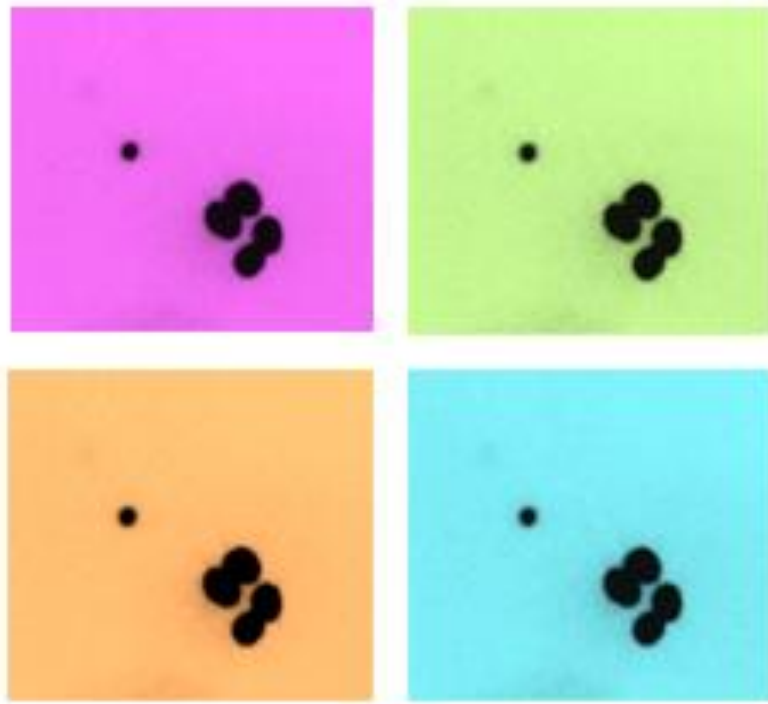


UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA



**Validación de la técnica de detección
intraoperatoria y biopsia selectiva del ganglio
centinela en pacientes con cáncer de mama
operable tratadas con quimioterapia
neoadyuvante**



TESIS DOCTORAL
MARTA GALLEGO PEINADO
2011

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Marta Gallego Peinado
D.L.: GR 4512-2011
ISBN: 978-84-694-5730-6



DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

TESIS DOCTORAL

**Validación de la técnica de detección
intraoperatoria y biopsia selectiva del
ganglio centinela en pacientes con cáncer
de mama operable tratadas con
quimioterapia neoadyuvante**

Marta Gallego Peinado

Granada 2011



DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

D. NICOLAS OLEA SERRANO, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático de Radiología y Medicina Física del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada y Coordinador de Investigación del Hospital Clínico San Cecilio de Granada.

CERTIFICA: Que Dña. **MARTA GALLEGO PEINADO**, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título *“Validación de la técnica de detección intraoperatoria y biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama operable tratadas con quimioterapia neoadyuvante”* bajo mi tutela y dirección para optar al grado de **DOCTOR EN MEDICINA** por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

En Granada, a 10 de junio de 2011

Fdo: Prof. Dr. Nicolás Olea Serrano



DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

D. JOSE MANUEL LLAMAS ELVIRA, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe de Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, y Profesor Asociado del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada.

CERTIFICA: Que Dña. **MARTA GALLEGO PEINADO**, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título *“Validación de la técnica de detección intraoperatoria y biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama operable tratadas con quimioterapia neoadyuvante”* bajo mi tutela y dirección para optar al grado de **DOCTOR EN MEDICINA** por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

En Granada, a 10 de junio de 2011.

Fdo: Prof. Dr. José Manuel Llamas Elvira.



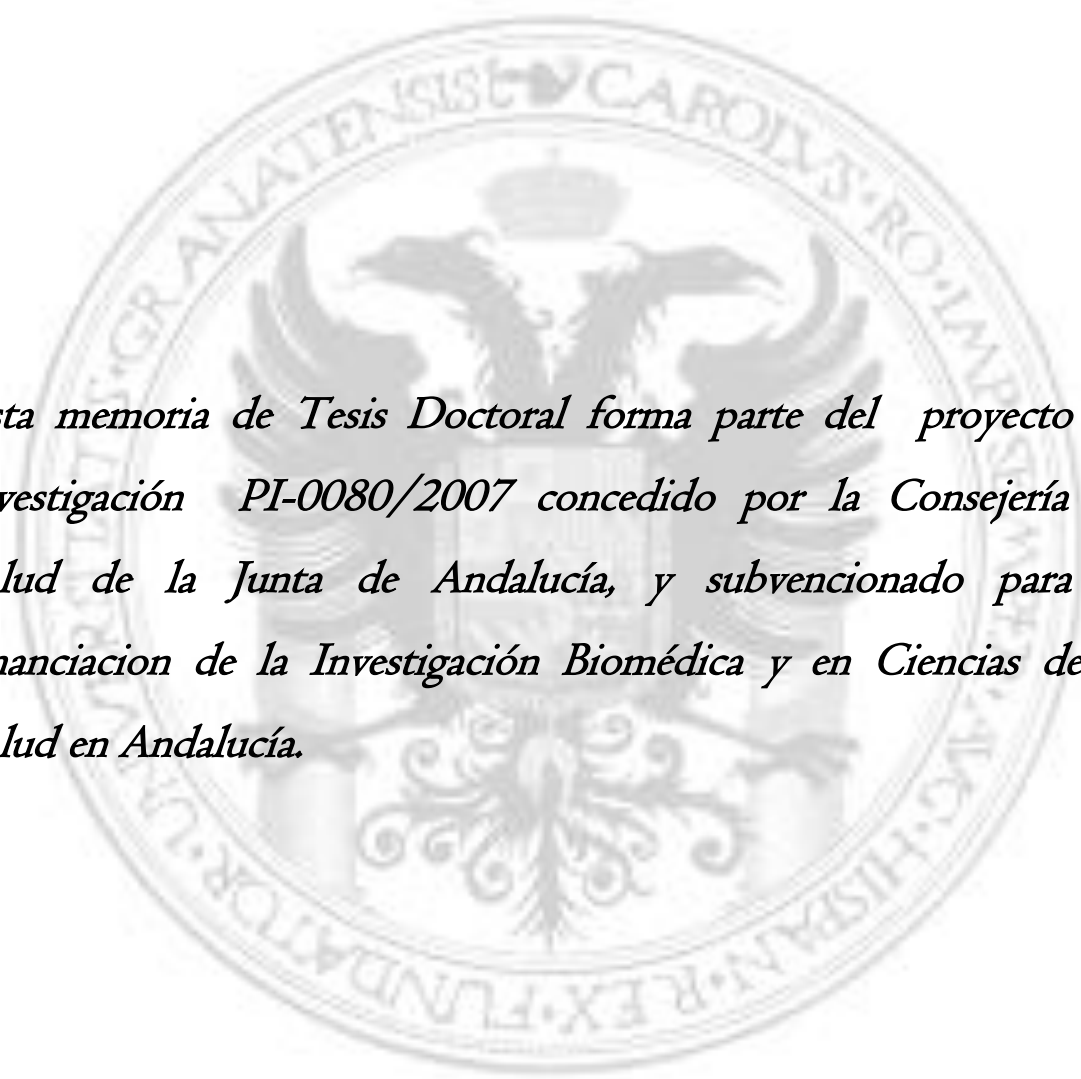
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

D. ÁNGEL CUSTODIO REBOLLO AGUIRRE, Doctor en Medicina y Cirugía,
Facultativo Especialista de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen
de las Nieves de Granada.

CERTIFICA: Que Dña. **MARTA GALLEGO PEINADO**, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título *“Validación de la técnica de detección intraoperatoria y biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama operable tratadas con quimioterapia neoadyuvante”* bajo mi tutela y dirección para optar al grado de **DOCTOR EN MEDICINA** por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

En Granada, a 10 de junio de 2011

Fdo: Dr. Ángel Custodio Rebollo Aguirre



Esta memoria de Tesis Doctoral forma parte del proyecto de investigación PI-0080/2007 concedido por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, y subvencionado para la financiación de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud en Andalucía.

A todas las mujeres que un día se convierten en improvisadas heroínas de la lucha contra el cáncer.

Mujeres valientes, asustadas, optimistas, decididas, frágiles... motores de tantas vidas, que son diagnosticadas de cáncer de mama y que, como mi madre, apuestan con determinación por la vida de una manera ejemplar.

Con este trabajo espero poder aportar conocimiento y luz que ayude a mejorar el abordaje de esta patología.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de Tesis, el Prof. Dr. Nicolás Olea Serrano, el Prof. Dr. José Manuel Llamas Elvira y el Dr. Ángel Custodio Rebollo Aguirre. Su colaboración y orientación académica han sido imprescindibles para el desarrollo de este trabajo.

Quiero agradecer de manera muy especial y sincera, al verdadero promotor de esta Tesis, el Dr. Ángel Custodio Rebollo Aguirre, su esfuerzo, dedicación y conocimientos, sin los cuales no habría sido posible la realización de esta Tesis. Ha sido la persona que más se ha implicado y a quien debe reconocerse todo el mérito de investigación clínica de este proyecto. Con gran rigor, disponibilidad y paciencia, se ha ganado mi admiración y amistad. A Ti Ángel, mi más sentido agradecimiento por la confianza que siempre depositaste en mí, que tanto alentó mis momentos de flaqueza.

A los ginecólogos, el Dr. Salomón Menjón Beltrán, el Dr. Juan García García y el Prof. Dr. Alberto Salamanca Ballesteros, así como a toda la Unidad Funcional Oncológica de Cáncer de Mama. Gracias por vuestra ayuda ante las diferentes inquietudes surgidas durante el desarrollo de este trabajo, y sobretodo, por vuestra fidelidad en la técnica del ganglio centinela, la cual se ha visto reflejada en los buenos resultados obtenidos.

Debo agradecerle también a la Dra. Elena Pastor Pons su gran amabilidad y disponibilidad, así como todo el soporte profesional y logístico que me ha brindado el Servicio de Radiodiagnóstico para alcanzar los objetivos perseguidos, parte imprescindible en este trabajo.

A todos los miembros de la Unidad de Ginecología Oncológica y al personal de quirófano del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Materno-Infantil de Granada, por su infinita paciencia y ayuda para poder llevar a cabo la técnica del GC y la recogida de datos.

Al servicio de Anatomía Patológica del Hospital Virgen de Las Nieves de Granada, por su asesoramiento a la hora de desarrollar los aspectos del análisis patológico del GC.

Al personal del Servicio de Medicina Nuclear del citado hospital, en especial a mis compañeros residentes, por su colaboración activa en el desarrollo de la técnica.

A mis padres, por haberme transmitido sus valores, principios y perseverancia, siempre presentes en mi trayectoria profesional y personal, que tanto me han ayudado a alcanzar mis metas y objetivos. Su amor y apoyo incondicional me hacen avanzar con seguridad por la vida.

A Leandro; Gracias por creer en mí, y por hacer que todo siempre parezca más fácil. Su optimismo, alegría, comprensión y consejos han sido vitales para seguir adelante. A sus padres, por el cariño, disposición y todas las gestiones burocráticas realizadas.

A mis hermanas, a las Marías, y a todas las personas que de alguna manera han demostrado su interés e ilusión en que este proyecto culminase con éxito.

Finalmente, agradecer a todas las pacientes con cáncer de mama, verdaderas protagonistas de este trabajo, que de forma altruista y voluntaria, se han prestado para el desarrollo del proyecto. Gracias por su colaboración, paciencia y confianza; ELLAS lo han hecho posible.

INDICE

INDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN	1
1. Cáncer de mama	3
1.1. Epidemiología.....	3
1.2. Factores de riesgo	4
1.3. Clínica	5
1.3.1. Formas clínicas de presentación	5
1.3.2. Factores pronósticos.....	6
1.3.2.1. Estado ganglionar axilar	6
1.3.2.2. Tamaño tumoral	6
1.3.2.3. Tipo histológico	6
1.3.2.4. Grado histológico	6
1.3.2.5. Receptores hormonales	7
1.3.2.6. HER-2	7
1.3.2.7. Otros factores	7
1.3.3. Clasificación TNM	8
1.4. Tratamiento.....	12
1.4.1. Cirugía	12
1.4.2. Tratamiento médico.....	14
1.4.3. Radioterapia	15
2. Quimioterapia sistémica primaria	15
2.1. Concepto y evolución histórica	15
2.2. Situación actual	17
2.3. Ventajas de la quimioterapia sistémica primaria	18
2.3.1. Incremento de la tasa de cirugía conservadora	18
2.3.2. Valoración <i>in vivo</i> de la respuesta tumoral	20
2.3.3. Tratamiento precoz de las micrometástasis	21
2.3.4. Investigación clínica y translacional.....	22
3. Biopsia radioguiada del ganglio centinela	23
3.1. Recuerdo histórico	23
3.2. Anatomía linfática de la axila	23
3.3. Diseminación linfática de la mama	25
3.4. Definición y objetivo	26
3.5. Aspectos técnicos	28
3.5.1. Radiofármacos.....	28
3.5.2. Colorantes.....	29
3.5.3. Linfogammagrafía.....	30
3.5.4. Detección intraoperatoria	30
3.5.5. Estudio anatomopatológico.....	31
3.5.6. Validación de la técnica	31
3.6. Indicaciones.....	31

4. BSGC y quimioterapia sistémica primaria	35
4.1. Situación actual.....	35
4.1.1. BSGC antes de la quimioterapia.....	36
4.1.2. BSGC después de la quimioterapia.....	36
4.2. Antecedentes sobre la BSGC	38
4.2.1. Series de casos y técnicas.....	38
4.2.2. Revisiones sistemáticas de la BSGC	40
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	69
1. Hipótesis	71
2. Objetivos.....	72
2.1. Objetivo principal	72
2.2. Objetivos secundarios.....	72
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	73
1. Diseño del estudio	75
2. Pacientes	75
2.1. Población de estudio	75
2.2. Estimación de la muestra	76
2.3. Criterios de selección de las pacientes.....	76
2.3.1. Criterios de inclusión	76
2.3.2. Criterios de exclusión.....	77
2.3.3. Criterios de retirada	77
2.4. Evaluación de las pacientes.....	77
2.4.1. Diagnóstico inicial	77
2.4.2. Ecografía ganglionar axilar	78
2.4.3. Pauta de quimioterapia neoadyuvante	79
2.4.4. Evaluación clínica de la respuesta tumoral	80
3. Aspectos de Medicina Nuclear	80
3.1. Radiofármaco	81
3.1.1. Compuesto.....	81
3.1.2. Método de preparación y control de calidad	81
3.1.3. Dosis y vía de administración	81
3.1.4. Propiedades farmacológicas	82
3.1.5. Dosimetría	82
3.1.6. Precauciones	82
3.2. Linfogramagrafía	83
3.2.1. Adquisición	83
3.2.2. Procesado e interpretación de las imágenes	85

4. Aspectos técnicos quirúrgicos	86
4.1. Detección intraoperatoria del ganglio centinela	86
4.1.1. Procedimiento	86
4.1.2. Sonda detectora gamma	87
4.2. Cirugía de la mama y axila	88
5. Procesamiento y análisis de la pieza quirúrgica y de la linfadenectomía axilar.....	89
5.1. Estudio intraoperatorio del ganglio centinela	90
5.1.1. Cortes por congelación.....	90
5.1.2. OSNA	90
5.2. Estudio definitivo del ganglio centinela	91
5.3. Respuesta patológica del tumor primario	92
6. Análisis de los datos	92
6.1. Variables del estudio	92
6.1.1. Variables dependientes	92
6.1.2. Variables independientes	92
6.2. Análisis estadístico.....	93
IV. RESULTADOS.....	97
1. Análisis descriptivo	99
1.1. Selección de pacientes	99
1.2. Características clínicas.....	100
1.2.1. Edad, estatus menopáusico e índice de masa corporal.....	100
1.2.2. Evaluación clínica de mama y axila	100
1.2.3. Características histológicas del tumor primario	101
1.3. Respuesta a la quimioterapia sistémica primaria y tratamiento quirúrgico	104
1.3.1. Respuesta clínica.....	104
1.3.2. Respuesta patológica	104
1.3.3. Tratamiento quirúrgico	106
1.4. Biopsia selectiva del ganglio centinela	107
1.4.1. Identificación del ganglio centinela.....	107
1.4.2. Resultado anatomopatológico del ganglio centinela	109
1.4.3. Validez diagnóstica del ganglio centinela	109
2. Análisis estadístico	112
2.1. Variables clínico-patológicas	112
2.2. Número de ganglios axilares extirpados	114

V. DISCUSIÓN	117
1. Aspectos relacionados con Medicina Nuclear	120
1.1. Aspectos técnicos.....	120
1.1.1. Radiofármaco	120
1.1.2. Dosis y vía de administración	121
1.1.3. Adquisición de las imágenes	123
1.2. Validez diagnóstica.....	124
1.2.1. Identificación del ganglio centinela	124
1.2.2. Tasa de falsos negativos.....	126
1.3. Variables clínico-patológicas	130
1.3.1. Edad y estatus menopáusico	130
1.3.2. Índice de masa corporal	131
1.3.3. Tamaño del tumor primario.....	132
1.3.3.1. Tamaño del tumor al diagnóstico	132
1.3.3.2. Tamaño del tumor después del tratamiento	132
1.3.4. Localización del tumor en la mama	133
1.3.5. Tipo histológico del tumor	134
1.3.6. Estatus axilar al diagnóstico	134
1.3.6.1. Axila negativa.....	136
1.3.6.2. Axila positiva.....	137
1.3.7. Respuesta clínica y patológica del tumor primario.....	138
2. Aspectos técnicos quirúrgicos relacionados con la BSGC y la linfadenectomía axilar	140
2.1. Intervalo entre quimioterapia neoadyuvante y tratamiento quirúrgico.....	140
2.2. Número de ganglios centinelas identificados en la cirugía	141
2.3. Número de ganglios extirpados en la linfadenectomía axilar	142
2.4. Experiencia del cirujano.....	144
3. Aspectos relacionados con el procesamiento y análisis del ganglio centinela.....	145
3.1. Análisis intraoperatorio del ganglio centinela.....	145
3.2. Resultado anatomopatológico del ganglio centinela	148
4. Aspectos relacionados con la validación de la técnica	149
4.1. Criterios de acreditación	149
4.2. Criterios de evaluación y estándares de calidad.....	152
4.3. Atención multidisciplinar y Unidades de Mama	153
4.4. Aspectos éticos y jurídicos	156
5. Situación actual y perspectivas futuras.....	157
VI. CONCLUSIONES	165
VII. BIBLIOGRAFÍA	169

INDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i>	Evolución de la mortalidad por las localizaciones tumorales más frecuentes en España. Mujeres 1975-2000.	3
<i>Figura 2.</i>	Evolución de la supervivencia a los cinco años tras el diagnóstico para algunas localizaciones tumorales en Europa.	5
<i>Figura 3.</i>	Representación gráfica TNM en cáncer de mama.....	9
<i>Figura 4.</i>	Terapia biológica anti-HER2 (Trastuzumab)	14
<i>Figura 5.</i>	Anatomía linfática de la axila: niveles de Berg	24
<i>Figura 6.</i>	Concepto de ganglio centinela	26
<i>Figura 7.</i>	Evolución de la cirugía radioguiada en España (2003-2007).....	27
<i>Figura 8.</i>	Técnicas de inyección del radiofármaco: superficiales y profundas ...	29
<i>Figura 9.</i>	Realización de la BSGC en determinadas circunstancias clínicas.....	34
<i>Figura 10.</i>	Hospital Universitario Virgen de las Nieves	76
<i>Figura 11.</i>	Ecógrafo Toshiba Doppler-Color Power Vision 6000	79
<i>Figura 12.</i>	Linfogammagrafía: proyecciones anterior y lateral derecha.....	83
<i>Figura 13.</i>	Linfogammagrafía: proyecciones laterales derechas.....	83
<i>Figura 14.</i>	Gammacámaras: Picker Axis de doble cabezal, Siemens Orbiter ZLC-75 y Siemens Symbia T de doble cabezal	84
<i>Figura 15.</i>	Procedimiento de realización de las marcas cutáneas	85
<i>Figura 16.</i>	Sonda detectora gamma modelo Europrobe: detector, unidad de control y esquema de la mecánica	87
<i>Figura 17.</i>	Estudio intraoperatorio del GC: método tradicional y OSNA.....	89
<i>Figura 18.</i>	Equipo RD-100i para la realización del método OSNA.....	90
<i>Figura 19.</i>	Tabla de contingencia 2x2: estatus axilar	94
<i>Figura 20.</i>	Diagrama CONSORT de flujo de pacientes	99
<i>Figura 21.</i>	Tendencia y fases organizativas de largo recorrido en la atención al cáncer.....	154
<i>Figura 22.</i>	Instrumentos clínicos y de gestión de la Red Asistencial Integrada ...	155
<i>Figura 23.</i>	Algoritmo para la estadificación axilar en el tratamiento neoadyuvante	158
<i>Figura 24.</i>	Algoritmo con quimioterapia neoadyuvante y BSGC en cáncer de mama	160
<i>Figura 25.</i>	Incorporación de la BSGC en pacientes consideradas para quimioterapia neoadyuvante	161

INDICE DE TABLAS

<i>Tabla I.1.</i>	Definiciones del TNM en el cáncer de mama.....	10
<i>Tabla I.2.</i>	Agrupación por estadios.....	12
<i>Tabla I.3.</i>	Posibles intervenciones terapéuticas en el abordaje del cáncer de mama.....	13
<i>Tabla I.4.</i>	Quimioterapia sistémica primaria: ventajas e inconvenientes.	18
<i>Tabla I.5.</i>	Drenaje linfático mamario.....	25
<i>Tabla I.6.</i>	Radiofármacos utilizados en la localización del ganglio centinela	28
<i>Tabla I.7.</i>	Guías de indicaciones de la BSGC en el cáncer de mama	33
<i>Tabla I.8.</i>	BSGC antes o después de la quimioterapia sistémica primaria.....	35
<i>Tabla I.9.</i>	Artículos originales: características de los estudios seleccionados.....	46
<i>Tabla I.10.</i>	Artículos originales: características de las pacientes y tratamientos recibidos	50
<i>Tabla I.11.</i>	Artículos originales: técnica de realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela.....	57
<i>Tabla I.12.</i>	Artículos originales: parámetros de validez diagnóstica de la biopsia selectiva del ganglio centinela	63
<i>Tabla I.13.</i>	Comparación de la validez diagnóstica de la BSGC: post-quimioterapia neoadyuvante vs sin tratamiento previo.....	66
<i>Tabla I.14.</i>	Comparación de la validez diagnóstica de la BSGC: pacientes con axila clínicamente positiva vs axila clínicamente negativa.....	67
<i>Tabla I.15.</i>	Revisiones sistemáticas de la literatura	68
<i>Tabla IV.1.</i>	Características de las pacientes	102
<i>Tabla IV.2.</i>	Tabla de contingencia de resultados anatomopatológicos del tumor primario por axila, segmentada por respuesta clínica.....	104
<i>Tabla IV.3.</i>	Tabla de contingencia de resultados anatomopatológicos del tumor primario por axila, segmentada por estatus axilar clínico al diagnóstico	105
<i>Tabla IV.4.</i>	Estadificación TNM: evaluación clínica inicial (cTNM), después de la quimioterapia neoadyuvante (yTNM) y estudio anatomopatológico definitivo (pTNM)	106
<i>Tabla IV.5.</i>	Población total	108
<i>Tabla IV.6.</i>	Pacientes con axila clínica y ecográfica negativa	108
<i>Tabla IV.7.</i>	Pacientes con axila clínica y ecográfica positiva	108
<i>Tabla IV.8.</i>	Parámetros de validez diagnóstica de la biopsia selectiva del ganglio centinela	110

<i>Tabla IV.9.</i>	Características de las pacientes sin identificación del ganglio centinela	111
<i>Tabla IV.10.</i>	Características de las pacientes con resultado del ganglio centinela falso negativo	111
<i>Tabla IV.11.</i>	Comparación de los parámetros de validez diagnóstica de la biopsia selectiva del ganglio centinela	112
<i>Tabla IV.12.</i>	Correlación entre factores clínico-patológicos y parámetros de validez diagnóstica (identificación GC y falsos negativos).....	113
<i>Tabla IV.13.</i>	Número de ganglios axilares extirpados.....	114
<i>Tabla V.1.</i>	Comunicaciones nacionales. BSGC postquimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama: características de los estudios	125
<i>Tabla V.2.</i>	Comunicaciones nacionales. BSGC postquimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama: parámetros de validez diagnóstica	126

ABREVIATURAS Y SIGLAS

ACOSOG: American College of Surgeons Oncology Group.
ADNc: ácido desoxirribonucleico codificante.
AJCC: American Joint Committee on Cancer Staging.
AMAROS: *After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery?*.
AMD: atención multidisciplinar.
ARNm: ácido ribonucleico mensajero.
ASCO: American Society of Clinical Oncology.
ASNSG: Austrian Sentinel Node Study Group.
BAG: punción biopsia con aguja gruesa.
Bcl-2: B-cell lymphoma 2.
BIRADS: *Breast Imaging Reporting and Data System*.
BRCA1/2: gen de susceptibilidad del cáncer de mama 1/2.
BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela.
CC.AA.: Comunidad Autónoma.
CDIS: carcinoma ductal *in situ*.
CdTe: telurio de cadmio.
CI: consentimiento informado.
CIE: cuadrante inferoexterno.
CII: cuadrante inferointerno.
CK: citoqueratina.
cm: centímetro.
CMLA: cáncer de mama localmente avanzado.
CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*.
CSE: cuadrante superoexterno.
CSI: cuadrante superointerno.
CTA: células tumorales aisladas.
cts: cuentas.
EE.UU.: Estados Unidos de Norteamérica.
EUSOMA: *European Society of Mastology*.
FDG: ¹⁸F-fluordesoxiglucosa.
FISH: hibridación *in situ* fluorescente.
FN: falso negativo.
FP: falso positivo.
FRANSENODE: *French Randomized Sentinel Node Multicentric Study*.

g: gramo.

GANEA: Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante.

GC: ganglio centinela.

GEICAM: Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama.

HB: hepatitis B.

H-E: hematoxilina-eosina.

HER-2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

HUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

I²: índice de inconsistencia.

IBCSG 23-01: International Breast Cancer Study Group 23-01.

IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

IEO: Istituto Europeo di Oncologia.

IHQ: inmunohistoquímica.

IMC: índice de masa corporal.

i.v.: vía intravenosa.

KeV: kiloelectronvoltio.

Kg: kilogramo.

LIA: linfadenectomía axilar.

m²: metro cuadrado.

MBq: megabecquerelio.

mCi: milicurio.

mGy: miligray.

MHz: megahertzio.

MIRROR: Micrometastases and Isolated Tumor Cells: Relevant and Robust or Rubbish?.

mm: milímetro.

mSv: milisievert.

μCi: microcurio.

μL: microlitro.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

nm: nanómetro.

NRc: no respuesta clínica.

NRp: no respuesta completa patológica.

NSABP B-27: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project's trial B-27.

OSNA: amplificación de ácido nucleico de un solo paso.

P: valor P de Pearson.

PAAF: punción aspiración con aguja fina.
PET: tomografía por emisión de positrones.
PIOA: Plan Integral de Oncología de Andalucía.
QUOROM: *Quality of Reporting of Meta-analysis*.
RCc: respuesta completa clínica.
RCp: respuesta completa patológica.
RE: receptores estrogénicos.
RM: resonancia magnética.
RP: receptores de progesterona.
RPc: respuesta parcial clínica.
RT-LAMP: amplificación isotérmica mediada por bucle mediante transcriptasa inversa.
s: segundo.
SEAP: Sociedad Española de Anatomía Patológica.
SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.
SEMN: Sociedad Española de Medicina Nuclear.
SERAM: Sociedad Española de Radiología Médica.
SESPM: Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.
SNS: Sistema Nacional de Salud.
SNOLL: *sentinel node and radioguided occult lesion localization*.
SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*.
SSPA: Sistema Sanitario Público de Andalucía.
^{99m}Tc: tecnecio-99 metaestable.
TNM: tamaño tumoral (T), afectación ganglionar (N) y enfermedad metastásica (M).
UFOCM: Unidad Funcional Oncológica de Cáncer de Mama.
V: voltio.
VHA: virus de la hepatitis A.
VHC: virus de la hepatitis C.
VIH 1/2: virus de la inmunodeficiencia humana 1/2.
VN: verdadero negativo.
VP: verdadero positivo.
VPN: valor predictivo negativo.
VPP: valor predictivo positivo.
W: watio.
X²: chi-cuadrado.

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. Cáncer de mama

1.1. Epidemiología

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres occidentales, estimándose que en los países de la Unión Europea, la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama antes de los 75 años es del 8%. En los últimos años la incidencia está aumentando a un ritmo de 1-2% anual, debido fundamentalmente al progresivo envejecimiento de la población. Anualmente en nuestro país se diagnostican unos 16000 casos, causando la muerte de casi 6000 mujeres. Se estima que actualmente en España existirían 67600 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en los últimos 5 años¹⁻³.

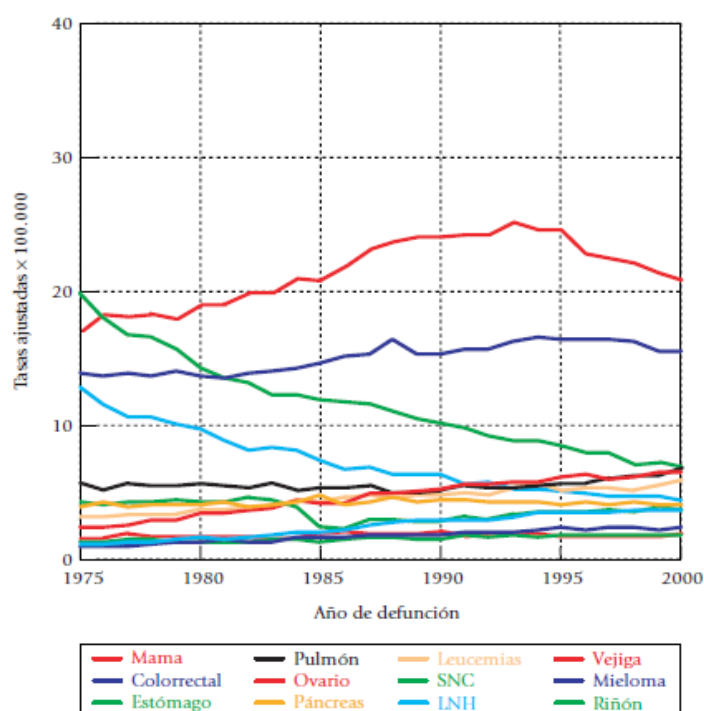


Figura 1. Evolución de la mortalidad por las localizaciones tumorales más frecuentes en España. Mujeres 1975-2000⁴.

Sin embargo, en los últimos años se está observando un progresivo descenso en la mortalidad producida por el cáncer de mama [Figura 1]. Actualmente, alrededor del 76% de las mujeres españolas diagnosticadas de cáncer de mama sobreviven a la enfermedad a los cinco años del diagnóstico [Figura 2]. Esta

disminución de la mortalidad es debida a varios factores que se imbrican entre sí y que se apoyan en dos pilares fundamentales: el diagnóstico precoz y los avances en los tratamientos quirúrgico y oncológico^{3,4}.

Por su importancia, la investigación, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama deben ser aspectos considerados como prioritarios dentro de la política sanitaria⁵. En nuestra Comunidad Autónoma (CC.AA.), la selección del cáncer de mama como uno de los 20 primeros problemas de salud cuya atención puede mejorarse (desde la óptica de la estructuración por procesos asistenciales integrados) está plenamente justificada, ya que su adecuada atención precisa de una secuencia ordenada de actividades que implican una oferta amplia y diversa de servicios y recorren el espectro completo de nuestro Sistema Sanitario Público. El cáncer de mama exige un abordaje multidisciplinar, tanto en las actividades de detección precoz como en el diagnóstico y tratamiento, al estar implicados una gran variedad de profesionales del ámbito de Atención Primaria y de Atención Especializada, siendo imprescindible una perfecta coordinación que garantice la continuidad asistencial⁶.

1.2. Factores de riesgo

El cáncer de mama muestra una gran influencia hormonal. Muchos de los factores de riesgo establecidos (menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, edad tardía del primer parto y obesidad en mujeres posmenopáusicas), suponen una mayor exposición de la glándula mamaria a los estrógenos circulantes. Por otra parte, la terapia hormonal posmenopáusica incrementa ligeramente el riesgo^{7,8}.

Otras exposiciones de riesgo incluyen: el sedentarismo, la exposición precoz a altas dosis de radiaciones ionizantes, el consumo de alcohol, los anticonceptivos orales, el alto consumo de grasa, el menor consumo de folatos, la exposición a plaguicidas organoclorados, el tabaco y los campos electromagnéticos de muy baja frecuencia⁵. La distribución de estos factores en relación al nivel socioeconómico podría explicar la mayor incidencia observada en las mujeres de clase social más elevada. Determinadas profesiones (profesoras, farmacéuticas, trabajadoras sanitarias, empleadas de la industria química, trabajadoras de telefonía y radio y

peluqueras), muestran también una incidencia mayor, aunque es difícil establecer la influencia de factores específicamente ocupacionales⁹.

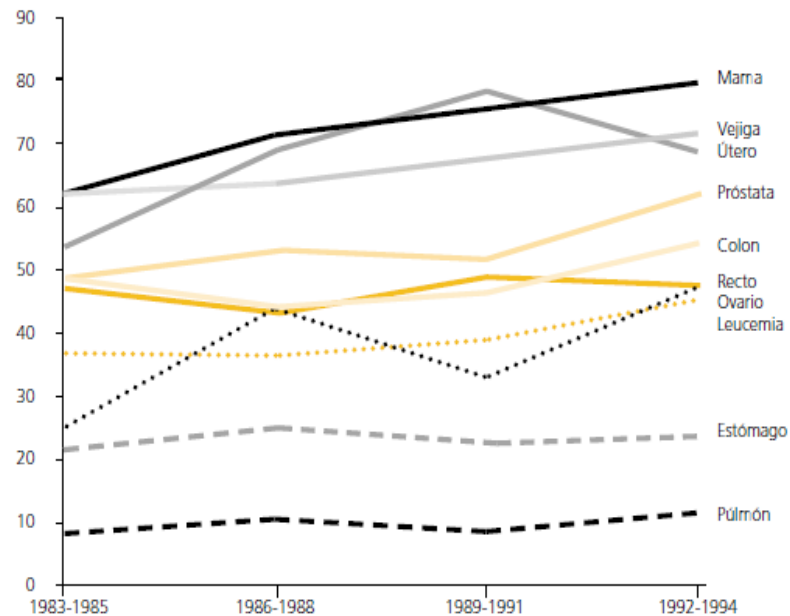


Figura 2. Evolución de la supervivencia a los cinco años tras el diagnóstico para algunas localizaciones tumorales en Europa³.

Finalmente, los antecedentes familiares suponen un considerable aumento del riesgo¹⁰. Se calcula que un 5-10% de los cánceres de mama son hereditarios y en mujeres por debajo de 45 años el riesgo asciende a un 15%. Las mujeres con alteraciones en alguno de los dos principales genes de susceptibilidad, BRCA1 y BRCA2 (de las siglas en inglés, *BR*east *C*ancer *s*usceptibility *g*ene 1 and 2), tienen una probabilidad entre 60% y 80% de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida⁷. Sin embargo estos dos genes sólo explican una pequeña proporción de los casos familiares. La detección o sospecha de existencia de alteraciones en estos genes permite identificar a portadoras de una mutación con predisposición a padecer cáncer de mama y/o de ovario, y también a mujeres en riesgo que podrían beneficiarse de estrategias específicas preventivas, de vigilancia o terapéuticas^{11,12}.

1.3. Clínica

1.3.1. Formas clínicas de presentación

El cáncer de mama es una enfermedad poco sintomática en su inicio. La aparición de una tumoración, la mayoría de las veces detectada por la enferma, es la manifestación inicial en el 75% de los casos. Actualmente, debido a los programas

de detección precoz del cáncer de mama mediante mamografía, están incrementando los casos con lesiones no palpables¹³.

1.3.2. Factores pronósticos

1.3.2.1. Estado ganglionar axilar

El estado de los ganglios linfáticos locorreionales es el indicador pronóstico independiente más importante en el cáncer de mama, tanto para la supervivencia global como para la supervivencia libre de enfermedad^{14,15}. El pronóstico es peor cuando existe afectación de cuatro o más ganglios linfáticos que cuando los afectados son de uno a tres. Además, la extensión extracapsular de la metástasis ganglionar conlleva un peor pronóstico con un aumento de la tasa de recurrencia¹⁶.

1.3.2.2. Tamaño tumoral

Es el factor pronóstico más importante después de la afectación ganglionar. Existe una relación directamente proporcional entre el tamaño tumoral y la tasa de afectación ganglionar, así como con la posibilidad de enfermedad a distancia. Además, la supervivencia y el periodo libre de enfermedad disminuyen con el aumento del tamaño tumoral, independientemente de la afectación o no de los ganglios linfáticos^{15,16}.

1.3.2.3. Tipo histológico

El carcinoma ductal infiltrante constituye el 75-80% de los cánceres de mama. Hay variantes histológicas de carcinoma de origen ductal que tienen entidad propia. Unos traducen bajo grado de malignidad (carcinoma tubular o mucinoso) y otros una especial agresividad (carcinoma micropapilar). El carcinoma lobulillar infiltrante (5-15%) tiene un pronóstico similar al carcinoma ductal, salvo la variante pleomórfica, de comportamiento muy agresivo¹⁷.

1.3.2.4. Grado histológico

El grado histológico aporta una importante información pronóstica y ayuda a determinar el tratamiento del cáncer de mama. La graduación se debe realizar en

todos los subtipos histológicos de cáncer de mama. El método más aceptado es el de Nottingham, propuesto por Elston y Ellis¹⁸. Requiere un método riguroso y conlleva la valoración de tres componentes de la morfología tumoral: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear e índice de mitosis. Cada uno de los cuales se puntúa de 1 a 3, y de su suma se obtiene el grado histológico global.

1.3.2.5. Receptores hormonales

La determinación de receptores hormonales es un marcador pronóstico y un factor predictivo de respuesta a la terapia hormonal, además de a la terapia adyuvante en enfermedad metastásica¹⁹. La valoración inmunohistoquímica se considera de elección, habiendo sido relegadas las técnicas bioquímicas²⁰. Aunque clásicamente los receptores estrogénicos han sido los más valorados y estudiados, se debe tener en cuenta los receptores de progesterona, ya que aunque en menor medida, la expresión de éstos también implica una buena respuesta al tratamiento con hormonoterapia¹⁶.

1.3.2.6. HER-2

Aproximadamente entre 25% a 30% de todos los cánceres de mama sobreexpresan HER-2 (de las siglas en inglés, *Human Epidermal growth factor Receptor 2*, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano). Estos tumores tienen una historia natural más agresiva, un riesgo más alto de recurrencia, una frecuencia más alta de enfermedad visceral al diagnóstico de la recurrencia, y una probabilidad inferior de presencia de receptores hormonales²¹.

1.3.2.7. Otros factores

Existen otros marcadores biológicos pronósticos en el cáncer de mama como son la actividad proliferativa (Ki-67), los reguladores del ciclo celular (proteína p53), la ploidía, el índice de apoptosis (Bcl-2), la angiogénesis, las moléculas de adhesión (caderina E), y la expresión de enzimas proteolíticas de la matriz celular (catepsina D)^{15,16}.

También hay factores pronósticos dependientes de las características de las pacientes: edad, índice de masa corporal, estatus menopáusico, situación inmunológica y factores psicológicos¹⁶.

1.3.3. Clasificación TNM

En el manejo clínico del cáncer de mama, el sistema actual de estadificación es el conocido como TNM, elaborado por la AJCC (de las siglas en inglés, *American Joint Committee on Cancer Staging*, Comité Norteamericano Conjunto sobre el Cáncer), y actualizado por última vez en la revisión del año 2009 [Figura 3, Tablas I.1. y I.2.]²². En él se consideran los factores pronósticos clásicos y con una significación independiente como son, el tamaño tumoral (T), la afectación ganglionar (N) y la existencia de enfermedad metastásica (M).

Existe una clasificación TNM clínica (cTNM), que se efectúa antes de la cirugía y se basa en una adecuada exploración física y pruebas complementarias de diagnóstico por imagen. La clasificación TNM patológica (pTNM) se utiliza después de la intervención, permitiendo una valoración precisa de la afectación ganglionar.

Los objetivos de la clasificación TNM son: proporcionar una información pronóstica, ayudar al clínico en la planificación del tratamiento y en la evaluación de los resultados terapéuticos, facilitar el intercambio de información entre profesionales y centros, y contribuir a la investigación del cáncer²³.

Reconociendo la extraordinaria aportación de la clasificación TNM, debemos aceptar que hoy desempeña un papel menor en la práctica clínica diaria relacionada con el cáncer de mama y se le presume un corto futuro. La dirección de las investigaciones y del tratamiento se orienta claramente hacia factores biológicos y no sobre variables anatómicas e histológicas, que son la base del sistema TNM. El horizonte esperanzador en la supervivencia del cáncer de mama parece que se construye sobre terapias biológicas o moleculares, con la intención de establecer un tratamiento individualizado y adaptado a las características del tumor y de la paciente. Mientras se diseña un nuevo sistema de clasificación más adecuado, debemos seguir el TNM, complementado por otros factores de los que ya disponemos hoy día, que parecen reflejar, de un modo más fidedigno, la realidad biológica del cáncer de mama²³.

DEFINITION OF TNM		T	N	STAGE GROUPINGS
0	<p>T1 Tumor ≤2 cm</p> <p>T1mic Microinvasion ≤0.1 cm</p> <p>T1a Tumor >0.1 cm but ≤0.5 cm</p> <p>T1b Tumor >0.5 cm but ≤1 cm</p> <p>T1c Tumor >1 cm but ≤2 cm</p> <p>N0 No regional lymph node metastasis</p>			<p>Stage I</p> <p>T1 N0 M0</p>
	<p>T2 Tumor >2 cm but ≤5 cm</p> <p>N1 Metastasis to movable ipsilateral axillary lymph node(s)</p> <p>pN1 Metastasis in 1–3 axillary lymph nodes 0.2 mm foci</p>			<p>Stage IIA</p> <p>T0 N1 M0*</p> <p>T1 N1 M0*</p> <p>T2 N0 M0*</p> <p>Stage IIB</p> <p>T2 N1 M0</p> <p>T3 N0 M0*</p> <p>* not illustrated</p>
IA/IB	<p>T3 Tumor >5 cm</p> <p>N2a Metastasis in ipsilateral axillary lymph node(s) fixed to one another (matted), or to other structures</p> <p>pN2 Metastasis in 4–9 axillary lymph nodes, or in clinically apparent internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastasis >0.2 mm foci</p>			<p>Stage IIIA</p> <p>T0 N2 M0*</p> <p>T1 N2 M0*</p> <p>T2 N2 M0*</p> <p>T3 N1 M0*</p> <p>T3 N2 M0*</p> <p>* not illustrated</p>
IIIA	<p>T4 Tumor of any size with direct extension to (a) chest wall or (b) skin, (c) both a and b, (d) inflammatory</p> <p>N2 Metastasis in ipsilateral axillary lymph node(s) fixed or matted, or in clinically apparent ipsilateral internal mammary nodes in the absence of clinically evident axillary lymph node metastasis</p> <p>pN2 Metastasis in 4–9 axillary lymph nodes, or in clinically apparent internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastasis >0.2 mm foci</p> <p>pN2b Metastasis in clinically apparent internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastasis</p>			<p>Stage IIIB</p> <p>T4 N0 M0*</p> <p>T4 N1 M0*</p> <p>T4 N2 M0</p> <p>* not illustrated</p>
IIIB	<p>Any T</p> <p>N3 Metastasis in ipsilateral infraclavicular lymph node(s) with or without axillary lymph node involvement, or in clinically apparent ipsilateral internal mammary lymph node(s) and in the presence of clinically evident axillary lymph node metastasis; or metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement</p> <p>N3a Infraclavicular</p> <p>N3b Axillary and internal mammary</p> <p>N3c Supraclavicular</p> <p>pN3 Metastasis in >10 axillary nodes</p>			<p>Stage IIIC</p> <p>N3 M0</p> <p>Stage IV</p> <p>Any N M1</p>
IIIC/IV				

Figura 3. Representación gráfica del TNM en el cáncer de mama (7ª Edición)²².

Tabla I.1. Definiciones del TNM en el cáncer de mama.

