI-RADS. Lo que el médico de atención primaria debe conocer. *FMC - Form Médica Contin En Aten Primaria*. Marzo de 2013;20(3):150-4.
116. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. Mayo de 2010;46(8):1296-316.
117. Ja R, Mj G-V. Tomografía por emisión de positrones en el cáncer de mama. *Rev Médica Univ Navar*. 2008;52(1):4-12.
118. Vega Bolívar A. Intervencionismo diagnóstico en patología de mama. *Radiología*. Noviembre de 2011;53(6):531-43.
119. Plaza Loma S, Rodríguez de Diego Y, González Blanco I, Martín Medrano E, del Villar Negro A, Torres Nieto Á. Biopsia mamaria asistida por vacío y guiada por estereotaxia. Correlación con la biopsia quirúrgica. *Prog Obstet Ginecol*. Febrero de 2012;55(2):66-70.
120. Walsh D, Humenuik, V, Cregan, P, Maddern, G, Merlin, T, Malycha, P, et al. Clinical practice

- guidelines for the Advanced Breast Biopsy Instrument (ABBI) [Internet]. North Adelaide: Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical, Royal Australasian College of Surgeons; 2000. [Consultado 3 de febrero de 2019]. Disponible en: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/B5FE27B424FF7931CA25801000123B6A/\\$File/1037-Advanced-Breast-Biopsy-Instrumentation\(ABBI%20%AE\)System-Assessment-Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/B5FE27B424FF7931CA25801000123B6A/$File/1037-Advanced-Breast-Biopsy-Instrumentation(ABBI%20%AE)System-Assessment-Report.pdf)
121. Fribbens C, Garcia Murillas I, Beaney M, Hrebien S, O'Leary B, Kilburn L, et al. Tracking evolution of aromatase inhibitor resistance with circulating tumour DNA analysis in metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 1 de enero de 2018;29(1):145-53.
 122. Garcia-Murillas I, Schiavon G, Weigelt B, Ng C, Hrebien S, Cutts RJ, et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Sci Transl Med*. 26 de agosto de 2015;7(302):302ra133-302ra133.
 123. Shi F, Zhang Q, Liang Z, Zhang M, Liu X. One-step nucleic acid amplification assay is an accurate technique for sentinel lymph node biopsy of breast cancer patients: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 10 de octubre de 2017;117(8):1185-91.
 124. Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T, Kaneko T, Tsuda H, Sato K, et al. Molecular Detection of Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients: Results of a Multicenter Trial Using the One-Step Nucleic Acid Amplification Assay. *Clin Cancer Res*. 7 de abril de 2009;15(8):2879-84.
 125. Khaddage A, Berremila S-A, Forest F, Clemenson A, Bouteille C, Seffert P, et al. Implementation of Molecular Intra-operative Assessment of Sentinel Lymph Node in Breast Cancer. *ANTICANCER Res*. 2011; 31:585-90.
 126. Kanngurn S, Chewatanakornkul S, Premprapha T, Thongsuksai P. Comparability of Different Pathologic Protocols in Sentinel Lymph Node Evaluation: An Analysis of Two Step-Sectioning Methods for the Same Patients With Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:1437-40.
 127. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Giuliano A. 48. Part XI Breast. En: *AJCC Cancer Staging System*. 2018. (ACS). Disponible en: <https://cancerstaging.org/referencetools/deskreferences/Documents/AJCC%20Breast%20Cancer%20Staging%20System.pdf>
 128. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. septiembre de 2013;24(9):2206-23.
 129. Muñoz-González D. Cirugía conservadora en cáncer de mama, experiencia del Instituto Nacional de Cancerología. *GAMO*. Agosto 2009;8:(4):142-5.
 130. Aya Moreno F, Checa Ruiz T, Fernández Martínez A, Muñoz Mateu M, Madroñal Lleyda C, Modolell Roig A. Capítulo 26. Factores pronósticos y predictivos. Páginas 178-186. En: Perou CM, *Manual de práctica clínica en senología, Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria*. Valencia. 2015.
 131. Fitoussi A, Alran S, Couturaud B, Charitansky H, Pollet G, Fourchette V, et al. Cirugía oncoplástica conservadora en el tratamiento del cáncer de mama. *EMC - Ginecol-Obstet*. Enero de 2009;45(2):1-24.
 132. Albadalejo CV. Cirugía del cáncer de mama. Técnicas quirúrgicas de tratamiento y de reconstrucción, momento y tiempos de recuperación. *Med Segur Trab. Suplemento extraordinario*. 2016;116-124.
 133. Goñi E, Lozano MEM, Estébanez C, Camarero A, Vicente F. Sentinel ganglion in breast cancer: selective biopsy compared with axillary lymphadectomy. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32(3):285-96.
 134. Bruges R, Guzmán LH, Sánchez O, Díaz S, Vergara É. Neoadyuvancia en cáncer de mama. *Rev Colomb Cancerol*. 2009;13(3):157-74.
 135. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol*. 1 de diciembre de 2007;18(12):1927-34.
 136. Baulies Caballero S, Cusidó Gimferrer M, Kanjou Augé N, Tresserra Casas F, González Cao M, Rodríguez García I, et al. Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama precoz. *Rev Senol*