TUMOR PRIMARIO (T)	
Tx	Tumor primario que no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : carcinoma ductal <i>in situ</i> , carcinoma lobulillar <i>in situ</i> , o enfermedad de Paget del pezón sin tumor asociado [Nota: la enfermedad de Paget asociada a un tumor se clasifica de acuerdo con el tamaño del tumor.]
T1	Tumor de 2,0 cm o menos en la mayor dimensión
T1mic	Microinvasión 0,1 cm o menos en la mayor dimensión
T1a	Tumor de más de 0,1 cm pero no más de 0,5 cm en la mayor dimensión
T1b	Tumor de más de 0,5 cm pero no más de 1,0 cm en la mayor dimensión
T1c	Tumor de más de 1,0 cm pero no más de 2,0 cm en la mayor dimensión
T2	Tumor de más de 2,0 cm pero no más de 5,0 cm en la mayor dimensión
T3	Tumor de más de 5,0 cm en la mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier medida con extensión directa a: a) pared torácica o b) piel, sólo como se describe más adelante.
T4a	Extensión a pared torácica, sin incluir el músculo pectoral
T4b	Edema (incluye piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama o nódulos cutáneos satélites confinados en la misma mama
T4c	T4a y T4b a la vez
T4d	Carcinoma inflamatorio
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
Nx	Ganglios linfáticos regionales que no pueden ser evaluados (p. ej. previamente resecados)
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en el/los ganglio/s linfático/s axilar móvil ipsilateral
N2	Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos o agrupados, o en los ganglios de la mamaria interna ipsilateral por imagen en ausencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares
N2a	Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales agrupados o fijos a otras estructuras
N2b	Metástasis sólo en los ganglios de la mamaria interna ipsilateral por imagen y en ausencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares
N3	Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares, o en los ganglios de la mamaria interna ipsilateral por imagen y en presencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares o de la mamaria interna
N3a	Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales con afectación de los ganglios linfáticos axilares
N3b	Metástasis en los ganglios linfáticos de la mamaria interna ipsilaterales con afectación de los ganglios linfáticos axilares
N3c	Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA (pN)	
pNx	Ganglios linfáticos regionales que no puedan ser evaluados (p. ej., previamente resecados, o no resecados por estudio patológico)
pN0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, sin examen adicional por células tumorales aisladas (CTA)
pN0(i-)	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, inmunohistoquímica negativa
pN0(i+)	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, inmunohistoquímica positiva, sin un clúster de CTA mayor de 0,2 mm
pN0(mol-)	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, hallazgos moleculares negativos (TI-PCR)
pN0(mol+)	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, hallazgos moleculares positivos (TI-PCR)
pN1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, y/o en los ganglios de la mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia del ganglio centinela, pero no por imagen
pN1mic	Micrometástasis (mayor de 0,2 mm, pero ninguno mayor de 2,0 mm)
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares
pN1b	Metástasis en los ganglios de la mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia del ganglio centinela, pero no por imagen
pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, y en los ganglios de la mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia del ganglio centinela pero no por imagen
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o en los ganglios de la mamaria interna por imagen en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (como mínimo un depósito tumoral mayor de 2,0 mm)
pN2b	Metástasis en los ganglios de la mamaria interna por imagen en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en los ganglios linfáticos infraclaviculares, o en los ganglios de la mamaria interna ipsilateral por imagen y en presencia de una o más metástasis en los ganglios linfáticos axilares; o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativas en los ganglios de la mamaria interna; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (como mínimo un depósito tumoral mayor de 2,0 mm), o metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares
pN3b	Metástasis en los ganglios de la mamaria interna ipsilateral por imagen y en presencia de una o más metástasis en los ganglios linfáticos axilares; o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas detectadas por el ganglio centinela, pero clínicamente negativas en los ganglios de la mamaria interna
pN3c	Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	
Mx	Metástasis a distancia que no pueden ser evaluadas
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

1.4. Tratamiento

Conceptualmente, el tratamiento del cáncer de mama incluye el tratamiento de la enfermedad locorregional con cirugía y/o radioterapia y el tratamiento de la enfermedad sistémica [Tabla I.3.]. La elección de la terapia local y sistémica está basada en factores pronósticos y predictivos que incluyen: histología tumoral, características clínicas y patológicas del tumor primario, estado de los ganglios axilares, receptores hormonales, nivel de expresión de HER-2/neu, presencia o ausencia de metástasis a distancia, comorbilidad y edad de la paciente.

Tabla I.2. Agrupación por estadios.

Estadificación	
Estadio 0	TisN0M0
Estadio I	T1N0M0
Estadio IIA	T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0
Estadio IIB	T2N1M0, T3N0M0
Estadio IIIA	T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
Estadio IIIB	T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0
Estadio IIIC	Cualquier T N3 M0
Estadio IV	Cualquier T Cualquier N M1

1.4.1. Cirugía

Desde la introducción de la mastectomía radical de Halsted como tratamiento fundamental del cáncer de mama, se han producido numerosos cambios tanto conceptuales como prácticos. A nivel de la cirugía existen dos hechos fundamentales: la aceptación de la cirugía conservadora como tratamiento estándar y las dudas sobre la eficacia terapéutica de la linfadenectomía axilar (LIA)²⁴.

El pronóstico del cáncer de mama no depende del tipo de tratamiento que se haga a nivel local, ya sea conservador o mastectomía (siempre y cuando la técnica quirúrgica esté bien indicada y realizada), y en general se tiende cada vez más a una menor agresividad sobre la mama y los ganglios axilares. El tratamiento conservador tiene una mejor calidad de vida para las pacientes, y que evita una

Tabla I.3.
Posibles intervenciones terapéuticas en el abordaje del cáncer de mama.

Enfermedad locorregional

Cirugía

- Mama
 - mastectomía radical
 - conservadora (tumorectomía)
- Axila
 - linfadenectomía
 - ganglio centinela

Radioterapia

- Tumor primario
 - irradiación completa de la mama
 - irradiación parcial de la mama
 - braquiterapia
- Regional
 - campo de irradiación ganglionar convencional
 - terapia conformada de las cadenas ganglionares regionales
 - irradiación de la pared torácica

Enfermedad sistémica

Quimioterapia

- Adyuvante
 - antraciclinas (epirrubicina, adriamicina)
 - taxanos (docetaxel, paclitaxel)
 - otros
- Metástasis
 - antraciclinas (epirrubicina, adriamicina)
 - taxanos (docetaxel, paclitaxel)
 - otros

Hormonoterapia

- moduladores selectivos de la respuesta a estrógenos (tamoxifeno)
- inhibidores de la aromatasas
 - esteroideos (exemestano)
 - no esteroideos (letrozol, anastrozol)
- desmoduladores selectivos de la respuesta a estrógenos (fulvestrant)

Terapia biológica

- anti-HER2
 - anticuerpos monoclonales (trastuzumab)
 - inhibidores tirosin-kinasa (lapatinib)
- anti-angiogénesis (bevacizumab)

Otros

- inhibidores de la reabsorción ósea (bifosfonatos)
- soporte de la médula ósea (factor estimulante de colonias de granulocitos)

cirugía mutilante que además de tener repercusiones estéticas produce en muchos casos graves secuelas psicológicas^{25,26}.

Cada vez más se diagnostican los cánceres de mama en estadios más precoces, y se cuestiona en la actualidad el papel de la LIA en esas pacientes, que en la mayoría de los casos no tienen afectación axilar. Por ello, se está extendiendo el estudio del ganglio centinela como método para evitar LIAs innecesarias²⁷.

1.4.2. Tratamiento médico

Actualmente disponemos de tres tipos de tratamiento médico sistémico del cáncer de mama: quimioterapia, hormonoterapia y terapia biológica.

La utilidad de la quimioterapia en cáncer de mama viene definida por el concepto de enfermedad sistémica y la posible presencia de micrometástasis en las fases más iniciales del tumor. La administración de quimioterapia adyuvante sistémica ha demostrado una mejoría en la supervivencia global independientemente de la edad, afectación ganglionar y sensibilidad hormonal^{15,28}.

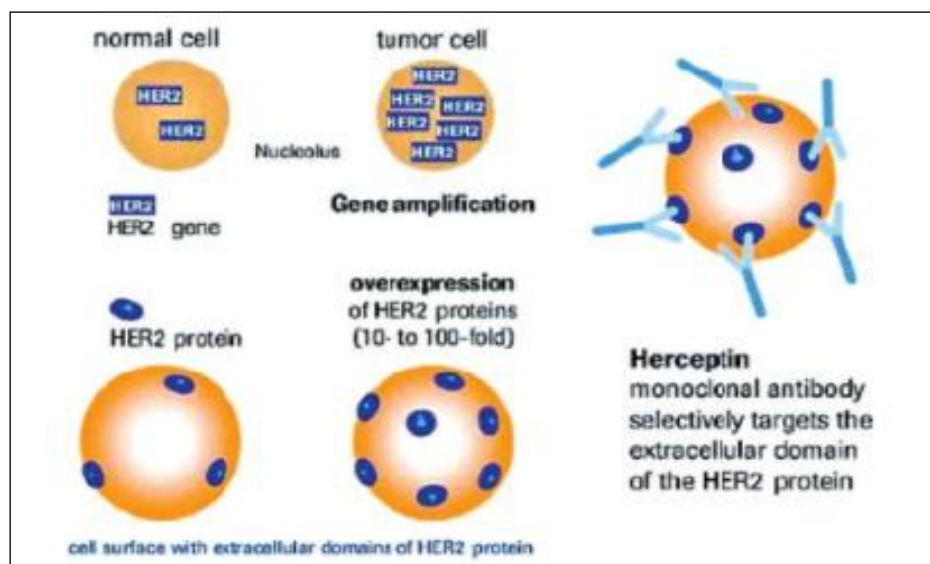


Figura 4. Terapia biológica anti-HER2 (Trastuzumab).

La hormonoterapia es una opción de tratamiento sistémico del cáncer de mama hormonosensible. Esto ocurre en más del 60% de los cánceres de mama. Hoy en día, no puede plantearse un tratamiento de un cáncer de mama sin conocer el

estado de los receptores de estrógenos y/o progesterona, tanto en el cáncer de mama inicial como en la enfermedad avanzada. La hormonoterapia puede ser tan eficaz o más que la quimioterapia si se administra de manera correcta y en el tumor adecuado²⁸.

Las terapias biológicas son los tratamientos más modernos y sofisticados del cáncer de mama, ya que han sido desarrollados para atacar una diana específica de la célula tumoral. Trastuzumab, es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el dominio extracelular del receptor HER-2/neu, que ha demostrado actividad antitumoral significativa en pacientes con cáncer de mama que sobreexpresan HER-2. La determinación del estatus del gen HER-2 es necesaria para el tratamiento del cáncer de mama con trastuzumab [Figura 4]. La sobreexpresión de HER-2 puede ser medida en el espécimen patológico por métodos de inmunohistoquímica (IHQ) y FISH (de las siglas en inglés, *Fluorescent In Situ Hybridization*, hibridación *in situ* fluorescente)²⁹.

1.4.3. Radioterapia

El papel de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de mama también ha sufrido cambios importantes en los últimos años. La evidencia de que la radioterapia no aumentaba la supervivencia de las pacientes, en la mayoría de los casos, y el hecho de que la mayoría de las mujeres reciben tratamiento adyuvante sistémico, ha limitado su uso a aquellas a las que se ha realizado una cirugía conservadora y a las que presentan un alto riesgo de recaídas²⁸.

2. Quimioterapia sistémica primaria

2.1. Concepto y evolución histórica

A comienzos de la década de 1980, se introdujo el uso de la quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado³⁰⁻³².

El objetivo inicial del tratamiento neoadyuvante fue convertir los tumores “inoperables” (con enfermedad clásica localmente avanzada pero sin pruebas evidentes de metástasis sistémica) en tumores “operables”. Los cánceres de mama

inoperables incluyen tumores avanzados técnicamente inoperables, así como otros con características que indican un riesgo sumamente alto de metástasis y muerte a pesar de una resección quirúrgica inicial. Haagensen y Stout definieron los criterios de inoperabilidad del cáncer de mama, que se correlacionaban con el fallo al tratamiento quirúrgico³³.

Los resultados positivos obtenidos en las pacientes con enfermedad inoperable han preparado en gran medida las condiciones para explorar una posible extensión de la quimioterapia aplicada antes de la cirugía a las pacientes con cáncer de mama operable³⁴⁻³⁶.

La quimioterapia neoadyuvante ha sido el tratamiento de elección en mujeres con cáncer de mama inoperable, localmente avanzado o inflamatorio. Actualmente, es también una opción cada vez más utilizada en tumores en estadios más precoces, inicialmente operables, administrándose cada vez con más frecuencia antes de la cirugía.

La indicación por tanto de este tratamiento sería adecuada para pacientes con tumores mayores de 3 cm, o incluso menores, si no es posible de entrada practicar cirugía conservadora. Las pacientes con cáncer de mama operable tienen tumores en estadios I a IIIA (T1-T3, N0-N1, M0) y pueden ser tratadas con estrategias terapéuticas múltiples. La quimioterapia neoadyuvante se está convirtiendo en una estrategia cada vez más utilizada en el tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama y afecta a todas las especialidades que participan en el manejo de esta enfermedad.

La quimioterapia neoadyuvante, también conocida como quimioterapia preoperatoria o de inducción, se define como el tratamiento de quimioterapia sistémica realizado antes de cualquier abordaje locorregional del cáncer de mama con el objetivo de conseguir la máxima reducción de la masa tumoral y la erradicación de la enfermedad micrometastásica. El término neoadyuvante, dado que puede asociarse con la connotación de un tratamiento de importancia secundaria, tiende a ser abandonado y actualmente se utiliza el de tratamiento sistémico primario. No obstante, la expresión quimioterapia neoadyuvante sigue siendo la más empleada en la práctica clínica^{15,37,38}.

2.2. Situación actual

No existen diferencias en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad entre las pacientes tratadas con quimioterapia sistémica primaria o quimioterapia adyuvante³⁹⁻⁴². En el metaanálisis de Mieog et al⁴¹ se demostraron tasas comparables de supervivencia general y libre de enfermedad para la quimioterapia preoperatoria y postoperatoria, aunque se halló una tasa de recidiva locorregional mayor para las pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria. Sin embargo, este aumento en la tasa de recidiva locorregional se redujo enormemente cuando se excluyeron los estudios en los cuales una proporción significativa de la población recibió sólo radioterapia y se suspendió la cirugía. Este resultado enfatiza la importancia de incorporar la cirugía en el régimen de tratamiento locorregional después de la administración de quimioterapia neoadyuvante, incluso cuando el tratamiento sistémico preoperatorio ha derivado en la completa desaparición del tumor.

No existe un régimen estándar en la quimioterapia neoadyuvante del cáncer de mama, considerándose válidos aquellos que se utilizan en la adyuvancia. Actualmente, la mayoría de esquemas incluyen un taxano (paclitaxel, docetaxel) de manera secuencial con antraciclinas^{40,43-45}.

Tampoco existe evidencia del número de ciclos que deben ser administrados, pero la tendencia actual es administrar de 6 a 8 ciclos previos a la cirugía^{15,40}, ya que un tratamiento más prolongado proporciona un índice de respuestas superior⁴⁶. Por otra parte, las pacientes que responden precozmente tienen mejor pronóstico y, sin embargo, en pacientes no respondedoras, cambiar a un régimen de quimioterapia sin resistencia cruzada no mejora la tasa de respuesta completa patológica^{43,47}. Es importante mantener una adecuada intensidad de dosis (mg/m²/semana) durante la quimioterapia, y es indispensable una perfecta planificación del momento quirúrgico en relación con la quimioterapia preoperatoria¹⁵. Hoy por hoy, no existen estudios que apoyen el uso, fuera de un ensayo clínico, de quimioterapia adicional en pacientes con enfermedad residual tras un tratamiento neoadyuvante que contenga antraciclinas y taxanos.

En los tumores con sobreexpresión de HER-2 se debe incorporar trastuzumab al tratamiento de las pacientes que sean tributarias a quimioterapia sistémica primaria^{40,48,49}.

Además, la mayoría de las mujeres con quimioterapia neoadyuvante por cáncer de mama van a recibir de forma postoperatoria tratamiento con radioterapia.

2.3. Ventajas de la quimioterapia sistémica primaria

La administración de la quimioterapia neoadyuvante tiene las siguientes posibles ventajas [Tabla I.4.]:

Tabla I.4. Quimioterapia sistémica primaria: ventajas e inconvenientes.	
Quimioterapia sistémica primaria	
Ventajas	<ul style="list-style-type: none">▪ Convertir en operable un cáncer de mama inicialmente no quirúrgico▪ Incremento del número de cirugías conservadoras▪ Evaluación <i>in vivo</i> de la respuesta tumoral a la quimioterapia▪ Inicio precoz del tratamiento sistémico▪ Investigación clínica y translacional
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none">▪ Riesgo de progresión durante el tratamiento▪ Retraso en el tratamiento local▪ Imprecisa estadificación axilar

2.3.1. Incremento de la tasa de cirugía conservadora

La quimioterapia sistémica primaria disminuye de forma significativa el tamaño del tumor primario y el número de ganglios afectados (*downstaging*). De esta forma, aumenta el porcentaje de pacientes que pueden someterse a una cirugía conservadora y además se pueden conseguir mejores resultados estéticos en tumores inicialmente operables³⁹⁻⁴².

En la revisión sistemática de la Cochrane, cinco estudios proporcionaron información sobre los cambios en la actitud quirúrgica planificada en principio en 1549 mujeres sometidas a quimioterapia preoperatoria. Al 25,6% de las mujeres (IC del 95%: 23,5-27,8%) se les practicó una cirugía menos agresiva que la planificada antes del tratamiento neoadyuvante, mientras que en un 4,3% de las mismas (IC del 95%: 3,3-5,3%) se requirió una cirugía más radical que la planeada

originalmente. En el restante 70,1% de los casos (IC del 95%: 67,8-72,4%) no se produjeron cambios respecto a la técnica quirúrgica prevista al inicio^{41,42}.

Las complicaciones asociadas al tratamiento neoadyuvante no son superiores a las que se producen con el tratamiento adyuvante⁵⁰. En la revisión sistemática de la Cochrane^{41,42} la quimioterapia preoperatoria presentó tasas equivalentes, o incluso reducidas, de efectos adversos. No hubo diferencias significativas detectables entre la quimioterapia preoperatoria y postoperatoria para complicaciones postoperatorias, náuseas, vómitos y alopecia. Los eventos de cardiotoxicidad fueron menos frecuentes en las mujeres que recibieron quimioterapia preoperatoria (riesgo relativo 0,74; IC del 95%: 0,53-1,04%). Además, la presencia de infección grave fue menos probable en las mujeres que recibían quimioterapia preoperatoria (riesgo relativo 0,69; IC del 95%: 0,56-0,84%), lo que representó una diferencia de riesgos de 4,2% (IC del 95%: 2,3-5,6%).

Asimismo, el tratamiento quirúrgico conservador se asocia con menos morbilidad y una mejor imagen corporal para la paciente en comparación con la mastectomía completa^{51,52}.

Por otro lado, el retraso en el tratamiento quirúrgico, debido a la administración previa de quimioterapia no compromete la supervivencia de las pacientes, aunque tampoco la mejora respecto a administrarla de forma adyuvante^{39,41}.

No obstante, este tipo de cirugía conservadora se ha asociado con mayores tasas de recidiva local (entre 5-10%, a los 5-10 años), pero sin implicar diferencias en la supervivencia global o libre de enfermedad. Sin embargo, si que existe un peor pronóstico a largo plazo una vez que se ha producido la recidiva locorregional⁵⁰. Los factores de riesgo de recidiva locorregional después del tratamiento conservador de la mama, tales como los márgenes quirúrgicos positivos, la edad menor de 40 años, el alto grado histológico, y la multicentricidad, deben aplicarse en los análisis de subgrupos y multifactoriales posteriores para determinar el efecto de la quimioterapia preoperatoria^{41,42}.

En lo que se refiere a la afectación de los ganglios linfáticos, hay evidencia que con la quimioterapia preoperatoria existe la posibilidad de convertir el estado ganglionar positivo a negativo^{53,54}. El factor pronóstico más importante sigue siendo

la existencia de ganglios afectados después de la quimioterapia primaria⁴⁰. La presencia de afectación ganglionar tras la quimioterapia neoadyuvante es un factor pronóstico asociado a un aumento del riesgo de recidiva en pacientes con cuatro o más ganglios afectados⁵⁵. Por el contrario, la desaparición de células tumorales tras el tratamiento neoadyuvante en pacientes con afectación axilar confirmada histológicamente confiere un pronóstico excelente⁵⁶.

2.3.2. Valoración *in vivo* de la respuesta tumoral

Una importante razón para la administración de la quimioterapia preoperatoria es que permite determinar de forma rápida la quimiosensibilidad a nuevos agentes y estrategias terapéuticas, sin necesidad de tener que esperar años como ocurre en el marco de la quimioterapia adyuvante. Por otro lado, la tasa de progresión durante el tratamiento es muy baja (3-5%). En estos casos, el tratamiento puede interrumpirse para prevenir la toxicidad y costes adicionales, con el fin de iniciar una nueva estrategia terapéutica^{37,38}.

En general, la quimioterapia neoadyuvante produce tasas de respuestas clínicas elevadas (47-88%), aunque las tasas de respuesta completa patológica son más bajas (4-30%)³⁷. La respuesta completa patológica del tumor primario a la quimioterapia neoadyuvante sigue siendo el factor predictivo más importante, y se asocia fuertemente con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global^{44,57,58}. Asimismo, no todas las pacientes que consiguen una respuesta completa patológica estarán libres de recurrencia ni todas aquellas pacientes que no logran una respuesta completa patológica tendrán mal pronóstico. A pesar de estas limitaciones, la respuesta completa patológica sigue siendo el indicador de eficacia más utilizado para la valoración de la quimioterapia sistémica primaria.

Antes de iniciar el tratamiento neoadyuvante, al realizar la biopsia diagnóstica debe colocarse un marcador metálico en la zona tumoral, para que en caso de respuesta completa clínica, sirva de guía para la resección del área sobre la cual se localizaba el tumor primario inicial^{15,40}.

Previamente a cada ciclo debe realizarse una evaluación de la respuesta del tumor primario y de la región axilar mediante palpación y técnicas de imagen para valorar el grado de respuesta o detectar precozmente progresión. La correlación

entre la respuesta clínica y patológica es limitada, y la valoración clínica es escasamente reproducible, teniendo una gran variabilidad entre observadores^{15,40}.

No obstante, no hay una definición universal de respuesta completa patológica, lo que dificulta la comparación de resultados entre los distintos estudios, y existen diferentes sistemas propuestos para la evaluación de la respuesta patológica, así como múltiples trabajos que intentan establecer cual de ellos guarda una mejor correlación entre supervivencia e intervalo libre de enfermedad y grados intermedios de respuesta patológica⁵⁹⁻⁶¹. Aunque, lo ideal sería adoptar un sistema común que permitiera la comparación de resultados entre las series⁶². Según las últimas recomendaciones, se debe considerar respuesta completa patológica a la ausencia de tumor invasivo en mama y ganglios; esta definición incluye, por lo tanto, la existencia de carcinoma intraductal residual, puesto que su presencia no impacta en la supervivencia^{40,63}.

Actualmente, la situación más habitual a la que se enfrenta el patólogo es la de disponer de una biopsia con aguja gruesa previa al inicio de la quimioterapia, y la tumorectomía/mastectomía con vaciamiento axilar posteriores a la misma. Sea cual sea el sistema de evaluación de la respuesta patológica aplicado, el examen macroscópico y microscópico exhaustivos de la pieza quirúrgica son siempre los aspectos fundamentales^{60,61}.

El estudio histológico del tumor residual es obligado para determinar la respuesta tumoral al tratamiento, establecer un pronóstico y seleccionar las terapias posteriores. La extensión y características tumorales pueden haber variado después de la quimioterapia. Al igual que cambios morfológicos, se pueden apreciar cambios en la expresión inmunohistoquímica de distintos marcadores. Este perfil tumoral, tras el tratamiento inicial, es imprescindible para establecer la terapia adyuvante y la evaluación pronóstica de las pacientes.

2.3.3. Tratamiento precoz de las micrometástasis

La administración de quimioterapia neoadyuvante supone el inicio precoz del tratamiento sistémico. La quimioterapia previa a la cirugía puede eliminar las micrometástasis e impedir su crecimiento posterior una vez que se ha eliminado el tumor principal, ya que existe la teoría que al extirpar el tumor principal pueden

quedar células que estimulen el crecimiento de las micrometástasis mediante mecanismos como la angiogénesis^{64,65}.

Los estudios preclínicos con animales indicaron que la resección del tumor primario podría aumentar el índice de crecimiento de las micrometástasis existentes en el momento del diagnóstico, y se había observado que la quimioterapia o el tratamiento con tamoxifeno preoperatorios eliminaba este efecto adverso⁶⁶⁻⁶⁸.

2.3.4. Investigación clínica y translacional

La neoadyuvancia constituye el marco idóneo tanto para la investigación clínica como translacional, permitiendo el estudio biológico del tumor y la evaluación de marcadores con potencial valor predictivo y/o pronóstico.

La utilización de marcadores biológicos y patológicos del tumor podría permitir correlacionar su expresión aislada o combinada, con la probabilidad de obtener una respuesta clínica o patológica completa. Un tamaño tumoral pequeño, la presencia de receptores estrogénicos negativos, un alto índice de proliferación celular o tumores poco diferenciados, se asocian a una mayor sensibilidad a la quimioterapia sistémica primaria^{37,38,59}.

En la actualidad, existen estudios en marcha dirigidos a identificar marcadores biológicos (ADN *microarrays*, perfiles de expresión de genes) asociados a una respuesta completa patológica, que pueden ser usados como predictores de la respuesta al tratamiento, ya que muchas de las características fenotípicas del cáncer de mama son la causa de la coordinación de la expresión de genes^{69,70}. Por lo tanto, el uso generalizado de esta tecnología permitirá la individualización de la quimioterapia preoperatoria y proporcionará un tratamiento personalizado para un determinado tipo de expresión genética tumoral^{38,71-73}.

El futuro de la neoadyuvancia se basa en tratamientos “a medida”, en la identificación de los factores predictivos de respuesta a los distintos tratamientos y el desarrollo de nuevas terapias. Es predecible que, en el futuro inmediato, los agentes citotóxicos se mantendrán como principal tratamiento sistémico, aunque se

precisan nuevos fármacos que mejoren su éxito terapéutico, y por ello, se están desarrollando estudios para vencer la resistencia a los fármacos disponibles.

3. Biopsia radioguiada del ganglio centinela

3.1. Recuerdo histórico

En 1960, Gould et al^{74,75} definieron por primera vez el ganglio centinela (GC) en tumores de parótida, como un ganglio anatómicamente constante situado en la confluencia de las venas facial anterior y posterior, y cuyo análisis durante la cirugía del cáncer de parótida determinaba si el paciente además de la parotidectomía sería sometido o no a una disección radical del cuello.

En 1977, Ramón Cabañas⁷⁶ describió el concepto de GC en relación a la diseminación inguinal del cáncer de pene, basándose en estudios linforradiológicos y en su experiencia quirúrgica, aunque no llegó a utilizar técnicas específicas de localización intraoperatoria.

En 1992, Morton et al⁷⁷ aplicaron la misma idea a la diseminación linfática del melanoma cutáneo, y utilizaron un método de localización intraoperatoria del GC basado en la utilización de colorantes vitales. Dos años después, Giuliano et al⁷⁸ aplicaron con éxito los colorantes vitales para la localización del GC en pacientes con cáncer de mama.

En 1993, Alex y Krag introdujeron la inyección de radiofármacos y la utilización intraoperatoria de una sonda detectora gamma para la identificación del GC en pacientes con melanoma y cáncer de mama⁷⁹⁻⁸¹.

3.2. Anatomía linfática de la axila

Desde el siglo XIX se admite la existencia de dos redes linfáticas mamarias. El plexo superficial o papilar avalvular, que se enlaza mediante linfáticos verticales con un vasto laberinto de linfáticos subdérmicos valvulares. Ambos confluyen centralmente con el plexo subareolar en comunicación con los linfáticos galactofóricos. Los linfáticos verticales conectan con los plexos subcutáneos profundos⁸².

La areola y el pezón drenan por linfáticos areolares, de la misma manera que la glándula lo hace por plexos perilobulares, hacia el plexo de Sappey. Desde ahí parten colectores internos y externos que contornean el borde libre del pectoral mayor y, después de atravesar la aponeurosis axilar, alcanzan los ganglios axilares desde su base. Algunos colectores pueden drenar en los ganglios apicales, bien directamente o bien por la vía interpectoral de Rotter. Los linfáticos de las porciones interna y central de la mama acompañan a los vasos perforantes de los músculos intercostales y terminan, en la proximidad de la fascia endotorácica, en los ganglios paraesternales o de la cadena mamaria interna^{82,83}.

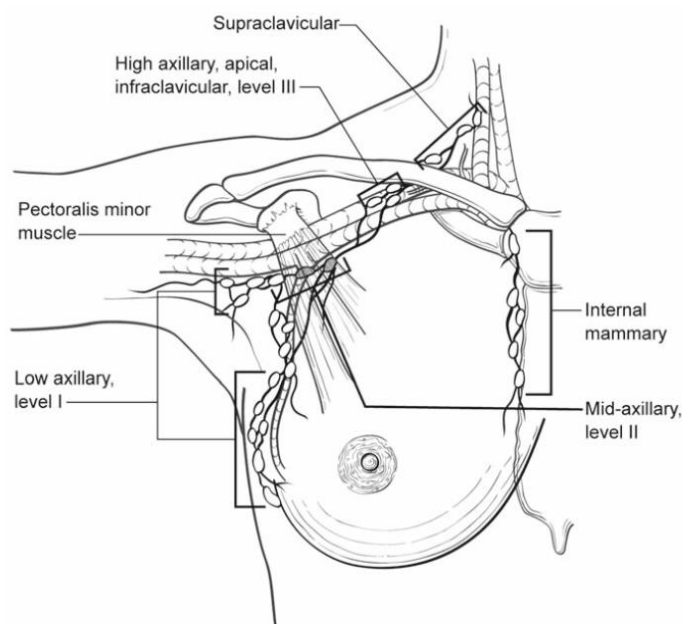


Figura 5. Anatomía linfática de la axila: niveles de Berg²².

La anatomía clásica sigue estableciendo cinco grupos de ganglios linfáticos axilares: inferior de la vena axilar o humeral, de la mamaria externa, escapular, central, y subclavicular o apical [Tabla I.5.]. Los cirujanos, con fines clasificatorios, han tratado de relacionar los grupos ganglionares con su situación axilar respecto del músculo pectoral menor, estableciendo tres niveles (niveles axilares de Berg): nivel I, para los ganglios laterales e inferiores al pectoral menor; nivel II, para los localizados por detrás del músculo; y nivel III, para los de situación medial y superior [Figura 5]^{82,83}.

Todo parece indicar que la dirección preferente del drenaje linfático de todos los cuadrantes mamarios es hacia los ganglios axilares, siguiendo un dibujo

sistemático a través de una supuestamente desorganizada masa de ganglios regionales. Existen rutas de drenaje alternativo, siendo la vía accesoria más importante la de la mamaria interna a la que suelen acceder lesiones supero-internas de la mama⁸².

Tabla I.5. Drenaje linfático mamario.			
Grupo ganglionar		Nivel axilar de Berg	Nº de ganglios
Axilar	▪mamaria externa	I	4-5
	▪subescapular	I	6-7
	▪lateral o braquial	I	4-6
	▪central	II	3-4
	▪interpectoral (Rotter)	II	1-4
	▪apical o subclavicular	III	6-12
Mamaria interna		-	6-8
Prepectoral		-	1
Deltopectoral		-	1-2
Supraclavicular		-	2-3

3.3. Diseminación linfática en el cáncer de mama

La diseminación metastásica acontece predominantemente por vías linfáticas que presentan una rica y extensa arborización multidireccional a través de la piel y tejido intraparenquimatoso. Se ha venido aceptando que, en condiciones normales, la vía linfática principal de la mama se realiza por dos colectores que, nacidos en el plexo subareolar, discurren latero-cranealmente para alcanzar la axila. En condiciones patológicas, y como consecuencia de la obstrucción del flujo por procesos inflamatorios o neoplásicos, la linfa puede soslayar los ganglios afectos y originar una inversión del flujo, caminar por canales anastomóticos u ocasionar un drenaje multidireccional. Han sido identificadas otras rutas de drenaje linfático de la mama como pueden ser: la vía transpectoral y retropectoral, la mamaria interna, la abdominal, la supraclavicular o hacia la axila contralateral⁸².

Desde el punto de vista oncológico, la cadena axilar constituye el principal drenaje linfático de la enfermedad y por ello, los ganglios axilares son los más expuestos al riesgo de metástasis de un carcinoma mamario. Su diseminación sigue,

en la mayoría de las ocasiones, un orden predeterminado afectando inicialmente a los ganglios del nivel I, para luego avanzar hacia el segundo y tercer nivel. Así, cuando sólo existe un ganglio axilar afectado por la enfermedad, éste corresponde siempre al nivel I; por el contrario, cuando no existe invasión ganglionar en el primer nivel, el riesgo de que existan metástasis en los niveles más altos es insignificante. A pesar de esta regularidad, existe un pequeño número de casos en donde se produce una afectación directa del nivel II o III sin invasión previa del primer nivel, circunstancia que se describe como metástasis saltadoras (*skip metastases*) y que debe ser tenida en cuenta a la hora de valorar un muestreo axilar^{27,82}.

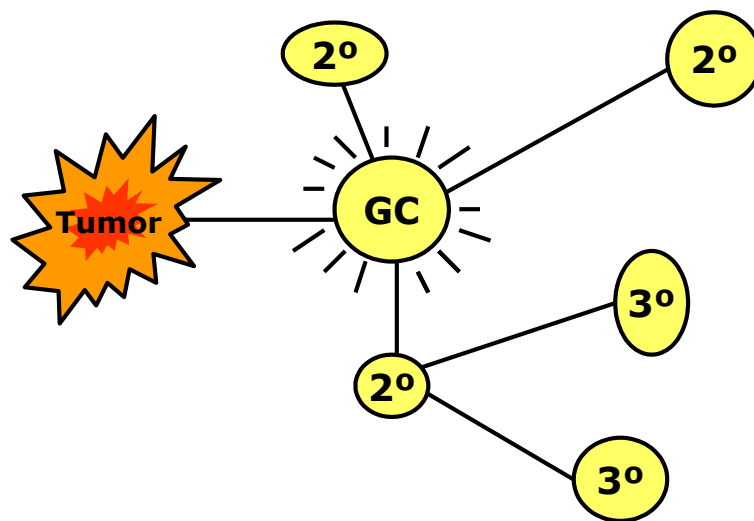


Figura 6. Concepto de ganglio centinela.

Por su parte, la cadena mamaria interna constituye una vía de drenaje linfático más frecuente en tumores ubicados en la porción media de la mama, especialmente en áreas localizadas en su profundidad. En la mayoría de las ocasiones, la afectación de la cadena mamaria interna se produce en presencia de invasión linfática axilar y es excepcional su afectación neoplásica en ausencia de enfermedad axilar (menor del 1%)²⁷.

3.4. Definición y objetivo

Se considera ganglio centinela a cualquier adenopatía que recibe directamente el drenaje linfático del tumor primario. Esta definición incluye aquellas situaciones en las que el tumor primario drena a más de un territorio linfático, o a dos adenopatías del mismo territorio linfático que tienen

comunicación directa con el tumor primario, independientemente de cual reciba primero el drenaje linfático^{84,85} [Figura 6].

La técnica de localización y biopsia selectiva del GC (BSGC) se fundamenta en una serie de bases teóricas: las células tumorales siguen una progresión ordenada y secuencial dentro del sistema linfático (la incidencia de metástasis saltadoras es menor del 2%), el GC es la primera adenopatía encontrada por estas células y, la presencia o no de células tumorales en el GC predice el estatus del resto del territorio linfático⁸⁶. No obstante, el concepto de GC no es compartido por todos y también ha recibido críticas⁸⁷.

El objetivo de la detección gammagráfica e intraoperatoria del GC en el cáncer de mama, es la localización y exéresis del ganglio o ganglios linfáticos relacionados directamente con el tumor primario para su estudio anatomopatológico y ulterior toma de decisiones. Es un estudio morfofuncional basado en el depósito del radiotrazador en los ganglios linfáticos de forma secuencial y ordenada, así como en la determinación de las regiones ganglionares con riesgo de presentar metástasis. Se realiza mediante una linfogammagrafía prequirúrgica. Como radiotrazador se utiliza una sustancia coloidal marcada con ^{99m}Tc. El radiotrazador no es selectivo para las metástasis, pero el mecanismo de captación está relacionado con el proceso de fagocitosis del trazador por parte de los macrófagos ganglionares⁸⁸.

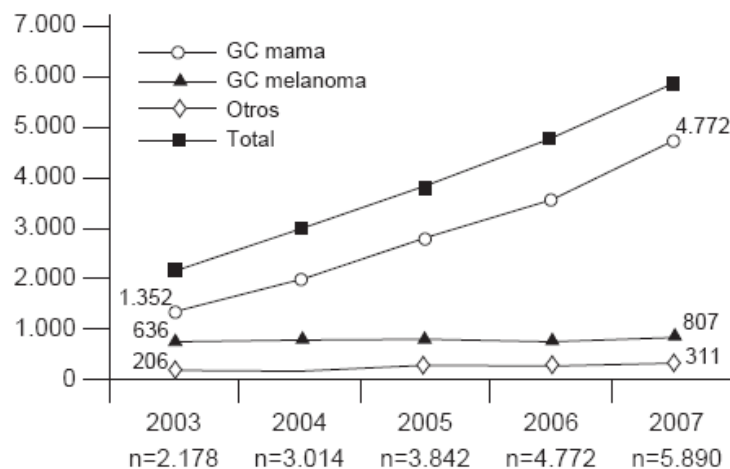


Figura 7. Evolución de la cirugía radioguiada en España (2003-2007)⁹¹.

La BSGC es una técnica que, en el cáncer de mama, ha permitido realizar de forma cada vez más frecuente, una cirugía conservadora axilar y evitar LIAs innecesarias a la hora de estadificar la enfermedad. No obstante, y precisamente por su extraordinaria difusión, existen importantes variaciones metodológicas a la hora de aplicarse (unas con mayor importancia que otras en el resultado global de la técnica) lo que obliga a considerar la realización de estudios relacionados con diferentes aspectos que evalúen las indicaciones y detalles del método técnico empleado⁸⁹ [Figura 7].

3.5. Aspectos técnicos

3.5.1. Radiofármacos

La técnica imprescindible incluye el uso de un trazador isotópico como marcador del ganglio⁸⁹. En España, los radiotrazadores utilizados con mayor frecuencia son: el nanocoloide de albúmina, el coloide de estaño y el sulfuro de renio. Hay un acuerdo general por el que el tamaño de las partículas varía entre 50 y 200 nm para una óptima localización del GC, habiendo un compromiso entre la rapidez del drenaje linfático y una retención adecuada del radiotrazador en el GC⁸⁸⁻⁹¹ [Tabla I.6.].

Tabla I.6. Radiofármacos utilizados en la localización del ganglio centinela.

Producto	Tamaño (nm)	Fabricante	País
Albúmina humana coloidal, 0,5 mg Nanocoll [®]	< 80	GE-Amersham	España
Albúmina humana coloidal, 2,5 mg	200-1000	GE-Amersham	Europa
Sulfuro de renio coloidal, 0,48 mg Nanocis [®]	3-15	Iba Molecular-CIS	España
Albúmina humana coloidal, 1 mg	~10	DuPont	EE.UU.
Sulfuro coloidal	40-1000	CIS-US	EE.UU.
Sulfuro de antimonio coloidal	5-15	-	Australia

En términos generales se distinguen dos tipos de técnicas para la administración del radiofármaco: superficiales o cutáneas (intradérmica, subdérmica, periareolar, subareolar), y profundas o intramamarias (peritumoral, intratumoral). Las dosis varían entre 18,5-111 MBq (0,5-3 mCi), inyectadas entre las

2 y 24 horas antes de la cirugía. El volumen administrado varía entre 0,2 y 3 ml en función del protocolo realizado en los distintos centros⁸⁸⁻⁹¹ [Figura 8].

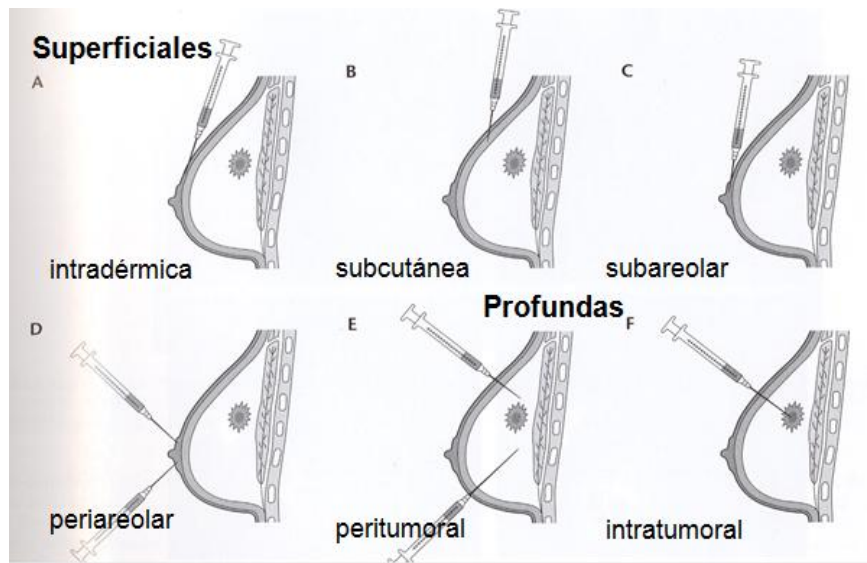


Figura 8. Técnicas de inyección del radiofármaco: superficiales y profundas.

Según los datos publicados en diversos estudios, considerando incluso los valores de dosis superiores, el riesgo de irradiación a la paciente es bajo en relación a otras pruebas médicas diagnósticas. Son extremadamente raros los efectos secundarios producidos por la administración del radiotrazador. En algunos casos se ha descrito reacción urticariforme en pacientes alérgicos a la albúmina^{88,90}.

3.5.2. Colorantes

Se desaconseja la técnica con el uso exclusivo de colorantes. Es aceptable utilizar la técnica combinada (trazador isotópico más colorante), sobre todo, en periodo de aprendizaje y en aquellos casos con dificultades de visualización en la linfogammagrafía preoperatoria⁸⁹.

Cuando se utilice el colorante se recomienda el uso de azul de isosulfán, azul patente o azul de metileno. La dosis recomendada es de 2 ml y habitualmente el momento de su inyección es de 10 a 15 minutos antes de comenzar la intervención. El colorante se debería inyectar con las pacientes bajo control anestésico y es recomendable la administración de antihistamínicos y corticoides como profilaxis de reacciones alérgicas^{88,89}.

3.5.3. Linfogramagrafía

Se considera GC, desde el punto de vista de la gammagrafía, a aquel o aquellos ganglios que presentan migración desde el tumor mediante un canal linfático o, ante la no evidencia de dicho canal, aquel o aquellos que aparecen en uno o varios territorios de drenaje linfático. Se consideran ganglios secundarios a aquellos que presentan una captación del trazador con menor intensidad claramente diferenciada^{88,89}.

Es imprescindible la realización preoperatoria de una linfogramagrafía en el periodo postinyección del trazador isotópico en la mama, con la finalidad de confirmar la migración y evidenciar drenajes extraaxilares^{88,89}.

3.5.4. Detección intraoperatoria

La intervención de BSGC puede realizarse mediante anestesia general o bajo anestesia local o locorregional con sedación, como gesto quirúrgico independiente o de forma simultánea al tratamiento del tumor. La secuencia temporal de la BSGC y el tratamiento del tumor es indiferente. Se recomienda concluir la intervención de la BSGC con una exploración digital de la axila para descartar la existencia de adenopatías sospechosas palpables susceptibles de ser biopsiadas⁸⁹.

Desde el punto de vista del radiotrazador se considera GC, durante el acto quirúrgico, a aquel que presenta una actividad máxima en la región donde se ha localizado previamente en la linfogramagrafía, así como todos los ganglios con una actividad significativa mayor del 10% de la cifra máxima obtenida en el GC anterior. Debe realizarse una exploración exhaustiva de la axila o de las zonas previamente marcadas para asegurar que no hay actividad significativa que sugiera la posibilidad de otros GC. Cuando se utilice colorante, se considera GC a todo ganglio que aparezca teñido de azul o al que fluye un conducto linfático azulado^{88,89}.

Las sondas detectoras deben ser capaces de localizar el GC, tanto en la superficie cutánea como en la cavidad quirúrgica. Para evitar interferencias con fuentes activas potentes (puntos de inyección del radiofármaco) debe haber una colimación adecuada con un reducido ángulo de detección. El sistema debe ser ergonómico, manejable y con un dispositivo de visualización que ofrezca

simultáneamente la cifra de cuentas obtenida y una señal audible en concordancia^{88,90}.

3.5.5. Estudio anatomopatológico

Es aconsejable el análisis intraoperatorio del o los ganglios identificados como centinelas con la intención de aumentar la eficiencia de la técnica, realizando la LIA en caso de ganglio axilar afecto y evitando, de esta forma, reintervenciones⁸⁹.

Las técnicas más aconsejables para analizar de forma intraoperatoria el o los GC son mediante cortes por congelación, citología por raspado o impronta citológica. La IHQ intraoperatoria es una técnica óptima pero no accesible o disponible en todos los centros. En el análisis definitivo, postoperatorio, se debe completar el estudio del GC realizando IHQ si la técnica de hematoxilina-eosina (H-E) ha sido negativa para detectar malignidad⁸⁹.

3.5.6. Validación de la técnica

La BSGC es una técnica diagnóstica multidisciplinaria, que implica la interrelación entre diferentes especialidades médicas y quirúrgicas. Tradicionalmente, ha sido precisa una validación de la técnica de BSGC tanto a nivel del equipo multidisciplinar como de cada uno de los especialistas implicados (con al menos un 95% de tasa de identificación del o los GC, y una tasa de falsos negativos del 5% o menor, en una serie entre 30-50 casos)⁸⁹.

Dicha validación se aconseja que, progresivamente, sea sustituida por un proceso de aprendizaje supervisado en el contexto de un grupo con experiencia. El objetivo es alcanzar unos estándares en indicadores de calidad relacionados con el procedimiento^{89,92}.

3.6. Indicaciones

La localización del GC en el cáncer de mama debe considerarse en pacientes con biopsia concluyente para carcinoma de mama o, en su defecto, punción con citología compatible, a los que se ha planeado cirugía de la mama y LIA, y que no

presentan ganglios linfáticos clínica o ecográficamente sospechosos de infiltración metastásica^{88,89}.

En la actualidad las indicaciones aceptadas en el documento de consenso realizado por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) en Murcia (noviembre 2006), y adoptadas por la Sociedad Española de Medicina Nuclear (SEMN) y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP), son las siguientes^{88,89}:

- Tumores infiltrantes de hasta 3 cm siendo aceptable en pacientes T2 (hasta 5 cm) con axila negativa (clínica y ecográficamente, con posibilidad de comprobación mediante punción aspiración con aguja fina).
- Tumores multifocales siendo posible en los multicéntricos (aunque en la actualidad con evidencia científica limitada).
- Carcinomas intraductales extensos (> 4 cm) de alto grado nuclear o con comedonecrosis, o en los casos que vayan a tratarse mediante mastectomía.
- Carcinoma de mama en pacientes varones (con las mismas indicaciones que en la mujer).
- La biopsia escisional previa no contraindica la técnica, siempre que se realice antes de 1 mes de la intervención.
- Anteriormente al tratamiento sistémico primario.

Aunque en algunos casos estos temas se encuentran en pleno debate, en otras situaciones todavía no existe suficiente evidencia científica para recomendar abiertamente la realización de la técnica de localización del GC. Así, los siguientes supuestos han sido realizados por diversos grupos de trabajo pero, en general^{88,89}:

- No hay evidencia para recomendarla en mujeres gestantes.
- No hay evidencia para recomendarla en los casos de cirugía plástica de aumento o reducción mamaria.
- En pacientes con cirugía previa con GC no hay evidencia para recomendar un nuevo procedimiento si hay recidiva tumoral.

Las contraindicaciones absolutas en el momento actual son^{88,89}:

- Verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen y, como mínimo, citología compatible con metástasis de carcinoma en estas adenopatías sospechosas.
- Existencia de cirugía y/o radioterapia previa en la axila.

Tabla I.7. Guías de indicaciones de la BSGC en el cáncer de mama.

Situación clínica	Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM), 2006 ⁵⁹	Nivel de evidencia	Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO), 2005 ⁵⁵	Nivel de evidencia
T1-T2	Recomendado si $\varnothing \leq 3$ cm	Bueno	Aceptable	Bueno
T3-T4	No recomendado	Insuficiente	No recomendado	Insuficiente
Tumores multifocales	Aceptable		Aceptable	
Tumores multicéntricos	Aceptable	Limitada	Aceptable	Limitada
Carcinoma inflamatorio	No recomendado		No recomendado	
CDIS con mastectomía	Aceptable		Aceptable	
CDIS sin mastectomía	Aceptable si: - alto grado - comedonecrosis - $\varnothing > 4$ cm	Insuficiente	Aceptable si: - Sospecha de microinvasión - $\varnothing > 5$ cm	Insuficiente
Biopsia escisional previa	Aceptable si hace < 1 mes		Aceptable	Limitada
Hombre	Aceptable		Aceptable	Limitada
Prevía a quimioterapia	Aceptable	Bueno	Aceptable	Limitada
Post quimioterapia	No recomendado	Sólo como ensayo clínico	No recomendado	Insuficiente
Embarazo	No recomendado	Insuficiente	Aceptable	Limitada
Cirugía mamaria de aumento o reducción de volumen	No recomendado	Insuficiente	No recomendado	Insuficiente
Detección previa de GC	No recomendado	Insuficiente		
Cirugía axilar previa	Contraindicado		No recomendado	Limitada
Radioterapia axilar previa	Contraindicado			
Diagnóstico citológico de infiltración ganglionar	Contraindicado			
Obesidad	Aceptable		Aceptable	Limitada
Edad avanzada	Aceptable		Aceptable	Limitada

Un caso de especial controversia lo constituye la BSGC en pacientes que han recibido quimioterapia sistémica primaria. En la Reunión de Consenso de Murcia de 2006, se considera aceptable, con buen nivel de evidencia, la BSGC previa a tratamiento sistémico primario con fines de rescate para cirugía conservadora. No está indicada antes de terapia sistémica primaria en carcinoma localmente avanzado con intención terapéutica, ni después de terapia sistémica primaria, salvo en casos de ensayo clínico y validación de la técnica⁸⁹. Por otro lado, las recomendaciones del año 2005 de la ASCO (de las siglas en inglés, *American Society of Clinical Oncology*, Sociedad Americana de Oncología Médica), establecen que no existe evidencia suficiente para recomendar la realización de BSGC en pacientes que hayan recibido quimioterapia preoperatoria, aunque se considera que el procedimiento es técnicamente realizable^{93,94} [Tabla I.7.].

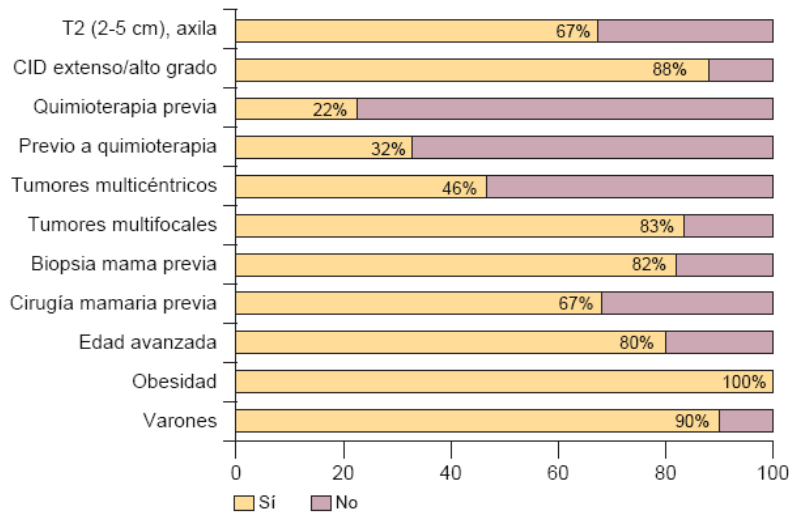


Figura 9. Realización de la BSGC en determinadas circunstancias clínicas⁹¹.

Durante estos últimos años existe una clara tendencia a incrementar el número de pacientes que pueden beneficiarse de la BSGC en el cáncer de mama, incluyendo en la indicación de la técnica circunstancias diversas diferentes a las inicialmente planteadas^{91,95}.

Los resultados de una encuesta reciente sobre la aplicación del GC en el cáncer de mama en España, reflejan que gran parte de los centros contemplan la BSGC en lesiones T2 de tamaño entre 3 y 5 cm con axila negativa (67%), en carcinomas intraductales extensos o de alto grado (88%), en tumores multicéntricos o multifocales (46% y 83%), y en casos de biopsia o cirugía mamaria previa (82% y

67%). Por el contrario, sólo el 32% de los hospitales realizan BSGC previa a la quimioterapia neoadyuvante y un 22% la practican después del tratamiento sistémico primario⁹¹ [Figura 9].

4. BSGC y quimioterapia sistémica primaria

4.1. Situación actual

En los últimos años se ha establecido una discusión en la literatura científica relativa a la conveniencia de realizar la BSGC antes o después del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, en los casos en los que esté indicada. Si los objetivos fundamentales de la BSGC son la estadificación correcta y evitar LIAs innecesarias a las pacientes sin afectación ganglionar, parece lógico pensar que ambos se pueden alcanzar si esta técnica diagnóstica se realiza de forma selectiva antes o después de la quimioterapia neoadyuvante.

Tabla I.8. BSGC antes o después de la quimioterapia sistémica primaria.

BSGC antes de la quimioterapia sistémica primaria

Ventajas

- Estadificación axilar inicial más precisa
- Información pronóstica y para la selección de terapias adyuvantes
- Mayor experiencia de los equipos quirúrgicos
- Menor tasa de falsos negativos y baja tasa de recurrencia axilar

Inconvenientes

- Mayor número de linfadenectomías axilares innecesarias
- Necesidad de dos intervenciones quirúrgicas
- Retraso en el comienzo de la quimioterapia sistémica primaria

BSGC después de la quimioterapia sistémica primaria

Ventajas

- Identificación de las pacientes con respuesta axilar completa patológica
- Nueva información pronóstica y para la selección de terapias adyuvantes
- Disminución del número de linfadenectomías axilares innecesarias
- Secuencia quirúrgica convencional después de la quimioterapia

Inconvenientes

- Tasas de falsos negativos y recurrencia axilar desconocidas
- Necesidad de una curva de aprendizaje específica

La indicación adecuada y el momento óptimo para la realización de la BSGC en pacientes candidatas a quimioterapia neoadyuvante son motivo de controversia, y actualmente existen dos grandes enfoques en este tema. Por un lado, varias instituciones realizan ensayos prospectivos de la BSGC seguida de LIA después de la quimioterapia neoadyuvante, con el objetivo de demostrar que puede ser una técnica segura y precisa en pacientes que han terminado el tratamiento sistémico⁹⁶⁻¹⁴². Otros centros adoptaron la realización de la BSGC antes de iniciar la quimioterapia, con ello se evita el problema de la precisión diagnóstica de la BSGC después de la quimioterapia y se obtiene información que puede influir en la toma de decisiones de la terapia adyuvante^{122,135,143-152}.

En la Tabla I.8. se resumen las principales ventajas e inconvenientes de la realización de la BSGC antes o después de la quimioterapia sistémica primaria.

4.1.1. BSGC antes de la quimioterapia

El principal argumento para la realización de la BSGC antes de iniciar la quimioterapia sistémica primaria es que permite una más precisa estadificación axilar inicial. Este planteamiento parece tener un mayor porcentaje de identificación del GC y una menor tasa de falsos negativos, junto a una baja tasa de recurrencia regional. Además, existe una mayor experiencia de los equipos quirúrgicos en situaciones clínicas similares (tumores menores de 5 cm)¹⁵³⁻¹⁵⁷.

El conocimiento del estatus axilar antes del tratamiento puede ser de gran importancia en la selección de las terapias adyuvantes a administrar, principalmente la radioterapia. No obstante, el uso cada vez mayor tanto de las técnicas inmunohistoquímicas, como de la genómica y la proteómica en el cáncer de mama podría reducir la importancia del estatus ganglionar axilar en la elección de las opciones terapéuticas^{154,156}.

Entre sus principales inconvenientes está el tener que someter a la paciente al menos a dos intervenciones quirúrgicas, una para localizar el GC y otra para la cirugía de la mama y axila al finalizar la quimioterapia, con el consiguiente incremento de riesgos anestésicos y costes económicos. En ocasiones, en situaciones con listas de espera quirúrgica saturadas, puede asociarse a retrasos en el comienzo de la quimioterapia neoadyuvante^{154,156,157}.

Además, la BSGC antes de la quimioterapia no permite valorar la respuesta ganglionar axilar al tratamiento, ya que no puede diferenciar si la enfermedad metastásica inicial estaba limitada a los GC extirpados (el GC es el único ganglio axilar afectado en el 40-60% de los casos), o si se ha producido una negativización axilar postquimioterapia (la quimioterapia neoadyuvante consigue una respuesta axilar completa patológica en el 20-40% de las pacientes); lo que conlleva la realización de un mayor número de LIAs innecesarias en pacientes con axila negativa y una mayor morbilidad asociada^{156,157}.

4.1.2. BSGC después de la quimioterapia

Clásicamente, se ha considerado a la quimioterapia neoadyuvante una contraindicación para la realización de la BSGC ya que los cambios fibróticos que causa en el tumor primario y en la región axilar (tanto en los ganglios como en los vasos linfáticos), o la presencia en los canales linfáticos de material celular o émbolos tumorales, provocarían una obstrucción del flujo linfático o su desviación a otras estaciones ganglionares, con un mayor porcentaje de falsos negativos del GC. Además, la respuesta de los ganglios a la quimioterapia puede no ser uniforme, como ocurre en el tumor primario, de tal manera que otros ganglios no centinela pueden presentar metástasis, no siendo en estos casos el GC reflejo del estatus axilar^{153,154}.

Además, estos cambios fibróticos pueden dificultar la disección quirúrgica y el análisis histopatológico, por lo que sería necesario una nueva curva de aprendizaje para la BSGC en pacientes con quimioterapia preoperatoria, diferente a la curva de aprendizaje en pacientes sin tratamiento previo^{154,156}.

La principal ventaja que presenta la BSGC después de la quimioterapia neoadyuvante es que va a permitir estadificar correctamente a aquellas pacientes en las que se ha negativizado la afectación ganglionar gracias a la respuesta al tratamiento^{155,156,158}. Parece ser que la tasa de falsos negativos se incrementa en aquellas pacientes que inicialmente presentaban afectación ganglionar (al igual que ocurre en las pacientes que no han recibido quimioterapia neoadyuvante)¹⁵³.

Por otro lado, cada vez más, se considera que conocer el estatus ganglionar axilar tanto antes como después de la quimioterapia es importante para la selección

de las terapias adyuvantes, ya que la incorporación de la respuesta a la quimioterapia puede predecir mejor el riesgo de recurrencia y la necesidad o no de radioterapia^{154,156}.

Asimismo, al realizar la BSGC después de la quimioterapia neoadyuvante las pacientes sólo requieren una intervención quirúrgica, se mantiene la secuencia quirúrgica convencional tras la terapia primaria y puede disminuir el número de LIAs innecesarias^{154,156}.

4.2. Antecedentes sobre la BSGC

4.2.1. Series de casos y técnicas

En los últimos diez años se han publicado alrededor de 50 artículos originales valorando la realización de la BSGC en pacientes con cáncer de mama no metastático que han recibido tratamiento con quimioterapia sistémica primaria, de los que varios son ampliaciones de series publicadas con anterioridad⁹⁶⁻¹⁴². La mayoría de los trabajos presentan la experiencia de un solo centro, y pocos estudios son multicéntricos. Estos estudios son tanto prospectivos como retrospectivos, y el número de pacientes recogidas en las publicaciones es muy variable. En determinados estudios se incluyeron tanto enfermas tratadas con quimioterapia neoadyuvante como pacientes con cáncer de mama en estadios precoces sin tratamiento sistémico previo [Tabla I.9].

En estos artículos existen diferencias en las características clínicas de las pacientes incluidas. Generalmente, las pacientes pertenecían sobre todo a los grupos cT2 y cT3 en el momento del diagnóstico, aunque también se incluían a mujeres con tamaños tumorales clínicos cT1 y cT4. El tipo histológico más frecuente era el carcinoma ductal infiltrante. La mayoría de los estudios contenían tanto a pacientes con axila clínicamente negativa como positiva al diagnóstico, aunque también hay algunas series que recogen sólo a mujeres con axila clínicamente negativa, o a enfermas con axila positiva.

Las pautas de quimioterapia neoadyuvante administradas eran diversas, frecuentemente incluían una combinación de antraciclinas (doxorrubicina o epirrubicina) con ciclofosfamida, y taxanos (docetaxel o paclitaxel). Después del

tratamiento, en la mayoría de las pacientes se realizó cirugía conservadora de la mama y LIA [Tabla I.10.].

En los estudios también hubo diferencias en la técnica utilizada para la localización del GC. Se empleó tanto una técnica combinada, como el uso de radiofármacos o colorantes “azules” de forma aislada, e incluso, en algunos trabajos, se manejaron las tres alternativas (radiofármaco, colorante, y técnica combinada).

El radiofármaco más utilizado fue el sulfuro coloidal, filtrado o no filtrado. Otros radiofármacos empleados fueron fitato, dextrano, nanocoloide de albúmina, sulfuro de renio y coloide de estaño. La vía utilizada para la inyección del radiofármaco fue peritumoral o superficial (intradérmica, subareolar o periareolar). El radiofármaco se administró tanto el día antes como el mismo día de la cirugía, y en ocasiones se manejaron ambos tiempos de inyección.

En cuanto al colorante, el usado más habitualmente fue el azul de isosulfán, seguido por azul patente V y carmín índigo, y en algunos estudios se emplearon diferentes colorantes.

En la mayoría de los artículos el estudio anatomopatológico definitivo del GC se llevó a cabo mediante la técnica de H-E, e IHQ en los casos que ésta era negativa para detectar malignidad. En algunos trabajos sólo se utilizó H-E, y con menor frecuencia se realizó sistemáticamente en todos los casos H-E e IHQ. Además, hay algunas publicaciones en las que se refiere la realización de análisis intraoperatorio del GC, bien mediante cortes por congelación o por impronta citológica [Tabla I.11.].

Los principales parámetros de validez diagnóstica de los artículos originales revisados se recogen en la Tabla I.12.: porcentaje de identificación del GC, tasa de falsos negativos, valor predictivo negativo y precisión diagnóstica.

En la Tabla I.13. se comparan los resultados de los estudios que incluyen tanto pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante como mujeres con cáncer de mama en estadios precoces.

En la Tabla I.14. se confrontan los resultados de los trabajos que recogen tanto a pacientes con axila positiva como negativa al diagnóstico inicial.

4.2.2. Revisiones sistemáticas de la BSGC

Se han identificado cinco revisiones sistemáticas de la literatura sobre la BSGC en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante (Tabla I.15.)¹⁵⁹⁻¹⁶³.

En primer lugar, Xing et al¹⁶⁰ realizaron una revisión para identificar los trabajos publicados entre 1993 y 2004, que estudiaban los resultados de la BSGC después de quimioterapia preoperatoria, analizando y combinando los datos de estos estudios en un metaanálisis para estimar la precisión diagnóstica de la técnica. Este metaanálisis es la continuación de una revisión sistemática de la literatura publicada con anterioridad¹⁵⁹. Se localizaron 21 estudios, que incluían a 1273 pacientes con cáncer de mama operable en las que se realizó BSGC después de quimioterapia preoperatoria y posterior confirmación con LIA.

La mayoría de los estudios (17 de 21) estaban realizados en una única institución, dos se basaban en la experiencia de un cirujano, y otros dos eran análisis de subgrupos de grandes estudios multicéntricos. El número de pacientes por estudio que habían recibido quimioterapia preoperatoria varió entre 14 y 428 mujeres. La mayoría de las pacientes (64%) presentaban un cáncer de mama en estadio II y fueron tratadas con pautas de quimioterapia que incluían una combinación de antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina), y ciclofosfamida (83%). Cinco estudios contenían datos comparativos de la BSGC en mujeres con cáncer de mama en estadios precoces sin tratamiento sistémico primario y en pacientes que habían recibido quimioterapia preoperatoria¹⁶⁰.

En estos trabajos la estimación del porcentaje de identificación del GC era del 90% (IC del 95%: 88-91%), con un rango entre 72% y 100%. Estos datos eran similares en los diferentes grupos, independientemente de la técnica utilizada para la BSGC. El porcentaje de identificación era del 92% (IC del 95%: 86-95%) en los estudios que utilizan una técnica combinada, 95% (IC del 95%: 91-97%) en los que sólo usaban radioisótopos, y 93% (IC del 95%: 80-98%) para los que sólo empleaban colorantes. La sensibilidad de la BSGC varió del 67% al 100%, con un valor global

estimado del 88% (IC del 95%: 85-90%). El valor predictivo negativo y la precisión diagnóstica eran del 90% (IC del 95%: 56-100%) y 94% (IC del 95%: 77-100%), respectivamente. En el metaanálisis, el porcentaje de identificación del GC y la sensibilidad de la BSGC fueron del 91% (IC del 95%: 88-94%) y 88% (IC del 95%: 84-91%), respectivamente¹⁶⁰.

Para los autores, los artículos con datos comparativos de pacientes con y sin quimioterapia preoperatoria mostraban datos interesantes, aunque no fueran grupos aleatorizados. El análisis global indicaba que el porcentaje de identificación del GC en las 180 mujeres que recibieron quimioterapia preoperatoria era menor que en las 1346 que no tenían tratamiento previo, aunque la diferencia no era estadísticamente significativa: 85% (IC del 95%: 79-90%) vs 89% (IC del 95%: 87-91%), $P = 0,113$. La sensibilidad global de la BSGC era la misma en ambos grupos: 89% (IC del 95%: 81-94%) vs 89% (IC del 95%: 86-92%). La amplitud de los intervalos de confianza reflejaba el pequeño tamaño de los estudios en el grupo de quimioterapia preoperatoria. Aunque la mayoría de los datos recogidos provenían de estudios realizados en un sólo hospital, el metaanálisis demostraba que la BSGC es una técnica segura para determinar la necesidad del tratamiento quirúrgico axilar en pacientes con axila clínicamente negativa tras la quimioterapia preoperatoria¹⁶⁰.

Las principales limitaciones que este metaanálisis presenta son las diferencias entre los estudios incluidos en cuanto a los criterios de selección de las pacientes, las terapias sistémicas recibidas y los métodos utilizados en la valoración de la axila. Estas diferencias en la población estudiada y la técnica de localización empleada están también presentes en otros metaanálisis de la BSGC en cáncer de mama sin tratamiento preoperatorio. No obstante, se trata de un metaanálisis que reúne los criterios de calidad de la declaración QUOROM (de las siglas en inglés, *Quality Of Reporting Of Meta-analysis*, calidad de elaboración de los informes de los metaanálisis)¹⁶⁴⁻¹⁶⁶.

Kelly et al¹⁶¹ realizaron una revisión sistemática para mejorar el análisis previo efectuado por Xing et al¹⁶⁰, siguiendo la propuesta QUOROM¹⁶⁶. Sus objetivos específicos fueron: evaluar la tasa de identificación y la tasa de falsos negativos de la técnica utilizando literatura actualizada, realizar un análisis de sensibilidad para identificar las características específicas de cada estudio asociadas de forma significativa con el rendimiento de la prueba, y valorar la utilidad clínica de la BSGC

después de la quimioterapia neoadyuvante, estimando el cambio entre las probabilidades pre- y post-prueba.

La revisión de la literatura abarcó desde 1996 a 2007. El análisis final incluyó 24 estudios (15 prospectivos y 9 retrospectivos), con 1799 pacientes con cáncer de mama no metastático (estadios I a III), sometidas a BSGC después de la quimioterapia neoadyuvante, seguida de disección de ganglios linfáticos axilares. De los estudios seleccionados, 4 fueron multicéntricos, 5 se realizaron en una sola institución por varios cirujanos, 3 en un solo hospital por un cirujano, 10 en una institución sin describir el número de cirujanos, y en 2 de ellos no se describió el número de centros ni cirujanos¹⁶¹.

Para la técnica de localización del GC, en 6 artículos sólo se utilizó un colorante “azul”, en 2 únicamente sulfuro coloidal, 15 usaron una técnica combinada, y en un estudio no se detalla la técnica empleada. 19 estudios usaron como vía de administración del radiotrazador la peritumoral, y en 14 se realizó el mismo día de la cirugía. En 11 artículos se documentó la utilización intraoperatoria de una sonda detectora gamma¹⁶¹.

Con respecto al análisis histológico del GC, 8 estudios emplearon sólo la tinción con H-E, 9 usaron técnicas de IHQ en los casos con H-E negativa, y 6 hicieron H-E e IHQ en todas las pacientes¹⁶¹.

El porcentaje de identificación del GC en los estudios seleccionados osciló entre el 63% y el 100%, y en el 79,2% de los artículos era menor del 95%. Se encontró afectación ganglionar axilar en el 37% de las pacientes incluidas, variando entre el 24,8% y el 96% en los diferentes estudios. El porcentaje de identificación del GC estimado fue de 89,6% (IC del 95%: 86,0-92,3%), con una moderada heterogeneidad entre estudios ($I^2 = 78$, $P < 0,001$). La tasa de falsos negativos estimada fue de 8,4% (IC del 95%: 6,4-10,2%), sin heterogeneidad significativa entre los estudios ($I^2 = 23$, $P = 0,15$). Al considerar el valor de un GC negativo, en pacientes con una probabilidad pre-prueba del 20% de afectación ganglionar residual después de la quimioterapia neoadyuvante, un resultado negativo reduce la probabilidad post-prueba a menos del 2%¹⁶¹.

Se realizaron múltiples análisis de subgrupos y de metarregresión univariable para evaluar de forma independiente los efectos en el porcentaje de identificación y la tasa de falsos negativos en los diferentes estudios. Los subgrupos (covariables), seleccionados *a priori*, fueron: técnica de localización combinada, vía de inyección peritumoral, realización de linfogammagrafía y cirugía el mismo día, estudio histológico con IHQ, y utilización intraoperatoria de una sonda detectora gamma. En ninguno de los subgrupos analizados se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de identificación del GC. La prevalencia de ganglios linfáticos axilares positivos se asoció con una disminución de la tasa de falsos negativos, el aumento de la prevalencia de un punto porcentual se acompaña de una disminución de la tasa de falsos negativos del 0,01 ($P = 0,01$). La realización de linfogammagrafía y cirugía en el mismo día produce una mejoría significativa en la tasa de falsos negativos, de 11,5% a 5,8% ($P = 0,03$). La inyección peritumoral parecía mejorar la tasa de falsos negativos, de 11,6% a 6,7%, mientras que la técnica combinada y el estudio histológico con IHQ parecían empeorarla, aunque estas diferencias no fueron significativas¹⁶¹.

Para los autores¹⁶¹, los trabajos incluidos en esta revisión abarcan un amplio rango de prevalencia de la enfermedad, criterios de selección de las pacientes, técnicas de diagnóstico y presentación de los resultados. A pesar de esta diversidad, no existía una heterogeneidad significativa en la tasa de falsos negativos de los diferentes estudios, lo que sugiere la robustez de la tasa de falsos negativos estimada. Las estimaciones del porcentaje de identificación del GC y de la tasa de falsos negativos estaban en consonancia con los resultados de Xing et al¹⁶⁰ lo que apoyaría el uso de la BSGC en cáncer de mama después de la quimioterapia neoadyuvante y sugieren la realización sistemática de esta técnica. En cuanto al análisis de subgrupos Xing et al¹⁶⁰ encontraron un mayor porcentaje de identificación del GC en los estudios que sólo utilizaron radiocoloide como técnica de localización, un hallazgo que no se corroboró en este estudio. Dichos análisis sugieren la eficacia de la técnica a través de una amplia variedad de prácticas clínicas. Esta revisión tiene las limitaciones comunes al metaanálisis (sesgo de publicación, sesgo de selección, y enmascaramiento en la selección de los artículos).

Por último, van Deurzen et al¹⁶² realizaron una revisión sistemática para dar una visión general de los estudios publicados y proporcionar recomendaciones sobre

el papel de la BSGC después de la quimioterapia neoadyuvante. Para ser incluidos en esta revisión, los estudios tenían que cumplir los siguientes criterios: en primer lugar, las pacientes debían haber recibido quimioterapia neoadyuvante para carcinomas de mama infiltrantes; en segundo lugar, las pacientes fueron sometidas a BSGC después de la quimioterapia neoadyuvante, con posterior vaciamiento axilar. Se excluyeron las pacientes que sólo recibieron hormonoterapia neoadyuvante. En esta revisión, tanto la búsqueda sistemática de artículos como la extracción de datos, fueron realizadas por dos evaluadores de manera independiente.

Entre 1993 y febrero de 2009, se identificaron 27 artículos con 2148 pacientes, que cumplieron los criterios de inclusión, 4 de ellos eran estudios multicéntricos. En general, los estudios fueron heterogéneos en cuanto a las características clínico-patológicas. Las pacientes habitualmente presentaron grandes tumores primarios de mama (rango cT1-cT4), y la localización más frecuente de estas lesiones fue el cuadrante supero-externo de la mama¹⁶².

En la mayoría de los estudios los GC se localizaron con una técnica combinada de radiocoloide y colorante “azul”, que se inyectó peritumoralmente. Una combinación de antraciclina y ciclofosfamida fue la pauta de quimioterapia más utilizada. Gran parte de los estudios (19 de 27) incluían pacientes tanto con axila clínicamente negativa como positiva, y el resto se limitó a pacientes con ganglios clínicamente negativos (5 de 27) o con ganglios positivos (3 de 27)¹⁶².

Se utilizó un modelo de efectos aleatorios, con un enfoque de probabilidad exacta para calcular los parámetros de validez diagnóstica de la BSGC y los IC del 95%. El porcentaje combinado de identificación del GC fue del 90,9% (IC del 95%: 88,0-93,1%). La tasa de falsos negativos, la sensibilidad, el valor predictivo negativo y la precisión después de la quimioterapia neoadyuvante fueron de 10,5% (IC del 95%: 8,1-13,6%), 89,5% (IC del 95%: 86,4-91,9%), 89,0% (IC del 95%: 85,1-92,1%) y 94,4% (IC del 95%: 92,6-95,8%), respectivamente. En general, la tasa combinada de afectación del GC fue de 49% (IC del 95%: 32,0-66,2%). Las pacientes con afectación del GC tuvieron un riesgo de 61,5% (IC del 95%: 52,7-69,6%) de infiltración de ganglios axilares no centinela¹⁶².

El análisis de metarregresión reveló que el estado ganglionar clínico en el diagnóstico inicial, antes de la quimioterapia neoadyuvante, no contribuye de manera significativa a la heterogeneidad entre los estudios en los parámetros de validez diagnóstica de la BSGC. La tasa de identificación del GC agrupada en los estudios con pacientes con axila clínicamente negativa (5 estudios, 266 pacientes) fue del 92,7% frente a 88,2% en los estudios con axila clínicamente positiva (3 estudios, 342 pacientes). El valor predictivo negativo combinado fue de 90,6% en las pacientes con ganglios clínicamente negativos en comparación con el 87,1% de las pacientes con ganglios positivos. La precisión diagnóstica combinada fue comparable en ambos grupos (94,4% y 94,5%, respectivamente)¹⁶².

Para los autores, los parámetros de precisión diagnóstica de la BSGC postquimioterapia neoadyuvante no son sustancialmente diferentes de los obtenidos en estudios multicéntricos con pacientes con cáncer de mama sin tratamiento preoperatorio. Ya que, aproximadamente, la mitad de las pacientes incluidas en esta revisión presentó GC negativo, esto podría reducir considerablemente la extensión de la cirugía axilar. No obstante, las series incluidas contienen deficiencias metodológicas, y el análisis de subgrupos no permite definir claramente su valor en las pacientes con cáncer de mama. Además, en ninguno de los estudios publicados sobre BSGC después de quimioterapia neoadyuvante se ha abandonado la realización de la LIA. Por ello, la BSGC después de quimioterapia sistémica primaria debe considerarse de forma individual y no hay pruebas suficientes para su recomendación como un procedimiento estándar¹⁶².

Recientemente, Piñero et al¹⁶³ realizaron una revisión para evaluar si la BSGC es una técnica factible en pacientes candidatas a quimioterapia sistémica primaria, y así decidir cual es el momento óptimo para su realización. Entre enero de 1998 y diciembre de 2008 identificaron 42 series de pacientes, en 34 estudios la BSGC se realizó después y en 8 antes de la terapia sistémica primaria. Los autores comparan los resultados de la BSGC antes y después de la quimioterapia neoadyuvante, y concluyen que la BSGC es una herramienta diagnóstica útil que debe integrarse en el algoritmo de manejo de las pacientes con cáncer de mama que necesitan terapia sistémica primaria.

Tabla I.9. Artículos originales: características de los estudios seleccionados.

Autor	Año	Revista	Procedencia	Periodo de Reclutamiento	Recogida de Datos/ Selección de Pacientes	n°	Post NeoQT
Cohen ⁹⁶	2000	Am J Surg Pathol	1 Hospital Houston, Texas. USA.	09/1994-11/1998	Retrospectivo consecutivo	38	38
Nason ⁹⁷	2000	Cancer	1 Hospital. 4 Cirujanos Seattle, Washington. USA.	10/1996-06/1999	----	82	15
Breslin ⁹⁸	2000	J Clin Oncol	1 Hospital Houston, Texas. USA.	1994-1999	Retrospectivo consecutivo	51	51
Fernández ⁹⁹	2001	Nucl Med Commun	1 Hospital Barcelona. España.	----	Consecutivo	76	40
Haid ¹⁰⁰	2001	Cancer	1 Hospital Feldkirch. Austria.	----	Retrospectivo	453	33
Tafra ¹⁰¹	2001	Am J Surg	Multicéntrico. USA.	02/1997-03/2001	----	968	29
Julian ¹⁰²	2001	Am J Surg	1 Hospital Pittsburgh, Pennsylvania. USA.	05/1997-02/2001	----	31	31
Brady ¹⁰³	2002	Breast J	1 Cirujano Hartford. Connecticut. USA.	02/1998-07/2000	Retrospectivo consecutivo	14	14
Miller ¹⁰⁴	2002	Ann Surg Oncol	1 Hospital San Antonio, Texas. USA.	01/1997-06/2000	Prospectivo	50	35
Julian ¹⁰⁵	2002	Am J Surg	1 Hospital Pittsburgh, Pennsylvania. USA.	05/1997-03/2002	Retrospectivo	34	34
Stearns ¹⁰⁶	2002	Ann Surg Oncol	1 Hospital. 2 Cirujanos Ann Arbor, Michigan. USA.	11/1997-07/2000	----	34	34
Balch ¹⁰⁷	2003	Ann Surg Oncol	1 Hospital Nashville, Tennessee. USA.	07/1997-02/2002	Prospectivo	122	32

Tabla I.9. Artículos originales: características de los estudios seleccionados (continuación).

Autor	Año	Revista	Procedencia	Periodo de Reclutamiento	Recogida de Datos/ Selección de Pacientes	n°	Post NeoQT
Haid ¹⁰⁸	2003	Chirurg	1 Hospital Innsbruck, Austria.	04/1997-03/2002	Retrospectivo	300	45
Schwartz ¹⁰⁹	2003	Breast J	1 Cirujano Philadelphia, Pennsylvania. USA.	1997-2002	Retrospectivo	21	21
Piato ¹¹⁰	2003	Eur J Surg Oncol	1 Hospital Sao Paulo, Brasil.	Consecutivo	42	42
Vigário ¹¹¹	2003	Clin Nud Med	1 Hospital Sao Paulo, Brasil.	06/1999-02/2001	Prospectivo	83	37
Reitsamer ¹¹²	2003	J Surg Oncol	1 Hospital Salzburg, Austria.	05/1998-05/2002	Retrospectivo	30	30
Aihara ¹¹³	2004	J Surg Oncol	1 Hospital Hyogo, Japon.	10/2000-04/2003	Prospectivo	36	20
Shimazu ¹¹⁴	2004	Cancer	1 Hospital Osaka, Japon.	12/1997-10/2002	47	47
Kang ¹¹⁵	2004	World J Surg	1 Hospital Goyang, Corea.	10/2001-03/2003	Prospectivo	284	54
Patel ¹¹⁶	2004	Am Surg	1 Hospital, 2 Cirujanos Pittsburg, Pennsylvania. USA.	01/1997-10/2003	Retrospectivo	116	42
Kang ¹¹⁷	2004	Breast Cancer	1 Hospital Goyang, Corea.	10/2001-07/2003	Prospectivo	80	80
Lang ¹¹⁸	2005	J Am Coll Surg	1 Hospital, 4 Cirujanos. San Francisco, California. USA.	11/1997-11/2002	Retrospectivo consecutivo	53	53
Khan ¹¹⁹	2005	Ann Surg Oncol	1 Hospital Ann Arbor, Michigan. USA.	03/2001-05/2004	Prospectivo consecutivo	91	91

Tabla I.9. Artículos originales: características de los estudios seleccionados (continuación).

Autor	Año	Revista	Procedencia	Periodo de Reclutamiento	Recogida de Datos/ Selección de Pacientes	n°	Post NeoQT
Tanaka ¹²⁰	2005	Oncol Rep	1 Hospital Kochi, Japón.	03/2001-06/2005	----	70	70
Mamounas ¹²¹	2005	J Clin Oncol	Multicéntrico (NSABP B-27) 179 cirujanos USA.	12/1995-12/2000	Prospectivo consecutivo	428	428
Jones ¹²²	2005	Am J Surg	1 Hospital Boston, Massachusetts, USA.	1999-2003	Retrospectivo	36	36
Kinoshita ¹²³	2006	Am J Surg	1 Hospital. 1 Cirujano Tokio, Japón.	05/2003-01/2005	----	77	77
Péley ¹²⁴	2006	Magy Onkol	1 Hospital Budapest, Hungría.	04/2004-08/2005	Retrospectivo	17	17
Le Bouëdec ¹²⁵	2006	Bull Cancer	1 Hospital Clermont-Ferrand, Francia.	04/2001-12/2004	Prospectivo	74	74
Kinoshita ¹²⁶	2007	Breast Cancer	1 Hospital. 1 Cirujano Tokio, Japón.	05/2003-10/2005	----	104	104
Yu ¹²⁷	2007	Ann Surg Oncol	1 Hospital. 1 Cirujano. Taipei, Taiwan.	10/1998-05/2005	----	127	127
Shen ¹²⁸	2007	Cancer	1 Hospital Houston, Texas, USA.	1994-2002	Prospectivo	69	69
Newman ¹²⁹	2007	Ann Surg Oncol	1 Hospital Ann Arbor, Michigan, USA.	03/2001-08/2005	Prospectivo consecutivo	54	54
Lee ¹³⁰	2007	Breast Cancer Res Treat	1 Hospital Goyang, Corea.	10/2001-07/2005	Prospectivo consecutivo	875	238
Yamamoto ¹³¹	2007	Am Surg	1 Hospital Orange, California, USA.	10/2004-02/2006	Retrospectivo	20	20

Tabla I.9. Artículos originales: características de los estudios seleccionados (continuación).

Autor	Año	Revista	Procedencia	Periodo de Reclutamiento	Recogida de Datos/ Selección de Pacientes	n°	Post NeoQT
Gimbergues ¹³²	2008	Ann Surg Oncol	1 Hospital Clermont-Ferrand, Francia.	03/2001-12/2006	Prospectivo	129	129
Hino ¹³³	2008	Surg Today	1 Hospital Nigata, Japon.	01/2002-12/2003	Consecutivo	55	55
Medina- Franco ¹³⁴	2008	Rev Invest Clin	1 Hospital. México DF, México.	Prospectivo consecutivo	31	31
Papa ¹³⁵	2008	J Surg Oncol	1 Hospital Tel Hashomer, Israel.	01/2002-03/2005	Consecutivo	117	31
Tausch ¹³⁶	2008	Ann Surg Oncol	Multicéntrico (ASNSG) 9 Hospitales Austria.	-08/2003	Retrospectivo	167	167
Classe ¹³⁷	2009	J Clin Oncol	Multicéntrico (GANEA) 12 Hospitales Francia.	09/2003-03/2007	Prospectivo	195	195
Cheung ¹³⁸	2009	ANZ J Surg	1 Hospital Hong Kong, China.	05/1999-04/2006	Prospectivo	365	78
Hunt ¹³⁹	2009	Ann Surg	1 Hospital Houston, Texas, USA.	03/1994-2007	Retrospectivo	3746	575
Rubio ¹⁴⁰	2009	Ann Surg Oncol	1 Hospital Barcelona, España.	07/2006-12/2008	Prospectivo	37	37
Ozmen ¹⁴¹	2010	Eur J Surg Oncol	1 Hospital Estambul, Turquía.	2002-2008	Retrospectivo	77	77
Schwartz ¹⁴²	2010	Cancer	1 Cirujano Philadelphia, Pennsylvania, USA.	01/1997-09/2008	Retrospectivo no consecutivo	79	79

Tabla I. 10. Artículos originales: características de las pacientes y tratamientos recibidos.

Autor	n°	Edad (años)	Estadio Inicio		Tamaño (cm)	Tipo Histológico	Quimioterapia Neoadyuvante			Cirugía	
			cT	cN			Pauta	Respuesta	Tipo	GC (n°)	LIA (n°)
Cohen ⁹⁶	38	45 (29-71)	---	N0: 20 N1: 14 N2: 2	4,5 (2-13)	Duc: 33 Lob: 3 Otro: 1	---	---	LIA: 38	2 (1-5)	17 (7-27)
Nason ⁹⁷	15	48 (33-68)	T2 T3	N(-): 9 N(+): 6	4,9 (2,7-10)	---	AC: 15	RC: 2 RP: 8 NR: 3	Tx: 7 Mx: 8 LIA: 15	---	---
Breslin ⁹⁸	51	45 (25-68)	---	N(-): 37 N(+): 14	5,0 (1-13)	Duc: 44 Lob: 4 Otro: 3	FAC: 37 FAC+PTX: 8 AC+PTX+Tamoxifenox: 5	---	Tx: 41 Mx: 10 LIA: 51	2	---
Fernández ⁹⁹	40	52 (36-69)	T1: 4 T2: 17 T3: 16 T4: 3	N0: 28 N1: 12	---	Duc: 37 Otro: 3	---	---	LIA: 40	---	---
Haid ¹⁰⁰	33	53,4 (31-77)	T1: 2 T2: 30 T3: 1	N(-): 20 N(+): 13	3,3 (1,2-7,0)	---	CMF EC E+DTX	RC: 12 RP: 11 NR: 10	Tx: 23 Mx: 10 LIA: 33	1,7 (1-4)	13,4
Tafra ¹⁰¹	29	48±13	---	N0: 26	1,4±1,7	Duc: 21 Lob: 1	---	---	LIA: 26	2,5±1,9	---
Julian ¹⁰²	31	≤49: 20 ≥50: 11	---	N(-): 8 N(+): 23	≤2: 11 2,-4: 14 ≥4: 6	---	AC: 25 AC+T: 6	---	LIA: 31	---	---
Brady ¹⁰³	14	42 (34-65)	T1 T2 T3 T4	N(-) N(+)	---	---	AC: 10 AC+DTX: 2 AC+PTX: 1 AC+PTX+Trastuzumab: 1	RC: 2 RP: 6 NR: 6	Tx: 7 Mx: 7 LIA: 14	2,2 (1-5)	16
Miller ¹⁰⁴	35	---	---	---	3,5 (0,8-10)	---	AC: 25 AC+DTX: 6 Otro: 4	---	Tx: 25 Mx: 10 LIA: 35	2,1 (0-5)	---

Tabla 1. 10. Artículos originales: características de las pacientes y tratamientos recibidos (continuación).