Patol Mamar. Enero de 2013;26(1):11-7.

137. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, 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*. 20 de mayo de 2012;30(15):1796-804.
138. Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, Pusztai L, Kuerer HM, Mittendorf EA, et al. Impact of Progression During Neoadjuvant Chemotherapy on Surgical Management of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. Abril de 2011;18(4):932-8.
139. Tan VKM, Goh BKP, Fook-Chong S, Khin L-W, Wong W-K, Yong W-S. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer-a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol*. 1 de julio de 2011;104(1):97-103.
140. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dolcetti R, editor. *PLOS ONE*. 8 de septiembre de 2016;11(9):e0162605.
141. Classe J-M, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat*. Enero de 2019;173(2):343-52.
142. Boileau J-F, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: The SN FNAC Study. *J Clin Oncol*. 20 de enero de 2015;33(3):258-64.
143. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol*. Abril de 2016;34(10):1072-8.
144. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2 de febrero de 2005;97(3):188-94.
145. Gradishar WJ, Forero A, Pierce LJ. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. *Breast Cancer*. 2018;13, 23, 47-50. Version 3.2019, 15-20.
146. Jiang N, Lin J, Wang J, Zhang B, Li A, Chen Z, et al. Novel treatment strategies for patients with HER2-positive breast cancer who do not benefit from current targeted therapy drugs (Review). *Exp Ther Med [Internet]*. 17 de julio de 2018 [citado 9 de febrero de 2019]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.6459>
147. Ocaña A, Amir E, Pandiella A. Dual targeting of HER2-positive breast cancer with trastuzumab emtansine and pertuzumab: understanding clinical trial results. *Oncotarget [Internet]*. 5 de agosto de 2018 [citado 9 de febrero de 2019];9(61). Disponible en: <http://www.oncotarget.com/fulltext/25739>
148. May F. Novel drugs that target the estrogen-related receptor alpha: their therapeutic potential in breast cancer. *Cancer Manag Res*. Mayo de 2014;225-52.
149. Grichener MA. Hormonoterapia en el cáncer de mama. *Rev Argent Mastol*. 30(106):53-97.
150. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*. Noviembre de 2011;378(9804):1707-16.
151. DeGrendele H, O'Shaughnessy JA. A Benefit of Letrozole in Postmenopausal Women After Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. Diciembre de 2003;4(5):311-2.
152. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*. Marzo de 2013;381(9869):805-16.
153. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Septiembre de 2015;26(suppl 5):v8-30.