Autor	n°	Edad (años)	Estadio Inicio	Tamaño (cm)	Tipo Histológico	Quimioterapia Neoadyuvante	Respuesta	Tipo	Cirugía GC (n°)	LIA (n°)	
			CT			Pauta					
			CN								
Julian ¹⁰⁵	34	≤49: 27 ≥50: 12	...	N(-): 10 N(+): 24	≤2: 11 2-4: 16 ≥4 7	AC: 25 AC+T: 9	RC: 20 RP: 4 NR: 7	PRC: 6	LIA: 34	
Stearns ¹⁰⁶	34	46 (29-79)	T3: 25 T4: 9	N0: 8 N1: 12 N2: 13 N3: 1	...	No inf: 26 Inf: 8 AC: 7 AC+PTX: 6 A+PTX: 18 AC+PTX+Trastuzumab: 1 HT: 2	...	Tx: 14 Mx: 12 LIA: 26	2 (1-7)	...	
Balch ¹⁰⁷	32	51 (28-75)	T2: 9 T3: 17 T4: 6	N0: 20 N1: 12	...	No inf: 29 Inf: 3 FAC: 12 AC: 13 PTX+RT (46,8 Gy): 7	PRC: 2 PRP: 28	Tx: 15 Mx: 17 LIA: 32	2,5 (1-6)	11,5 (4-29)	
Haid ¹⁰⁸	45	...	T4-5cm	N0: 45	...	EC E+DTX	...	LIA: 45	
Schwartz ¹⁰⁹	21	50 (33-71)	T2: 14 T3: 7	N0: 9 N1: 12	...	DUC: 20 Lob: 1 AC: 13 FAC: 4 AC+PTX: 4	...	Tx: 21 LIA: 21	2 (1-7)	19 (9-29)	
Piatio ¹¹⁰	42	(30-68)	T1: 25 T2: 17	N0: 42	...	DUC: 40 Lob: 2 AC: 42	RC: 21 RP: 19 NR: 2	LIA: 42	
Vigário ¹¹¹	37	49,2±8,7	T1: 17 T2: 20	N0: 37	...	AC: 37	...	LIA: 37	1,78±1,06	...	
Reitsamer ¹¹²	30	47 (31-74)	...	N(-): 17 N(+): 13	4,0 (2,4-7,0)	DUC: 26 Lob: 4 E+DTX: 26 EC: 4	RC: 10 RP: 20	PRC: 4	Tx: 20 Mx: 10 LIA: 30	2 (1-7)	...

Tabla I. 10. Artículos originales: características de las pacientes y tratamientos recibidos (continuación).

Autor	n°	Edad (años)	Estadio Inicio		Tamaño (cm)	Tipo Histológico	Quimioterapia Neoadyuvante			Cirugía		
			cT	cN			Pauta	Respuesta	Tipo	GC (n°)	LIA (n°)	
Aihara ¹¹³	20	47 (39-62)	T>3cm	N(-) N(+)	4,5 (3,1-7,0)	Duc: 18 Otro: 2	AC/EC+DTX: 18 DTX: 1 Otro: 1	RC/RP: 15		Tx: 14 Mx: 6 LIA: 17	1,8 (1-3)	---
Shimazu ¹¹⁴	47	51,3 (28-65)	T2: 32 T3: 10 T4: 5	N0: 25 N1: 18 N2: 4	4,5±1,8	Duc: 40 Lob: 4 Otro: 3	DTX: 36 EC: 3 EC+DTX: 8	RC: 6 RP: 30 NR: 11	pRC: 5	Tx: 8 Mx: 39 LIA: 47	2,1 (1-5)	---
Kang ¹¹⁵	54	47,3 (24-68)	T1: 6 T2: 33 T3: 7 T4: 4	N(+): 54	3,6	Duc: 46 Lob: 0 Otro: 8	AC: 26 A+DTX: 10 AC+DTX: 7 DTX+Capecitabina: 10 Otro: 1			Tx: 33 Mx: 21 LIA: 54	---	---
Patel ¹¹⁶	42	---	T2 T3 T4	N0 N1	---	---	AC AC+DTX			LIA: 42	21	---
Kang ¹¹⁷	80	46 (24-70)	T1: 13 T2: 44 T3: 13 T4: 4	N(+): 80	3,5	Duc: 72 Lob: 0 Otro: 8	AC: 31 A+DTX: 14 AC+DTX: 7 DTX+Capecitabina: 22 Otro: 6		PRC: 9 PRP: 33	Tx: 48 Mx: 32 LIA: 80	---	---
Lang ¹¹⁸	53	51,5	---	N(-): 30 N(+): 23	4,5	Duc: 38 Lob: 10 Otro: 4 Inf: 1	AC AC+DTX FEC			Tx: 28 Mx: 25 LIA: 53	---	---
Khan ¹¹⁹	38	40 (32-75)	---	N(+): 38	3,3 (1,5-10)	Duc: 83 Lob: 4 Otro: 4	A			LIA: 33	3 (1-10)	10 (6-35)

Tabla I. 10. Artículos originales: características de las pacientes y tratamientos recibidos (continuación).

Autor	n°	Edad (años)	Estadio Inicio			Tamaño (cm)	Tipo Histológico	Quimioterapia Neoadyuvante			Respuesta	Tipo	Cirugía	
			CT	CN				Pauta		GC (n°)			LIA (n°)	
Tanaka ¹²⁰	70	50 (28-69)	T1: 4 T2: 29 T3: 10	N0: 17 N1: 21 N2: 5		CAF: 43	Tx: 36 Mx: 7 LIA: 43	1,5 (1-6)	...		
Mannounas ¹²¹	428	<50:243 ≥50:185	...	N0: 326 N1: 102	≤2: 74 2-4: 195 >4: 159	...	AC AC+DTX	RC/pRC: 58 RC/pRP: 99 RP+NR: 165	LIA:343 (1-12)	...				
Jones ¹²²	36	...	T2 T3 T4	N0: 17 N1: 19	5,0 (2-9)	...	Doxididina+DTX Trastuzumab+PTX + RT	RC: 12 RP: 19 NR: 5	PRC: 6 LIA: 36			
Kinoshita ¹²³	77	51,1 (27-75)	T2: 50 T3: 24 T4: 3	N0: 42 N1: 28 N2: 7	4,8 (2,7-12)	Duc.: 74 Lob.: 3	FEC+PTX: 73 PTX: 4	RC: 41 RP: 28 NR: 8	PRC: 17 LIA: 77			
Péley ¹²⁴	17	57,9 (44-72)	T1: 1 T2: 12 T3: 4	N0: 6 N1: 11	4,0 (2,0- 7,5)	Duc: 12 Lob: 3 Otro: 2	PRC: 2 LIA: 17	Tx: 9 Mx: 8 LIA: 17	1,5 (1-6)	...			
Le Bouëdec ¹²⁵	74	52 (31-70)	T1: 4 T2: 57 T3: 13	N0: 42 N1: 32	4,1 (1,5- 8,0)	Duc.: 60 Lob.: 13 Otro: 1	FEC: 50 E+DTX: 21 DTX: 3	Tx: 64 Mx: 10 LIA: 74			
Kinoshita ¹²⁶	104	50,2 (27-77)	T2: 61 T3: 35 T4: 8	N0: 54 N1: 40 N2: 10	4,9 (2,5-12)	Duc: 102 Lob: 2	FEC+PTX: 100 PTX: 4	RC: 55 RP: 41 NR: 8	PRC: 23 PRP: 81 LIA: 104			
Yu ¹²⁷	127	42,6 (31-64)	T3: 127	N0: 127	A	Tx: 47 Mx: 80 LIA: 127			

Tabla I.10. Artículos originales: características de las pacientes y tratamientos recibidos (continuación).

Autor	n°	Edad (años)	Estadio Inicio		Tamaño (cm)	Tipo Histológico		Quimioterapia Neoadyuvante			Cirugía GC (n°>)	LIA (n°)
			cT	cN		Pauta	Respuesta	Tipo				
Shen ¹²⁸	69	49 (30-76)	T1:12 T2:36 T3:9 T4:12	N1:58 N2:5 N3:6	4 (1-15)	Duc:58 Lob:4 Otro:7	FAC+PTX:41 FAC:15 PTX:5 A+PTX:3 FEC+PTX+Trastuzumab:3 DTX+Capecitabina+FEC:1 A+PTX+O5:1	RC:23 RP:29 NR:17	pRC:11 pRP:58 LIA:61	Tx:43 Mx:26 LIA:61	2 (1-10)	---
Newman ¹²⁹	54	45 (31-80)	---	N(+):54	3,0 (1,5-10)	Duc:49 Lob:2 Otro:3	A	---	---	LIA:54	3 (1-10)	12 (6-35)
Lee ¹³⁰	238	46,1	T1:42 T2:133 T3:23 T4:15	N(+):219	3,3	Duc:203 Lob:2 Otro:14	AC DTX+Capecitabina A+DTX AC+DTX Otros	---	---	Tx:126 Mx:93 LIA:219	---	---
Yamamoto ¹³¹	20	(41-70)	---	N(-):3 N(+):17	>5:13 2-5:6 <2:1	---	AC+PTX/Carboplatino:12 + Trastuzumab:8	---	---	LIA:20	---	---
Gimbergues ¹³²	129	53 (25-84)	T1:2 T2:92 T3:35	N0:82 N1-2:47	4,0 (1,5-10)	Duc:111 Lob:18	FEC:57 E-DTX:55 DTX:17	RC:50 RP:79	pRC:25 pRP:104	Tx:115 Mx:14 LIA:129	1,72	---
Hino ¹³³	55	48 (24-70)	T2:33 T3:22	N(-):33 N(+):22	4,5 (3,0-12)	Duc:54 Lob:1	PTX:49 DTX:6	RC:9 RP:28	pRC:9	LIA:55	1 (1-8)	16 (11-25)
Medina-Franco ¹³⁴	31	43 (24-78)	---	N(-):17 N(+):14	4,8 (1,7-15)	---	FAC:22 FEC:9	RC:13 RP:12 NR:6	---	LIA:31	---	---

Tabla I. 10. Artículos originales: características de las pacientes y tratamientos recibidos (continuación).

Autor	n°	Edad (años)	Estadio Inicio			Tamaño (cm)	Tipo Histológico	Quimioterapia Neoadyuvante			Cirugía			
			cT	cN				Pauta	Respuesta	Tipo	GC (n°)	LIA (n°)		
Papa ¹³⁵	31	46 (31-63)	T2 T3	N0: 31		3,9 (2,4-8,0)	...	AC		PRC: 4	LIA: 31	
Tausch ¹³⁶	167	50 (28-77)	...	N(-): 121 N(+): 46		3,3 (0,8-8)	...	E+DTX: 128 EG: 21 CMF: 8 A+DTX: 7 Otros: 3		RC: 46 RP: 90 NR: 31	PRC: 18	Tx: 126 Mx: 43 LIA: 169	1,99	...
Classe ¹³⁷	195	...	T0: 2 T1: 6 T2: 149 T3: 38	N0: 130 N1: 65		...	Duc: 166 Lob: 23 Otro: 6	A+TX: 68 TX: 68 A: 45 Otro: 14		PRC: 68 PRP: 107 NR: 20	Tx: 195 LIA: 195	1,9 (1-6)	12,3 (3-26)	
Cheung ¹³⁸	78	53 (33-78)	T1 T2	N0: 78		2,1 (0-9)	...	AC TX		RC: 13 RP: 65	PRC: 7 PRP: 71	Tx: 20 Mx: 58 LIA: 78
Hunt ¹³⁹	575	51,7 (25-84)	T1: 73 T2: 431 T3: 71	N0: 575		Tx: 367 Mx: 205 LIA: 166	2,7 (1-8)	4,2 (0-32)
Rubio ¹⁴⁰	37	50 (37-75)	T1 T2 T3	N0 N1		...	Duc: 31 Lob: 4 Otro: 2	LIA: 37	1,9	...
Ozmen ¹⁴¹	77	43 (25-76)	T1: 16 T2: 23 T3: 19	N1: 37 N2: 40		4,3 (1,2-9)	Duc: 57 Otro: 20	FAC AC+DTX		PRC: 44	Tx: 40 Mx: 37 LIA: 77	2,1 (1-5)	13 (6-26)	

Tabla I.10. Artículos originales: características de las pacientes y tratamientos recibidos (continuación).

Autor	n°	Edad (años)	Estadio Inicio		Tamaño (cm)	Tipo Histológico		Quimioterapia Neoadyuvante			Cirugía	
			cT	cN		Pauta	Respuesta	Tipo	GC (n°)	LIA (n°)		
Schwartz ¹⁴²	79	55 (33-77)	T0: 2 T1: 8 T2: 53 T3: 10 T4: 6	N0: 40 N1: 31 N2: 8	---	Duc: 50 Lob: 5 Otro: 7	AC: 27 FAC: 9 AC+PTX: 32 A+PTX: 6 FAC+PTX: 1 C+PTX: 4 +Trastuzumab: 11	RC: 12 RP: 52 NR: 8	pRC: 14	Tx: 73 Mx: 6 LIA: 29	3 (1-9)	---

Duc: ductal. Inf: inflamatorio. Lob: lobulillar.
 A: doxorubicina. C: ciclofosfamida. DTX: docetaxel. E: epirubicina. F: fluoruracilo. PTX: paclitaxel. RT: radioterapia.
 RC: respuesta clínica completa. RP: respuesta clínica parcial. pRC: respuesta patológica completa. pRP: respuesta patológica parcial.
 LIA: linfadenectomía axilar. Mx: mastectomía. Tx: tumorectomía.
 GC: ganglio centinela.

Tabla I. 11. Artículos originales: técnica de realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Autor	n°	Técnica de Localización del GC	Radiofármaco	Estudio Histológico del GC	Solo GC (+)
Cohen ⁹⁶	Colorante: 23 Combinada: 15	Azul de Isosulfán 1%	Sulfuro coloidal	H-E IHQ: AE1/AE3	...
Nason ⁹⁷	Combinada: 15	Azul de isosulfán Pentumoral, 5 ml Intraoperatoria	Sulfuro coloidal filtrado Palpables: pentumoral, 37 MBq, 1,5 ml x 4 No palpables: aguja-arpón, 37 MBq, 6 ml Día de la cirugía Sonda Neoprobe/Navigator	H-E ±IHQ: 35BH11	0% (0/6)
Breslin ⁹⁸	Colorante: 23 Combinada: 28	Azul de Isosulfán 1%	Sulfuro coloidal	H-E IHQ: AE1/AE3	45,5% (10/22)
Fernández ⁹⁹	Radiofármaco: 40	Nanocoloide de albúmina Pentumoral, 111 MBq, 0,75 ml x 4 18-24 horas antes de la cirugía Sonda Gammed 2	H-E ±IHQ: CAM 5.2 (n: 10)	25% (4/16)
Haid ¹⁰⁰	Combinada: 33	Azul patente V Pentumoral, 4 ml Intraoperatoria	Nano/Microcoloide de albúmina Pentumoral, 11-44 MBq, 2 ml	H-E IHQ: CAM 5.2	37,9% (11/29)
Tafra ¹⁰¹	Combinada: 29	Azul de isosulfán Pentumoral Antes de la cirugía	Sulfuro coloidal sí/no filtrado (n: 19/n: 6) Pentumoral, 37 MBq 107 minutos antes de la cirugía Sonda C-Track/Neoprobe/Navigator	H-E ±IHQ: AE1/AE3	...
Julian ¹⁰²	Colorante: 1 Radiofármaco: 2 Combinada: 28	Azul de isosulfán 1% Pentumoral, 5 ml Intraoperatoria	Sulfuro coloidal filtrado Pentumoral/Guñada Mm-Eco, 37 MBq Antes de la cirugía	H-E IHQ: AE1/AE3, CAM 5.2	45,4% (5/11)
Brady ¹⁰³	Colorante: 13 Combinada: 1	Azul de isosulfán 1% Pentumoral, 4 ml Intraoperatoria	Sulfuro coloidal no filtrado Subareolar, 4 ml 90 minutos antes de la cirugía	H-E IHQ (no especificado)	60% (6/10)

Tabla I. 11. Artículos originales: técnica de realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (continuación).

Autor	Técnica de Localización del GC		Radiofármaco	Estudio Histológico del GC		Solo GC (+)
	n°	Colorante				
Miller ¹⁰⁴	Colorante: 10 Radiofármaco: 1 Combinada: 24	Azul de isosulfán Peritumoral, 3-5 ml Intraoperatoria	Sulfuro coloidal no filtrado Peritumoral/Guiada Mm, 37 MBq, 2 ml Sonda Navigator/C-Trak	I0: Cortes por congelación (n: 24) H-E ± IHQ: AE1/AE3	44,4% (4/9)	
Julian ¹⁰⁵	Colorante Radiofármaco Combinada	Azul de isosulfán 1% Peritumoral, 5 ml Intraoperatoria	Sulfuro coloidal filtrado Peritumoral/Guiada Mm-Eco, 37 MBq Antes de la cirugía	H-E IHQ: AE1/AE3, CAM 5.2	41,7% (5/12)	
Stearns ¹⁰⁶	Colorante: 34	Azul de isosulfán 1% Peritumoral, 3-5 ml Antes de la cirugía	----	I0: Cortes por congelación H-E ± IHQ: AE1/E3, CAM 5.2, 35BH11	33,3% (5/15)	
Balch ¹⁰⁷	Combinada: 32	Azul de isosulfán 1% Peritumoral, 5 ml Intraoperatoria	Sulfuro coloidal filtrado Peritumoral 17 MBq (n: 32) + Intradérmica, 11 MBq (n: 26) 2-6 horas antes de la cirugía Sonda Navigator	H-E ± IHQ: AE1/AE3	55,6% (10/18)	
Haid ¹⁰⁸	Combinada: 45	Azul patente V Peritumoral, 2-4 ml Intraoperatoria	Nano/Micro coloide de albúmina Peritumoral, 11-55,5 MBq 18-20 horas antes de la cirugía Sonda C-Trak	H-E IHQ: CAM 5.2	55,5% (10/18)	
Schwartz ¹⁰⁹	Colorante: 21	Azul de isosulfán 1% Peritumoral, 2-3 ml + Intradérmica, 1 ml	----	H-E	63,6% (7/11)	
Piato ¹¹⁰	Radiofármaco: 42	----	Dextrano Peritumoral/Guiada Mm-Eco, 15 MBq, 0,2 ml Día antes de la cirugía	I0: Impronta citológica H-E	0% (0/15)	
Vigário ¹¹¹	Radiofármaco: 37	----	Dextrano-70 Peritumoral/Guiada Mm-Eco, 15 MBq, 0,2 ml Día antes de la cirugía Sonda ScintiProbe MR100	I0: Cortes por congelación H-E ± IHQ (no especificado)	---	

Tabla I. 11. Artículos originales: técnica de realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (continuación).

Autor	n°	Técnica de Localización del GC	Radiofármaco	Estudio Histológico del GC	Sólo GC (+)
Reitsamer ¹¹²	Combinada: 30	Azul patente V Subareolar Intraoperatoria	Nanocoloide de albúmina 30-60 MBq 16-18 horas antes de la cirugía Sonda C-Trak	H-E IHQ; AE1/AE3	57,1% (8/14)
Aihara ¹¹³	Colorante: 20	Carmín indigo 0,5% Pentumoral, 5 ml Intraoperatoria	H-E	...
Shimazu ¹¹⁴	Combinada: 47	Azul de isosulfán 1% Pentumoral, 2 ml Antes de la cirugía	Coloide de estaño Penareolar, 30-80 MBq, 0,5 ml x 4 19-29 horas antes de la cirugía Sonda Navigator	H-E IHQ; AE1/AE3	31% (9/29)
Kang ¹¹⁵	Colorante Radiofármaco Combinada	Azul de isosulfán Pentumoral, 3-4 ml Intraoperatoria	Sulfuro coloidal Intradérmica, 15 MBq, 0,2 ml, 2-4 horas Pentumoral, 148 MBq, 4 ml, día antes	H-E ± IHQ; AE1/AE3	...
Patel ¹¹⁶	Colorante Radiofármaco Combinada	Azul de isosulfán 1% Pentumoral, 5 ml Intraoperatoria	Sulfuro coloidal filtrado Pentumoral/Gulida Mm-Eco, 37 MBq Antes de la cirugía	H-E IHQ; AE1/AE3, CAM 5.2	...
Kang ¹¹⁷	Colorante: 11 Radiofármaco: 51 Combinada: 18	Azul de isosulfán Pentumoral, 3-4 ml Intraoperatoria	Sulfuro coloidal Intradérmica, 15 MBq, 0,2 ml, 2-4 horas (n:23) Pentumoral, 148 MBq, 4 ml, día antes, (n:46)	H-E ± IHQ; AE1/AE3	...
Lang ¹¹⁸	Colorante: 6 Radiofármaco: 38 Combinada: 9	Azul de isosulfán 1% Intradérmica 1-1,5 horas antes de la cirugía	Sulfuro coloidal Intradérmica, 18-37 MBq 1-1,5 horas antes de la cirugía	I0: Cortes por congelación H-E	26,1% (6/23)
Khan ¹¹⁹	Colorante Radiofármaco Combinada	Azul de isosulfán 1% Intraoperatoria	Sulfuro coloidal Subareolar Día antes de la cirugía	H-E	...

Tabla I. 11. Artículos originales: técnica de realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (continuación).					
Autor	nº	Técnica de Localización del GC		Estudio Histológico del GC	Sólo GC (+)
		Colorante	Radiofármaco		
Tanaka ¹²⁰	Colorante: 43	Carmín índigo 0,4% Subdérmica, 4 ml Antes de la cirugía	----	H-E	42,1% (8/19)
Mamounas ¹²¹	Colorante: 128 Radiofármaco: 63 Combinada: 234	----	----	H-E ± IHQ (no especificado)	56% (70/125)
Jones ¹²²	----	----	----	H-E ± IHQ (no especificado)	37,5% (6/16)
Kinoshita ¹²³	Combinada: 77	Azul patente V Subareolar, 3 ml Intraoperatoria	Fitato Intradérmica/Guiada Mm-Eco, 30-80 MBq Día antes de la cirugía	H-E	45,8% (11/24)
Péley ¹²⁴	Combinada: 17	Azul patente V Subareolar, 2 ml	Coloide Subareolar, 30 MBq, 0,4 ml (13) Intraoperatoria, 30 MBq, 0,4 ml (4) Sonda Europrobe	H-E	----
Le Bouëdec ¹²⁵	Radiofármaco: 74	----	Sulfuro coloidal Intradérmica periareolar, 0,1 ml, 60 MBq 3-18 horas antes de la cirugía Sonda Clerad	I0: Impronta citológica H-E ± IHQ: AE1/AE3, CK19	----
Kinoshita ¹²⁶	Combinada: 104	Azul patente V Subareolar, 3 ml Intraoperatoria	Fitato Intradérmica/Guiada Mm-Eco, 30-80 MBq Día antes de la cirugía	H-E	44,4% (16/36)
Yu ¹²⁷	Colorante: 127	Azul de metileno/Azul patente V peritumoral y areolar, 5 ml Intraoperatoria	----	I0: Impronta citológica H-E IHQ: CK	37,5% (24/64)
Shen ¹²⁸	Colorante: 5 Radiofármaco: 7 Combinada: 57	Azul de isosulfán 1%	Sulfuro coloidal Peritumoral (n: 65), Subareolar (n: 4)	H-E	26,7% (8/30)

Tabla I. 11. Artículos originales: técnica de realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (continuación).

Autor	n°	Colorante	Técnica de Localización del GC	Radiofármaco	Estudio Histológico del GC	Sólo GC (+)
Newman ¹²⁹	Colorante: 5 Radiofármaco: 11 Combinada: 37	Azul de isosulfán 1% Intraoperativa	Sulfuro coloidal Subareolar Día antes de la cirugía	H-E	36,4% (12/33)	
Lee ¹³⁰	Colorante Radiofármaco Combinada	Azul de isosulfán/Carmín indigo Intradérmica, 3-4 ml	Sulfuro coloidal Intradérmica, 148 MBq, 4 ml 2-4 horas antes de la cirugía Sonda Navigator	H-E ±IHQ: AE1/AE3	---	
Yamamoto ¹³¹	Combinada: 20	Azul de isosulfán 1%	Sulfuro coloidal	---	---	
Gimbergues ¹³²	Radiofármaco: 129	---	Sulfuro coloidal Subdérmica subareolar, 0,1 ml, 60 MBq 3-18 horas antes de la cirugía Sonda Clerad	I0: Impronta citológica H-E ±IHQ: AE1/AE3, CK19	47,9% (23/48)	
Hino ¹³³	Radiofármaco: 55	---	Ftato palpable: pentumoral, 0,25 ml x 4 No palpable: subareolar, 0,25 ml x 4 Día antes de la cirugía	I0: Impronta citológica H-E ±IHQ: MAK-6	27,8% (5/18)	
Medina-Franco ¹³⁴	Colorante: 27 Combinada: 4	Azul de isosulfán 1% Subareolar, 3-5 ml Antes de la cirugía	Sulfuro coloidal Pentumoral, 37 MBq 1-2 horas antes de la cirugía Sonda Neoprobe	---	11,1% (1/9)	
Papa ¹³⁵	Combinada: 31	Azul de isosulfán 1% Periareolar Intraoperativa	Sulfuro coloidal	H-E	---	
Tausch ¹³⁶	Colorante: 29 Radiofármaco: 20 Combinada: 120	Pentumoral (n: 32) Subcutánea (n: 18) Intradérmica (n: 6) Subareolar (n: 90) Desconocida (n: 3)	Pentumoral (n: 94) Subcutánea (n: 36) Intradérmica: --- Subareolar (n: 9) Desconocida (n: 1)	H-E IHQ: CAM 5.2, AE1/AE3	55,7% (39/70)	

Tabla I. 11. Artículos originales: técnica de realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (continuación).

Autor	Técnica de Localización del GC		Estudio Histológico del GC	Sólo GC (+)	
	nº	Radiofármaco			
Classe ¹³⁷	Combinada: 195	Colorante Azul patente 2 ml Intraoperatoria	Radiofármaco Sulfuro de renio coloidal Peritumoral, subareolar	H-E ± IHQ (no especificado)	56,5% (26/46)
	Cheung ¹³⁸	Combinada: 78	Colorante Azul patente 2 ml, subareolar Intraoperatoria	Radiofármaco Sulfuro coloidal Subareolar Día antes de la cirugía/Día cirugía	H-E ± IHQ (no especificado)
Hunt ¹³⁹	Colorante Radiofármaco Combinada	Colorante Azul de isosulfán 1% 3-5 ml Intraoperatoria	Radiofármaco Sulfuro coloidal Subdérmica, subareolar, peritumoral Día antes de la cirugía, 92 MBq Día de la cirugía, 18 MBq Sonda Neoprobe	H-E ± IHQ: CK	---
Rubio ¹⁴⁰	Radiofármaco: 37	-----	Radiofármaco Nano coloide de albúmina Subareolar, 148 MBq 20-24 horas antes de la cirugía Sonda Europrobe	I0: Cortes por congelación H-E IHQ: AE1/AE3	35,7% (5/14)
Ozmen ¹⁴¹	Combinada: 77	Colorante Azul de isosulfán 1% 5 ml	Radiofármaco Sulfuro coloidal	H-E ± IHQ: CKES, CKEMS	27,3% (12/44)
Schwartz ¹⁴²	Colorante: 74 Combinada: 5	Colorante Azul de isosulfán 1% Peritumoral 2 ml + intradérmica 1 ml (n: 76) Azul de metileno, 5 ml (n: 3)	Radiofármaco No especificado	I0: Cortes por congelación H-E IHQ (no especificado)	33,3% (6/18)

GC: ganglio centinela. H-E: hematoxilina-eosina. IHQ: inmunohistoquímica. I0: análisis intraoperatorio del GC.

Tabla I.12. Artículos originales: parámetros de validez diagnóstica de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Autor	Identificación GC		Falsos Negativos		Valor Predictivo Negativo		Precisión	
	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%
Cohen ⁹⁶	31/38	81,6	3/18	16,7	13/16	81,2	28/31	90,3
						[59,0-100]		[78,3-100]
Nason ⁹⁷	13/15	86,6	3/9	33,3	4/7	57,1	10/13	76,9
						[49,8-64,5]		[72,9-82,9]
Breslin ⁹⁸	43/51	84,3	3/25	12,0	18/21	85,7	40/43	93,0
						[68,4-100]		[84,2-100]
Fernández ⁹⁹	34/40	85,0	4/20	20,0	14/18	77,8	30/34	88,2
						[74,9-80,7]		[86,7-89,8]
Haid ¹⁰⁰	29/33	87,9	0/18	0	11/11	100	29/29	100
						[95,4-100]		[98,3-100]
Tafra ¹⁰¹	27/29	93,1	0/15	0	11/11	100	26/26	100
						[95,4-100]		[98,1-100]
Julian ¹⁰²	29/31	93,5	0/11	0	18/18	100	29/29	100
						[97,2-100]		[98,3-100]
Brady ¹⁰³	13/14	92,8	0/10	0	3/3	100	13/13	100
						[83,3-100]		[96,1-100]
Miller ¹⁰⁴	30/35	85,7	0/9	0	21/21	100	30/30	100
						[97,6-100]		[98,3-100]
Julian ¹⁰⁵	31/34	91,2	0/12	0	19/19	100	31/31	100
						[97,4-100]		[98,4-100]
Stearns ¹⁰⁶	23/26	88,4	1/16	6,2	7/8	87,5	22/23	95,6
						[81,1-93,9]		[93,4-97,9]
Balch ¹⁰⁷	31/32	96,8	1/19	5,3	12/13	92,3	30/31	96,8
						[88,4-96,2]		[95,1-98,4]
Haid ¹⁰⁸	42/45	93,3	1/19	5,3	22/23	95,6	40/41	97,6
						[85,1-100]		[91,6-100]
Schwartz ¹⁰⁹	21/21	100	1/11	9,1	10/11	90,9	20/21	95,2
						[86,3-95,6]		[92,8-97,7]
Piatio ¹¹⁰	41/42	97,6	3/18	16,7	23/26	88,5	38/41	92,7
						[86,5-90,5]		[91,4-93,9]
Vigario ¹¹¹	36/37	97,3	7/18	38,9	18/25	72,0	29/36	80,6
						[52,4-91,6]		[66,2-94,9]

Tabla 1. 12. Artículos originales: parámetros de validez diagnóstica de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Autor	Identificación GC		Falsos Negativos		Valor Predictivo Negativo		Precisión	
	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%
Reitsamer ¹¹²	26/30	86,7	1/15	6,7	11/12	91,7	25/26	96,1
Aihara ¹¹³	17/20	85,0	1/6	16,7	8/9	88,9	13/14	92,9
Shimazu ¹¹⁴	44/47	93,6	4/33	12,1	11/15	73,3	40/44	90,9
Kang ¹¹⁵	39/54	72,2	3/27	11,1	12/15	80,0	36/39	92,3
Patel ¹¹⁶	40/42	95,2	0/19	0	21/21	100	40/40	100
Kang ¹¹⁷	61/80	76,3	3/41	7,3	20/23	86,9	58/61	95,1
Lang ¹¹⁸	50/53	94,3	1/24	4,2	26/27	96,3	49/50	98,0
Khan ¹¹⁹	32/33	96,9	1/22	4,5	10/11	90,9	31/32	96,9
Tanaka ¹²⁰	63/70	90,0	1/20	5,0	23/24	95,8	42/43	97,7
Mamounas ¹²¹	363/428	84,8	15/140	10,7	203/218	93,1	328/343	95,6
Jones ¹²²	29/36	80,5	2/18	11,1	11/13	84,6	27/29	93,1
Kinoshita ¹²³	72/77	93,5	3/27	11,1	45/48	93,7	69/72	95,8
Péley ¹²⁴	10/17	58,8	0/8	0	2/2	100	10/10	100
Le Bouëdec ¹²⁵	68/74	91,9	5/35	14,3	33/38	86,8	63/68	92,6
Kinoshita ¹²⁶	97/104	93,2	4/40	10,0	57/61	93,4	93/97	95,9
Yu ¹²⁷	116/127	91,3	5/69	7,2	47/52	90,4	111/116	95,7

Tabla I. 12. Artículos originales: parámetros de validez diagnóstica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (continuación).

Autor	Identificación GC		Falsos Negativos		Valor Predictivo Negativo		Precisión	
	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%
Shen ¹²⁸	64/69	92,7	10/40	25,0	16/26	61,5	46/56	82,1
Newman ¹²⁹	53/54	98,1	3/36	8,3	17/20	85,0	50/53	94,3
Lee ¹³⁰	170/219	77,6	7/124	5,6	46/53	86,8	163/170	95,9
Yamamoto ¹³¹	20/20	100	1/7	14,3	13/14	92,8	19/20	95,0
Gimbergues ¹³²	121/129	93,8	8/56	14,3	65/73	89,0	113/121	93,4
Hino ¹³³	39/55	70,9	0/18	0	21/21	100	39/39	100
Medina-Franco ¹³⁴	26/31	83,9	2/11	18,2	15/17	88,2	24/26	92,3
Papa ¹³⁵	27/31	87,1	3/19	15,8	8/11	72,7	24/27	88,9
Tausch ¹³⁶	144/169	85,2	6/76	7,9	68/74	91,9	138/144	95,8
Classe ¹³⁷	176/195	90,2	6/52	11,5	124/130	95,4	170/176	96,6
Cheung ¹³⁸	65/78	83,3	8/35	22,8	30/38	78,9	57/65	87,7
Hunt ¹³⁹	560/575	97,4	5/84	5,9	82/87	94,2	161/166	97,0
Rubio ¹⁴⁰	35/37	94,6	1/15	6,7	20/21	95,2	34/35	97,1
Ozmen ¹⁴¹	71/77	92,2	7/51	13,7	20/27	74,1	64/71	90,1
Schwartz ¹⁴²	78/79	98,7	1/12	8,3	11/12	91,7	22/23	95,6

Tabla I.13. Comparación de la validez diagnóstica de la BSGC: post-quimioterapia neoadyuvante vs sin tratamiento previo.

Autor	Identificación GC		Falsos Negativos				Valor Predictivo Negativo				Precisión		
	Post QT-neo	Sin Terapia	Valor P	Post QT-neo	Sin Terapia	Valor P	Post QT-neo	Sin Terapia	Valor P	Post QT-neo	Sin Terapia	Post QT-neo	Sin Terapia
Nason ⁹⁷	86,6% (13/15)	79,1% (53/67)	ns	33,3% (3/9)	9,1% (2/22)	0,05	57,1% (4/7)	93,9% (31/33)		76,9% (10/13)	96,2% (51/53)		
Fernández ⁹⁹	85,0% (34/40)	80,5% (29/36)	---	20,0% (4/20)	20,0% (2/10)	---	77,7% (14/18)	85,7% (19/21)		88,2% (30/34)	93,1% (27/29)		
Tafra ¹⁰¹	93,1% (27/29)	87,5% (822/939)	ns	0% (0/26)	12,9% (25/139)	ns	100% (11/11)	87,0% (168/193)		100% (26/26)	93,6% (368/393)		
Balch ¹⁰⁷	96,8% (31/32)	91,1% (82/90)	---	5,5% (1/18)	3,4% (1/29)	---	92,3% (12/13)	96,6% (29/30)		96,7% (30/31)	98,7% (81/82)		
Vigário ¹¹¹	97,3% (36/37)	91,3% (42/46)	> 0,25	38,9% (7/19)	10,0% (1/10)	0,01	72,0% (18/25)	96,9% (32/33)		80,5% (29/36)	97,7% (41/42)		
Patel ¹¹⁶	95,2% (40/42)	94,6% (70/74)	ns	0% (0/19)	9,5% (2/21)	ns	100% (21/21)	96,1% (68/70)		100% (40/40)	97,1% (68/70)		
Lee ¹³⁰	77,6% (170/219)	96,9% (352/363)	< 0,001	5,6% (7/124)	7,4% (26/352)	0,681	86,8% (46/53)	0% (0/26)		95,9% (163/170)	92,6% (326/352)		
Papa ¹³⁵	87,1% (27/31)	98,3% (57/58)	< 0,05	15,8% (3/19)	0% (0/37)	0,04	72,7% (8/11)	100% (20/20)		88,9% (24/27)	100% (57/57)		
Cheung ¹³⁸	83,3% (65/78)	91,3% (262/287)	---	22,8% (8/35)	4,6% (8/172)	---	78,9% (30/38)	91,8% (90/98)		87,7% (57/65)	96,9% (254/262)		
Hunt ¹³⁹	97,4% (560/575)	98,7% (3130/3171)	0,017	5,9% (5/84)	4,1% (22/542)	0,39	94,2% (82/87)	93,5% (317/339)		96,9% (161/166)	97,4% (837/859)		

Tabla I. 14. Comparación de la validez diagnóstica de la BSGC: pacientes con axila clínicamente positiva vs axila clínicamente negativa.

Autor	Identificación GC		Valor P	Falsos Negativos		Valor P	Valor Predictivo Negativo		Precision	
	N positivo	N negativo		N positivo	N negativo		N positivo	N negativo	N positivo	N negativo
Lang ¹¹⁸	91,3% (21/23)	96,6% (29/30)	---	9,1% (1/11)	0% (0/12)	---	90,9% (10/11)	100% (17/17)	95,2% (20/21)	100% (29/29)
Shimazu ¹¹⁴	93,6% (44/47)	---	---	15,8% (3/19)	7,1% (1/14)	ns	25,0% (1/4)	90,9% (10/11)	85,0% (17/20)	95,8% (23/24)
Mamounas ¹²¹	86,3% (88/102)	84,4% (275/326)	0,75	7,0% (3/43)	12,4% (12/97)	0,50	93,7% (45/48)	93,7% (178/190)	96,6% (85/88)	95,6% (263/275)
Jones ¹²²	68,4% (13/19)	94,1% (16/17)	---	12,5% (1/8)	10,0% (1/10)	---	83,3% (5/6)	85,7% (6/7)	92,3% (12/13)	93,7% (15/16)
Tanaka ¹²⁰	90,0% (63/70)	---	---	6,2% (1/16)	0% (0/4)	---	90,9% (10/11)	100% (13/13)	96,1% (25/26)	100% (17/17)
Kinoshita ¹²⁶	90,0% (45/50)	96,3% (52/54)	---	7,7% (2/26)	14,3% (2/14)	ns	90,5% (19/21)	95,0% (38/40)	95,5% (43/45)	96,1% (50/52)
Gimbergues ¹³²	93,7% (44/47)	93,9% (77/82)	ns	29,6% (8/27)	0% (0/29)	0,003	68,0% (17/25)	100% (48/48)	81,8% (36/44)	100% (48/48)
Classe ¹³⁷	81,5% (53/65)	94,6% (123/130)	0,008	15,0% (3/20)	9,4% (3/32)	0,66	91,7% (33/36)	96,8% (91/94)	94,3% (50/53)	97,6% (120/123)

Tabla I. 15. Revisiones sistemáticas.

Autor	Año	Revista	Periodo de Búsqueda	Estudios (n°)	Pacientes (n°)	Identificación GC	Tasa de Falsos Negativos	Precisión Diagnóstica
Xing ¹⁵⁹	2004	Asian J Surg	-VI/2003	11*	738	(84,0-98,0)	(0,0-33,3)	(88,0-100)
Xing ¹⁶⁰	2006	Br J Surg	1993-XII/2004	21	1273	90,0% [88,0-91,0]	---	94,0% (77,0-100)
Kelly ¹⁶¹	2009	Acad Radiol	1996-XII/2007	24	1799	89,6% (63,0-100) [86,0-92,3]	8,4% (0,0-33,0) [6,4-10,9]	---
Van Deurzen ¹⁶²	2010	Eur J Cancer	1993-II/2009	27	2148	90,9% (71,0-100) [88,0-93,1]	10,5% (0,0-33,0) [8,1-13,6]	94,4% (77,0-100) [92,6-95,8]
Piñero ¹⁶³	2010	Tumori	I/1998-XII/2008	34#	2340	(59,0-100)	(0,0-22,5)	---

(Rango). [IC95%].

* Se incluyen 2 resúmenes a congresos.

Se incluyen 4 resúmenes a congresos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es actualmente la mejor técnica para evaluar el estatus axilar de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. Se admite como una técnica estándar en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama con el objetivo de evitar vaciamientos axilares innecesarios a la hora de estadificar la enfermedad, disminuyendo la morbilidad que este procedimiento conlleva y permitiendo un estudio histopatológico más minucioso.

Clásicamente se ha considerado a la quimioterapia neoadyuvante o quimioterapia sistémica primaria una contraindicación para la realización de dicha técnica: tanto porque los cambios fibróticos de los ganglios y de los canales linfáticos de la mama y axila provocados por el tratamiento podían ocasionar una obstrucción del flujo linfático o su desviación hacia otras estaciones ganglionares, dando por ello un mayor porcentaje de falsos negativos del GC; así como porque el tratamiento antineoplásico provocaba una disminución en el número de ganglios axilares extirpados en la linfadenectomía axilar, limitando su valor pronóstico y el control locorregional de la enfermedad. Sin embargo, últimamente, se observa una clara tendencia a incrementar el número de pacientes que pueden beneficiarse de la BSGC en el cáncer de mama, incluyendo indicaciones diferentes a las inicialmente planteadas.

Las hipótesis planteadas en este trabajo son las siguientes:

- La biopsia selectiva del ganglio centinela permite establecer correctamente el estatus axilar de las pacientes con cáncer de mama sometidas previamente a quimioterapia neoadyuvante.
- Las técnicas de inyección superficial del radiofármaco evitan los problemas causados por los cambios fibróticos en los ganglios y canales linfáticos de la mama y axila relacionados con la quimioterapia.
- La quimioterapia neoadyuvante no provoca una disminución en el número de ganglios extirpados en la linfadenectomía axilar.

2. Objetivos

2.1. Objetivo principal

El objetivo principal de este trabajo es validar la técnica de detección intraoperatoria y biopsia selectiva del ganglio centinela, con inyección periareolar del radiofármaco, en pacientes con cáncer de mama operable tratadas previamente con quimioterapia neoadyuvante.

2.2. Objetivos secundarios

- Establecer la relación entre el resultado del estudio histológico del ganglio centinela y su correspondencia con el estatus ganglionar axilar, así como con las principales características clínicas de las pacientes (edad, estatus menopáusico, índice de masa corporal, tamaño y localización del tumor, estatus axilar al diagnóstico, tipo histológico del tumor, respuesta clínica y patológica del tumor) con objeto de identificar aquellas pacientes que más se beneficiarían de la técnica propuesta.
- Comparar el número de ganglios axilares extirpados en la cirugía (tanto el número de GC, como de los ganglios diseccionados en la linfadenectomía axilar), con los resultados obtenidos previamente en la fase de validación de la BSGC en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces sin tratamiento sistémico primario.

MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio descriptivo de una serie de casos prospectivos.

El método seguido para la acreditación del procedimiento de la BSGC en pacientes sometidas a tratamiento con quimioterapia sistémica primaria es la validación estadística a partir de un registro consecutivo de casos. En el mismo se realiza la BSGC seguida de la LIA, y se examinan los datos concernientes a la identificación del GC, la sensibilidad, la especificidad, los falsos negativos y los valores predictivos. Esta metodología, empleada por la mayoría de los grupos nacionales y extranjeros, permite una disponibilidad inmediata de los resultados (meses) y hace posible la instauración de la técnica tras acreditar unos parámetros aceptables de la misma¹⁶⁷.

2. Pacientes

2.1. Población de estudio

Las pacientes fueron seleccionadas de forma consecutiva entre las mujeres remitidas al Comité de Tumores de la Unidad Funcional Oncológica de Cáncer de Mama del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (UFOCM-HUVN), que presentaban cáncer de mama e indicación de quimioterapia sistémica primaria.

El HUVN es un hospital de tercer nivel del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), dotado de una cartera de servicios de alta complejidad [Figura 10]. Da cobertura al área norte de la provincia de Granada, con una población de derecho de 442.523 personas. El Hospital atiende a más de 900.000 pacientes al año y es referencia del SSPA en la provincia de Granada, así como para las provincias de Jaén y Almería. El Servicio de Medicina Nuclear se encuentra entre los servicios de referencia del ámbito regional¹⁶⁸.

La UFOCM es un equipo multidisciplinar compuesto por ginecólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, anatomopatólogos, radiólogos y médicos nucleares.



Figura 10. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

2.2. Estimación de la muestra

La UFOCM diagnostica más de 200 nuevos casos de cáncer de mama al año. De éstos, hasta un 30% son tumores operables en el límite de ser susceptibles de cirugía conservadora y son tratados con quimioterapia neoadyuvante previamente a la cirugía. En dos años, se estima que deberían tratarse con esta modalidad entre 100 y 120 casos, por lo que asumiendo hasta un 20% de casos perdidos pueden ser objeto de estudio un total de 80 pacientes. Esta cifra es muy superior a los casos considerados necesarios para la validación de la técnica del ganglio centinela.

2.3. Criterios de selección de las pacientes

2.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con cáncer de mama operable confirmado histológicamente mediante punción biopsia con aguja gruesa.
- Tratamiento preoperatorio con quimioterapia sistémica primaria.
- Realización de detección intraoperatoria y BSGC, con posterior LIA.

- Pacientes con estudio axilar clínico y ecográficamente negativo después del tratamiento.
- Consentimiento informado de la paciente.

2.3.2. Criterios de exclusión

- Carcinoma inflamatorio de mama.
- Cáncer de mama localmente avanzado.
- Existencia de cirugía y/o radioterapia mamaria o axilar previa.
- Tumores multifocales o multicéntricos.
- Evidencia de enfermedad metastásica sistémica o segunda neoplasia.
- Mujeres gestantes o en periodo de lactancia.
- Menores de 18 años.
- Antecedentes de alergia a la albúmina humana.

2.3.3. Criterios de retirada

- Retirada del consentimiento por parte de la paciente en cualquier momento del estudio.
- Cualquier circunstancia que, a criterio del médico responsable del tratamiento de la paciente, justifique su retirada.

2.4. Evaluación de las pacientes

Las pacientes fueron diagnosticadas clínicamente en la Consulta de Mama del Servicio de Ginecología y, tras su confirmación histológica y estadificación, fueron remitidas a la Unidad de Ginecología Oncológica con una propuesta de plan de tratamiento. Desde el Comité de Tumores se coordinó el tratamiento quirúrgico, radioterápico, quimioterápico y hormonoterápico, así como el seguimiento posterior de las pacientes.

2.4.1. Diagnóstico inicial

La exploración clínica de la mama consistió en la inspección y palpación de la mama (precisando el tamaño y la localización del tumor), y de las regiones ganglionares axilar y supraclavicular.

La mamografía es la técnica fundamental utilizada en la exploración radiológica de la mama. El estudio mamográfico habitual consta de doble proyección mamográfica: craneocaudal y oblícuca. Para la interpretación mamográfica se utilizó el sistema BIRADS (de las siglas en inglés, *Breast Imaging Reporting And Data System*) que permite estandarizar la terminología de los informes^{6,169}.

En todas las pacientes se realizó confirmación diagnóstica del tumor primario mediante punción biopsia con aguja gruesa percutánea (BAG). La BAG es un procedimiento diagnóstico que consiste en la obtención transcutánea de tejido mamario con agujas de grosor variable (14-18G) en forma de cilindros que son procesados con la técnica histológica convencional. La obtención de varios cilindros de tejido evita la necesidad de cirugía abierta, permitiendo el diagnóstico de malignidad, y haciendo posible una adecuada programación del tratamiento. Proporciona, además, material suficiente para la realización de técnicas inmunohistoquímicas con el fin de evaluar el estado de los receptores de estrógenos y progesterona o la valoración de proteínas tumor-supresoras (como p53) y con valor predictivo de respuesta (como HER-2) mediante IHQ o FISH.

En las pacientes seleccionadas para recibir quimioterapia sistémica primaria, antes de iniciar el tratamiento neoadyuvante, se colocó un marcador metálico en la zona tumoral, para que, en el caso de respuesta completa clínica, facilitase la localización y resección quirúrgica del área sobre la cual se situaba el tumor primario inicial.

2.4.2. Ecografía ganglionar axilar

El estatus axilar se evaluó en todas las pacientes mediante ecografía axilar realizada en la Sección de Radiodiagnóstico del Hospital Materno-Infantil del HUVN. Se hicieron dos estudios ecográficos sistemáticos bilaterales de axilas. Uno inicial, prequimioterapia neoadyuvante tras la confirmación histológica del tumor primario y otro postquimioterapia neoadyuvante. Para la realización de la ecografía axilar se utilizó un ecógrafo *Toshiba® Doppler-Color Power Vision 6000* con transductor de alta frecuencia de 7,5 MHz [Figura 11].



Figura 11. Ecógrafo Toshiba Doppler-Color Power Vision 6000.

Se consideraron criterios ecográficos sospechosos de malignidad cada uno de los siguientes¹⁷⁰:

- ganglio ecovisible de cualquier tamaño con morfología redondeada (globular).
- ausencia de hiperecogenicidad del hilio graso.
- engrosamiento cortical difuso o focal.
- relación entre el eje longitudinal total del ganglio (L) y el diámetro del hilio (H), relación $H/L < 50\%$; considerando normal si $H/L \geq 50\%$.

En caso de estudio positivo se realizó punción ecoguiada, mediante BAG o PAAF (punción aspiración con aguja fina), con control inmediato de idoneidad de la muestra por parte del anatomopatólogo.

2.4.3. Pauta de quimioterapia neoadyuvante

Las pacientes recibieron el siguiente esquema secuencial de quimioterapia neoadyuvante: 4 ciclos de epirrubicina/ciclofosfamida, seguido de 4 ciclos de docetaxel (EC x 4 → DCX x 4) con una duración de 24 semanas, y combinado con trastuzumab en pacientes con sobreexpresión de HER-2:

- Epirrubicina 90 mg/m² i.v. día 1, repetir cada 21 días.
- Ciclofosfamida 600 mg/m² i.v. día 1, repetir cada 21 días.
- Docetaxel 100 mg/m² i.v. en 1 hora día 1, repetir cada 21 días.

- Trastuzumab: 8 mg/Kg i.v. día 1 (dosis carga), seguido de 6 mg/Kg cada 21 días, concomitante durante 4 ciclos con la administración de docetaxel, y continuando después de la cirugía hasta completar un año.

La administración del tratamiento quimioterápico se realizó en el Hospital de Día de la Unidad de Ginecología Oncológica de la UFOCM.

2.4.4. Evaluación clínica de la respuesta tumoral

La evaluación del grado de respuesta a la quimioterapia sistémica primaria se realizó mediante valoración clínica, a partir de los cambios que se producen en el tamaño tumoral a través de la exploración física y las técnicas de imagen convencionales. Considerando¹⁵:

- Respuesta completa (RCc): cuando no se identifica tumor mediante la palpación y técnicas de imagen.
- Respuesta parcial (RPc): cuando se evidencia disminución del tamaño tumoral en la palpación y/o por técnicas de imagen.
- No respuesta (NRc): cuando no se aprecian cambios o se observa progresión del tumor a la palpación y por técnicas de imagen.

Una vez finalizada la quimioterapia neoadyuvante las pacientes fueron propuestas para cirugía según el grado de respuesta clínica obtenida.

Se recomienda que el intervalo entre la fecha de la última sesión de tratamiento sistémico neoadyuvante y la cirugía sea menor o igual a 6 semanas o 42 días naturales¹⁷¹.

3. Aspectos de Medicina Nuclear

La tarde antes de la intervención quirúrgica, la paciente acudió al Servicio de Medicina Nuclear, donde se le inyectó el radiofármaco y a continuación se le realizó una linfogammagrafía para localizar el GC.

Antes de iniciar el procedimiento, tras haberle explicado la técnica de la BSGC y el procedimiento quirúrgico, la paciente deberá haber firmado el consentimiento informado.

No se precisa una preparación especial de la paciente. Se debe retirar la ropa y cualquier objeto que la paciente lleve sobre el tórax.

3.1. Radiofármaco

3.1.1. Compuesto

El radiofármaco empleado fue el Nanocoll® (*General Electric Healthcare*)¹⁷², un nanocoloide de albúmina humana marcado con ^{99m}Tc, con un tamaño de partícula entre 4 y 100 nm, y en el que al menos el 95% de las partículas coloidales tienen un diámetro menor o igual a 80 nm.

El ^{99m}Tc es un radioisótopo que se desintegra con emisión de radiación gamma, presentando una energía de 140 KeV y con un período de semidesintegración de 6 horas a tecnecio (⁹⁹Tc), que puede considerarse cuasi estable.

3.1.2. Método de preparación y control de calidad

La preparación y el control de calidad del radiofármaco se realizaron en la Unidad de Radiofarmacia del Servicio de Medicina Nuclear siguiendo las instrucciones del fabricante. Para su administración, la pureza radioquímica de la dosis preparada del radiofármaco debe ser superior o igual al 95%.

Los radiofármacos tienen que ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal cualificado, debiendo estar autorizado para el uso y manipulación de radionucleidos, en centros asistenciales autorizados.

3.1.3. Dosis y vía de administración

La administración del radiofármaco se realizó por vía intradérmica/subcutánea, tras verificar por aspiración que no se había pinchado un vaso sanguíneo, mediante cuatro inyecciones en las posiciones horarias 3, 6, 9 y 12 alrededor de la areola de la mama afecta. El volumen de cada inyección fue de 0,2-0,3 ml. La actividad total administrada osciló entre 74 y 111 MBq (2-3 mCi).

Recomendando un ligero masaje sobre la zona de la administración posteriormente a la inyección del radiotrazador, para favorecer la migración del radiofármaco.

3.1.4. Propiedades farmacológicas

Después de una inyección subcutánea en el tejido conectivo, el 30-40 % de las partículas coloidales de albúmina marcadas con ^{99m}Tc administradas se filtran a través de los capilares linfáticos, cuya función principal es el drenaje de proteínas desde el líquido intersticial al flujo sanguíneo. Posteriormente, las partículas coloidales son transportadas a través de los vasos linfáticos hasta los nódulos linfáticos regionales y los vasos linfáticos principales. Finalmente éstas son atrapadas por las células reticulares de los ganglios linfáticos funcionales. Una fracción de la dosis inyectada es fagocitada por los histiocitos en el lugar de inyección. Otra fracción aparece en la sangre y se acumula principalmente en el sistema reticuloendotelial del hígado, bazo y médula ósea. Algunas trazas son eliminadas a través de los riñones.

A las concentraciones químicas y actividades en las que se utiliza Nanocoll[®] para las exploraciones diagnósticas, no parece que tenga actividad farmacodinámica.

3.1.5. Dosimetría

La dosis efectiva resultante de la administración por vía subcutánea de 110 MBq de nanocoloides de albúmina marcados con ^{99m}Tc para un adulto de 70 Kg de peso es de 0,44 mSv. La dosis de radiación absorbida por el órgano diana (ganglios linfáticos) es de 65 mGy, y por el órgano crítico (punto de inyección) es de 1320 mGy.

3.1.6. Precauciones

Debe considerarse la posibilidad de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides¹⁷³.

Nanocoll[®] se prepara a partir de albúmina sérica humana derivada de donaciones de sangre humana sometidas a los análisis establecidos por la legislación

europea, siendo negativo para antígenos HBs y anticuerpos frente a VIH 1/2, VHC y VHA.

3.2. Linfogramgrafía

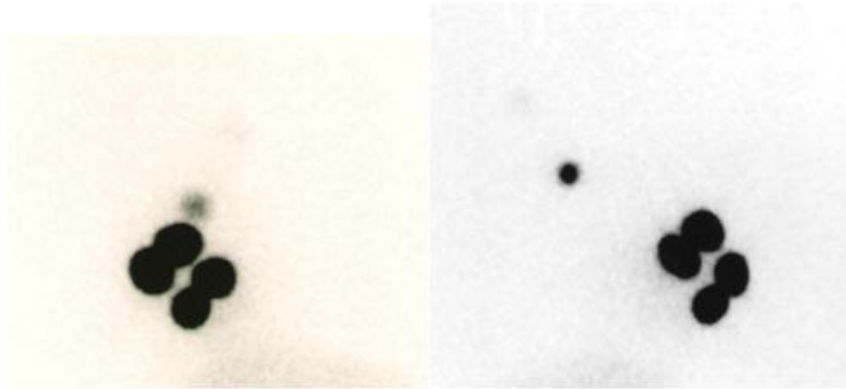


Figura 12. Linfogramgrafía: proyecciones anterior y lateral derecha.

3.2.1. Adquisición

Inmediatamente después de la inyección del radiofármaco se practicó una linfogramgrafía, con adquisición planar de imágenes estáticas de forma seriada en al menos dos proyecciones (anterior, y lateral u oblicua anterior a 45°), para intentar localizar correctamente el GC, definir su profundidad y evitar las interferencias de las zonas donde se haya inyectado el radiofármaco [Figuras 12 y 13].

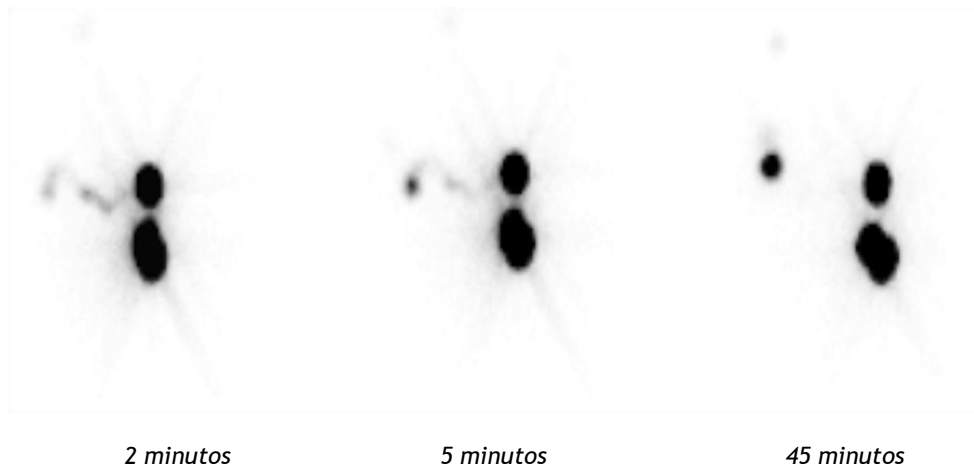


Figura 13. Linfogramgrafía: proyecciones laterales derechas.

Para la adquisición de las imágenes se coloca a la paciente en decúbito supino, y se incluye en el campo de visión de la gammacámara la mama afecta, la axila y el hemitórax ipsilateral. Se adquieren imágenes hasta que se identifique el GC. La visualización de los canales linfáticos permite distinguir el GC de los ganglios secundarios. En ocasiones, para poder visualizar mejor el GC fue necesaria la realización de maniobras de movilización de la mama hacia la línea media o la utilización de dispositivos plomados para ocultar la actividad de la zona de inyección.

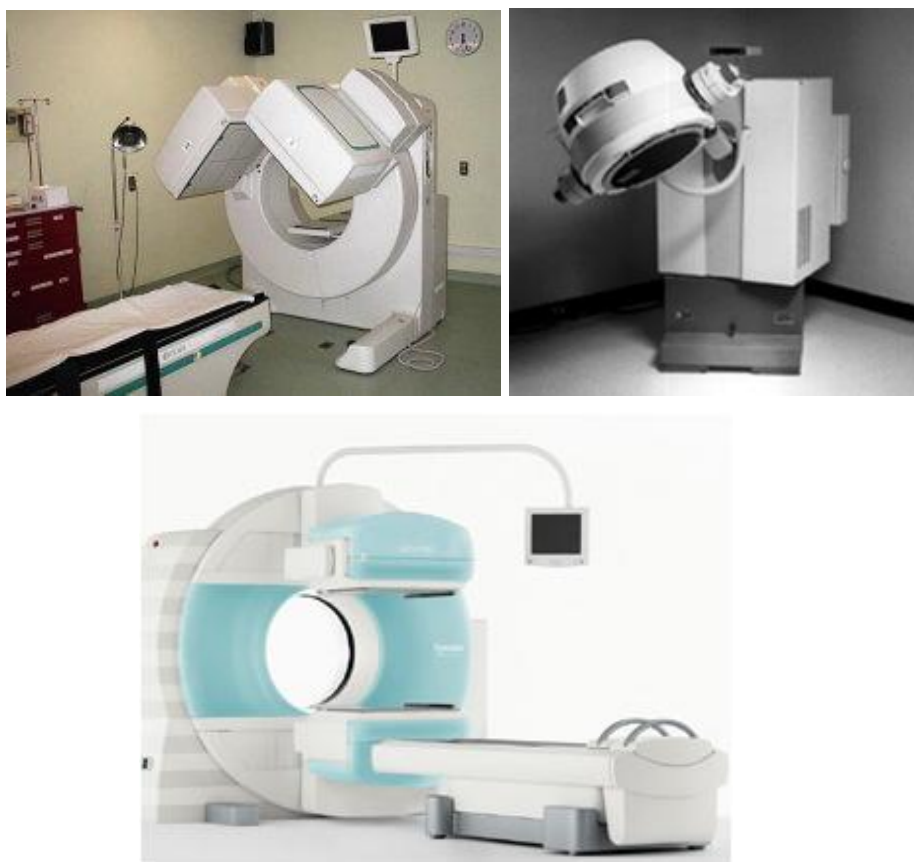


Figura 14. Gammacámaras: Picker Axis de doble cabezal, Siemens Orbiter ZLC-75 y Siemens Symbia T de doble cabezal.

Para la realización de la linfogammagrafía se emplearon tres modelos de gammacámaras (*Picker Axis*[®] de doble cabezal, *Siemens Orbiter ZLC-75*[®], y *Siemens Symbia T*[®] de doble cabezal), según su disponibilidad en el Servicio de Medicina Nuclear [Figura 14], con los siguientes parámetros técnicos de adquisición:

- colimador de baja energía y propósito general.
- ventana de energía: $140 \pm 10\%$ KeV.
- matriz 256 x 256.

- tiempo de adquisición: 180 segundos por imagen.

Una vez identificado el GC, se marcó su posición con un rotulador de tinta indeleble sobre la piel de la paciente. Las marcas cutáneas se realizan con la paciente colocada en una posición similar a la de la intervención quirúrgica (decúbito supino y brazo elevado entre 90° y 135°). Estas marcas se comprobaron con un marcador radiactivo colocando a la paciente bajo la gammacámara y, finalmente, con la sonda detectora gamma [Figura 15].

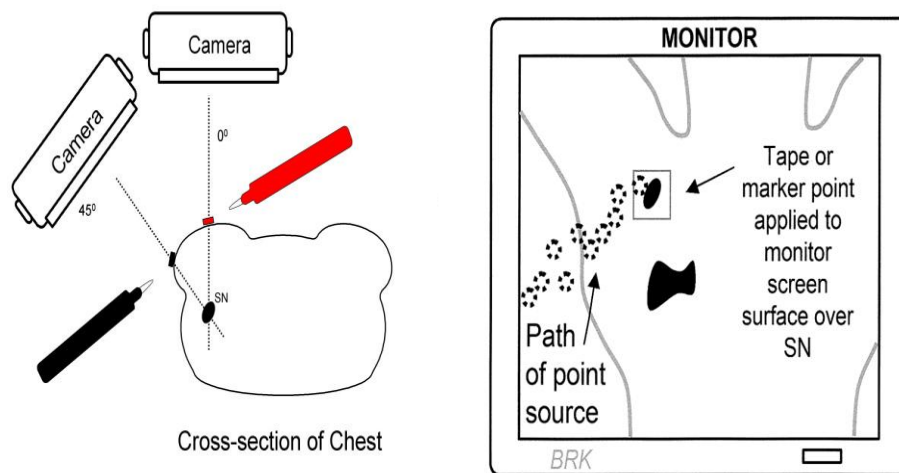


Figura 15. Procedimiento de realización de las marcas cutáneas¹⁷⁴.

3.2.2. Procesado e interpretación de las imágenes

En las proyecciones planares puede modificarse el brillo y el contraste para optimizar las imágenes. Es muy conveniente utilizar una escala logarítmica para potenciar las áreas de bajo conteo que no pueden identificarse en una escala lineal. También se puede ocultar la actividad de la zona de inyección mediante enmascaramiento en el procesado.

Cuando se realiza un estudio con proyecciones planares en diferentes tiempos de exploración, la primera imagen activa detectada en una región linfática definida debe considerarse como GC. No obstante, el principal criterio es la visualización de un canal linfático hacia el GC.

4. Aspectos técnicos quirúrgicos

4.1. Detección intraoperatoria del ganglio centinela

4.1.1. Procedimiento

El día de la cirugía, asistió al quirófano del Servicio de Ginecología el médico nuclear que se encargó de realizar la inyección del radiofármaco y la obtención de las imágenes gammagráficas. Antes de iniciar la intervención, se confirmó la localización de las marcas cutáneas previamente realizadas en el Servicio de Medicina Nuclear.

Para extirpar el GC se realizó una incisión en la zona donde la sonda gamma detecta la mayor actividad, que habitualmente coincide con la marca cutánea señalada previamente. Se localizó el GC mediante la disección cuidadosa de los tejidos y con la guía de la sonda detectora gamma introducida en una funda estéril. Considerando GC al ganglio que presenta mayor actividad en el lecho quirúrgico. Una vez extirpado, se comprobó *ex vivo* que el GC se correspondía con la máxima actividad detectada intraoperatoriamente.

Posteriormente a la extirpación del GC, se realizó un rastreo en el lecho quirúrgico para descartar otras actividades significativas que sugieran la existencia de otros posibles GC. Se extirparon aquellos ganglios linfáticos que superaron el 10% de la actividad del GC con mayor captación (regla del 10%).

En el quirófano, la sonda detectora habitualmente fue manejada por el especialista en medicina nuclear, aunque también pudo ser usada por el cirujano/ginecólogo o por ambos, siempre teniendo en consideración la formación y experiencia de los profesionales, así como la legislación vigente respecto al uso y manipulación de sustancias radiactivas.

Al concluir la intervención se hizo una exploración digital de la axila para descartar la existencia de adenopatías sospechosas palpables susceptibles de ser biopsiadas.

4.1.2. Sonda detectora gamma

Para la detección intraoperatoria del GC se utilizó una sonda detectora gamma modelo *Europrobe*[®] (Eurorad)¹⁷⁵, que consiste en un sistema portátil con un detector de un material semiconductor que transforma la radiación gamma en una señal eléctrica que será detectada y convertida por el analizador en forma de impulsos o cuentas por segundo, conectado con un cable a una unidad electrónica de control [Figura 16], con las siguientes características técnicas:

- Detector:
 - peso 140 g, longitud 175 mm, diámetro 11 mm, angulada 30°.
 - detector de telurio de cadmio (CdTe), tamaño 5 x 5 x 3 mm.
 - rango de energía: 20-200 KeV.
 - sensibilidad: > 80 cts/s/ μ Ci (típico 100 cts/s/ μ Ci).
 - resolución espacial: $\pm 40^\circ$ / $\pm 20^\circ$, sin o con colimador externo.
 - traspaso de blindaje: < 0,1%.
- Unidad de control:
 - tensión de alimentación: 115 V ó 230 V.
 - potencia: 20 W.
 - número máximo de cuentas: 4000 cts/s
 - temperatura ambiente: 15° C a 40° C.
 - peso: 3 Kg.
 - dimensiones: 245 x 233 x 270 mm.

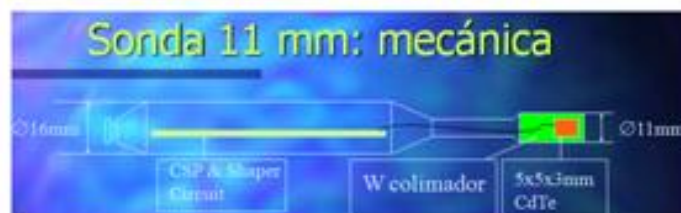


Figura 16. Sonda detectora gamma modelo Europrobe: detector, unidad de control y esquema de la mecánica.

En la unidad de control se accede a las funciones por dos áreas completamente separadas: área de configuración (zona negra) y área de actuación (zona azul). Las opciones de configuración del equipo son:

- modificación de la escala relativa.
- tiempo de cuenta atrás.
- tiempo de integración del número de cuentas.
- selección del isótopo.
- selección de ventanas por el usuario (configuración de isótopo y sonido).

4.2. Cirugía de la mama y axila

Generalmente, la secuencia temporal de la intervención quirúrgica fue: detección intraoperatoria del GC, LIA reglada y cirugía del tumor.

Tras la extirpación del GC en todas las pacientes se realizó LIA, con disección de los niveles axilares I y II, mediante la extirpación de toda la grasa axilar por debajo de la vena axilar, asociada a la extirpación de la grasa retropectoral del nivel II. Se preservaron el músculo pectoral menor, y los nervios del serrato o torácico largo y del dorsal ancho o toracodorsal.

En la LIA se requiere un mínimo de adenopatías aisladas para considerarla aceptable, siendo lo recomendado extirpar 10 o más ganglios linfáticos axilares^{171,176}.

La cirugía de la mama pudo consistir en un tratamiento conservador (tumorectomía amplia, cuadrantectomía) o radical (mastectomía radical modificada)^{25,26}:

- Tumorectomía amplia: extirpación completa de la zona de la mama que incluye el tumor con márgenes de resección más o menos amplios pero siempre libres de tumor. Puede extirparse piel o no.
- Cuadrantectomía: extirpación de un cuadrante de la mama incluyendo la piel y la fascia del músculo pectoral mayor.
- Mastectomía radical modificada: mastectomía total más LIA al menos de los niveles I y II, preservando ambos músculos pectorales (tipo Madden-Auchincloss).

Cuando se realizó cirugía conservadora de la mama, habitualmente, la extirpación del tumor y el abordaje axilar, se hicieron mediante dos incisiones distintas, dependiendo de la localización del tumor primario. En los casos en que se realizó mastectomía radical modificada se abordó la axila utilizando la incisión de la mastectomía.

El ganglio centinela, la grasa axilar y el tumor primario se remitieron por separado y debidamente identificados al Servicio de Anatomía Patológica.

5. Procesamiento y análisis de la pieza quirúrgica y de la linfadenectomía axilar

Tanto el GC como la LIA se enviaron al Servicio de Anatomía Patológica para su estudio mediante tinción con H-E y técnicas inmunohistoquímicas. A lo largo de este estudio, para el análisis intraoperatorio del GC se han utilizado dos técnicas: cortes por congelación y OSNA (de las siglas en inglés, *One Step Acid Nucleic Amplification*, amplificación de ácido nucleico de un solo paso) [Figura 17].

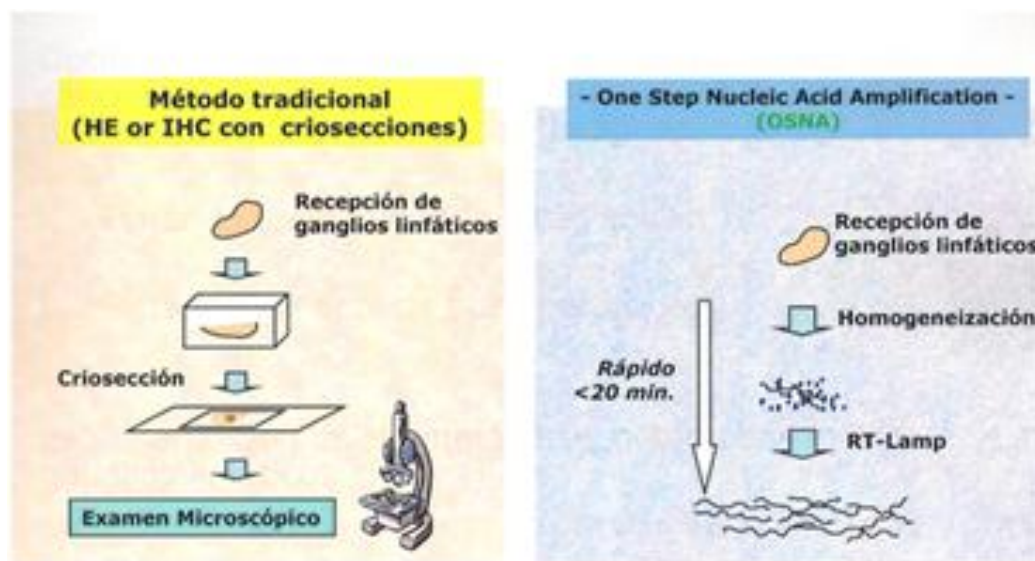


Figura 17. Estudio intraoperatorio del GC: método tradicional y OSNA.

Se definió como ganglio positivo o afectado aquel que presentó células de características histopatológicas o inmunohistoquímicas de malignidad, matizando como⁸⁹:

- Metástasis: tamaño mayor de 2 mm.
- Micrometástasis: tamaño mayor de 0,2 mm a 2 mm.
- Células tumorales aisladas (CTA): tamaño de 0,2 mm o menos.

5.1. Estudio intraoperatorio del ganglio centinela

5.1.1. Cortes por congelación

El GC remitido en fresco fue sometido a una primera fase de estudio en congelación sin pelar la grasa circundante del mismo, realizando una sección longitudinal y un corte en congelación seguido de una tinción rápida de H-E (*Cryostato Leica CM 1850 UV*[®]), tras lo cual se emitió el diagnóstico intraoperatorio de positividad o negatividad de metástasis ganglionar de cáncer de mama.

5.1.2. OSNA

El método OSNA[®] (*Sysmex Life Sciences*)¹⁷⁶ se basa en una RT-LAMP (de las siglas en inglés, *Reverse-Transcriptase Loop Mediated Isothermal Amplification*, amplificación isotérmica mediada por bucle mediante transcriptasa inversa) y consiste en una transcripción inversa del ARNm de la citoqueratina 19 (CK19) con amplificación de ADNc evitando los pasos de extracción y purificación de ácidos nucleicos. El tejido del ganglio linfático simplemente se homogeneiza, no siendo necesaria una purificación previa del ARN. Las muestras se introducen en el sistema automatizado de detección en tiempo real RD-100i [Figura 18]. La reacción se desarrolla a temperatura isotérmica (65°) y el tiempo de amplificación es de 16 minutos por muestra. Se pueden analizar un máximo de cuatro ganglios linfáticos y se dispondrá de los resultados tras un tiempo aproximado de 30 minutos.



Figura 18. Equipo RD-100i para la realización del método OSNA.

Este método utiliza 6 *primers* de diseño específico que proporcionan altos niveles de eficacia con respecto a la especificidad y la sensibilidad, permitiendo el uso de un único marcador. Además, se evitan los resultados falsos positivos porque al ser un método isotérmico evita la amplificación del ADN genómico. El diseño del *primer* también evita la amplificación de los pseudogenes.

La elección de la CK19 como marcador se debe a su especificidad para células epiteliales (que no deben encontrarse en el ganglio linfático), a su alta expresión en cáncer de mama y a su nivel diferencial de expresión en ganglios linfáticos negativos y metastásicos. Los resultados se expresan de forma semicuantitativa en tres categorías diferentes según la correlación entre el número de células tumorales por volumen de tejido y el número de copias de ARNm de la CK19 por célula tumoral:

- macrometástasis (++) : más de 5000 copias/ μ L.
- micrometástasis (+) : entre 250 y 5000 copias/ μ L.
- ausencia de metástasis (-) : menos de 250 copias/ μ L.

5.2. Estudio definitivo del ganglio centinela

Ante un resultado intraoperatorio negativo mediante cortes por congelación, se continuó el proceso de estudio con el material restante, fijándolo en formol al 10% durante 24 horas e incluyéndolo en parafina, realizando secuencias de 3 cortes (1 tinción de H-E y 2 tinciones de IHQ), rebajando en profundidad 20 micras, y repitiendo de manera seriada este ciclo hasta agotar el material del bloque.

La técnica de IHQ se hizo con anticuerpos anticitoqueratinas (Clona AE1/AE3, inmunoteñidor *Techmate Horizon*, Dako®) mediante el método de avidina-biotina peroxidasa. Se consideró un resultado positivo la existencia de grupos de células malignas en el material teñido con H-E o en las tinciones de IHQ. Si el resultado del estudio intraoperatorio fue positivo, éste se confirmó con un corte de H-E y, si era necesario, con un corte teñido mediante IHQ para citoqueratinas.

En la pieza de la LIA se realizó el estudio anatomopatológico mediante fijación en formol al 10%, inclusión en parafina y tinción con H-E de las adenopatías aisladas, realizándose técnicas de IHQ cuando se consideraron necesarias.

Finalmente, se consideró GC positivo a la presencia de macrometástasis y micrometástasis, y GC negativo ante la existencia de CTAs o ausencia de metástasis.

5.3. Respuesta patológica del tumor primario

En la pieza de la mama se evaluó la respuesta patológica del tumor primario a la quimioterapia neoadyuvante, clasificándose en¹⁵:

- Respuesta completa patológica (RCp): cuando no hay enfermedad residual infiltrante en la mama.
- No respuesta completa patológica (NRp): cuando hay enfermedad residual infiltrante.

Para la estadificación de las pacientes se ha seguido la 6ª edición de la clasificación TNM, vigente en el momento de inicio de este trabajo¹⁷⁸.

6. Análisis de los datos

6.1. Variables del estudio

6.1.1. Variables dependientes

- Resultado histológico del ganglio centinela (negativo, positivo).
- Resultado histológico de la linfadenectomía axilar (negativa, positiva).

6.1.2. Variables independientes

- Edad de la paciente (años).
- Peso (Kg), talla (cm) e índice de masa corporal (IMC) de la paciente (Kg/m²).
- Estatus menopáusico de la paciente (premenopáusica, postmenopáusica).
- Localización del tumor:
 - mama (derecha, izquierda).
 - cuadrante (superoexterno, superointerno, inferoexterno, inferointerno, central).
- Tipo histológico del tumor (ductal, lobulillar, otros).

- Grado histológico del tumor (I, II, III).
- Estadificación TNM al diagnóstico (IIA, IIB, IIIA).
- Tamaño del tumor pre y postquimioterapia neoadyuvante (cm).
- Estatus ganglionar de la axila pre y postquimioterapia neoadyuvante:
 - clínico (negativo, positivo).
 - ecográfico (negativo, positivo).
- Pauta de quimioterapia neoadyuvante (EC x 4 → DCX x 4 → ±trastuzumab según estatus HER-2).
- Respuesta clínica a la quimioterapia (respuesta completa, respuesta parcial, no respuesta).
- Tiempo transcurrido entre quimioterapia neoadyuvante y cirugía (días).
- Tipo de cirugía (conservadora, radical).
- Identificación del ganglio centinela:
 - linfogammagrafía (negativa, positiva).
 - intraoperatoria (negativa, positiva).
- Respuesta patológica del tumor primario (completa, no completa).
- Número de GC y ganglios no GC resecados en la LIA.

6.2. Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo, las variables de naturaleza cuantitativa se expresaron como: media, desviación típica, mínimo y máximo. Y para la descripción de las variables cualitativas se calculó su frecuencia y porcentaje relativo en la población.

La validación de la BSGC en el cáncer de mama precisa de un criterio de referencia que permita dilucidar si la BSGC puede predecir el estatus histológico de la axila. En la fase de validación el patrón de referencia para el estudio es la LIA, lo que permite el oportuno tratamiento oncológico de la paciente, y una adecuada comparación entre el resultado anatomopatológico del GC y el resto de ganglios resecados durante la LIA. De esta comparación resultan las siguientes posibilidades:

- Verdadero positivo (VP): cuando exista invasión del GC, pudiendo ser éste el único ganglio afectado o existir otros ganglios infiltrados en la LIA.
- Verdadero negativo (VN): cuando no existe invasión del GC, ni en ninguno de los ganglios de la LIA.

- Falso negativo (FN): cuando exista infiltración en uno o más ganglios de la LIA en ausencia de afectación neoplásica del GC.
- Falso positivo (FP): por definición no existen falsos positivos, ya que la afectación neoplásica del GC hace positivo el estado ganglionar de la axila.

Para la acreditación del procedimiento se determinó:

- el porcentaje de identificación del GC en la linfogammagrafía y en el acto quirúrgico; con un porcentaje de identificación del GC > 95%: (nº de pacientes con GC identificado / nº de procedimientos realizados) x 100.
- la incidencia de FN en el grupo de enfermas con afectación ganglionar axilar; con una tasa de falsos negativos ≤ 5%: (nº de pacientes con GC resultado negativo / nº de pacientes con axila positiva en la cirugía) x 100.

Se diseñaron tablas de contingencia (tabla 2x2) para calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y precisión diagnóstica de la técnica, acompañados de la estimación del IC del 95% [Figura 19].

		Estatus Axilar	
		pN(+)	pN(-)
GC(+)	Verdadero Positivo (VP)	Falso Positivo (FP)	
GC(-)	Falso Negativo (FN)	Verdadero Negativo (VN)	

Figura 19. Tabla de contingencia 2x2: estatus axilar.

Se estableció la relación entre el resultado histológico del ganglio centinela, su correspondencia con el estatus ganglionar axilar, y las características clínicas de las pacientes.

Se comparó el número de GC y ganglios axilares no GC extirpados en las pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante con los obtenidos, durante

la fase de validación de la BSGC en nuestro Hospital, en las pacientes con cáncer de mama en estadios precoces sin tratamiento sistémico primario.

Para el análisis de las diferencias en las variables categóricas se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson (X^2), el estadístico exacto de Fisher con una perspectiva bilateral o la prueba U de Mann-Whitney, y para las diferencias en los valores medios de las variables continuas se usó la prueba T de Student. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $P < 0,05$.

Para el análisis estadístico se usaron los programas informáticos *EpiDat* versión 3.1 (Análisis epidemiológico de datos tabulados, Xunta de Galicia y Organización Panamericana de la Salud, <http://dxsp.sergas.es>), y SPSS versión 13.0 (de las siglas en inglés, *Statistical Package for the Social Sciences*, <http://www.spss.com>).

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1. Análisis descriptivo

1.1. Selección de pacientes

Se estudiaron de forma prospectiva, entre enero de 2008 y enero de 2011, a 93 mujeres con cáncer de mama operable e indicación de quimioterapia sistémica primaria, seleccionadas de forma consecutiva entre las atendidas en la UFOCM-HUVN, que cumplían los criterios de inclusión. De ellas, 3 retiraron su consentimiento informado por traslado a centros hospitalarios de otras provincias para su tratamiento. 2 pacientes que finalizaron la pauta de quimioterapia no completaron el tratamiento quirúrgico: en un caso por rechazo de la cirugía, y en otro por la aparición de complicaciones graves durante la anestesia, que impidió la realización de la BSGC y la LIA. En definitiva, se han evaluado 88 pacientes [Figura 20].

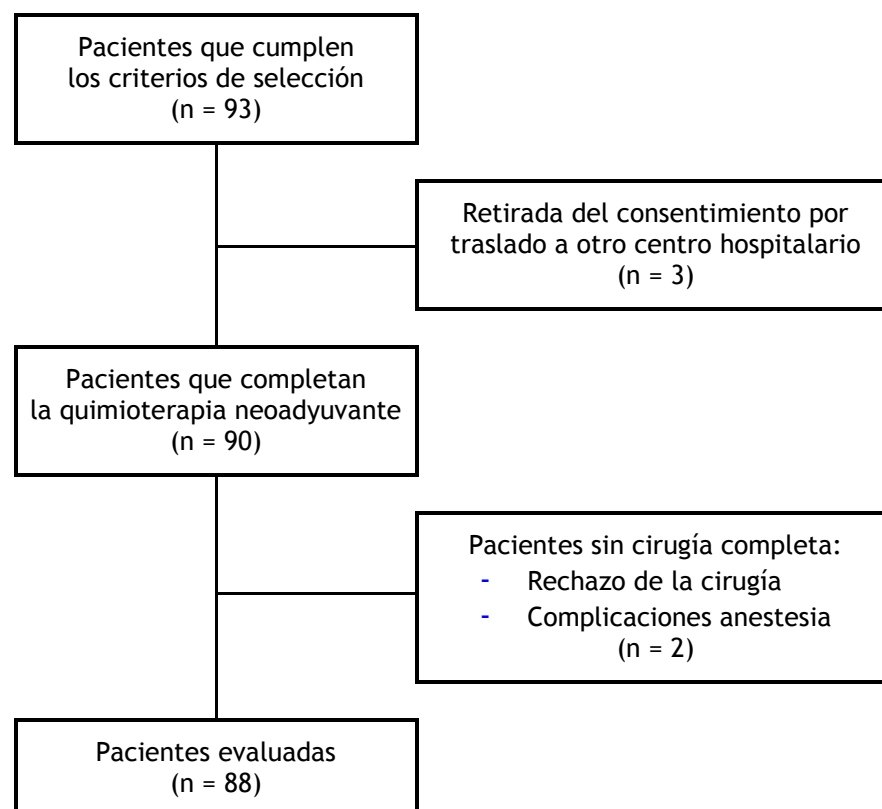


Figura 20. Diagrama CONSORT de flujo de pacientes.

1.2. Características clínicas

Las principales características clínicas de las pacientes al diagnóstico inicial, tanto de las mujeres de nuestro estudio sometidas a quimioterapia neoadyuvante, como las ya estudiadas previamente en la fase de validación sin tratamiento, se resumen en la Tabla IV.1.

1.2.1. Edad, estatus menopáusico e índice de masa corporal

Las pacientes tenían una edad media de 49,4 años, con un rango comprendido entre 31 y 69 años (desviación típica 8,5). Por grupos de edad, la distribución de las mujeres fue la siguiente: 15 mujeres tenían entre 30 y 40 años, 40 mujeres entre 41 y 50 años, 23 mujeres entre 51 y 60 años y 10 mujeres eran mayores de 60 años. Por lo tanto, 78 mujeres tenían una edad inferior o igual a 60 años y 10 eran mayores de 60 años.

En relación con el estatus menopáusico: 50 mujeres (56,8%) eran premenopáusicas y 38 (43,2%) postmenopáusicas.

El IMC medio de nuestra población de estudio fue de 26,9 Kg/m² (desviación típica 4,6), con un rango entre 18,8 y 39,4 Kg/m². En 28 mujeres (31,8%) el IMC era menor de 25 (peso normal), en 39 (44,3%) tenía un valor entre 25 y 30 (sobrepeso) y en 21 mujeres (23,9%) era mayor de 30 (obesidad).

1.2.2. Evaluación clínica de mama y axila

El tumor primario se localizó en la mama derecha en 47 pacientes (53,4%) y en la mama izquierda en 41 (46,6%).

La situación del tumor fue del 60,2% (53 pacientes) en el cuadrante superoexterno (CSE), 17,0% (15 pacientes) en el cuadrante superointerno (CSI), 11,4% (10 pacientes) en el cuadrante inferoexterno (CIE), 5,7% (5 pacientes) en el cuadrante inferointerno (CII), y el 5,7% restante (5 pacientes) en el central.

Respecto a la exploración clínica, el tamaño medio del tumor primario fue de 35,5 mm (desviación típica 10,2), con un mínimo de 18 mm y un máximo de 60 mm.

Inicialmente, 51 pacientes presentaron axila clínica y/o ecográficamente negativa (58,0%) y 37 axila clínica y/o ecográficamente positiva (42,0%).

En 24 de las 37 pacientes con axila clínica y/o ecográficamente positiva se obtuvo confirmación anatomopatológica, mediante PAAF en 4 casos y con BAG en 20 casos. De las 13 pacientes restantes, en 3 de ellas el resultado de la PAAF fue negativo y en 10 no se pudo realizar la punción ecoguiada del ganglio axilar sospechoso por dificultades técnicas.

En el momento del diagnóstico el 54,6% de las mujeres presentaron un cáncer de mama en estadio II-A (T1N1M0 en 2 casos, T2N0M0 en 46 casos), el 42,0% en estadio II-B (T2N1M0 en 32 casos, T3N0M0 en 5 casos), y el 3,4% en estadio III-A (T3N1M0 en 3 casos).

1.2.3. Características histológicas del tumor primario

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante que representaba un 78,4% de los casos (69 pacientes), seguido del carcinoma lobulillar infiltrante en un 18,2% de los casos (16 pacientes), y por último, del tipo mixto en 3,4% de los casos (3 pacientes).

Según su diferenciación histológica, 34 tumores eran grado I o bien diferenciado (38,7%), 20 grado II o moderadamente diferenciado (22,7%) y 17 grado III o pobremente diferenciado (19,3%). En 17 casos no se determinó la graduación histológica.

Antes del tratamiento neoadyuvante, el 73,9% de los tumores expresaron receptores hormonales estrogénicos y el 63,6% receptores hormonales de progesterona. En 53 pacientes (60,3%) tanto los receptores hormonales estrogénicos como de progesterona eran positivos, y en 20 (22,7%) ambos receptores hormonales fueron negativos. Existió sobreexpresión o amplificación de HER-2 en 22 de los tumores estudiados (25%). 11 pacientes tuvieron un cáncer de mama con fenotipo “triple negativo” (RE-, RP-, HER2-).

El 55,7% de las lesiones presentaron un índice de proliferación celular Ki-67 menor del 20%, y el 36,3% mayor del 20% (alta actividad proliferativa). En 7 casos no se conocía el Ki-67.