154. Bennion N R, Baine M, Granatowicz A, Wahl A O. Accelerated partial breast radiotherapy: a review of the literature and future directions. *Gland Surgery* [Internet]. 29 de noviembre de 2018 [citado 9 de mayo de 2019];7(6). Disponible en: <http://gs.amegroups.com/article/view/22649/22073>
155. Unidad de Patología mamaria HURyC. Protocolo de cáncer de mama. En: Capítulo 6 Radioterapia [Internet]. 2013. p. 55-8. [Consultado 9 de abril de 2019]. Disponible en: http://www.seoq.org/docs/protocolo_cancer_mama_huryc.pdf
156. Optimizing Irradiation through molecular assesment of lymph node. En: Clinicaltrials.gov [Internet]. Modificado el 2 de agosto de 2019. [Consultado 3 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02335957>
157. Morrow M, Van Zee KJ, Patil S, Petruolo O, Mamtani A, Barrio AV, et al. Axillary Dissection and Nodal Irradiation Can Be Avoided for Most Node-positive Z0011-eligible Breast Cancers: A Prospective Validation Study of 793 Patients. *Ann Surg*. Septiembre de 2017;266(3):457-62.
158. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. Noviembre de 2014;15(12):1303-10.
159. Belkacemi Y, Truong PT, Khan AJ, Geara F, Taghian AG, Moran MS. Adjuvant nodal radiotherapy in the era of sentinel node biopsy staging of breast cancer: A review of published guidelines and prospective trials and their implications on clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol*. Abril de 2017;112:171-8.
160. Wang S, Kirova YM, Shan S-C, Cai G, Ou D, Cao L, et al. Different radiation techniques to deliver therapeutic dose to the axilla in patients with sentinel lymph node-positive breast cancer: Doses, techniques challenges and clinical considerations. *Cancer/Radiothérapie*. Diciembre de 2018;22(8):767-72.
161. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla – Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO*. Abril de 2017;43(4):672-9.
162. On behalf of the SENOMAC Trialists' Group, de Boniface J, Frisell J, Andersson Y, Bergkvist L, Ahlgren J, et al. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial. *BMC Cancer* [Internet]. Diciembre de 2017 [citado 22 de junio de 2019];17(1). Disponible en: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3361-y>
163. The Royal College of Radiologists. Postoperative radiotherapy for breast cancer: UK consensus statements [Internet]. 2016. [Consultado 20 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.rcr.ac.uk/clinical-oncology/service-delivery/postoperative-radiotherapy-breast-cancer-uk-consensus-statements>
164. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. *JAMA Oncol*. 1 de abril de 2017;3(4):549-55.
165. Si P, Zhang P, Chen T, Liu G, Lu H, Chen H, et al. Positive nonsentinel lymph nodes are associated with poor survival in breast cancer: results from a retrospective study. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 10 de enero de 2019 [citado 18 de junio de 2019]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-018-02031-5>
166. Department of Surgical Oncology, Mastology Service, Hospital do Câncer III, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brasil, Tonello F, Bergmann A, Department of Clinical Research, Research Center, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brasil, Abrahao K de S, Department of Clinical Research, Research Center, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brasil, et al. Impact of Number of Positive Lymph Nodes and Lymph Node Ratio on Survival of Women with Node-Positive Breast Cancer. *Eur J Breast Health*. 4 de abril de 2019;15(2):76-84.
167. Onishi S, Sawaki M, Ishiguro J, Kataoka A, Iwase M, Sugino K, et al. The overall survival of breast cancer patients without adjuvant therapy. *Surg Today* [Internet]. 7 de febrero de 2019 [citado 25 de mayo de 2019]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00595-019-01775-z>
168. Ito Y, Miyashiro I, Ito H, Hosono S, Chihara D, Nakata-Yamada K, et al. Long-term survival and

- conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer Sci*. Noviembre de 2014;105(11):1480-6.
169. Adachi Y, Ishiguro J, Kotani H, Hisada T, Ichikawa M, Gondo N, et al. Comparison of clinical outcomes between luminal invasive ductal carcinoma and luminal invasive lobular carcinoma. *BMC Cancer* [Internet]. Diciembre de 2016 [citado 18 de junio de 2019];16(1). Disponible en: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2275-4>
170. Bansal C, Misra S, Tiwari V, Singh U, Sharma K, Srivastava A. Comparative evaluation of the modified Scarff-Bloom-Richardson grading system on breast carcinoma aspirates and histopathology. *CytoJournal*. 2012;9(1):4.
171. Davidson T, Rendi M, Frederick P, Onega T, Allison K, Mercan E, et al. Breast cancer prognostic factors in the digital era: Comparison of Nottingham grade using whole slide images and glass slides. *J Pathol Inform*. 2019;10(1):11.
172. Flores-Luna L, Salazar-Martínez E, Duarte-Torres RM, Torres-Mejía G, Alonso-Ruiz P, Lazcano-Ponce E. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. *Salud Pública México*. Abril de 2008;50(2):119-25.
173. El Hachem G, Gombos A, Awada A. Recent advances in understanding breast cancer and emerging therapies with a focus on luminal and triple-negative breast cancer. *F1000Research*. 30 de abril de 2019;8:591.
174. Piccart-Gebhart MJ, Untch M, Jackisch C, Huang C-S, Lichinitser M, Lohrisch C, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-72.
175. Amiri-Kordestani L, Wedam S, Zhang L, Tang S, Tilley A, Ibrahim A, et al. First FDA Approval of Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer: Pertuzumab for the Treatment of Patients with HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 1 de noviembre de 2014;20(21):5359-64.
176. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Azar CA, Atkins JN, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Noviembre de 2013;14(12):1183-92.
177. Martínez MT, Oltra SS, Peña-Chilet M, Alonso E, Hernando C, Burgues O, et al. Breast Cancer in Very Young Patients in a Spanish Cohort: Age as an Independent Bad Prognostic Indicator. *Breast Cancer Basic Clin Res*. Enero de 2019;13:1-10.
178. Dubsy PC, Gnant MFX, Taucher S, Roka S, Kandioler D, Pichler-Gebhard B, et al. Young Age as an Independent Adverse Prognostic Factor in Premenopausal Patients with Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. Abril de 2002;3(1):65-72.
179. Zepeda-Castilla EJ. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cir Cir*. 2008; 76:87-93.
180. Jung S-Y, Jeong J, Shin SH, Kwon Y, Kim E-A, Ko KL, et al. Accumulation of p53 determined by immunohistochemistry as a prognostic marker in node negative breast cancer; analysis according to st gallen consensus and intrinsic subtypes. *J Surg Oncol*. 1 de marzo de 2011;103(3):207-11.
181. Torres Gómez FJ, Torres Olivera FJ. Valor de la angiogénesis en relación a otros factores morfológicos en el carcinoma ductal infiltrante de mama. *Oncol Barc* [Internet]. 2007 [citado 29 de mayo de 2019];30(3). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352007000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
182. Tang Y, Wang Y, Kiani MF, Wang B. Classification, Treatment Strategy, and Associated Drug Resistance in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. Octubre de 2016;16(5):335-43.
183. Sánchez-Forgach ER, Carpinteyro-Espín U, Alemán-Áviles JA, Sánchez-Basurto C. Validation and clinical application of MammaPrint® in patients with breast cancer. *Cir Cir Engl Ed*. Julio de 2017;85(4):320-4.
184. Palacios Calvo J, Albanell J, Rojo F, Ciruelos E, Aranda-López I, Cortés J, et al. Consenso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y la Sociedad Española de Oncología Médica sobre biomarcadores en cáncer de mama. *Rev Esp Patol*. abril de 2018;51(2):97-109.
185. Celorrio MC. Mammaprint®. Informe de síntesis de tecnología emergente. 2007. [consultado 25 de marzo de 2019] Disponible en: https://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA_2007-02-17_Mammaprint.pdf
186. Vieira AF, Schmitt F. An Update on Breast Cancer Multigene Prognostic Tests—Emergent Clinical Biomarkers. *Front Med* [Internet]. 4 de septiembre de 2018 [citado 19 de junio de 2019];5.

Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2018.00248/full>

187. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. Abril de 2016;34(10):1134-50.

188. Krop I, Ismaila N, Andre F, Bast RC, Barlow W, Collyar DE, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 20 de agosto de 2017;35(24):2838-47.

189. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 1 de agosto de 2017;28(8):1700-12.

190. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 25 de agosto de 2016;375(8):717-29.

191. Aguado Romeo J, Llanos Méndez A, Agencia de la Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Prueba de expresión genética en el cáncer de mama oncotipe: informe de síntesis de tecnología emergente = Gene expression test for breast cancer: oncotipe: executive abstract. Sevilla: Agencia de la Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2010. [consultado 30 de marzo de 2019] Disponible en:

https://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA_2007-02-20_Oncotype.pdf

192. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh I-T, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*. Enero de 2010;11(1):55-65.

193. Escalona López S, Callejo Velasco D, Blasco Amaro JA, Agencia Laín Entralgo, Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Espanya, et al. Revisión sistemática sobre la eficacia e impacto económico de las pruebas genéticas en el tratamiento del cáncer de mama y la depresión. Madrid: Agencia Laín Entralgo. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2011. 26-39. [consultado 30 de marzo de 2019] Disponible en:

http://www.comunidad.madrid/sites/default/files/aud/sanidad/revision_sistemica_sobre_la_eficacia_e_impacto_economico_de_las_pruebas_geneticas_en_el_tratamiento_del_cancer_de_mama_y_la_depresion_0.pdf

194. Salcedo Lagullón JL. Estudio del efecto de tres diferentes dosis de tamoxifeno sobre la concentración plasmática de endoxifeno en pacientes con cáncer de mama hormonodependiente portadoras de un genotipo de CYP2D6 metabolizador lento. [Granada]: Editorial de la Universidad de Granada; 2013. [consultado 31 de marzo de 2019] Disponible en: <https://hera.ugr.es/tesisugr/21459824.pdf>

195. Invernizzi M, Michelotti A, Noale M, Lopez G, Runza L, Giroda M, et al. Breast Cancer Systemic Treatments and Upper Limb Lymphedema: A Risk-Assessment Platform Encompassing Tumor-Specific Pathological Features Reveals the Potential Role of Trastuzumab. *J Clin Med*. 24 de enero de 2019;8(2):138.

196. Dengel LT, Van Zee KJ, King TA, Stempel M, Cody HS, El-Tamer M, et al. Axillary Dissection Can Be Avoided in the Majority of Clinically Node-Negative Patients Undergoing Breast-Conserving Therapy. *Ann Surg Oncol*. Enero de 2014;21(1):22-7.

197. Toshikawa C, Koyama Y, Nagahashi M, Tatsuda K, Moro K, Tsuchida J, et al. Predictive Factors for Non-Sentinel Lymph Node Metastasis in the Case of Positive Sentinel Lymph Node Metastasis in Two or Fewer Nodes in Breast Cancer. *J Clin Med Res*. 2015;7(8):620-6.

198. Ibrahim-Zada I, Grant CS, Glazebrook KN, Boughey JC. Preoperative Axillary Ultrasound in Breast Cancer: Safely Avoiding Frozen Section of Sentinel Lymph Nodes in Breast-Conserving Surgery. *J Am Coll Surg*. Julio de 2013;217(1):7-15.