Tabla IV.1. Características de las pacientes.		
	QT neoadyuvante	Sin tratamiento ¹⁷⁹ n° (%)
Pacientes	88	64
Edad (años)		
▪ Media	49,4	56,5
▪ Rango	31-69	26-79
IMC (Kg/m²)		
▪ Media	26,9	---
▪ Rango	18,8-39,4	---
Estatus menopáusico		
▪ Premenopausia	50 (56,8)	29 (45,3)
▪ Postmenopausia	38 (43,2)	35 (54,7)
Localización del tumor		
<i>Mama</i>		
▪ Derecha	47 (53,4)	33 (51,6)
▪ Izquierda	41 (46,6)	31 (48,4)
<i>Cuadrante</i>		
▪ Superoexterno	53 (60,2)	40 (62,5)
▪ Superointerno	15 (17,0)	9 (14,1)
▪ Inferoexterno	10 (11,4)	9 (14,1)
▪ Inferointerno	5 (5,7)	5 (7,8)
▪ Central	5 (5,7)	1 (1,6)
Tamaño del tumor (mm)		
▪ Media	35,5	17,9
▪ Rango	18-60	6-30
Clasificación cTNM		
<i>Tumor primario (T)</i>		
▪ T1	2 (2,3)	39 (61,9)
▪ T2	78 (88,6)	25 (38,1)
▪ T3	8 (9,1)	---
<i>Ganglios linfáticos regionales (N)</i>		
▪ N0	51 (58,0)	64 (100)
▪ N1	37 (42,0)	---
Tipo histológico		
▪ Ductal infiltrante	69 (78,4)	55 (85,9)
▪ Lobulillar infiltrante	16 (18,2)	8 (12,5)
▪ Otros	3 (3,4)	1 (1,6)

Tabla IV.1. Características de las pacientes (continuación).

	QT neoadyuvante	Sin tratamiento ¹⁷⁹ n° (%)
Estadio cTNM		
▪ Estadio I	---	39 (61,9)
▪ Estadio II-A	48 (54,6)	25 (38,1)
▪ Estadio II-B	37 (42,0)	---
▪ Estadio III-A	3 (3,4)	---
Grado histológico		
▪ I. Bien diferenciado	34 (38,7)	16 (25,0)
▪ II. Moderadamente diferenciado	20 (22,7)	26 (40,6)
▪ III. Pobremente diferenciado	17 (19,3)	15 (23,5)
▪ Desconocido	17 (19,3)	7 (10,9)
Receptores hormonales		
▪ RE (+) / RP (+)	53 (60,3)	50 (78,2)
▪ RE (+) / RP (-)	12 (13,6)	2 (3,2)
▪ RE (-) / RP (+)	3 (3,4)	4 (6,2)
▪ RE (-) / RP (-)	20 (22,7)	6 (9,4)
HER-2		
▪ Amplificación	22 (25,0)	9 (14,1)
▪ No amplificación	66 (75,0)	43 (67,2)
▪ Desconocido	---	12 (18,8)
Ki-67		
▪ < 20%	49 (55,7)	43 (67,2)
▪ ≥ 20%	32 (36,3)	19 (29,7)
▪ Desconocido	7 (8,0)	2 (3,1)
Pauta de quimioterapia		
▪ EC x 4 → DCX x 4	73 (100)	---
Respuesta clínica		
▪ Respuesta completa	38 (43,2)	---
▪ Respuesta parcial	45 (51,1)	---
▪ No respuesta	5 (5,7)	---
Respuesta patológica		
▪ Respuesta completa	25 (28,4)	---
▪ No respuesta completa	63 (71,6)	---
Tipo de cirugía		
▪ Conservadora (tumorectomía)	82 (93,2)	60 (93,8)
▪ Mastectomía radical modificada	6 (6,8)	4 (6,2)

1.3. Respuesta a la quimioterapia sistémica primaria y tratamiento quirúrgico

1.3.1. Respuesta clínica

Todas las pacientes recibieron una pauta secuencial de quimioterapia neoadyuvante de 4 ciclos de epirrubicina/ciclofosfamida, seguidos de 4 ciclos de docetaxel.

Después de la quimioterapia neoadyuvante, 38 pacientes (43,2%) presentaban una RCc a nivel del tumor primario, 45 pacientes (51,1%) una RPr y 5 pacientes (5,7%) NRc. En todas las pacientes la axila fue clínica y ecográficamente negativa después de la quimioterapia sistémica primaria (por lo que todas las pacientes con axila clínica positiva antes del tratamiento tuvieron una RCc axilar).

Tras el tratamiento sistémico primario el 43,2% de las mujeres presentaron un cáncer de mama en estadio 0 (TONOMO en 38 casos), el 34,1% en estadio I (T1NOMO en 30 casos), el 26,6% en estadio II-A (T2NOMO en 19 casos), y el 1,1% en estadio II-B (T3NOMO en 1 caso).

Tabla IV.2. Tabla de contingencia de resultados anatomopatológicos del tumor primario por axila, segmentada por respuesta clínica.

		pN0	pN1mic	pN1a	pN2a	
RCc	RCp	10	5	0	0	15
	RCp+CDIS	3	1	0	0	4
	INVp	13	3	2	1	19
		26	9	2	1	38
No RCc	RCp	1	0	2	0	3
	RCp+CDIS	1	0	2	0	3
	INVp	20	8	12	4	44
		22	8	16	4	50

1.3.2. Respuesta patológica

Después de la quimioterapia neoadyuvante en 18 pacientes (20,5%) no hubo enfermedad residual infiltrante ni carcinoma ductal *in situ* (CDIS) en la pieza

quirúrgica, en 7 mujeres (8,0%) sólo existió componente CDIS y en 63 enfermas (71,5%) persistió carcinoma residual infiltrante en la mama. Por lo tanto, el 28,4% (25/88) de las pacientes tuvieron una RCp a la quimioterapia neoadyuvante en el tumor primario.

En 48 pacientes (54,5%) la axila fue negativa en el examen patológico final, y en las 40 mujeres restantes (45,5%) el resultado anatomopatológico de la axila fue positivo (17 pN1mic, 18 pN1a y 5 pN2a).

Tabla IV.3. Tabla de contingencia de resultados anatomopatológicos del tumor primario por axila, segmentada por estatus axilar clínico al diagnóstico.

		pN0	pN1mic	pN1a	pN2a	
cN0	RCp	2	2	2	0	6
	RCp+CDIS	2	0	0	0	2
	INVp	26	9	7	1	43
		30	11	9	1	51
cN1	RCp	9	3	0	0	12
	RCp+CDIS	2	1	2	0	5
	INVp	7	2	7	4	20
		18	6	9	4	37

Encontramos una respuesta completa tanto clínica (RCc) como patológica (RCp) en el tumor primario en 19 de las 88 pacientes, y en 13 de ellas el estudio patológico de la axila también fue negativo. En 7 de las 24 pacientes con confirmación anatomopatológica de la afectación axilar existió un RCp tanto en el tumor primario como en la axila [Tabla IV.2.].

En 21 de las 51 mujeres con axila clínica y ecográfica negativa al diagnóstico se encontró una axila positiva en el estudio anatomopatológico definitivo: 11 pN1mic, 9 pN1a y 1 pN2a.

Dentro del grupo de pacientes con axila clínica y ecográfica positiva en la evaluación inicial, el 48,6% (18 de 37) presentaban axila negativa en el estudio patológico final y en un 51,4% (19 de 37) la axila continuó siendo patológicamente positiva: 6 pNmic, 9 pN1a y 4 pN2a. En aquellas 24 enfermas con confirmación

Resultados

anatomopatológica del estatus axilar, la axila se negativizó en 12 casos y persistió positiva en 12 casos: 3 pN1mic, 6 pN1a y 3 pN2a [Tabla IV.3.].

En el estudio anatomopatológico definitivo el 19,3% de las mujeres presentaron un cáncer de mama en estadio 0 (T0N0M0 en 17 casos), el 31,8% en estadio I (T1N0M0 en 28 casos), el 38,7% en estadio II-A (T0N1M0 en 11 casos, T1N1M0 en 20 casos, T2N0M0 en 3 casos), el 3,4% en estadio II-B (T2N1M0 en 3 casos), y el 6,8% restante en estadio III-A (T1N2M0 en 2 casos, T2N2M0 en 3 casos y T3N1M0 en 1 caso).

La Tabla IV.4. presenta la estadificación TNM en la evaluación clínica inicial (cTNM), evaluación clínica después de la quimioterapia neoadyuvante (yTNM) y en el estudio anatomopatológico definitivo (pTNM).

Tabla IV.4. Estadificación TNM: evaluación clínica inicial (cTNM), después de la quimioterapia neoadyuvante (yTNM) y estudio anatomopatológico definitivo (pTNM).

	cTNM	yTNM	pTNM
Estadio 0	---	38	17
T0N0	---	38	17
Estadio I	---	30	28
T1N0	---	30	28
Estadio IIA	48	19	34
T0N1	---	---	11
T1N1	2	0	20
T2N0	46	19	3
Estadio IIB	37	1	3
T2N1	32	0	3
T3N0	5	1	0
Estadio IIIA	3	0	6
T1N2	---	---	2
T2N2	---	---	3
T3N1	3	0	1

1.3.3. Tratamiento quirúrgico

Se realizó cirugía conservadora de la mama (tumorectomía) en 82 de las mujeres estudiadas (93,2%), y en 6 (6,8%) se hizo mastectomía radical modificada.

En todas las pacientes se practicó una LIA de los niveles axilares I y II de Berg. El número medio de ganglios linfáticos extirpados en la LIA, incluido el GC, era de 13,2 (desviación típica 4,4), con un rango entre 3 y 24 ganglios. En 18 pacientes el número de adenopatías resecaadas en la LIA fue menor de 10, con la siguiente distribución: 3 ganglios en dos pacientes, 5 ganglios en una paciente, 6 ganglios en una paciente, 7 ganglios en seis pacientes, 8 ganglios en tres pacientes y 9 ganglios en cinco pacientes. En sólo 5 pacientes el número de ganglios axilares obtenidos fue superior a 20 (21 ganglios en tres pacientes y 24 ganglios en dos pacientes).

El tiempo medio transcurrido entre la fecha de la última sesión de quimioterapia sistémica primaria y la intervención quirúrgica fue de 38,4 días naturales (desviación típica 11,3), con un mínimo de 21 y un máximo de 80 días. De las 88 pacientes estudiadas, 70 se intervinieron en las 6 semanas siguientes a la finalización de la quimioterapia y sólo 11 de ellas se intervinieron en los 28 días después del tratamiento. En las 18 pacientes restantes el tiempo transcurrido entre la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía fue superior a 42 días naturales (entre 42 y 49 días en cinco casos, entre 50 y 56 días en tres casos, entre 57 y 63 días en siete casos, y más de 63 días en tres casos).

1.4. Biopsia selectiva del ganglio centinela

En las Tablas IV.5. a IV.7. se presentan las tablas de contingencia (tablas 2x2) de la población total y de los grupos de pacientes con axila clínica y ecográfica negativa y positiva, respectivamente.

La Tabla IV.8. recoge los principales parámetros de validez diagnóstica acompañados de la estimación del IC del 95%.

1.4.1. Identificación del ganglio centinela

En 81 de las 88 pacientes se visualizó en la linfogammagrafía y se localizó intraoperatoriamente al menos un GC. En la población estudiada el porcentaje de identificación del GC fue del 92,0%, siendo en el grupo de pacientes con axila negativa del 98,0%, y en las enfermas con axila positiva del 83,8%.

Resultados

El número medio de GC identificados en la cirugía fue de 1,7 (desviación típica 0,8), con un mínimo de 1 y un máximo de 5 adenopatías. En 35 pacientes se identificó un solo GC (43,2%), en 34 pacientes dos GC (42,0%), en 11 pacientes tres GC (13,6%) y en 1 paciente cinco GC (1,2%). El tamaño del GC osciló entre 2 y 15 mm.

En 7 de las 88 pacientes (8,0%) no hubo detección gammagráfica ni quirúrgica del GC. Las principales características de estas pacientes se resumen en la Tabla IV.9.

Tabla IV.5.
Población total.

	<u>Estatus Axilar</u>		Total
	pN (+)	pN (-)	
GC (+)	33	0	33
GC (-)	3	45	48
Total	36	45	81

Tabla IV.6.
Pacientes con axila clínica y ecográfica negativa.

	<u>Estatus Axilar</u>		Total
	pN (+)	pN (-)	
GC (+)	19	0	19
GC (-)	2	29	31
Total	21	29	50

Tabla IV.7.
Pacientes con axila clínica y ecográfica positiva.

	<u>Estatus Axilar</u>		Total
	pN (+)	pN (-)	
GC (+)	14	0	14
GC (-)	1	16	17
Total	15	16	31

1.4.2. Resultado anatomopatológico del ganglio centinela.

Para el análisis intraoperatorio del GC en las primeras 32 pacientes (39,5%) se realizaron cortes mediante congelación y en las 49 pacientes restantes (60,5%) OSNA. En los casos estudiados con cortes por congelación se completó el estudio definitivo del GC con tinción de H-E e IHQ con anticuerpos anticitoqueratinas A1/A3.

Los resultados del estudio anatomopatológico del GC fueron los siguientes:

- 46 GC negativos (56,8%), 20 en cortes por congelación y 26 en OSNA.
- 2 con CTA (2,5%), en cortes por congelación.
- 20 GC con micrometástasis (24,7%), 7 en cortes por congelación y 13 en OSNA.
- 13 GC con macrometástasis (16,0%), 2 en cortes por congelación y 11 en OSNA.

En 48 pacientes (59,3%) se consideró el resultado anatomopatológico del GC negativo (46 negativos y 2 CTA).

El GC tuvo un resultado patológico positivo en 33 pacientes (13 macrometástasis y 20 micrometástasis). De ellas, en 29 casos hubo un solo GC positivo, en 3 casos dos GC positivos y en 1 caso tres GC positivos. En 17 de las pacientes todos los GC identificados estuvieron afectados: 1/1 en 13 casos, 2/2 en 3 casos y 3/3 en 1 caso. En 16 pacientes sólo estuvo afectado un GC de los identificados: 1/2 en 10 casos, 1/3 en 5 casos y 1/5 en 1 caso. En el 69,4% de las pacientes (25/36) el GC fue el único afectado de la axila (8 con macrometástasis y 17 con micrometástasis).

En 8 pacientes el GC fue positivo (5 con macrometástasis y 3 con micrometástasis) con afectación de más ganglios axilares: 6 pacientes con extensión pN1a (metástasis en 1 a 3 ganglios axilares) y 2 enfermas con afectación pN2a (metástasis entre 4 y 9 ganglios axilares) e invasión del tejido adiposo periganglionar.

1.4.3. Validez diagnóstica del ganglio centinela

De la comparación de los resultados anatomopatológicos del GC con el resto de los ganglios resecados en la LIA se obtuvieron los resultados de validez diagnóstica de la BSGC. En la población estudiada el GC fue capaz de predecir correctamente el

Resultados

estatus axilar en 78 de 81 pacientes: 33 verdaderos positivos y 45 verdaderos negativos. La precisión diagnóstica de la BSGC fue de 96,3% (IC del 95%: 91,6-100%).

En el grupo de pacientes con axila clínica y ecográficamente negativa en la evaluación inicial la precisión diagnóstica de la BSGC fue de 96,0% (IC del 95%: 89,6-100%), y en el grupo de pacientes con axila clínica y ecográfica positiva de 96,8% (IC del 95%: 88,9-100%).

Tabla IV.8.
Parámetros de validez diagnóstica de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Población	Identificación GC		Falsos Negativos		Valor Predictivo Negativo			Precisión Diagnóstica		
	nº	%	nº	%	nº	%	[IC 95%]	nº	%	[IC 95%]
Total	81/88	92,0	3/36	8,3	45/48	93,7	[85,9-100]	78/81	96,3	[91,6-100]
cN0	50/51	98,0	2/21	9,5	29/31	93,6	[83,3-100]	48/50	96,0	[89,6-100]
cN1	31/37	83,8	1/15	6,7	16/17	94,1	[80,0-100]	30/31	96,8	[88,9-100]
pN+	19/24	79,2	0/11	0,0	11/11	100	[95,4-100]	19/19	100	[97,4-100]

En 3 enfermas el resultado del GC fue negativo y existían ganglios linfáticos afectados en el resto de la axila (tasa de falsos negativos del 8,3%): 3 pN1a. La tasa de FN en el grupo de pacientes con axila clínica y ecográficamente negativa al diagnóstico fue de 9,5% y de 6,7% en el grupo con axila clínica y ecográficamente positiva. El VPN de la BSGC en la población estudiada es de 93,7% (IC del 95%: 85,9-100%).

Las principales características de estas pacientes con resultado falso negativo del GC se resumen en la Tabla IV.10.

Los resultados de la BSGC en la fase de validación en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces sin tratamiento sistémico primario fueron los siguientes: porcentaje de identificación del GC 96,9%, tasa de falsos negativos 4,3%, VPN 97,5% (IC del 95%: 91,4-100%) y precisión diagnóstica 98,4% (IC del 95%: 94,4-100%). En el 63,9% de los casos el GC fue el único ganglio positivo de la axila¹⁷⁹ [Tabla IV.11.].

Tabla IV.9. Características de las pacientes sin identificación del ganglio centinela.

n°	Edad	Estatus menopausico	IMC	Localización	cTNM	T (mm)	Histología	RE	RP	HER2	yTNM	n°GG+/ n°GG LIA	Invasión periganglionar	PTNM
15	56	postmenopausia	33,7	MD/CSE	T2N1	30	CDI	pos	pos	neg	T0N0	0/3	ausente	T1sN0
19	42	premenopausia	39,4	MI/CSE	T2N1	35	CDI	pos	pos	neg	T1N0	6/11	presente	T1bN2a
50	47	premenopausia	31,6	MD/CSE	T2N0	31	CDI	pos	pos	neg	T1N0	0/7	ausente	T1cN0
52	54	postmenopausia	28,6	MI/CIE	T2N1	40	CLI	pos	neg	neg	T1N0	2/15	ausente	T1aN1a
54	62	postmenopausia	39,3	MD/CIE	T2N1	32	CDI	neg	neg	pos	T0N0	0/3	ausente	T0N0

Tabla IV.10. Características de las pacientes con resultado del ganglio centinela falso negativo.

n°	Edad	Estatus menopausico	IMC	Localización	cTNM	T (mm)	Histología	RE	RP	HER2	yTNM	n° GC	n°GG+/ n°GG LIA	Invasión periganglionar	PTNM
10	48	premenopausia	22,9	MI/CSE	T2N0	40	CDI	neg	pos	neg	T1N0	3	3/14	ausente	T1cN1a
36	59	postmenopausia	34,6	MI/CSI	T2N0	32	CDI	pos	pos	neg	T2N0	1	2/13	presente	T0N1a
63	58	postmenopausia	31,1	MI/CSI	T2N1	50	CDI	neg	neg	neg	T2N0	2	3/16	ausente	T1micN1a

Tabla IV.11. Comparación de los parámetros de validez diagnóstica de la biopsia selectiva del ganglio centinela.		
	QT neoadyuvante	Sin tratamiento ¹⁷⁹
Identificación GC	92,0% (81/88)	96,9% (62/64)
Falsos Negativos	8,3% (3/36)	4,3% (1/23)
Valor Predictivo Negativo	93,7% (45/48)	97,5% (39/40)
Precisión Diagnóstica	96,3% (78/81)	98,4% (61/62)

2. Análisis estadístico

2.1. Variables clínico-patológicas

El porcentaje de identificación del GC fue significativamente menor en las mujeres con un IMC mayor de 30 en comparación con las pacientes con un IMC menor de 30 (80,9% y 95,5%, respectivamente, $P = 0,031$), y en las pacientes con axila clínica y/o ecográfica positiva al diagnóstico en comparación con las mujeres con axila clínica y/o ecográficamente negativa (83,8% y 98,0%, respectivamente; $P = 0,015$).

En el resto de variables estudiadas no existieron diferencias estadísticamente significativas en la identificación del GC: edad (mayor o menor de 60 años), estatus menopáusico (premenopausia o postmenopausia), tamaño del tumor primario al diagnóstico (T1-T2 o T3) o después del tratamiento (T0-T1 o T2-T3), localización del tumor en la mama (CSE u otros cuadrantes), tipo histológico del tumor (carcinoma ductal infiltrante u otros tipos), respuesta clínica del tumor (respuesta completa o no) y respuesta patológica del tumor (respuesta completa o no).

La tasa de falsos negativos fue significativamente mayor en las mujeres con un IMC mayor de 30 en comparación con las pacientes con un IMC menor de 30 (33,3% y 3,3%, respectivamente, $P = 0,015$).

En el resto de variables estudiadas no existieron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de falsos negativos: edad (mayor o menor de 60 años), estatus menopáusico (premenopausia o postmenopausia), tamaño del tumor primario al diagnóstico (T1-T2 o T3) o después del tratamiento (T0-T1 o T2-T3), localización del

tumor en la mama (CSE u otros cuadrantes), estatus axilar clínico al diagnóstico (cN0 o cN1), tipo histológico del tumor (carcinoma ductal infiltrante u otros tipos), respuesta clínica del tumor (respuesta completa o no) y respuesta patológica del tumor (respuesta completa o no) [Tabla IV.12.].

Tabla IV.12. Correlación entre factores clínico-patológicos y parámetros de validez diagnóstica (identificación GC y falsos negativos).							
Características	Identificación GC (n = 81/88)			Falsos Negativos (n = 3/36)			
	n°	P*		n°	P**		
Edad							
≤ 60 años	72/78	0,800	ns	3/32	0,477	ns	
> 60 años	9/10			0/4			
Estatus menopáusico							
Premenopausia	46/50	0,986	ns	1/20	0,217	ns	
Postmenopausia	35/38			2/16			
IMC							
< 30 Kg/m ²	64/67	0,031	***	1/30	0,015	***	
≥ 30 Kg/m ²	17/21			2/6			
Tamaño del tumor							
Inicial							
T1-T2	73/80	0,383	ns	3/31	0,468	ns	
T3	8/8			0/5			
Después del tratamiento							
T0-T1	62/68	0,579	ns	1/21	0,359	ns	
T2-T3	19/20			2/15			
Localización del tumor							
CSE	49/53	0,862	ns	1/22	0,303	ns	
Otros cuadrantes	32/35			2/14			
Estatus axilar clínico							
cN0	50/51	0,015	***	2/22	0,503	ns	
cN1	31/37			1/14			
Tipo histológico							
CDI	63/69	0,624	ns	3/27	0,230	ns	
No CDI	18/19			0/9			
Respuesta clínica							
RCc	35/38	0,986	ns	0/11	0,230	ns	
No RCc	46/50			3/25			
Respuesta patológica							
RCp	23/25	0,992	ns	1/10	0,822	ns	
No RCp	58/63			2/26			

* Prueba de chi-cuadrado de Pearson

** Estadístico exacto de Fisher

***Significación estadística P < 0,05

2.2. Número de ganglios axilares extirpados

En la fase de validación de la BSGC en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces sin tratamiento sistémico primario el número medio de GC identificados en la cirugía fue de 1,6 (desviación típica 0,9), con un mínimo de 1 y un máximo de 6 adenopatías. En 37 pacientes se identificó un único GC (59,7%), en 19 pacientes 2 GC (30,7%), en 3 pacientes 3 GC (4,8%), en 1 paciente 4 GC (1,6%), en 1 paciente 5 GC (1,6%) y en 1 paciente 6 GC (1,6%)¹⁷⁹.

El número medio de ganglios linfáticos extirpados en la LIA, incluido el GC, fue de 14,6 (desviación típica 5,8), con un rango entre 3 y 33 ganglios. En 15 pacientes el número de adenopatías resecaadas en la LIA fue menor de 10, con la siguiente distribución: 3 ganglios en 1 paciente, 5 ganglios en 3 pacientes, 6 ganglios en 1 paciente, 7 ganglios en 1 paciente, 8 ganglios en 1 pacientes y 9 ganglios en 8 pacientes. En 13 pacientes el número de ganglios obtenidos fue igual o mayor de 20, con la siguiente distribución: 20 ganglios en 1 paciente, 21 ganglios en 6 pacientes, 23 ganglios en 2 pacientes, 24 ganglios en 1 paciente, 26 ganglios en 2 pacientes y 33 ganglios en 1 paciente¹⁷⁹.

Tabla IV.13. Número de ganglios axilares extirpados.

	QT neoadyuvante	Sin tratamiento ¹⁷⁹	P	
n° GC				
media ± DS	1,7 ± 0,8	1,6 ± 0,9	0,332*	ns
rango	(1-5)	(1-6)		
n° ganglios LIA				
media ± DS	13,2 ± 4,4	14,6 ± 5,8	0,103*	ns
rango	(3-24)	(3-33)		
▪ < 10 ganglios	20,4% (18/88)	23,4% (15/64)	0,533**	ns
▪ ≥ 20 ganglios	5,7% (5/88)	20,3% (13/64)	0,008**	***

*Prueba T para muestras independientes

**Prueba U de Mann-Whitney

***Significación estadística P < 0,05. DS: desviación típica.

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre la media de GC identificados después de la quimioterapia neoadyuvante o tras la cirugía primaria, 1,7 (rango 1-5) y 1,6 (rango 1-6), respectivamente (P = 0,332). Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas entre la media de ganglios resecaados en la

LIA después del tratamiento sistémico primario o en cáncer de mama precoz, 13,2 (rango 3-24) y 14,6 (rango 3-33), respectivamente (P = 0,103).

Entre los dos grupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes con menos de 10 ganglios extirpados, GC o no GC, en la LIA, 20,4% (18/88) y 23,4% (15/64), respectivamente (P = 0,533). Si se observaron diferencias en el número de pacientes con 20 o más ganglios linfáticos resecaados en la LIA; el grupo con quimioterapia neoadyuvante presentó un menor número de pacientes con 20 ó más ganglios resecaados que el grupo sin tratamiento previo, 5,7% (5/88) y 20,3% (13/64), respectivamente; P = 0,008 [Tabla IV.13.].

DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

Hemos asistido en la última década a un cambio importante en las prácticas diagnósticas y terapéuticas del cáncer de mama. En la actualidad, la tendencia dominante es la combinación de una cirugía menos agresiva con tratamientos complementarios, sistémicos y locorregionales, que parecen no ir en detrimento de la supervivencia libre de enfermedad y procuran unos resultados más tolerables para las pacientes.

A pesar de la actitud reduccionista que dentro de este contexto se ha ido inculcando en el acto quirúrgico, la cirugía de la mama debe aún preservar sus dos grandes objetivos: contribuir al control locorregional de la enfermedad y ayudar al correcto estadiaje de la misma en lo que concierne a la información sobre características del tumor y el estado de invasión linfática axilar.

En lo que respecta al tratamiento sistémico, la principal indicación de la quimioterapia neoadyuvante pura o terapéutica ha evolucionado con el tiempo, de tal manera que de ser el tratamiento de elección de tumores que por sus características o estadificación se consideraban irreseables (carcinoma inflamatorio; cáncer de mama localmente avanzado, CMLA), ha pasado a ser el complemento de una cirugía conservadora de la mama como tratamiento inicial de tumores que, aún siendo resecables, precisaban de una cirugía radical. Además, ésto ha llevado a incluir como indicación aquellos casos en los que, aun no considerados como CMLA, su relación entre volumen tumoral y mamario no permiten, en el momento del diagnóstico, la conservación de la mama^{181,182}.

En la actualidad, el tratamiento quirúrgico de los ganglios linfáticos axilares en el cáncer de mama, es un tema polémico. La técnica del ganglio centinela brinda una oportunidad en el tratamiento conservador del cáncer de mama, constituyendo el procedimiento de elección frente a la linfadenectomía axilar (LIA) en la estadificación ganglionar en estadios iniciales de la enfermedad. En relación con la BSGC, aunque inicialmente se consideró que la terapia sistémica primaria era una contraindicación absoluta, en la actualidad ya hay series que defienden su uso, quedando pendiente la definición de los casos que más se beneficiarían y el momento óptimo de realización de la biopsia respecto la quimioterapia neoadyuvante¹⁸³⁻¹⁸⁸.

Este es el motivo por el que surgió el tema de la presente tesis: estudiar aspectos y resultados de la técnica del ganglio centinela en una serie amplia de pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante, y compararlos con los resultados obtenidos en la fase de validación de la población de pacientes con cáncer de mama en estadios precoces sin terapia previa. La ampliación de la técnica del GC a las pacientes con cáncer de mama que han recibido quimioterapia neoadyuvante, pretende mejorar la calidad de vida de estas mujeres al evitar la realización de LIAs innecesarias y los problemas secundarios que pueden aparecer tras esta intervención, fundamentalmente el riesgo de linfedema.

1. Aspectos técnicos, validez diagnóstica y variables clínico-patológicas, relacionados con la Medicina Nuclear

Existen muchas variantes en la práctica de la BSGC, lo cual indica que probablemente no existe una “técnica perfecta o única que las agrupe a todas”. Las ventajas e inconvenientes de unas u otras se han discutido extensamente en la literatura y en numerosos foros científicos, dando pie a interminables controversias^{189,190}.

1.1. Aspectos técnicos

1.1.1. Radiofármaco

El radiofármaco que hemos utilizado ha sido un nanocoloide de albúmina humana marcado con ^{99m}Tc (Nanocoll®). En España éste es el radiotrazador más empleado en la BSGC en el cáncer de mama, ya sea como único radiotrazador (80% de los centros), o contemplando el posible uso de otros radiofármacos según las circunstancias (11%)⁹¹. En general, la albúmina humana coloidal presenta propiedades físicas adecuadas que permiten la obtención de buenas imágenes del sistema linfático, lo que ha extendido su uso para la realización de linfogammagrafías¹⁹¹.

El comportamiento de los coloides inyectados por vía intersticial es dependiente de su tamaño. Las partículas con un diámetro del orden de nm podrán atravesar los capilares sanguíneos y acceder a la circulación sistémica. Las partículas de diámetro superior (del orden de decenas de nm) atravesarán los capilares linfáticos

y finalmente, las de tamaño del orden de centenas de nm, permanecerán largo tiempo retenidas en el lugar donde han sido administradas (espacio intersticial)¹⁹¹.

Según el fabricante, Nanocoll® tiene un tamaño de partícula entre 4 y 100 nm, y al menos el 95% de las partículas coloidales tienen un diámetro menor o igual a 80 nm¹⁷². De manera más precisa, Jiménez et al¹⁹² encuentran que el 95% de las partículas de nanocoloide de albúmina humana tienen un diámetro inferior a 16 nm, con un tamaño medio alrededor de los 8 nm. Es conocido el hecho de que el tamaño de la partícula del nanocoloide de albúmina no es el ideal para la localización del GC, por lo que debería realizarse un esfuerzo para disponer de un coloide de partícula algo mayor⁹¹. Un acuerdo general establece, que para una óptima localización del GC, el tamaño de las partículas debe variar entre 50 y 200 nm, consiguiéndose así un compromiso entre la rapidez del drenaje linfático y una retención adecuada del radiotrazador en el GC⁸⁸.

En la literatura científica se usan múltiples radiofármacos para la localización del GC en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, aunque ninguno de ellos muestra claras ventajas respecto al resto. El más utilizado es el sulfuro coloidal (filtrado o no filtrado)^{96-98,101-105,107,115-119,125,128-132,134,135,138,139,141}. Otros radiofármacos empleados son: nanocoloide o microcoloide de albúmina^{99,100,108,112,140}, fitato^{123,126,133}, dextrano^{110,111}, sulfuro de renio¹³⁷ y coloide de estaño¹¹⁴. El tamaño de la partícula, la disponibilidad geográfica, los criterios personales o la experiencia con algunos de estos trazadores son los principales factores que deciden la elección del radiotrazador a emplear por cada grupo de trabajo.

1.1.2. Dosis y vía de administración

La elección de una vía de administración, superficial o profunda, dependerá de las necesidades planteadas en los Comités o Unidades de Mama de cada Hospital. Los grupos que utilizan las vías superficiales abogan por su facilidad y por el limitado impacto clínico que representa el porcentaje de GC extraaxilares. La técnica de inyección profunda debe utilizarse cuando, además, quiera realizarse una estadificación de la cadena mamaria interna o no se plantee su irradiación de forma sistemática.

Una revisión de la literatura científica pone de manifiesto que se han utilizado diferentes vías de inyección del radiofármaco, tanto superficiales (subareolar^{103,119,124,129,132,137,138,140}, intradérmica^{115,117,118,123,126,130} y periareolar¹¹⁴) como profundas (peritumoral^{97,99-102,104,105,107,108,110,111,116,125,128,133,134}), con resultados similares.

En las pacientes tratadas con quimioterapia sistémica primaria, las vías de inyección superficiales pueden ser superiores a las profundas. La respuesta del tumor primario a la quimioterapia podría alterar o interrumpir el drenaje linfático normal de la zona, dificultando la captación y migración del radiofármaco cuando se utilicen vías de administración profundas, como la peritumoral o la intratumoral.

En este sentido, Kinoshita et al^{123,126} proponen la vía de inyección intradérmica en la piel situada por encima del tumor, ya que consideran que el flujo linfático alrededor de la piel es más rico y está menos influenciado por los efectos de la quimioterapia y los cambios del tamaño tumoral que podrían alterar el parénquima que rodea a la lesión primaria. Shimazu et al¹¹⁴ sugieren que la BSGC con inyección periareolar del radiocoloide es una técnica adecuada para predecir con precisión el estatus axilar en pacientes con axila clínicamente negativa antes y después de la quimioterapia neoadyuvante.

En nuestro caso, hemos utilizado una vía superficial para la administración del radiofármaco, la periareolar. Una de las ventajas de ésta técnica es que la areola es rica en vasos linfáticos, lo que facilitaría la captación del nanocoloide de albúmina. Otra posible ventaja, es que el tejido que rodea a la areola es menos probable que se encuentre afectado por los cambios secundarios a la quimioterapia neoadyuvante, siempre y cuando ésta no sea la localización del tumor primario¹¹⁴.

Recientemente, un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico (FRANSENODE, de las siglas en inglés, *French Randomized Sentinel Node Multicentric Study*), compara las vías de inyección periareolar y peritumoral, para la detección del GC en pacientes con cáncer de mama, realizando una técnica combinada con azul patente y sulfuro coloidal. Los resultados obtenidos en dicho trabajo validan la técnica periareolar por su alta tasa de detección del GC (99,1%) y la gran concordancia entre colorante azul y radiotrazador (95,6%). Los autores la avalan por ser una técnica muy sencilla, recomendable en lesiones del cuadrante superoexterno de la mama, y por

presentar un mayor número de cuentas *in vivo* y *ex vivo* lo que facilita la identificación del GC¹⁹³.

En todos los casos de nuestro estudio la administración del radiofármaco se realizó el día previo a la cirugía, entre 18 y 20 horas antes de la intervención quirúrgica, ajustándose a las necesidades logísticas de nuestro Centro. Hemos utilizado una dosis que varió entre 74-111 MBq, situada en los valores de dosis superiores del rango establecido, con el fin de intentar solventar las teóricas dificultades a la migración del radiofármaco que puede inducir la quimioterapia.

1.1.3. Adquisición de las imágenes

La realización preoperatoria de una linfogammagrafía en el periodo postinyección del trazador isotópico es imprescindible, tanto para confirmar la migración desde el tumor primario mediante un canal linfático hacia el/los ganglios axilares, como, ante la no evidencia de dicho canal, para determinar si existen uno o varios territorios de drenaje linfático, evidenciando, a su vez, los posibles drenajes extraaxilares^{88,89}.

En todos nuestros casos se realizó una linfogammagrafía preoperatoria el día antes de la intervención. Nosotros consideramos necesaria la imagen del mapa linfogammagráfico para la correcta estadificación axilar, contrariamente a la opinión de otros autores que argumentan que dicho procedimiento es prescindible, que aumenta el gasto, y no incrementa la tasa de éxito en la localización del GC, valorando únicamente la necesidad de la misma en función de la experiencia del cirujano¹⁹⁴⁻¹⁹⁶.

En nuestra práctica clínica, la localización del GC previamente en la linfogammagrafía, es de gran utilidad para la exéresis posterior del mismo durante el acto quirúrgico, usando las marcas cutáneas realizadas anteriormente como guías para la incisión quirúrgica, permitiéndonos así, una mayor precisión del nivel anatómico que debemos abordar. Además, para la confirmación en quirófano del GC identificado, se valora la actividad máxima del radiotrazador coincidiendo con la región donde se ha localizado previamente el GC en la linfogammagrafía, distinguiendo así éste de los posibles ganglios secundarios o aquellos que presentan una captación del trazador con menor intensidad claramente diferenciada^{88,89}.

1.2. Validez diagnóstica

Los principales parámetros técnicos a considerar en el proceso de validación de la BSGC son el porcentaje de identificación del GC y la tasa de FN.

1.2.1. Identificación del ganglio centinela

Clásicamente, se ha considerado que la quimioterapia neoadyuvante puede dificultar la identificación del GC debido a la presencia de émbolos tumorales y material celular en los canales linfáticos, así como a los cambios fibróticos inducidos por el tratamiento en los ganglios y vasos linfáticos de mama y axila.

En nuestro grupo de pacientes, en 81 de las 88 mujeres se visualizó en la linfogammagrafía y se localizó intraoperatoriamente al menos un GC, lo que resulta en un porcentaje de identificación del 92,0%. Este resultado es similar a los publicados por otras series. En las revisiones sistemáticas de Xing et al¹⁶⁰, Kelly et al¹⁶¹ y van Deurzen et al¹⁶² se estiman un porcentaje de identificación del GC del 90% (IC del 95%: 88-91%), 89,6% (IC del 95%: 86,0-92,3%) y 90,9% (IC del 95%: 88,0-93,1%), respectivamente. Además, Xing et al¹⁶⁰ encuentran que los valores de los porcentajes de identificación del GC son similares en los diferentes estudios, independientemente de la técnica utilizada para la localización del GC. De este modo, los estudios que utilizan una técnica combinada presentan un porcentaje de identificación del 92% (IC del 95%: 86-95%), los que sólo usan radioisótopos del 95% (IC del 95%: 91-97%), y los que sólo emplean colorantes del 93% (IC del 95%: 80-98%). Classe et al¹³⁷ en el primer estudio prospectivo y multicéntrico diseñado específicamente para establecer la precisión diagnóstica de la BSGC después de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama (GANEA, de las siglas en francés, *Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante*), obtienen un porcentaje de identificación del GC de 90,2%. En la literatura revisada el porcentaje de identificación del GC varía entre 58,8% y 100%⁹⁶⁻¹⁴².

Nuestro resultado es inferior al 95% habitualmente recomendado en el proceso de validación de la técnica de BSGC, pero es similar a los obtenidos en las revisiones sistemáticas de BSGC en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces. En los 69 artículos con 8059 pacientes incluidos en el metaanálisis de Kim et al⁹⁴, el valor medio del porcentaje de identificación del GC es de 89% (IC del 95%: 86,0-92,0%; mediana

92,5%), con un rango entre 41% y 100%. En nuestra experiencia, en las pacientes con cáncer de mama en estadios precoces sin tratamiento sistémico primario el porcentaje de identificación del GC fue de 96,9%¹⁷⁹.

Xing et al¹⁶⁰ analizan los resultados de los artículos con datos comparativos de pacientes con y sin quimioterapia preoperatoria, en éstos el porcentaje de identificación del GC en las 180 mujeres que recibieron quimioterapia preoperatoria es menor que en las 1346 que no tenían tratamiento previo, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa: 85% (IC del 95%: 79-90%) y 89% (IC del 95%: 87-91%) respectivamente, P = 0,113. En tres de los artículos incluidos en nuestra revisión existieron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de identificación del GC entre las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante y las mujeres sin terapia previa^{130,135,139}.

Tabla V.1. Comunicaciones nacionales. BSGC postquimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama: características de los estudios.

Autor	nº	Edad (años)	Estadio Inicio		Tipo Histológico	Técnica de Localización del GC	Cirugía	A-P
			cT	cN				
Duch ¹⁹⁷	30	60 (44-81)	T2-3	N0:19 N1:11	Ductal: 27 Lobulillar:3	Nanocoloide de albúmina Intratumoral, 74-148 MBq Día antes de la cirugía	Tx: 20 Mx: 10 LIA: 30	H-E IHQ
Ureña ¹⁹⁸	33	---	---	---	---	Nanocoloide de albúmina Intratumoral, 111 MBq Día antes de la cirugía	LIA: 33	---
Bello ¹⁹⁹	34	--- (27-63)	---	---	Ductal: 31 Lobulillar:3	---	LIA: 34	---

LIA: linfadenectomía axilar. Mx: mastectomía. Tx: tumorectomía.

En nuestro país, Duch et al¹⁹⁷ valoran prospectivamente la BSGC postquimioterapia neoadyuvante en 30 pacientes con cáncer de mama que presentaban un estadio T2-3, N0-1, M0 antes del inicio del tratamiento, con una tasa de detección del GC del 90%; las 3 pacientes en las que no se detectó el GC eran N1 antes de iniciar la quimioterapia neoadyuvante, y tuvieron un vaciamiento axilar positivo. Ureña et al¹⁹⁸ analizan la eficacia de la cirugía radioguiada (SNOLL, de las siglas en inglés, *Sentinel Node and radioguided Occult Lesion Localization*) en 33 pacientes con CMLA y buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, visualizando

el GC en la linfogramagrafía y localizándolo intraoperatoriamente en el 90,9% de los casos. Por último, Bello et al¹⁹⁹ en un estudio de validación de la BSGC tras la quimioterapia neoadyuvante en 34 mujeres con CMLA sólo obtienen una tasa de localización del 70,6%, existiendo afectación ganglionar en 7 de las 10 pacientes sin migración del radiocoloide [Tablas V.1. y V.2.].

1.2.2. Tasa de falsos negativos

En la literatura científica existen diferentes definiciones de falsos negativos (FN) de la BSGC, que dependen de qué consideremos como GC, asumiendo que la utilización de unas u otras tienen implicaciones en la determinación de la tasa de FN. En los estudios de validación se identifica como GC al ganglio teñido de azul o marcado por el radiofármaco que es extirpado en la cirugía. Desde un punto de vista más práctico, se pueden considerar también como GC a otros ganglios sospechosos identificados durante el acto quirúrgico, como por ejemplo los ganglios palpables. Recientemente, durante el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama, también se tiende a interpretar como FN de la BSGC a aquellos casos que desarrollan recurrencia axilar⁸⁵.

Tabla V.2. Comunicaciones nacionales. BSGC postquimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama: parámetros de validez diagnóstica.

Autor	Identificación GC		Falsos Negativos		Valor Predictivo Negativo		Precisión	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
Duch ¹⁹⁷	27/30	90,0	1/11	9,0	16/17	94,1	26/27	96,3
Ureña ¹⁹⁸	30/33	90,9	1/5	20,0	25/26	96,1	29/30	96,7
Bello ¹⁹⁹	24/34	70,6	1/13	7,7	11/12	91,7	23/24	95,8

En este estudio de validación, hemos considerado un procedimiento FN cuando existe infiltración metastásica en uno o más ganglios de la LIA en ausencia de afectación neoplásica en el/los GC identificados. Se ha seguido el diseño habitual de los estudios de validación (selección de las pacientes, BSGC seguida de LIA, comparación de los hallazgos tras el análisis anatomopatológico), con el objetivo de buscar los casos en los que se podría evitar una linfadenectomía.

En general, los FN de la BSGC en cáncer de mama pueden deberse a razones biológicas, por la existencia de metástasis “saltadoras” que evitan el GC, o a factores técnicos relacionados con las distintas fases del procedimiento (fallo en el marcaje del GC con colorante o radiofármaco, ausencia de identificación del GC en la cirugía, o no detección de la afectación metastásica del GC en el análisis anatomopatológico). Además, en las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante puede existir otra causa de FN biológico, debido a la respuesta heterogénea de los ganglios axilares a la quimioterapia.

Para que la BSGC sea efectiva después de la quimioterapia neoadyuvante se deben cumplir una serie de bases teóricas. La primera, es que la respuesta en los ganglios sea “todo o nada”, la enfermedad se erradica completamente o sigue presente, pero no desaparece en algunos ganglios y en otros no. Una alternativa es que la secuencia de la respuesta a la quimioterapia se produzca en sentido inverso a la progresión ordenada y secuencial de la enfermedad metastásica dentro del sistema linfático, es decir, desde los ganglios no GC al GC. Por un lado, esto es razonable ya que habitualmente el volumen de enfermedad en el GC es mayor que en los ganglios no GC, aunque, por otro lado, puede haber diferencias biológicas entre la propagación de las metástasis desde el tumor primario al GC y la diseminación desde el GC al resto de los ganglios axilares¹⁵⁶.

Además, existen discusiones relativas a la utilización de la LIA como prueba de referencia o *gold standard* de la BSGC durante la fase de validación de esta última técnica, con el objeto de comparar ambos procedimientos²⁰⁰⁻²⁰². En un sentido estricto no es posible considerar que la LIA es la prueba de referencia para evaluar la afectación ganglionar en los cánceres de mama. En realidad, no se conoce la sensibilidad de la propia LIA en la estadificación ganglionar, se sabe que puede tener sus FN y que hay recaídas axilares incluso después de LIAs completas negativas^{201,203}. El *gold standard* de la estadificación ganglionar en el cáncer de mama sería una linfadenectomía axilar, supraclavicular y de la cadena mamaria interna correspondientes, todas ellas radicales, y tras las cuales se utilizaran las técnicas de análisis del GC en todos los ganglios linfáticos resecados. Ésto, evidentemente, no es aplicable en la práctica clínica por muchas razones, fundamentalmente éticas, logísticas y económicas²⁰².

No obstante, la LIA si puede aceptarse como una buena referencia del estado ganglionar axilar y comparar el resultado de la técnica de la BSGC frente a ella^{201,202}. Pero es evidente que esta comparación tiene limitaciones metodológicas, ya que el procedimiento anatomopatológico estándar y el utilizado para el análisis del GC son distintos²⁰².

También existen controversias sobre la metodología habitualmente utilizada en el proceso de validación de la BSGC en cáncer de mama²⁰⁴⁻²⁰⁶. Martínez-Ramos et al²⁰⁷ consideran que el modelo matemático clásico utilizado durante la fase de validación introduce un sesgo de magnitud variable a favor del procedimiento de la BSGC. Ya que existe un “sesgo de incorporación”, que se produce cuando la prueba que sirve de patrón de referencia incorpora o se contamina de alguna manera por el resultado de la prueba que se evalúa. El resultado de la prueba patrón debe ser totalmente independiente de la prueba en evaluación, es más, siempre que sea factible se aconseja que su valoración sea ciega, es decir, que patrón y prueba evaluada sean analizados por personas distintas que no conozcan, además, el veredicto que da cada una de ellas²⁰⁸.

La BSGC en pacientes seleccionadas no pretende, ni siquiera intenta, sustituir la LIA en sentido estricto. El planteamiento no es si se debe realizar BSGC o LIA, una o la otra, sino cuando una BSGC, puede sustituir a la LIA. Se intenta encontrar las condiciones en las que un procedimiento mínimamente invasivo como la BSGC, puede evitar la realización de otro más costoso, complejo y que conlleva más morbilidad, como la LIA^{204,205}.

En tres casos de nuestra serie de pacientes el resultado anatomopatológico del GC fue negativo y existieron ganglios afectados en el resto de la axila, dando una tasa de FN del 8,3%. Este resultado es similar a los publicados por otros grupos. En las revisiones sistemáticas de Xing et al¹⁶⁰, Kelly et al¹⁶¹ y van Deurzen et al¹⁶² se estiman tasas de FN del 12% (IC del 95%: 9-16%), 8,4% (IC del 95%: 6,4-10,9%), y 10,5% (IC del 95%: 8,1-13,6%), respectivamente. En el estudio GANEA la tasa de FN es de 11,5%¹³⁷ y en la literatura este porcentaje varía entre 0% y 33,3%⁹⁶⁻¹⁴².

Aunque este resultado es superior al 5% (habitualmente recomendado en la fase de validación de la BSGC), es parecido a los obtenidos en las revisiones sistemáticas de BSGC en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz. En el metaanálisis de Kim

et al⁹⁴ el valor medio de la tasa de FN es de 8,4% (IC del 95%: 6,8-10,0%; mediana 7,1%), con un rango entre 0% y 29,4%. En nuestra experiencia, en las mujeres sin tratamiento con quimioterapia neoadyuvante la tasa de FN fue de 4,3%¹⁷⁹.

En los estudios realizados en nuestro país analizando la BSGC postquimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama, las tasas de FN son del 7,7%¹⁹⁹, 9,0%¹⁹⁷ y 20%¹⁹⁸, respectivamente [Tabla V.2.].

Los resultados de la literatura sugieren que las recidivas ganglionares locorregionales en las pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante y sometidas a BSGC, son similares a las aparecidas en la población general. De este modo, Hunt et al¹³⁹ analizan los resultados de la BSGC en 3746 pacientes con cáncer de mama T1-T3 y axila clínicamente negativa, de las que 575 habían recibido quimioterapia neoadyuvante. En el grupo de cirugía primaria (mediana de seguimiento 47 meses), el 1,2% presentan recidiva local, 0,9% recidiva regional y 2,7% recurrencias a distancia. En las pacientes tratadas con quimioterapia sistémica primaria, 2,1% tienen recidiva local, 1,2% recidiva regional y 7,5% metástasis a distancia (mediana de seguimiento 55 meses). Al ajustar los resultados por estadio clínico, no existen diferencias en recidivas locorregionales, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global entre los dos grupos de pacientes.

En este mismo sentido, Schwartz et al¹⁴² analizan los resultados de la BSGC en 79 pacientes con cáncer de mama (4 en estadio I, 60 en estadio II, y 15 en estadio III; 10 de ellas con enfermedad multicéntrica) tratadas con quimioterapia neoadyuvante, y 49,4% de ellas con axila clínicamente positiva (N1-N2), con un seguimiento medio de 62 meses, en el que ninguna paciente desarrolla recidiva ganglionar axilar. Dauphine et al²⁰⁹ estudian retrospectivamente la aparición de recidivas axilares en 139 pacientes con BSGC, en un periodo de seguimiento medio de 52 meses, en el que el porcentaje de recidiva axilar es de 0,7%, sin presentar ninguna de las pacientes con quimioterapia neoadyuvante incluidas en esta serie recaída locorregional.

Estos resultados son similares a los obtenidos en mujeres con cáncer de mama en estadios precoces sin tratamiento previo. Recientemente, Veronesi et al²¹⁰ del *Istituto Europeo di Oncologia* (IEO, Milán, Italia), han presentado sus resultados del seguimiento durante 10 años, a 516 pacientes sometidas a BSGC y LIA de forma

sistemática, o BSGC y LIA si el resultado del GC era positivo. En el grupo de pacientes sin LIA la incidencia de recidivas axilares es del 0,9% (IC del 95%: 0,0-2,2%).

Al analizar los resultados obtenidos en nuestro grupo de pacientes, se observa que tanto el porcentaje de identificación del GC como la tasa de FN no alcanzan los valores clásicamente recomendados en el proceso de validación de la BSGC. No obstante, estas cifras son similares a las referidas en la literatura en las condiciones clínicas habituales, tanto en mujeres con cáncer de mama en estadios precoces como en pacientes tratadas con quimioterapia sistémica primaria.

1.3. Variables clínico-patológicas

En una minoría de los estudios publicados se realizan análisis estadísticos sobre las características clínico-patológicas que influyen en la precisión diagnóstica de la BSGC en las pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante.

Para establecer la discusión de una forma más clara revisaremos a continuación cada variable por separado.

1.3.1. Edad y estatus menopáusico

Algunos autores consideran que los fallos en la visualización e identificación de los GC aumentan con la edad de las pacientes y son más frecuentes en mujeres mayores de 50 años de edad, aunque otros no encuentran ninguna influencia de esta variable. Entre sus posibles causas están la disminución de la integridad tisular que conlleva el colapso de los vasos linfáticos, y la sustitución por grasa de los macrófagos ganglionares y del tejido mamario en las mujeres postmenopáusicas^{211,212}. Para Nason et al⁹⁷ el porcentaje de identificación del GC es menor en mujeres de edad avanzada (P = 0,05) y postmenopáusicas (P = 0,008).

En nuestra experiencia, no existió relación entre la edad de la paciente (menor o mayor de 60 años) y el porcentaje de identificación del GC o la tasa de FN (P = 0,800 y P = 0,477), ni tampoco con el estatus menopáusico de las mujeres (P = 0,986 y P = 0,217; respectivamente).

En la mayoría de los estudios publicados en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, la edad y el estado menopáusico de la paciente no tienen efecto en el porcentaje de identificación del GC¹³³. Del mismo modo, Mamounas et al¹²¹ y Tausch et al¹³⁶ no encuentran diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de identificación del GC ni en la tasa de FN, en relación con la edad de la paciente (< 50 años / ≥ 50 años).

En la serie de Gimbergues et al¹³² el porcentaje de identificación del GC fue significativamente menor en las pacientes mayores de 60 años, en comparación con las menores de 60 años (82,1% y 97,9%, respectivamente; P = 0,0063), aunque la edad no tiene influencia en la tasa de FN (14,6% y 13,3%, respectivamente; ns). Utilizando la misma edad de corte (< 60 años / ≥ 60 años), Ozmen et al¹⁴¹ no hallan relación con los parámetros de validez diagnóstica de la BSGC después de quimioterapia neoadyuvante.

1.3.2. Índice de masa corporal

Además de la edad, el índice de masa corporal (IMC) ha demostrado tener un efecto negativo en la visualización e identificación de los GC^{211,212}.

Entre nuestras pacientes el porcentaje de identificación del GC fue significativamente menor en las mujeres obesas en comparación con las pacientes con un IMC < 30 (80,9% y 95,5%; respectivamente, P = 0,031), y la tasa de FN también fue significativamente mayor en las mujeres con un IMC > 30 en comparación con las pacientes con un IMC < 30 (33,3% y 3,3%; respectivamente, P = 0,015).

En el mismo sentido, para Hino et al¹³³ el porcentaje de identificación del GC es significativamente menor en las pacientes con un IMC ≥ 25 (P = 0,008); en este estudio la linfogammagrafía es negativa en el 56% de las mujeres con un IMC > 25.

Diferentes maniobras como aumentar el volumen y la actividad de la dosis inyectada, la hidratación intravenosa de la paciente o el masaje de la mama después de la inyección, pueden mejorar la migración del radiofármaco y favorecer la identificación del GC en mujeres de edad avanzada, postmenopáusicas u obesas.

1.3.3. Tamaño del tumor primario

El tamaño del tumor primario puede afectar a la validez diagnóstica de la BSGC, ya que existe una mayor probabilidad de que cuanto mayor es el volumen tumoral existan fenómenos de bloqueo linfático, los canales linfáticos se encuentren ocupados por émbolos tumorales y material celular que dificulten o impidan la migración normal del radiofármaco²¹².

1.3.3.1. Tamaño del tumor al diagnóstico.

En nuestro grupo no existió relación entre el tamaño del tumor primario al diagnóstico (T1-T2 o T3) y el porcentaje de identificación del GC o la tasa de FN (P = 0,383 y P = 0,468; respectivamente).

En los artículos publicados, generalmente, el tamaño inicial del tumor no tiene efecto en el porcentaje de identificación del GC^{121,132,133,138}. Para Kinoshita¹²⁶ el porcentaje de identificación del GC tiende a ser mayor en las pacientes con tumores T2 (97%), en comparación con las pacientes con tumores T3-T4 (88,4%), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.

En la literatura científica si se describen diferencias en la influencia del tamaño tumoral al diagnóstico y la sensibilidad de la BSGC en las pacientes con tratamiento quimioterápico sistémico. Así, Tausch et al¹³⁶ y Cheung et al¹³⁸ no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad de la BSGC, en relación con el tamaño del tumor. Por otro lado, para Gimbergues et al¹³² la tasa de falsos negativos del GC se correlaciona con el mayor tamaño del tumor antes de la quimioterapia (T1-T2: 5,7% y T3: 28,5%; respectivamente, P = 0,045). Y según Mamounas et al¹²¹ si existe una tendencia no significativa a una mayor tasa de falsos negativos en relación con el aumento del tamaño tumoral (5,0%, 9,7%, y 13,8% para tumores $\leq 2,0$ cm, 2,1-4,0 cm y > 4 cm; respectivamente, P = 0,33).

1.3.3.2. Tamaño del tumor después del tratamiento

Para finalizar, algunos autores si han encontrado asociación entre el tamaño del tumor después de la quimioterapia y el porcentaje de identificación del GC. En la serie de Hino et al¹³³ el tamaño medio tumoral después de la quimioterapia neoadyuvante en

las pacientes con identificación del GC es de 2,2 cm, frente a 5,0 cm en los casos sin localización del GC ($P = 0,048$). Para Ozmen et al¹⁴¹ el porcentaje de identificación del GC es mayor en las pacientes con un tumor residual después de la quimioterapia ≤ 2 cm frente a los tumores con un tamaño en la anatomía patológica > 2 cm ($P = 0,028$).

En nuestra población tampoco existió relación entre el tamaño del tumor primario después del tratamiento (T0-T1 o T2-T3) y el porcentaje de identificación del GC o la tasa de FN ($P = 0,579$ y $P = 0,359$; respectivamente).

1.3.4. Localización del tumor en la mama

Se ha considerado que existe una relación entre un mayor número de FN en las pacientes que presentan las lesiones primarias en el cuadrante superoexterno (CSE) de la mama^{211,212}.

Mamounas et al¹²¹ no encuentran diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de identificación del GC ni en la tasa de FN, en relación con la localización del tumor en la mama ($P = 0,23$ y $P = 0,17$; respectivamente). En el estudio de Tausch et al¹³⁶ no existen diferencias en la identificación del GC y en la tasa de FN entre los tumores situados en los cuadrantes externos, internos o central de la mama. Por último, Ozmen et al¹⁴¹ tampoco demuestran asociación entre los parámetros de validez diagnóstica de la BSGC y la localización del tumor.

Para Cheung et al¹³⁸ la localización del tumor en la mama es un factor con gran influencia en la tasa de FN del GC ($P = 0,019$), esto ocurre en el 32,3% de los tumores situados en el CSE. Los autores relacionan estos resultados con el menor volumen de las mamas en las mujeres de raza china y los cambios asociados a la quimioterapia neoadyuvante.

En nuestra serie no existió asociación entre el porcentaje de identificación del GC y la tasa de FN en las pacientes con tumores en el CSE u otros cuadrantes de la mama ($P = 0,862$ y $P = 0,303$; respectivamente). En nuestra experiencia la vía de administración periareolar evita las interferencias de los puntos de inyección en la axila que pueden ocurrir cuando se inyecta el radiofármaco peri o intratumoralmente en las lesiones del CSE de la mama.

1.3.5. Tipo histológico del tumor

Clásicamente, se ha considerado que existe una relación entre las características histopatológicas del tumor primario y la precisión diagnóstica de la BSGC²¹². En las series publicadas sobre BSGC después de la quimioterapia neoadyuvante, el tipo histológico del tumor presente en la mayoría de las pacientes es el carcinoma ductal infiltrante.

En nuestra serie de pacientes, no hubo asociación entre el tipo histológico del tumor primario (ductal infiltrante u otros tipos histológicos) y el porcentaje de identificación del GC ni la tasa de FN ($P = 0,624$ y $P = 0,230$; respectivamente).

En el mismo sentido, otros autores tampoco encuentran relación entre el tipo o grado histológico del tumor primario y los parámetros de validez diagnóstica de la BSGC en las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante^{132,138}. Para Ozmen et al¹⁴¹ no existe asociación entre el tipo histológico, el grado histológico, la expresión de receptores hormonales y HER2, o la existencia de invasión linfovascular y el porcentaje de identificación o la tasa de FN del GC.

1.3.6. Estatus axilar al diagnóstico

La palpación axilar ha constituido durante años el principal método de valoración preoperatoria del estado ganglionar en enfermas con cáncer de mama. Sin embargo, la concordancia entre la estadificación clínica y el estudio histológico de la LIA es baja; un 65% de las pacientes con adenopatías palpables no presenta afectación metastásica ganglionar, mientras que cerca del 25% que parecen libres de enfermedad en la exploración clínica tienen afectación ganglionar en el estudio histológico²⁷. Los valores predictivos positivo y negativo, y la precisión diagnóstica de la exploración física varían entre 65-82%, 50-61% y 61-68%, lo que demuestra que es insuficiente para una correcta estadificación axilar¹⁵⁷.

La resolución actual de la ecografía axilar está en el rango de las macrometástasis (> 4 mm). Esta situación es esperable en un 20-25% de los casos, y es difícil discernir el ganglio normal del metastático, a lo que debemos añadir la dificultad de identificar en qué zona del ganglio asienta la metástasis. La realización de la BAG en un intento de obtener muestras más representativas también puede

ayudar a mejorar la especificidad, pero no está exenta de riesgos y no solventa el inconveniente de la selección del ganglio que se debe biopsiar, su mayor ventaja es que no precisa el control inmediato de la muestra por parte del patólogo, como ocurre en el estudio citológico. La utilización de ecopotenciadores de segunda generación mejora la capacidad diagnóstica al aumentar tanto la sensibilidad como la especificidad, dado que pueden identificar la existencia y localización concreta de la metástasis¹⁷⁰.

Alvarez et al²¹³ realizan una revisión sistemática de la literatura para evaluar la precisión de la ecografía y de la punción ecoguiada en el diagnóstico preoperatorio de invasión metastásica de la axila en pacientes con cáncer de mama. Los autores concluyen que la ecografía axilar es moderadamente sensible y bastante específica en el diagnóstico de afectación axilar metastásica. Si se decide realizar la ecografía axilar antes de la BSGC, una vez que se han excluido las axilas con ganglios palpables, se recomienda la utilización de los criterios ecográficos morfológicos para la determinación de malignidad, que permiten la detección de aproximadamente la mitad de las axilas metastásicas (sensibilidad 48,4%) con una alta especificidad (96,5%). De hecho, cuando se visualizan ganglios axilares sospechosos de malignidad se puede realizar una punción ecoguiada, que aumenta la especificidad en comparación con la ecografía aislada (100% vs 96,5%).

Recientemente, se han introducido otras técnicas de diagnóstico por la imagen en la valoración del estatus axilar, como la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluordesoxiglucosa (PET-FDG), aunque su papel no está completamente definido¹⁵⁷. La RM ha demostrado ser superior a otros métodos en la valoración del tamaño tumoral, valoración de multifocalidad y multicentricidad, existencia de componente intraductal extenso, afectación de estructuras vecinas y de la mama contralateral²¹⁴. Actualmente, la PET-FDG no puede sustituir a la detección gammagráfica del GC en la estadificación axilar de tumores en estadios iniciales, aunque los resultados son mucho mejores en el CMLA y en el carcinoma inflamatorio. Las innovaciones que puedan surgir en el futuro próximo dependerán del desarrollo de nuevos equipos de detección específicos para la mama y de la introducción de otros radiofármacos PET distintos a la FDG^{215,216}.

1.3.6.1. Axila negativa

Al revisar la literatura científica, la mayoría de los estudios contienen tanto a pacientes con axila clínicamente negativa como positiva al diagnóstico^{96-100,102-107,109,112-114,116,118,120-126,131-134,136,137,140,141}, aunque también hay algunas series que recogen sólo a mujeres con axila negativa^{101,108,110,111,127,135,138,139} o a enfermas con axila positiva^{115,117,119,128-130}. Habitualmente, la estadificación de la axila se realiza mediante exploración física y sólo en algunos estudios se combina con ecografía axilar^{98,100,108,112,114,115,117,119,120,124,127-130,136,139,141}.

El estatus axilar al diagnóstico es la variable clínica que más controversias ha provocado en la literatura en relación con la precisión diagnóstica de la BSGC en las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Para Classe et al¹³⁷ las pacientes sin ganglios axilares palpables antes de la quimioterapia neoadyuvante tienen una mejor tasa de detección del GC que las pacientes con ganglios clínicamente sospechosos (94,6% y 81,5%, respectivamente, $P = 0,008$), aunque la tasa de falsos negativos no se correlaciona con el estatus axilar clínico antes de la quimioterapia neoadyuvante (9,4% y 15%, respectivamente, $P = 0,66$). Para Gimbergues et al¹³² el estatus clínico axilar es el principal factor clínico-patológico que influencia la tasa de falsos negativos de la BSGC en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante, y existe una tendencia hacia una mayor sensibilidad (94%) en las pacientes con axila clínicamente negativa antes de la quimioterapia preoperatoria, frente a los casos con axila positiva (88%), $P = 0,39$ ¹³⁶.

Por otro lado, Mamounas et al¹²¹ e Hino et al¹³³ no encuentran diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de identificación del GC en relación con el estatus axilar clínico. En la serie de Kinoshita¹²⁶ no existen diferencias significativas en los resultados de la BSGC en relación con el estatus axilar clínico previo a la quimioterapia neoadyuvante. En las pacientes N0, el porcentaje de identificación del GC fue 96,3%, y la tasa de falsos negativos 14%. En pacientes N1-2, el porcentaje de identificación fue de 90%, y la tasa de falsos negativos 7%.

Al revisar los estudios publicados que incluyen tanto a pacientes con axila positiva como negativa al diagnóstico inicial y comparan los resultados en ambos grupos, se observa que el porcentaje de identificación del GC tiende a ser menor y la tasa de FN a ser mayor en las enfermas con axila clínicamente positiva, aunque en la

mayoría de los trabajos esta diferencia no es estadísticamente significativa^{114,118,120-122,126,132,137}.

En la revisión sistemática de van Deurzen et al¹⁶² el análisis de metarregresión demuestra que el estado ganglionar clínico antes de la quimioterapia neoadyuvante, no contribuye de manera significativa a la heterogeneidad entre los estudios en los parámetros de validez diagnóstica de la BSGC. La tasa de identificación del GC en los estudios en pacientes con axila clínicamente negativa es del 92,7% frente al 88,2% en los estudios con axila clínicamente positiva; el valor predictivo negativo combinado es del 90,6% en las pacientes con ganglios clínicamente negativos en comparación con el 87,1% de las pacientes con ganglios positivos; y la precisión diagnóstica combinada también es comparable para ambos grupos (94,4% y 94,5%, respectivamente).

En nuestra experiencia, el porcentaje de identificación del GC en el grupo de pacientes con axila clínica y ecográfica negativa fue del 98,0%, y en las enfermas con axila positiva del 83,8% ($P = 0,015$), no existiendo diferencias significativas en la tasa de falsos negativos (9,5% y 6,7%, respectivamente; $P = 0,503$). La precisión diagnóstica de la BSGC fue similar en ambos grupos: 96,0% (IC del 95%: 89,6-100%) y 96,8% (IC del 95%: 88,9-100%), respectivamente. Estos resultados coinciden con otros autores en que el estatus axilar al diagnóstico disminuye la capacidad de identificación del GC, pero no modifica su precisión diagnóstica^{130,137}.

1.3.6.2. Axila positiva

Sólo 3 estudios han evaluado la precisión de la BSGC incluyendo, únicamente, pacientes con metástasis ganglionares documentadas antes del comienzo de la quimioterapia neoadyuvante¹²⁸⁻¹³⁰.

Shen et al¹²⁸ revisan su experiencia en la realización de la BSGC después de quimioterapia preoperatoria, en mujeres con cáncer de mama y axila positiva al diagnóstico con confirmación citológica por PAAF. En este grupo, el GC se localizó en 64 de las 69 pacientes (92,8%), y existe una tendencia hacia una menor tasa de identificación del GC en las mujeres con adenopatías palpables persistentes después de la quimioterapia (82,4% vs 96,2%; $P = 0,09$), que también es significativamente menor en las pacientes con afectación cutánea en la valoración inicial ($P = 0,002$). Se realizó LIA en 56 de las 64 pacientes con identificación del GC y en 10 pacientes el

resultado del GC fue falsamente negativo (25%). Estos autores concluyen que la BSGC no es un indicador de la presencia o ausencia de enfermedad metastásica en la axila en esta población.

Newman et al¹²⁹ valoran la precisión de la BSGC en 54 pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante y axila positiva diagnosticada con PAAF ecoguiada o BSGC pretratamiento. El GC se identificó en el 98,1% de los casos y con una tasa de FN del 8,3%. Los autores concluyen que la BSGC identifica correctamente aquellas pacientes con negativización de su estatus axilar, y evitaría la realización de LIA en el 32% de los casos, además, es posible la realización de la BSGC postquimioterapia neoadyuvante en pacientes con antecedentes de una BSGC pretratamiento.

Lee et al¹³⁰ estudian a 875 pacientes en las que se realiza BSGC y LIA, de las que 219 habían recibido quimioterapia preoperatoria por presentar ganglios axilares positivos al diagnóstico, bien en la exploración clínica (palpación y PAAF) o por técnicas de imagen (ecografía y PET-FDG). Entre las pacientes con ganglios axilares positivos, el porcentaje de identificación del GC es significativamente menor en el grupo que ha recibido quimioterapia preoperatoria que en el grupo que no tiene tratamiento previo, 77,6% y 97,0%, respectivamente ($P < 0,001$). Por el contrario, la tasa de falsos negativos no muestra diferencias significativas entre las pacientes con quimioterapia preoperatoria (5,6%) y las que no reciben quimioterapia (7,4%), $P = 0,681$.

En nuestra población, de las 24 enfermas con axila positiva con confirmación anatomopatológica, se identificó el GC en el 79,2% de los casos y no se produjeron resultados FN.

1.3.7. Respuesta clínica y patológica del tumor primario

En nuestra experiencia, después de la quimioterapia neoadyuvante, el 43,2% de las pacientes presentaban una RCc y el 28,4% tuvieron una RCp a nivel del tumor primario. En todas las pacientes la axila fue clínica y ecográficamente negativa después de la quimioterapia sistémica primaria, y en el 54,5% de los casos la axila fue negativa en el examen patológico final. Sólo en el 21,6% de las pacientes encontramos una RCc y RCp en el tumor primario, y en el 14,8% de los casos el estudio patológico de la axila también fue negativo.

Balch et al¹⁰⁷ observan que no existe correlación entre la respuesta en el tumor primario y en las adenopatías linfáticas axilares. El 67% de las pacientes con regresión completa del tumor primario presentan metástasis ganglionares. De las 14 pacientes con tumores T3 que disminuyeron de tamaño, 10 tienen metástasis linfáticas axilares, y el 50% de las pacientes con tumores menores de 2 cm después de la terapia preoperatoria muestran afectación axilar metastásica.

En nuestra serie no existió relación entre la respuesta clínica o patológica del tumor primario a la quimioterapia neoadyuvante (completa u otras respuestas) y el porcentaje de identificación del GC ($P = 0,986$ y $P = 0,992$; respectivamente), o la tasa de FN ($P = 0,230$ y $P = 0,822$; respectivamente).

En la mayoría de los estudios publicados la respuesta clínica o patológica del tumor primario a la quimioterapia neoadyuvante no afecta a la precisión diagnóstica de la BSGC^{132,138}. Para Kinoshita¹²⁶, el porcentaje de identificación del GC tiende a ser menor en las pacientes con RCc después de la quimioterapia neoadyuvante (91%), en comparación con aquellas que tienen una RPC o EE (96%), aunque esta diferencia no es significativa. En el estudio NSABP B-27 (de las siglas en inglés, *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project's trial B-27*)¹²¹, no existen diferencias significativas en el porcentaje de FN del GC en relación con la respuesta clínica y patológica del tumor primario a la quimioterapia preoperatoria ($P = 0,90$). La precisión diagnóstica de la BSGC es mayor en las pacientes con RCp en la mama, que en las mujeres con RCc y carcinoma residual infiltrante en la mama, así como en las enfermas con otro tipo de respuesta clínica, aunque esta tendencia no es significativa ($P = 0,58$).

Por otro lado, Tausch et al¹³⁶ comparan la sensibilidad de la BSGC en pacientes con respuesta completa (clínica o patológica) y en enfermas con otro tipo de respuesta (parcial, enfermedad estable, progresión de la enfermedad), y observan que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la sensibilidad en el grupo de pacientes con respuestas completas (75%), frente a las pacientes con otras categorías de respuestas (95%), $P = 0,048$.

En función de nuestros resultados y de la revisión de la literatura, consideramos que el estatus axilar en el momento del diagnóstico es la variable clínica de mayor importancia para la realización de la BSGC en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Aunque el menor porcentaje de identificación del GC en las enfermas

con axila positiva no evitaría la LIA en estos casos; si es cierto, que en las pacientes con identificación del GC, el análisis intraoperatorio conserva su validez diagnóstica para la toma de decisiones en relación con el tratamiento quirúrgico y la estadificación de la axila.

En cuanto a la obesidad, consideramos que es un factor que puede dificultar tanto la migración del radiofármaco como la visualización del GC en la linfogammagrafía o la disección quirúrgica de la axila.

En definitiva, en la población estudiada el GC fue capaz de predecir correctamente el estatus axilar en 78 de las 81 pacientes, con una precisión diagnóstica del 96,3% (IC del 95%: 91,6-100%). Por lo tanto, en nuestra serie, se podría haber evitado la realización de la LIA en las 45 pacientes con resultado verdadero negativo del GC (51,1% de los casos): 29 de las 51 con axila clínica y ecográfica negativa (56,9%) y 16 de las 37 con axila clínica y ecográfica positiva al diagnóstico (43,2%).

2. Aspectos técnicos quirúrgicos relacionados con la BSGC y la linfadenectomía axilar

2.1. Intervalo entre quimioterapia neoadyuvante y tratamiento quirúrgico

La mayoría de los protocolos de quimioterapia neoadyuvante tienen predeterminado el intervalo entre quimioterapia sistémica primaria y cirugía en 4 semanas como máximo, coincidiendo con el momento de recuperación quimioterápica y máxima reducción tumoral (en los casos en que se haya producido), dando un plazo de 6 semanas como margen suficiente para aquellos casos en los que deba aplazarse la cirugía. En general, se recomienda un nivel deseable de cumplimiento del indicador del 90%¹⁷¹.

En nuestro estudio, el tiempo medio transcurrido entre la finalización del tratamiento sistémico primario y el tratamiento quirúrgico fue de 38,4 días naturales, con un rango entre 21 y 80 días. De las 80 pacientes estudiadas, el 79,5% se intervinieron en las 6 semanas siguientes a la finalización de la quimioterapia y de éstas, sólo el 12,5% se operó en los 28 días después del tratamiento. Por lo tanto, no se alcanzó el nivel deseable de cumplimiento de este indicador.

A la vista de estos resultados, es necesario mejorar la gestión de la Lista de Espera Quirúrgica, con el fin de asegurar a las mujeres con cáncer de mama unos tiempos máximos de espera que garanticen el cumplimiento de los plazos recomendados en intervenciones programadas y no urgentes. En ocasiones, el retraso en la cirugía no es atribuible a la organización, y también puede deberse a la aparición de procesos intercurrentes o complicaciones asociadas a la quimioterapia, que necesitan tratamiento ambulatorio u hospitalario.

2.2. Número de ganglios centinelas identificados en la cirugía

Aunque idealmente debería identificarse un único GC, la mayoría de las series muestra que el número de GC extirpados por paciente se aproxima a 2, con una gran variabilidad. El criterio más empleado es realizar la exéresis de aquellos ganglios linfáticos que superen el 10% de la actividad del ganglio con mayor captación (regla del 10%)^{88,89}.

La identificación de múltiples ganglios puede deberse a la migración a un segundo escalón en el drenaje linfático o a una variación anatómica en la cual los linfáticos drenan simultáneamente a más de un ganglio. La extirpación de varios ganglios se relaciona con menor índice de FN, lo que no quiere decir que haya que extraer más de un ganglio en todas las pacientes, ni que remover un mayor número de ganglios disminuya automáticamente la tasa de FN. Por el contrario, la extracción indiscriminada de ganglios axilares no está justificada cuando se trata de un segundo nivel de drenaje y potencialmente podría aumentar la morbilidad del procedimiento²¹¹.

En nuestro estudio, el número medio de GC identificados en la cirugía fue de 1,7 (rango: 1-5), y sólo en el 14,8% de las pacientes se extirparon más de 2 GC. Este resultado es similar al que obtuvimos en el grupo de validación en pacientes con cáncer de mama precoz y cirugía primaria (media: 1,6 GC, rango: 1-6; P = 0,199)¹⁷⁹. En la guía de la SESPM se utiliza como indicador de calidad un promedio de ganglios axilares totales inferior a 2,2 GC por paciente²¹⁷. Actualmente, se recomienda aceptar un número máximo de tres GC, siendo admisible hasta cuatro. En nuestra experiencia, en sólo una de las 81 pacientes con migración axilar de radiofármaco se extirparon más de 3 GC en la cirugía.

2.3. Número de ganglios extirpados en la linfadenectomía axilar

No existe acuerdo sobre el número mínimo de ganglios que debe obtenerse en la LIA, pero en principio se debería disponer de 10 o más ganglios linfáticos axilares²¹⁸. Aunque tras neoadyuvancia se asumen con frecuencia vaciamientos con menos de 10 ganglios linfáticos axilares, deberían ser esperables también un mínimo de 10 ganglios en estos casos. Se recomienda un estándar orientativo del 100%^{171,176}.

Durante años se ha considerado que la quimioterapia neoadyuvante provocaba una disminución en el número de ganglios linfáticos axilares extirpados en la LIA, lo que podría limitar tanto su valor pronóstico como el control regional de la enfermedad²¹⁹. Baslaim et al²²⁰ analizan los resultados de la LIA de los niveles I y II, en pacientes con cáncer de mama en estadios IIB, IIIA y IIIB, sometidas a mastectomía radical modificada, y encuentran que en las 77 pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante la media de ganglios linfáticos axilares extirpados es menor que en las 58 pacientes sometidas a cirugía primaria ($14,3 \pm 6,7$ y $16,9 \pm 8,8$; respectivamente, $P < 0,057$). Recientemente, Stell et al²²¹ examinan los resultados de la BSGC y de la LIA en 224 pacientes, 52 de ellas tratadas con quimioterapia neoadyuvante. En este estudio existen diferencias en la media de ganglios axilares extirpados en la LIA, $12,0 \pm 3,6$ en el grupo con quimioterapia neoadyuvante y $16,4 \pm 6,5$ en el grupo de cirugía primaria ($P = 0,047$), aunque sólo se indicó la LIA en las pacientes con un resultado positivo intraoperatorio del GC. En esta serie no existen diferencias en el número de GC extirpados en los dos grupos ($3,3 \pm 1,5$ y $3,1 \pm 1,3$, respectivamente; $P = 0,545$).

Neuman et al²²² comparan el número de ganglios de la LIA en 143 pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante y en 170 mujeres con cáncer de mama en estadios precoces tratadas con cirugía primaria. Aunque el número medio de ganglios obtenidos es el mismo en ambos grupos (17 ganglios), en las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante los vaciamientos con menos de 10 ganglios linfáticos axilares son más frecuentes que en las mujeres tratadas con cirugía primaria (13% y 4%, respectivamente, $P = 0,003$), y no siempre deben considerarse como una LIA incompleta. Entre las posibles causas que pueden producir una disminución de los ganglios linfáticos axilares están los cambios fibróticos relacionados con la quimioterapia, la técnica quirúrgica empleada, el método de procesado anatomopatológico y variantes anatómicas de la normalidad.

Por el contrario, otros estudios han observado un aumento del número de ganglios de la LIA tras la quimioterapia neoadyuvante. Patel et al¹¹⁶ comparan los resultados de la BSGC y la linfadenectomía axilar en 116 pacientes, 42 de ellas tratadas con quimioterapia neoadyuvante y con axila clínicamente negativa postratamiento, y demuestran un mayor número de ganglios extirpados en la LIA en el grupo neoadyuvante (21 y 17,9, respectivamente, $P = 0,018$).

Asimismo, Straver et al²²³ analizan los resultados de la LIA en 191 mujeres después del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y 192 con cirugía primaria y LIA después de un GC positivo. Entre los dos grupos, no existen diferencias en el número medio de ganglios extirpados en la LIA, 16,3 (rango 4-38) y 15,8 (rango 6-33), respectivamente ($P = 0,4$); ni en la proporción de pacientes con vaciamientos de menos de 10 ganglios (7% y 6%, respectivamente, $P = 0,7$). Por el contrario, tras la quimioterapia neoadyuvante existe una mayor proporción de pacientes con más de 20 ganglios extirpados en la LIA (22% y 13%, respectivamente, $P = 0,03$). Los autores argumentan que los cambios reactivos debidos a la inflamación y necrosis causados por la quimioterapia en el tumor primario pueden contribuir a la detección de un mayor número de ganglios linfáticos.

En nuestro trabajo, a todas las pacientes, tras la extirpación del GC, se les practicó una LIA de los niveles axilares I y II de Berg. El número medio de ganglios linfáticos extirpados en el vaciamiento, incluido el GC, fue de 13,2, con un rango entre 3 y 24 ganglios. Estos valores son similares a los publicados por otros grupos de trabajo^{96,100,103,107,109,119,129,133,137,139,141}. En sólo el 79,5% de las pacientes se obtuvieron 10 o más ganglios linfáticos axilares, por lo que no se alcanzó el nivel adecuado en este indicador. En 18 pacientes el número de adenopatías resecaadas en la LIA fue menor de 10, y en 8 de éstas se extirparon 8 o más ganglios linfáticos axilares.

En nuestra experiencia, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre la media de ganglios resecaados en la LIA en las pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante y en aquellas sometidas a cirugía primaria por cáncer de mama precoz (13,2 y 14,6; respectivamente, $P = 0,103$). Entre los dos grupos, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con menos de 10 ganglios extirpados (GC o no GC) en la LIA, 20,4% y 23,4%, respectivamente ($P = 0,533$). Por lo tanto, en nuestras pacientes, el tratamiento quimioterápico primario no ha provocado una disminución en el número medio de

ganglios extirpados en la LIA, ni en la proporción de vaciamientos con 10 o más ganglios axilares.

Por el contrario, si existieron diferencias en el número de pacientes con 20 o más ganglios linfáticos resecaados en la LIA; el grupo con quimioterapia neoadyuvante presentó un menor número de pacientes con 20 ó más ganglios resecaados que el grupo sin tratamiento previo, 5,7% y 20,3%, respectivamente ($P = 0,008$). En el grupo que había recibido quimioterapia neoadyuvante, 4 de las 5 pacientes con más de 20 ganglios en el vaciamiento axilar se intervinieron 29-36 días después de finalizar el tratamiento. Es posible que la inflamación y necrosis inducidas por la quimioterapia en el tumor primario, provoquen cambios reactivos en los ganglios linfáticos que faciliten su detección y extirpación, siempre y cuando ésta se realice en las 4-6 semanas posteriores a su finalización; y por el contrario, que los cambios fibróticos a largo plazo producidos por la quimioterapia neoadyuvante (más acusados pasadas las 6 semanas) puedan conllevar una reducción en el número de ganglios totales identificados en la axila²²³.

En nuestra experiencia, la quimioterapia neoadyuvante no ha provocado una disminución en el número de GC identificados en la cirugía ni en el número de ganglios axilares extirpados en la LIA, lo que hace pensar que ambos procedimientos quirúrgicos conservan su validez en las pacientes que han recibido terapia sistémica primaria.

2.4. Experiencia del cirujano

En general, se considera que existe una estrecha relación entre la experiencia del cirujano y el porcentaje de identificación y la tasa de falsos negativos del GC^{210,211}. Además, es sabido que los cambios fibróticos relacionados con la quimioterapia preoperatoria podrían dificultar la disección quirúrgica y el análisis histopatológico. Por ello, incluso se ha propuesto la necesidad de una curva de aprendizaje específica para la BSGC en pacientes con quimioterapia preoperatoria, diferente a la curva de aprendizaje en mujeres sin tratamiento previo¹⁶⁰.

Mamounas et al¹²¹ no encuentran diferencias significativas en la tasa de identificación del GC en relación con el número de procedimientos de BSGC realizados por cada cirujano en este estudio ($P = 0,07$), aunque si observan una tendencia a un mayor porcentaje de identificación del GC entre los cirujanos que practican un mayor

número de procedimientos (81,7% para los cirujanos que hacen 1-4 intervenciones y 88,4% para cirujanos que realizan ≥ 5 procedimientos).

En este trabajo, la localización intraoperatoria del GC ha sido realizada por los mismos ginecólogos/cirujanos que normalmente hacen la cirugía de la mama en nuestro Hospital, reproduciéndose las condiciones asistenciales habituales, sin necesidad de una curva de aprendizaje previa. El promedio de casos anuales de BSGC en nuestro Centro varía entre 150 y 200 pacientes/año. La mayoría de los procedimientos de BSGC después de quimioterapia neoadyuvante (71,6%) corresponden a tres ginecólogos/cirujanos que han practicado 32, 21 y 10 procedimientos, respectivamente. Los 5 casos sin identificación intraoperatoria del GC que tampoco se visualizaron en la linfogammagrafía, correspondieron a diferentes ginecólogos/cirujanos. Los 3 FN coinciden en el mismo ginecólogo/cirujano, el que más procedimientos ha practicado en este estudio, que posee mayor experiencia en cirugía de la mama, y que también participó en nuestra fase de validación de la BSGC en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces.

3. Aspectos relacionados con el procesamiento y análisis del ganglio centinela

Desde el punto de vista de la anatomía patológica, podemos distinguir tres etapas bien diferenciadas en la historia del GC en cáncer de mama. En la primera, el objetivo fue estadificar el cáncer de mama disminuyendo la morbilidad de la LIA y seleccionando a las pacientes que no iban a beneficiarse de la misma. En la etapa siguiente, el reto fue diagnosticar el GC en tiempo intraoperatorio a fin de evitar las reintervenciones derivadas de un diagnóstico diferido. Y en la última etapa, de la mano de las técnicas moleculares, se pretende cumplir los objetivos anteriores reduciendo los tiempos intraoperatorios, aumentando la sensibilidad y especificidad diagnósticas, y añadiendo a ello el valor de la estandarización²²⁴.

3.1. Análisis intraoperatorio del ganglio centinela

En este trabajo se han utilizado dos procedimientos para el estudio anatomopatológico del GC. En las primeras 32 pacientes (39,5%) se realizó un análisis histológico del GC con un estudio intraoperatorio mediante cortes por congelación, que se completó con un estudio definitivo con tinción de H-E e IHQ con anticuerpos anticitoqueratinas A1/A3 en los casos con resultado negativo.

La mayoría de los patólogos coinciden en que el estudio seriado exhaustivo de todos los ganglios linfáticos procedentes de las disecciones axilares es inviable por su elevado costo y el tiempo necesario para completar el análisis. Una de las principales ventajas que ofrece al patólogo la técnica del GC es la de reducir el número de ganglios linfáticos que deben examinarse. La sensibilidad del estudio histológico del GC varía en función de su exhaustividad y de la inclusión de técnicas de IHQ. Sin embargo, no se ha conseguido una correcta estandarización del método diagnóstico, siendo variable la cantidad de tejido ganglionar estudiado²²⁵. En consecuencia, la falta de reproductibilidad ha impedido la definición de grupos pronósticos comparables y por tanto, la correcta evaluación del significado biológico de las metástasis, especialmente de las micrometástasis y de las células tumorales aisladas (CTA)²²⁶.

El estudio por congelación tiene la ventaja de permitir, en el mismo acto quirúrgico, la realización de la disección axilar en el caso de que se demuestre la existencia de metástasis en el GC. Sin embargo, tiene el riesgo de artefactar el tejido y complicar notablemente el estudio diferido del ganglio, comprometiendo especialmente la valoración de la zona subcapsular y el posterior estudio del tejido fijado en formol e incluido en parafina.

En las restantes 49 pacientes (60,5%) para el estudio anatomopatológico del GC se aplicó un procedimiento molecular, la metodología OSNA²²⁷. Este cambio en la técnica de estudio intraoperatorio del GC se debió a la implementación de la plataforma OSNA en el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro Hospital. Entre las características descritas de la técnica OSNA están: alta sensibilidad y especificidad diagnósticas, alta reproducibilidad, rapidez, alto grado de automatización, eficiencia coste/efectividad y confortabilidad para la paciente (evita reintervenciones).

Las principales limitaciones del método OSNA consisten en que, al basarse en el estudio del tejido homogeneizado, no permite la ubicación de la metástasis en el ganglio ni la evaluación morfológica de las lesiones. Otras posibles limitaciones consisten en la posibilidad de falsos positivos por inclusiones epiteliales benignas (los falsos positivos atribuibles a esta patología son excepcionales por su baja incidencia) y virtualmente, la expresión ilegítima de ARNm-CK19 y de pseudogenes²²⁶.

Especial consideración merecen los carcinomas de mama inmunohistoquímicamente CK19 negativos que, aunque infrecuentes (1-2% de todos los

carcinomas), podrían constituir una causa de FN, aunque en la mayoría de los casos, la alteración en la expresión proteica suele ser post-transcripcional y no debe alterar la expresión de ARNm-CK19²²⁶. Por lo tanto, se debe determinar la CK19 en los tumores primarios de las pacientes candidatas a BSGC, para evitar los posibles FN biológicos de la metodología OSNA en los casos que no expresen esta citoqueratina. De los 3 casos FN de nuestra serie, el estudio anatomopatológico del GC se realizó en el primero por el procedimiento convencional y en los otros dos casos con metodología OSNA (en ambos el tumor primario presentaba CK19 positiva).

En nuestra experiencia, el método OSNA ha presentado dos limitaciones. La primera es que, en la práctica clínica, la rapidez como argumento para apoyar el uso de ésta técnica, es algo cuestionable, ya que el tiempo aproximado para disponer del resultado intraoperatorio del GC (entre 40 y 50 minutos) es mayor que el referido por el fabricante; y la segunda, es que los puntos de corte definidos no permiten la identificación de las CTA, aunque éstas se interpretarían como una axila negativa. Además, el coste económico del método OSNA es superior al del procedimiento convencional de análisis intraoperatorio del GC.