199. Giuliano AE. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 9 de febrero de 2011;305(6):569.

200. Jinno H, Sakata M, Asaga S, Wada M, Shimada T, Kitagawa Y, et al. Predictors to Assess Non-Sentinel Lymph Node Status in Breast Cancer Patients with Sentinel Lymph Node Metastasis. *Breast J*. Noviembre de 2008;14(6):551-5.
201. Tapia G, Ying V, Di Re A, Stellin A, Cai TY, Warriar S. Predicting non-sentinel lymph node metastasis in Australian breast cancer patients: are the nomograms still useful in the post-Z0011 era? *ANZ J Surg* [Internet]. 7 de mayo de 2019 [citado 22 de mayo de 2019]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ans.15173>
202. Foschini MP, Miglio R, Quinn C, Belgio B, Regitnig P, Bianchi S, et al. Prognostic impact of macrometastasis linear size in sentinel node biopsy for breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol EJSO*. Agosto de 2017;43(8):1421-7.
203. Huang T-W, Kuo KN, Chen K-H, Chen C, Hou W-H, Lee W-H, et al. Recommendation for axillary lymph node dissection in women with early breast cancer and sentinel node metastasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using the GRADE system. *Int J Surg*. Octubre de 2016;34:73-80.
204. Loza CM, Mandó P, Ponce C, Coló F, Fabiano V, Loza J, et al. Predictive Factors for Non-Sentinel Lymph Node Metastasis in Patients with ACOSOG Z0011 Criteria. *Breast Care*. 2018;13(6):434-8.
205. Wang Y, Bi X, Li M, Chen P, Zhou Z, Liu Y, et al. Validation of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram for predicting non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast-cancer patients. *OncoTargets Ther*. Febrero de 2015;8:487-93.
206. Zheng J, Cai S, Song H, Wang Y, Han X, Wu H, et al. Positive non-sentinel axillary lymph nodes in breast cancer with 1-2 sentinel lymph node metastases: *Medicine (Baltimore)*. Noviembre de 2018;97(44):e13015.
207. Marrazzo A, Boscaino G, Marrazzo E, Taormina P, Toesca A. Breast cancer subtypes can be determinant in the decision making process to avoid surgical axillary staging: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. Septiembre de 2015;21:156-61.
208. Vane MLG, van Nijnatten TJA, Nelemans PJ, Lobbes MBI, van Roozendaal LM, Kooreman LFS, et al. Does the subtype of breast cancer affect the diagnostic performance of axillary ultrasound for nodal staging in breast cancer patients? *Eur J Surg Oncol*. Abril de 2019;45(4):573-7.
209. Ozbas S, Ozmen V, Igci A, Muslumanoğlu M, Ozcinar B, Balkan M, et al. Predicting the Likelihood of Nonsentinel Lymph Node Metastases in Triple Negative Breast Cancer Patients With a Positive Sentinel Lymph Node: Turkish Federation of Breast Disease Associations Protocol MF09-01. *Clin Breast Cancer*. Febrero de 2012;12(1):63-7.
210. Parikh RR, Yang Q, Higgins SA, Haffty BG. Outcomes in Young Women With Breast Cancer of Triple-Negative Phenotype: The Prognostic Significance of CK19 Expression. *Int J Radiat Oncol*. Enero de 2008;70(1):35-42.
211. Rubio IT, Espinosa-Bravo M, Rodrigo M, Díaz MAV, Hardisson D, Sagasta A, et al. Nomogram including the total tumoral load in the sentinel nodes assessed by one-step nucleic acid amplification as a new factor for predicting nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. Septiembre de 2014;147(2):371-80.
212. Chen D-R. Prediction of axillary lymph node metastases in breast cancer patients based on pathologic information of the primary tumor. *Med Sci Monit*. 2014;20:577-81.
213. Park HS, Park S, Cho J, Park JM, Kim SI, Park B-W. Risk predictors of underestimation and the need for sentinel node biopsy in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ by preoperative needle biopsy: Underestimation and Sentinel biopsy in DCIS. *J Surg Oncol*. 15 de marzo de 2013;107(4):388-92.
214. Chin-Lenn L, Mack LA, Temple W, Cherniak W, Quinn RR, Ravani P, et al. Predictors of Treatment with Mastectomy, Use of Sentinel Lymph Node Biopsy and Upstaging to Invasive Cancer in Patients Diagnosed with Breast Ductal Carcinoma In situ (DCIS) on Core Biopsy. *Ann Surg Oncol*. Enero de 2014;21(1):66-73.
215. Schulz S, Sinn P, Golatta M, Rauch G, Junkermann H, Schuetz F, et al. Prediction of underestimated invasiveness in patients with ductal carcinoma in situ of the breast on percutaneous biopsy as rationale for recommending concurrent sentinel lymph node biopsy. *The Breast*. Agosto de 2013;22(4):537-42.

216. Camp R, Feezor R, Kasraeian A, Cendan J, Schell S, Wilkinson E, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Ductal Carcinoma in Situ: An Evolving Approach at the University of Florida. *Breast J*. Noviembre de 2005;11(6):394-7.
217. Francis AM, Haugen CE, Grimes LM, Crow JR, Yi M, Mittendorf EA, et al. Is Sentinel Lymph Node Dissection Warranted for Patients with a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ? *Ann Surg Oncol*. Diciembre de 2015;22(13):4270-9.
218. Miyake T, Shimazu K, Ohashi H, Taguchi T, Ueda S, Nakayama T, et al. Indication for sentinel lymph node biopsy for breast cancer when core biopsy shows ductal carcinoma in situ. *Am J Surg*. Julio de 2011;202(1):59-65.
219. Huo L, Sneige N, Hunt KK, Albarracin CT, Lopez A, Resetskova E. Predictors of invasion in patients with core-needle biopsy-diagnosed ductal carcinoma in situ and recommendations for a selective approach to sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ. *Cancer*. 15 de octubre de 2006;107(8):1760-8.
220. Tada K, Ogiya A, Kimura K, Morizono H, Iijima K, Miyagi Y, et al. Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *World J Surg Oncol [Internet]*. Diciembre de 2010 [citado 23 de mayo de 2019];8(1). Disponible en: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7819-8-6>
221. Moran CJ, Kell MR, Flanagan FL, Kennedy M, Gorey TF, Kerin MJ. Role of sentinel lymph node biopsy in high-risk ductal carcinoma in situ patients. *Am J Surg*. Agosto de 2007;194(2):172-5.
222. El Hage Chehade H, Headon H, Wazir U, Abtar H, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy indicated in patients with a diagnosis of ductal carcinoma in situ? A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Surg*. Enero de 2017;213(1):171-80.
223. Orang E, Marzony ET, Afsharfard A. Predictive Role of Tumor Size in Breast Cancer with Axillary Lymph Node Involvement - Can Size of Primary Tumor be used to Omit an Unnecessary Axillary Lymph Node Dissection? *Asian Pac J Cancer Prev*. 28 de febrero de 2013;14(2):717-22.
224. Wang J, Tang H, Li X, Song C, Xiong Z, Wang X, et al. Is surgical axillary staging necessary in women with T1 breast cancer who are treated with breast-conserving therapy? *Cancer Commun [Internet]*. Diciembre de 2019 [citado 25 de mayo de 2019];39(1). Disponible en: <https://cancercommun.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40880-019-0371-y>
225. Shigematsu H, Nishina M, Yasui D, Hirata T, Ozaki S. Minimal prognostic significance of sentinel lymph node metastasis in patients with cT1-2 and cN0 breast cancer. *World J Surg Oncol [Internet]*. diciembre de 2019 [citado 25 de mayo de 2019];17(1). Disponible en: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-019-1585-9>
226. Reimer T, Stachs A, Nekljudova V, Loibl S, Hartmann S, Wolter K, et al. Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically Node-Negative Early Invasive Breast Cancer (c/iT1-2) in the Context of Breast Conserving Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA) Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 17 de marzo de 2017;77(02):149-57.
227. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSOUND). *The Breast*. Octubre de 2012;21(5):678-81.
228. Zahoor S, Haji A, Battoo A, Qurieshi M, Mir W, Shah M. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Clinical Review and Update. *J Breast Cancer*. 2017;20(3):217.
229. Shigemizu D, Iwase T, Yoshimoto M, Suzuki Y, Miya F, Boroevich KA, et al. The prediction models for postoperative overall survival and disease-free survival in patients with breast cancer. *Cancer Med*. Julio de 2017;6(7):1627-38.
230. American Cancer Society. *Survival Rates for Breast Cancer.pdf [Internet]*. Last Revised: February 7, 2019. [Citado 28 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>
231. Paik H-J, Lee SK, Ryu JM, Park S, Kim I, Bae SY, et al. Conditional disease-free survival among patients with breast cancer: *Medicine (Baltimore)*. Enero de 2017;96(1):e5746.
232. Diniz RW, Guerra MR, Cintra JRD, Fayer VA, Teixeira MTB. Disease-free survival in patients with non-metastatic breast cancer. *Rev Assoc Médica Bras*. Agosto de 2016;62(5):407-13.
233. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MMA. Influence of tumour stage at

- breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173 797 patients. *BMJ*. 6 de octubre de 2015;h4901.
234. Yang X-Q, Wang F-B, Chen C, Peng C-W, Li Y. High Ki-67 Expression is a Poor Prognostic Indicator of 5-Year Survival in Patients with Invasive Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(11):3101-5.
235. Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med*. 2016;13(4):496-504.
236. 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*. Junio de 2013;139(2):539-52.
237. Abdel-Rahman O. Impact of Regional Nodal Irradiation on the Outcomes of N1 Breast Cancer Patients Referred for Adjuvant Treatment: A Patient-Level Pooled Analysis of 2 Clinical Trials. *Clin Breast Cancer*. Diciembre de 2018;18(6):504-10.
238. Kim K, Jeong Y, Shin KH, Kim JH, Ahn SD, Kim SS, et al. Impact of Regional Nodal Irradiation for Breast Cancer Patients with Supraclavicular and/or Internal Mammary Lymph Node Involvement: A Multicenter, Retrospective Study (KROG 16-14). *Cancer Res Treat [Internet]*. 15 de marzo de 2019 [citado 26 de mayo de 2019]; Disponible en: <http://www.e-crt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2018.575>
239. Huo D, Hou N, Jaskowiak N, Winchester DJ, Winchester DP, Yao K. Use of Postmastectomy Radiotherapy and Survival Rates for Breast Cancer Patients with T1-T2 and One to Three Positive Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol*. Diciembre de 2015;22(13):4295-304.
240. Ozcan LC, Giuliano AE. Is Axillary Lymph Node Dissection Necessary After a Positive Sentinel Lymph Node Biopsy? *Adv Surg*. Septiembre de 2017;51(1):165-78.
241. Joo JH, Kim SS, Son BH, Ahn SD, Jung JH, Choi EK, et al. Axillary Lymph Node Dissection Does Not Improve Post-mastectomy Overall or Disease-Free Survival among Breast Cancer Patients with 1-3 Positive Nodes. *Cancer Res Treat [Internet]*. 16 de octubre de 2018 [citado 26 de mayo de 2019]; Disponible en: <http://www.e-crt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2018.438>
242. Zhang S, Zhang D, Gong M, Wen L, Liao C, Zou L. High lymphatic vessel density and presence of lymphovascular invasion both predict poor prognosis in breast cancer. *BMC Cancer [Internet]*. Diciembre de 2017 [citado 26 de mayo de 2019];17(1). Disponible en: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3338-x>
243. Gujam FJA, Going JJ, Edwards J, Mohammed ZMA, McMillan DC. The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of detection in patients with primary operable breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. Febrero de 2014;89(2):231-41.
244. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast Cancer Subtypes Based on ER/PR and Her2 Expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival. *Clin Med Res*. 1 de junio de 2009;7(1-2):4-13.
245. Tovey SM, Brown S, Doughty JC, Mallon EA, Cooke TG, Edwards J. Poor survival outcomes in HER2-positive breast cancer patients with low-grade, node-negative tumours. *Br J Cancer*. Marzo de 2009;100(5):680-3.
246. Dawood S, Hu R, Homes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Connolly J, et al. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. Febrero de 2011;126(1):185-92.