Al revisar la literatura científica se observa una gran variabilidad en el método de estudio del GC en las pacientes tratadas con quimioterapia sistémica primaria. En la mayoría de los artículos el estudio anatomopatológico definitivo del GC se lleva a cabo mediante la técnica de H-E, e IHQ en los casos que esta era negativa para detectar malignidad^{97,99,101,104,106,107,111,115,117,121,122,125,130,132,133,137-139,141}. En algunos trabajos sólo se utiliza H-E^{109,110,113,118-120,123,124,126,128,129,135}, aunque en otros estudios se realiza sistemáticamente en todos los casos H-E e IHQ^{96,98,100,102,103,105,108,112,114,116,127,136,140,142}. También existen diferencias en la técnica de IHQ empleada: CK AE1/AE3^{96,98,101,102,104-108,112,114-117,125,130,132,136,140}, CAM 5.2 (CK8)^{99,100,102,105,106,108,116,136}, 35BH11 (CK8)^{97,106}, CK19^{125,132}, MAK-6 (CK8, 14, 15, 16, 18, 19)¹³³, CKKES¹⁴¹ o CKEMS¹⁴¹. Además, son pocas las publicaciones en las que se refiere la realización de análisis intraoperatorio del GC, bien mediante cortes por congelación^{104,106,111,118,140,142} o por impronta citológica^{110,125,127,132,133}.

Probablemente, la gran ventaja de la implantación del procedimiento OSNA consistirá en conseguir la imprescindible estandarización de resultados altamente sensibles y específicos a fin de poder comparar grupos pronósticos realmente

semejantes que no dependan del procedimiento de estudio del GC ni del patólogo que lo interprete^{224,226}.

3.2. Resultado anatomopatológico del ganglio centinela

En nuestro estudio, el 59,3% de las pacientes presentó un resultado anatomopatológico del GC negativo (46 negativos y 2 CTA), y el 40,7% un resultado positivo del GC (20 micrometástasis y 13 macrometástasis). En el 51,5% de las mujeres con resultado positivo todos los GC identificados estaban afectados.

La técnica de la BSGC ha sido asociada a un aumento en la tasa de detección de micrometástasis, con la consiguiente mejora en la estadificación axilar del cáncer de mama, y un significado clínico y biológico incierto (MIRROR, de las siglas en inglés, *Micrometastases and Isolated Tumor Cells: Relevant and Robust Or Rubbish?*)²²⁸⁻²³⁰. Recientemente, Giuliano et al²³¹ han presentado los resultados del estudio ACOSOG Z0011 (de las siglas en inglés, *American College of Surgeons Oncology Group Z0011*), que incluye a 891 pacientes con cáncer de mama T1-T2 con 1 o 2 GC positivos por H-E candidatas a cirugía conservadora. En un periodo medio de seguimiento de 6,3 años, no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la recurrencia local (P = 0,11) o regional (P = 0,45), entre las mujeres sometidas o no a LIA. Los autores concluyen que a pesar del riesgo potencial de que exista enfermedad axilar residual después de la BSGC, la BSGC sin LIA puede proporcionar un excelente control locorregional de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz tratadas con cirugía conservadora y terapia adyuvante sistémica.

Otros estudios en marcha también valoran la realización o no de LIA en las pacientes con GC positivo (IBCSG 23-01, de las siglas en inglés, *International Breast Cancer Study Group 23-01*)²³² o comparan el control regional de la enfermedad axilar con LIA o radioterapia en pacientes con cáncer de mama y GC positivo (AMAROS, de las siglas en inglés, *After Mapping of the Axilla: Radiotherapy Or Surgery?*)²³³.

En nuestro grupo, en el 27,2% de las pacientes se detectaron micrometástasis o CTA en el GC. Una tasa de detección superior al 10% (propuesta en la guía de la SESPM²¹⁷) estaría relacionada con una buena práctica, asociada al análisis del verdadero GC, con posibles consecuencias en el pronóstico posterior. Los criterios de la SESPM afines con el estudio anatomopatológico del GC valoran la realización del

análisis intraoperatorio, el estudio diferido con cortes seriados e IHQ y la tasa de detección de micrometástasis o CTA; por lo que en nuestro caso cumpliríamos estos indicadores²¹⁷.

En el 69,4% de nuestras pacientes sólo existió afectación axilar en el/los GC identificados, 17 con micrometástasis y 8 con macrometástasis. En los artículos revisados este valor varía entre 0% y 63,6%^{97-100,102-110,112,114,118,120-123,126-129,132-134,136,137,140-142}. En general, el GC es el único ganglio axilar afectado entre el 40% y el 70% de las pacientes con cáncer de mama, por lo que podrían evitarse LIAs innecesarias en estas mujeres²³⁴⁻²³⁶.

En las pacientes con cáncer de mama y micrometástasis en el GC, el riesgo de metástasis adicionales en ganglios axilares no GC se sitúa alrededor del 10%-15%, dependiendo del método utilizado para el análisis del GC²³⁷ y en los casos con macrometástasis en el GC el riesgo se eleva hasta el 50%^{93,94}. En nuestro caso, el 15,0% de las mujeres con micrometástasis en el GC presentaron metástasis en otros ganglios linfáticos axilares y en el 38,5% de las pacientes con macrometástasis en el GC se encontraron metástasis en otras adenopatías axilares.

Se han desarrollado diferentes nomogramas y modelos estadísticos predictivos para intentar establecer la probabilidad de que existan en la axila más ganglios afectados que el GC, y seleccionar a aquellas pacientes que se beneficiarían de la realización de una LIA completa²³⁸⁻²⁴¹. La aplicación clínica de estos nomogramas es variable. Para ello, deberíamos disponer de las distintas variables consideradas en cada nomograma, validar el modelo en nuestro medio y conocer los resultados en el momento operativo de la toma de decisiones, con el fin de evitar LIAs innecesarias y reintervenciones.

4. Aspectos relacionados con la validación de la técnica

4.1. Criterios de acreditación

El proceso de validación pretende establecer unos valores aceptables de sensibilidad y de valor predictivo negativo, así como de eficacia técnica, para un grupo asistencial concreto, con unos ciertos márgenes de solidez estadística. El período de validación implica superar una primera fase de aprendizaje y una segunda fase de

consolidación o aplicación clínica. Sin embargo, la realidad es que aún no existe un procedimiento normalizado de validación, ni tampoco un organismo o agencia de la Administración que ampare dicho procedimiento¹⁸⁹.

Los criterios para la acreditación de un nuevo procedimiento quirúrgico son siempre complejos y la BSGC no es una excepción. Las cuestiones técnicas que deben ser analizadas para acreditarla pueden resumirse en tres puntos: el porcentaje de identificación del GC, la incidencia de FN y el número de procedimientos que se debe realizar para adquirir un adecuado nivel de experiencia²⁴².

En cuanto a su validación no existe consenso sobre los FN que el grupo debe acreditar, aunque parece que está ampliamente aceptada una tasa de FN por debajo del 5%. Para otros lo importante no es acreditar una baja incidencia de FN en la totalidad de la experiencia, sino la ausencia de los mismos durante las últimas intervenciones, basándose en que la aparición de los FN se produce durante la fase inicial de la curva de aprendizaje y que estos van desapareciendo a medida que el grupo adquiere experiencia^{211,244}.

En los criterios consensuados en el año 2001 se establecía que para abandonar la LIA, cada grupo de trabajo debía realizar la BSGC en, como mínimo, 50 pacientes y obtener una tasa de localización del GC superior al 90%, con un porcentaje de FN menor o igual al 5%. En los últimos años, para aceptar la técnica como validada, se ha ido rebajando hasta 20-30 el número de casos necesarios^{244,245}.

Asimismo, existe la opción de que equipos ya validados tutelen los comienzos de otros grupos antes de iniciar la fase de aplicación de la técnica, mediante un proceso de aprendizaje supervisado en el contexto de un grupo con experiencia. De esta manera se han podido ir acortando sensiblemente las curvas de aprendizaje de nuevos grupos de trabajo. Ya que, actualmente no parece que tenga sentido repetir *ad infinitum* series y más series de validación de la técnica para cada nuevo hospital o equipo de cirugía de la mama²⁴⁶.

Resulta previsible que, en los próximos años, la BSGC sea incorporada por la mayoría de los centros que en España todavía no la ofrecen en su práctica clínica. Sin embargo, hay equipos quirúrgicos que, por diversas razones, no han tenido la oportunidad de llevar a cabo un programa de validación, especialmente por no

disponer de un Servicio de Medicina Nuclear en el propio centro, o por un bajo volumen de pacientes atendidas anualmente. Ante estas circunstancias la validación parece una tarea inasequible y, hay que valorar si quizás la técnica ya está disponible en otros centros cercanos competitivos¹⁸⁹. De hecho, ante una paciente candidata a la BSGC, la primera recomendación de las guías de práctica clínica de la NCCN (de las siglas en inglés, *National Comprehensive Cancer Network*) es disponer de un equipo con experiencia documentada. Este equipo multidisciplinario debe incluir cirujano/ginecólogo, radiólogo, médico nuclear y anatomopatólogo, así como discusión previa con oncólogos médico y radioterapeuta de las opciones terapéuticas en función del resultado de la BSGC²⁴⁷.

En la actualidad nos encontramos en un punto clave en el desarrollo e implementación de la técnica, tanto a nivel público institucional como en relación al ejercicio privado. Como cualquier otro proceso asistencial, debemos aspirar a que la BSGC se lleve a cabo por profesionales que hayan demostrado sus conocimientos, su capacidad y sus buenos resultados en un período de entrenamiento específico, salvaguardando el principio de la máxima eficacia y seguridad para la paciente y para el equipo médico que la trata, así como respetando el principio de equidad en las prestaciones del sistema sanitario, independientemente de circunstancias geográficas o de nivel económico o socio-cultural^{217,248}.

Consideramos que la contribución del médico nuclear experto en cirugía radiodirigida es primordial para el desarrollo de la BSGC. Su papel no debe limitarse a la administración del coloide y a la realización de una linfogammagrafía, sino que debe implicarse completamente en la técnica, incluyendo la asistencia intraoperatoria y la valoración y seguimiento de los resultados. La colaboración estrecha con el ginecólogo/cirujano de mama se convierte así en una práctica diaria reconfortante desde el punto de vista profesional y, sin duda, contribuye a optimizar los resultados de la BSGC. Además, se produce un fenómeno de retroalimentación de conocimientos que probablemente se perdería de no mediar esta “continuidad” en el proceso¹⁸⁹. En este contexto, somos los propios médicos nucleares los que debemos estar dispuestos a prestar una asistencia de calidad, realizando la labor que nos compete, superando la incomodidad o rechazo que pueda suponer nuestro trabajo en el quirófano, respetando las competencias de nuestra especialidad, lo cual además garantizará, sin duda alguna, un factor de calidad en su realización²⁴⁸.

En nuestro caso, el método elegido para la validación de la BSGC en las pacientes que han recibido quimioterapia sistémica primaria y eventual abandono de la LIA es la validación estadística a partir de un registro consecutivo de casos. Esta metodología es la empleada por la mayoría de los grupos, ya que permite disponer en un corto plazo de meses de los resultados¹⁶⁷; siendo el mismo procedimiento que seguimos en la fase de validación inicial de nuestras pacientes con cáncer de mama en estadios precoces¹⁷⁹.

4.2. Criterios de evaluación y estándares de calidad

Las principales limitaciones del proceso de validación es que necesita completar la LIA para su determinación (invalida la utilización práctica de la BSGC) y que tiene carácter permanente (no se puede evaluar periódicamente). Por lo tanto, es imprescindible poder contar con algún instrumento de gestión que permita medir de forma objetiva y cuantificable la idoneidad del procedimiento de la BSGC en manos de cualquier centro o equipo de trabajo, que a su vez posibilite compararlo tanto con las recomendaciones de las guías clínicas como en relación con otros centros o equipos asistenciales del propio entorno.

Recientemente, se han formulado y aplicado 11 indicadores de calidad que cubren los diferentes aspectos de evaluación relacionados con la técnica de la BSGC: estructura y recursos implicados, desarrollo y funcionamiento, y resultados del proceso^{92,249}.

En nuestro país, la SESPM ha propuesto una guía de autoevaluación basada en 32 criterios relacionados con los principales factores que intervienen en el proceso de la BSGC: 6 de los criterios analizan aspectos asistenciales, 18 aspectos operativos (incluyendo entre ellos tres indicadores clasificados como esenciales) y 8 criterios valoran la actividad formativa y científica; obteniéndose en cada criterio una puntuación que se asocia con un nivel de estándar de calidad. Los principios que rigen esta autoevaluación son: exhaustividad, pormenorización, objetividad y universalidad²¹⁷.

La guía establece 4 niveles de estándares de calidad: nivel 0, no se cumplen los requisitos mínimos para la buena práctica de la BSGC; nivel I, se cumplen los requisitos mínimos pero el resultado es francamente mejorable; nivel II, se cumplen los

requisitos con suficiencia; y nivel III, los requisitos se cumplen en grado de excelencia. El resultado final de la autoevaluación viene definido en función del nivel del estándar más prevalente en el conjunto de los criterios cuantificados²¹⁷.

Algunos grupos han demostrado que el proceso de autoevaluación propuesto por la SESPM en su página *web* es factible y relativamente sencillo, y permite obtener una aproximación de la calidad de la práctica clínica diaria, identificando las posibles áreas de mejora^{250,251}. No obstante, es probable que cuando estos criterios sean evaluados por más centros, deban modificarse, bien los estándares o bien los niveles, para evitar agravios comparativos en la clasificación entre los equipos de trabajo con similares resultados²⁵¹.

En nuestro caso, al aplicar la guía de autoevaluación de la SESPM a la UFOCM-HUVN, obtuvimos una puntuación global de 43 sobre 71 puntos, siendo el nivel II el nivel de calidad más prevalente (resultados no publicados, Marzo 2010). Al evaluar los tres criterios operativos considerados esenciales para implementar la BSGC post-quimioterapia neoadyuvante en el proceso asistencial del cáncer de mama, la sensibilidad acreditada se corresponde con un nivel I del estándar (90-95%); la eficacia técnica en la detección del GC se asocia a un nivel II en la población total (85-95%), un nivel III en las pacientes clínica y ecográfica negativa al diagnóstico (>95%) y un nivel 0 en las enfermas con axila positiva (<85%). Por último, el promedio de GC axilares por paciente se relaciona con un nivel II (< 2,2).

4.3. Atención multidisciplinar y Unidades de Mama

La Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud⁴ propone la llamada “atención multidisciplinar” (AMD) como parámetro de calidad y eje del modelo organizativo de la atención oncológica. Esta estrategia comprende la AMD como un factor clave para afrontar la variabilidad en la práctica clínica y la inequidad en el acceso al diagnóstico y tratamiento del cáncer. El contexto de la atención oncológica está marcado por elevados niveles de complejidad clínica y por un volumen creciente de número de pacientes. Dicho entorno ha promovido la especialización por patología tumoral entre las diferentes especialidades y profesionales, lo que ha dejado al descubierto la necesidad de volver a integrar a todos los profesionales bajo un paraguas organizativo que procure la visión global del paciente. Por consiguiente, la

tendencia apunta hacia una progresiva formalización de los equipos multidisciplinares²⁵² [Figura 21].



Figura 21. Tendencia y fases organizativas de largo recorrido en la atención al cáncer²⁵².

Los diferentes planes oncológicos promovidos por las CC.AA. en España recogen la necesidad de impulsar un enfoque multidisciplinar de la patología oncológica. Así, el Plan Integral de Oncología de Andalucía (PIOA)^{253,254}, plantea un modelo de atención sanitaria basada en la estructuración por procesos asistenciales desde la perspectiva de la continuidad asistencial como elemento garantizador de la calidad integral. Para ello se requiere una actuación multidisciplinar coordinada de los distintos niveles asistenciales implicados y de los recursos existentes.

El PIOA propone la creación de Unidades Multidisciplinares de Patología de Mama en todos los centros donde se presta asistencia a pacientes con enfermedades mamarias y/o considerados de referencia para el Programa de Diagnóstico Precoz. Se constituyen como Unidades Funcionales que integran a todos los profesionales relacionados con el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, con independencia del nivel asistencial al que pertenezcan. Para el desarrollo de este modelo asistencial, basado en una Red de Calidad, es necesario readaptar nuestra organización, especialmente en el uso sistemático de instrumentos clínicos, como por ejemplo las Unidades Funcionales Oncológicas²⁵⁴ [Figura 22].

Como ya comentamos anteriormente, la UFOCM de nuestro hospital, es un equipo multidisciplinar compuesto por ginecólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, anatomopatólogos, radiólogos y médicos nucleares. Semanalmente, en el Comité de Tumores se plantea la decisión terapéutica previa al tratamiento y, de forma individualiza, se establece un plan terapéutico global para cada paciente, con la participación de todos los profesionales implicados en el proceso diagnóstico y terapéutico del cáncer de mama.

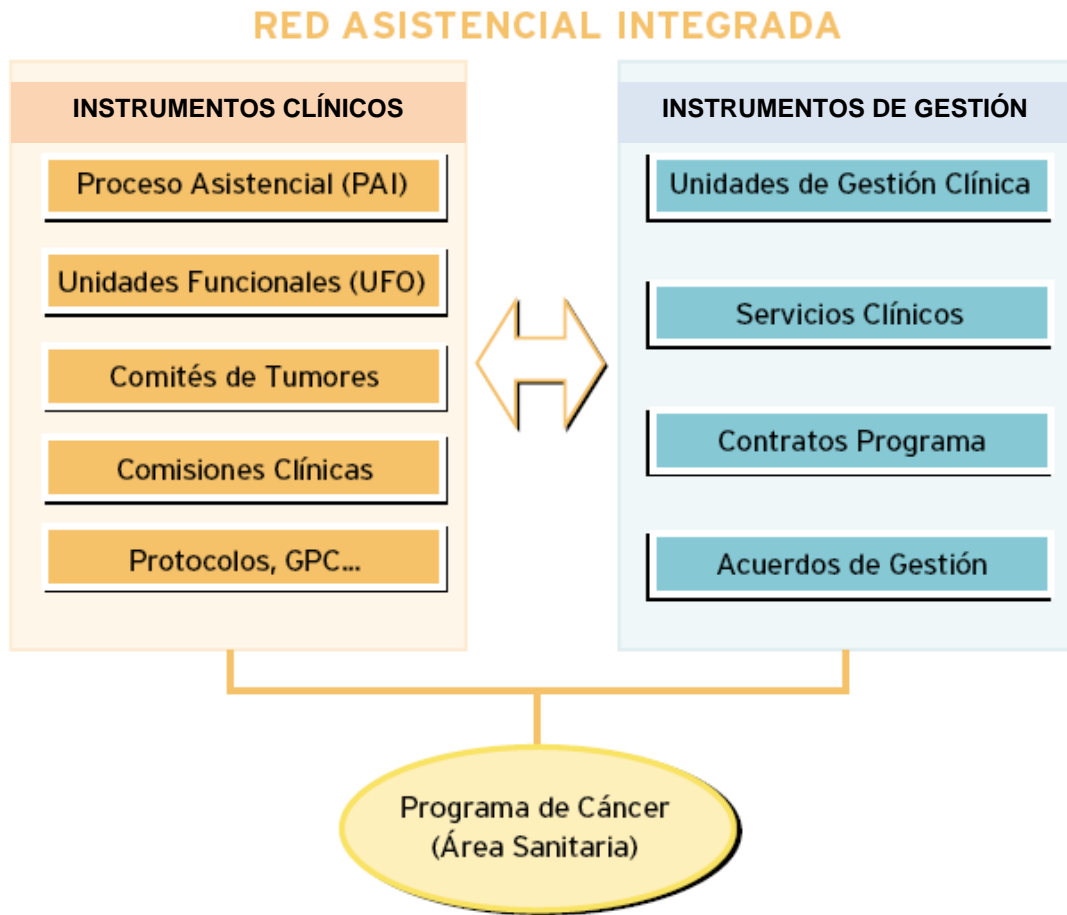


Figura 22. Instrumentos clínicos y de gestión de la Red Asistencial Integrada²⁵⁴.

En el año 1997, la SESPM fue pionera en el mundo en fijar unas condiciones mínimas para la Acreditación de Unidades de Mama Hospitalarias. Hoy día, aun considerándose estas Unidades imprescindibles, no existe un reconocimiento oficial de las mismas que las defina, homologue, regule y controle. Ésto justifica una actualización de las Normas por las que se debe regir la Acreditación de Unidades de Mama y a tal fin la SESPM ha editado un Protocolo Nacional de Acreditación de las Unidades de Mama^{255,256}. También en nuestro entorno, la Sociedad Europea de Mastología (EUSOMA, de las siglas en inglés, *European Society of Mastology*) ha elaborado unos requisitos que debería cumplir una Unidad de Mama Especializada²⁵⁷.

Sin embargo, ni los criterios de la SESPM ni los de EUSOMA contemplan la figura del médico nuclear en la composición del equipo multidisciplinar de la Unidad de Mama. Pensamos que la Medicina Nuclear debe formar parte integrante del equipo multidisciplinario básico de una Unidad de Mama, no sólo por ofrecer técnicas diagnósticas de uso habitual, sino por la incorporación progresiva de nuevas técnicas

como la PET y la cirugía radiodirigida^{258,259}. Los médicos nucleares debemos abogar por su inclusión, lo que supondría una autorregulación, impulso y validación de las técnicas de Medicina Nuclear y un soporte cualitativo para los propios servicios y profesionales implicados²⁵⁹.

Así, la valoración multidisciplinaria dota de sentido a la Unidad de Mama, aportando este enfoque en equipo, una mejor evaluación diagnóstica y terapéutica de cada paciente, y posibilitando el tratamiento “a la carta”. Al mismo tiempo, el contacto entre los diferentes especialistas es enriquecedor e ilusionante, y exige una constante actualización de los conocimientos por parte de sus miembros. Se estima que, a medio y largo plazo, la creación de grupos de trabajo de alta calidad permita un ahorro de recursos al SNS^{256,259}.

4.4. Aspectos éticos y jurídicos

El abandono de la LIA como estándar para la estadificación del cáncer de mama y la instauración de la BSGC en la práctica quirúrgica supone una responsabilidad profesional, ética y legal que en todo momento debe cumplir los cánones de la buena práctica médica, el respeto a la dignidad de la persona y su derecho a la toma de decisión, así como, indudablemente, enmarcarse en el contexto de la legalidad²⁴².

Por lo que se refiere a los aspectos jurídicos, las exigencias legales (Ley General de Sanidad, Leyes Autonómicas de Consentimiento Informado) se centran en un correcto proceso de información a la paciente y existe obligación legal de informar del carácter investigador de la BSGC durante la fase de validación (Ley Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente). En el contexto de la medicina pública, corresponde a la Administración Sanitaria la validación del procedimiento y no se contempla su inclusión como prestación si no existe suficiente evidencia científica sobre su seguridad y eficacia (Real Decreto sobre Ordenación de las Prestaciones Sanitarias del Sistema Nacional de Salud)²⁴².

En cuanto a los aspectos éticos, se reconoce la autonomía de la enferma para la toma de decisión tras ser informada correctamente (Convenio de Oviedo para la Protección de los Derechos Humanos, Código de Ética y Deontología de la Organización Médica Colegial)²⁴².

La información a la paciente debe estar basada en el diálogo. El médico nuclear tiene el deber de informar a la paciente sobre cualquier tipo de exploración con isótopos radiactivos, con independencia de si ésta requiere o no un consentimiento por escrito, explicándole de la forma más sencilla posible en qué consiste la prueba, cómo se va a realizar y sus posibles complicaciones²⁶⁰.

Una información adecuada a las pacientes presenta diversas ventajas. Por un lado, se cumple con un aspecto ético fundamental de la relación médico-enfermo. Por otro lado, la paciente coopera mucho mejor si conoce el tipo de exploración que se le va a realizar. Y, finalmente, suele tener una función protectora desde el punto de vista médico-legal. Sin embargo, para que la información que se suministra a la paciente tenga una validez jurídica, debe cumplir con una serie de requisitos con respecto a su contenido y a la forma de realización²⁶⁰.

El consentimiento informado (CI) es, básicamente, un proceso verbal que se despliega en el interior del acto clínico formando parte de él. El CI no consiste en conseguir que las pacientes firmen el formulario escrito en el que autorizan la realización de una intervención. El fundamento ético del CI consiste en la articulación correcta de los cuatro principios clásicos de la bioética moderna en el marco de las relaciones clínicas: No-Maleficencia, Justicia, Autonomía y Beneficencia²⁶¹.

En la CC.AA. de Andalucía, desde la perspectiva de la Medicina Nuclear, no es necesaria la obtención del CI por escrito para la realización rutinaria del procedimiento de la BSGC²⁶². En el ámbito de la quimioterapia neoadyuvante, todavía es necesaria la obtención de un CI ya que el procedimiento se encuentra en fase de validación. Además, para la posible aplicación clínica de la BSGC en la estrategia terapéutica de las pacientes con cáncer de mama candidatas a terapia sistémica primaria, sería imprescindible un CI más exhaustivo que permita a las mujeres conocer y comprender las ventajas e inconvenientes de la realización del procedimiento tanto antes como después de la quimioterapia.

5. Situación actual y perspectivas futuras

Actualmente, existe consenso sobre la necesidad de conocer de forma precisa el estado ganglionar de la mujer con cáncer de mama antes de la realización de la BSGC, con el fin de detectar axilas positivas y evitar posibles FN. Chung y Giuliano¹⁵⁷

proponen un algoritmo para la estadificación de la axila en pacientes sometidas a tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, basándose en su interpretación de los datos actualmente disponibles [Figura 23].

Una vez que se ha decidido que una paciente es candidata a quimioterapia neoadyuvante, antes de iniciar el tratamiento se evalúa el estatus axilar mediante exploración física y palpación axilar. Si la paciente presenta ganglios clínicamente positivos se realiza una punción para obtener la confirmación citológica o histológica de la situación pretratamiento. Si la paciente tiene una exploración negativa se recomienda practicar una ecografía axilar con punción ecoguiada de los ganglios sospechosos detectados. Si la ecografía axilar no visualiza ningún ganglio axilar sospechoso se debe realizar BSGC antes del inicio de la quimioterapia¹⁵⁷.

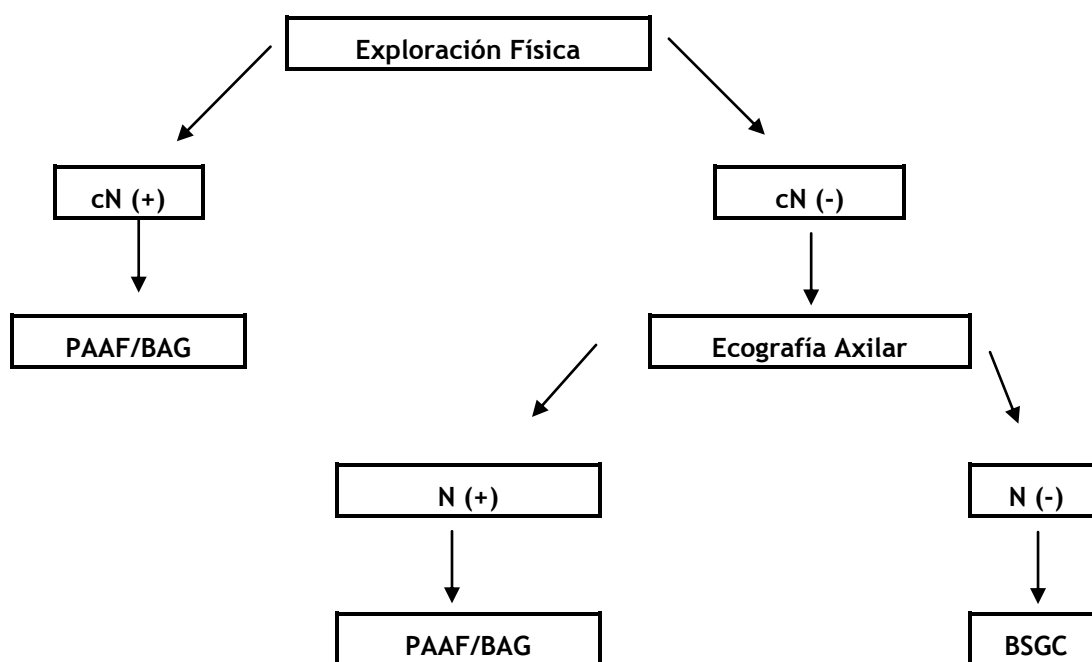


Figura 23. Algoritmo para la estadificación axilar en el tratamiento neoadyuvante¹⁵⁷.
BAG: biopsia con aguja gruesa. BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela.
PAAF: punción aspiración aguja fina.

Piñero et al¹⁶³ basándose en las conclusiones de una revisión sistemática de la literatura, consideran que la BSGC es una herramienta diagnóstica útil, y proponen un algoritmo de manejo de las pacientes con cáncer de mama que puedan necesitar terapia sistémica primaria [Figura 24]. En las pacientes con ganglios linfáticos negativos, estaría indicada la realización de la BSGC antes de la terapia sistémica

primaria, y la persistencia de esta negatividad después del tratamiento evitará la realización de la LIA. En los pocos casos de progresión de la enfermedad después de la quimioterapia neoadyuvante, con GC negativo antes del tratamiento y confirmación citológica al finalizar la terapia, se debe realizar la LIA junto a la cirugía del tumor primario. En las pacientes con ganglios linfáticos positivos, la BSGC debe posponerse hasta después de la terapia sistémica primaria, y la respuesta ser evaluada por ecografía y punción ecoguiada. En los casos con GC positivo, si la evaluación posterior a la terapia sistémica confirmara la positividad (y por tanto ausencia de respuesta), también estaría indicada la LIA. En las enfermas con ganglios linfáticos positivos que se negativizan después de la quimioterapia neoadyuvante existe la controversia de realizar una nueva BSGC o la LIA, que podría evitarse en los casos con GC negativo.

Para Sabel¹⁵⁶ en cualquier paciente que se considere la opción de quimioterapia neoadyuvante, lo ideal sería tener una evaluación completa de los ganglios linfáticos regionales, incluyendo exploración física, ecografía axilar y PAAF de las adenopatías sospechosas. Hasta que exista más información disponible sobre las tasas de FN y recurrencias regionales, en las pacientes con ganglios clínicamente positivos documentados por PAAF se debe proceder con la terapia sistémica y realización de LIA en el momento de la cirugía, junto con un protocolo con BSGC siempre que sea posible. Las pacientes con ganglios clínicamente negativos deben ser presentadas en un comité multidisciplinario que incluya oncólogos médicos y oncólogos radioterapeutas, antes de decidir que cirugía realizar. Si la realización de un perfil genético o el estatus ganglionar pretratamiento puede tener influencia en la decisión de utilizar una terapia neoadyuvante o que tipo de terapia neoadyuvante elegir (quimioterapia u hormonoterapia), la administración de radioterapia después de la mastectomía (en pacientes no candidatas a cirugía conservadora) o los campos de radioterapia a seleccionar, la BSGC debe realizarse antes de iniciar la quimioterapia. En la actualidad, se recomienda la realización de LIA junto con tumorectomía o mastectomía al terminar la terapia sistémica primaria, aunque se puede considerar el uso de modelos predictivos o nomogramas y decidir de forma conjunta con las pacientes teniendo en cuenta los posibles riesgos y beneficios de la LIA. Para las pacientes en las que las decisiones de la terapia adyuvante pueden ser independientes del estado ganglionar, se considerarán las ventajas y los inconvenientes del momento de realización de la BSGC, siendo la postneoadyuvancia una opción razonable [Figura 25].

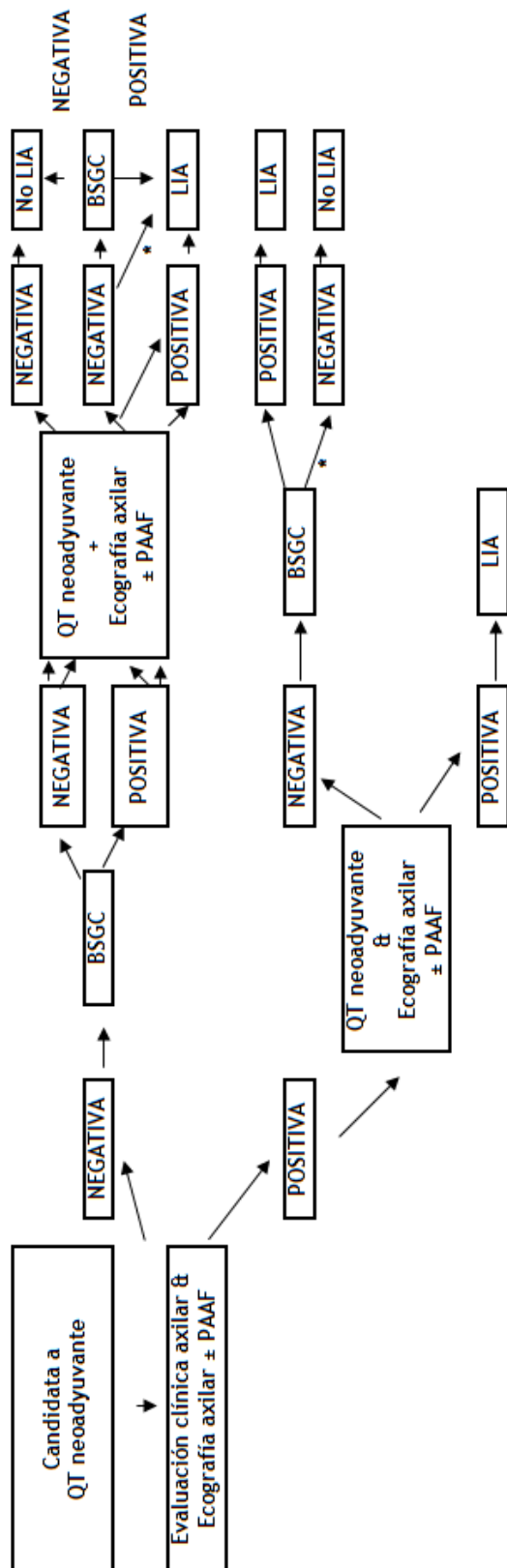


Figura 24. Algoritmo con quimioterapia neoadyuvante y BSGC en cáncer de mama.¹⁶³

BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela. LIA: linfadenectomía axilar. PAAF: punción-aspiración aguja fina. QT: quimioterapia.
 * Actitud no clara. Posibilidad teórica de ambos, aunque en la práctica sería actualmente aconsejable realizar LIA.

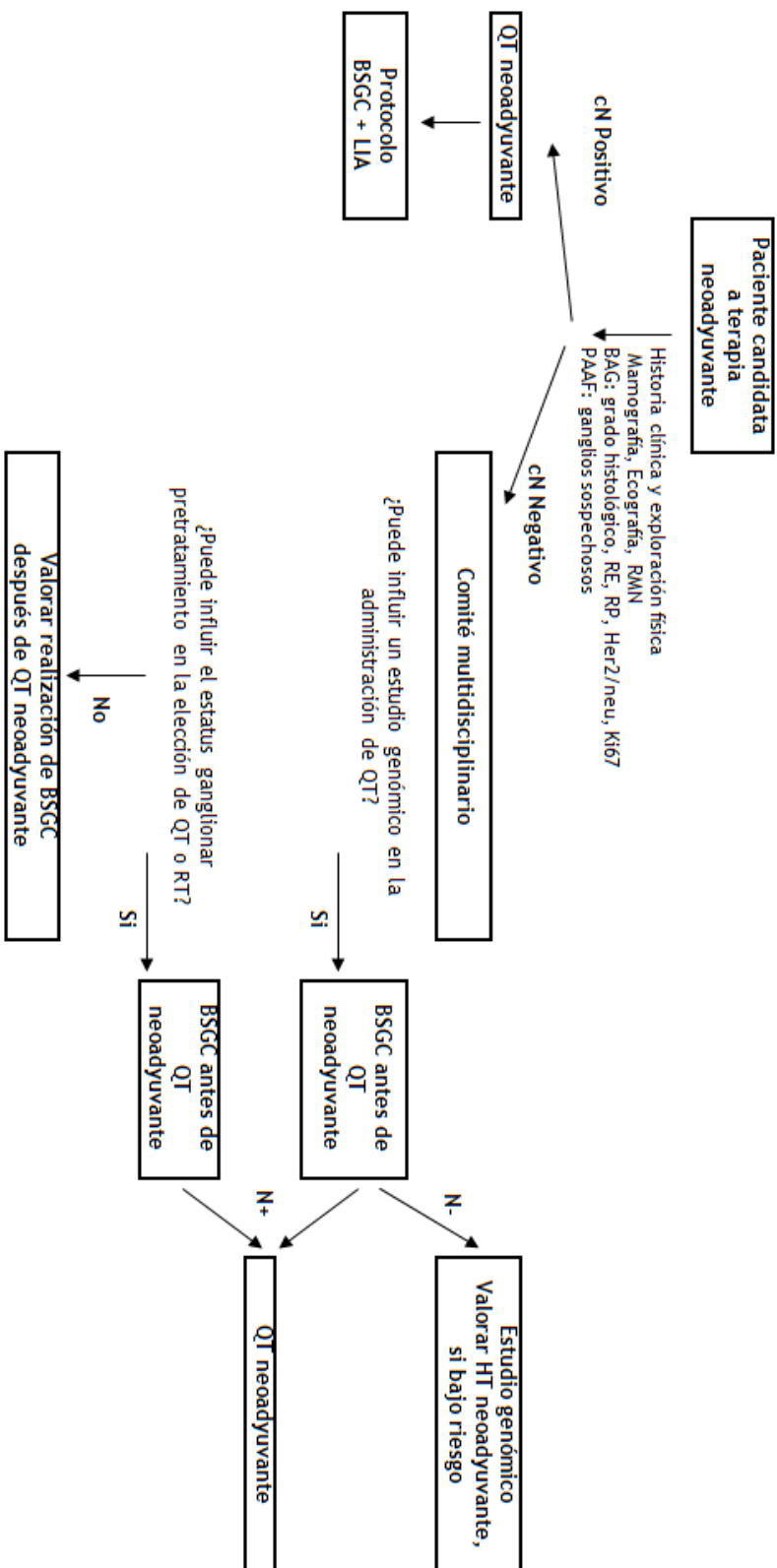


Figura 25. Incorporación de la BSGC en pacientes consideradas para quimioterapia neoadyuvante.¹⁵⁶

BAG: biopsia con aguja gruesa. BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela. LIA: linfadenectomía axilar. HT: hormonoterapia. PAAF: punción-aspiración aguja fina. QT: quimioterapia. RE: receptores de estrógenos. RMN: resonancia magnética nuclear. RP: receptores de progesterona. RT: radioterapia.

Hoy día, en nuestro medio, no es posible el uso combinado de perfiles genéticos del cáncer de mama y BSGC para seleccionar el tipo de tratamiento a administrar. Uno de los problemas de la nueva clasificación molecular del cáncer de mama es que se ha desarrollado usando una metodología que hoy por hoy es difícil de aplicar de forma rutinaria (MammaPrint[®], *Netherlands Cancer Institute* en Europa; Oncotype DX[®], *Genomic Health* en EE.UU.).

Es por ello que se han realizado esfuerzos para poder identificar estos subtipos a través de técnicas más accesibles, como la inmunohistoquímica, así como correlacionar los grupos moleculares con características morfológicas y tipos histológicos. Respecto a la respuesta al tratamiento quimioterápico, diversos estudios han demostrado una mayor sensibilidad a la quimioterapia neoadyuvante de los carcinomas basales y HER2+ que de los luminales. Sin embargo, a largo plazo los carcinomas de fenotipo basal presentan peor pronóstico que el resto, por la alta tasa de recidivas observada en los tumores que no alcanzan una RCp. Además, es preciso efectuar estudios prospectivos para valorar la utilidad de los test genéticos en las enfermas con afectación axilar^{263,264}.

Como ocurre con otras cuestiones clínicas en cáncer de mama, la BSGC en el contexto de la neoadyuvancia se encuentra bajo la presión de la demanda, tanto por parte de los profesionales de las Unidades de Mama, como por parte de las propias pacientes. En las mujeres propuestas para neoadyuvancia deben tenerse en cuenta tanto las ventajas que uno u otro escenario aporta en el marco asistencial de las pacientes como los factores que influyen sobre la técnica. Si bien es cierto que el escenario de la postneoadyuvancia sería preferido por parte de muchos clínicos; por su practicidad, la BSGC en situación de preneoadyuvancia podría ofrecer mejores condiciones técnicas y garantizar un perfil de seguridad óptimo²⁶⁵. En este sentido, los médicos nucleares debemos garantizar un perfil de seguridad en la realización del procedimiento de la BSGC.

Mientras estamos a la espera de la publicación de los estudios en marcha que intentan definir el momento óptimo de realización de la BSGC en el contexto de la neoadyuvancia²⁶⁶⁻²⁷⁰, es necesario avanzar en la búsqueda e implantación del mejor método para el estudio del GC en las pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante, teniendo en cuenta, cada vez más, las opiniones y preferencias de las

mujeres sobre el momento de la realización de la BSGC, y no sólo los aspectos técnicos del procedimiento²⁷¹.

Para terminar, queremos resaltar que la cantidad de parámetros diagnósticos y terapéuticos que inciden en el cáncer de mama, pone de relieve la necesidad de que cada mujer afecta de un cáncer de mama sea evaluada por un Comité de Tumores y atendida en una Unidad de Patología Mamaria interdisciplinaria. Progresivamente, estaremos en condiciones de ofrecer a cada enferma una medicina personalizada, con una estrategia terapéutica integrada e individualizada (“hecha a medida”), adaptada a su particular situación clínica y biológica^{264,272}. Esperamos que en un futuro próximo pueda considerarse la inclusión de la técnica de la BSGC después del tratamiento sistémico primario entre los criterios de indicación en el cáncer de mama²⁷³.

CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

El análisis de los resultados del presente estudio y su comparación con los datos publicados al respecto en la literatura científica permiten, a nuestro juicio, formular las siguientes conclusiones:

1. En las pacientes con cáncer de mama previamente tratadas con quimioterapia neoadyuvante, la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) con inyección periareolar de nanocoloide de albúmina, es un procedimiento técnicamente factible, que cumple los criterios operativos esenciales para implementar la BSGC en el proceso asistencial cáncer de mama según la guía de autoevaluación de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM). No obstante, no se alcanzan los parámetros clásicamente recomendados en el proceso de validación de la BSGC (tasa de identificación del GC de al menos un 95%, con una tasa de falsos negativos igual o menor al 5%) ya que:
 - a. La eficacia de la técnica para la identificación del GC ha sido del 92,0%.
 - b. La tasa de falsos negativos en esta serie ha sido del 8,3%.
 - c. La BSGC predice correctamente el estatus axilar en el 96,3% de las pacientes.

2. Teniendo en consideración las características clínicas de las pacientes, los aspectos técnicos de la BSGC y su relación con los parámetros de validez diagnóstica, pensamos que:
 - a. El estatus axilar en el momento del diagnóstico es la variable clínica de mayor importancia para la realización de la BSGC en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante.
 - El porcentaje de identificación del GC ha sido significativamente menor en las pacientes con axila clínica y/o ecográficamente positiva al diagnóstico, en comparación con las mujeres con axila negativa (83,8% frente 98,0%).
 - Es de destacar que en las enfermas con axila positiva al diagnóstico en las que sí existió migración y detección del GC, el análisis intraoperatorio del GC conservó su precisión diagnóstica.
 - b. La obesidad es un factor que puede dificultar tanto la visualización del GC en la linfogammagrafía como su identificación en el acto quirúrgico. De tal manera que en las mujeres con un índice de masa corporal mayor de 30

existe un menor porcentaje de identificación del GC con una mayor tasa de falsos negativos.

3. Al establecer la relación entre el resultado del estudio histológico del GC con su correspondencia con el estatus axilar definitivo, cabe destacar que:
 - a. El GC fue el único ganglio afectado de la axila en casi el 70% de las enfermas estudiadas.
 - b. Únicamente en el 15% de las mujeres con resultado de micrometástasis en el GC, y el 38,5% de las pacientes con macrometástasis en el GC, presentaron además metástasis en otras adenopatías axilares.
4. En nuestra experiencia, la quimioterapia neoadyuvante no conduce a una disminución en el número de GC identificados en la cirugía ni en el número de ganglios axilares extirpados en la linfadenectomía axilar, lo que hace pensar que ambos procedimientos quirúrgicos conservan su validez en estos casos, ya que:
 - a. Se identificaron en la cirugía una media de 1,7 GC.
 - b. Se extirparon en la linfadenectomía una media de 13,2 ganglios axilares.
 - c. En el 20,4% de las pacientes se obtuvieron menos de 10 ganglios en la linfadenectomía axilar.
5. Entre las ventajas de la realización de la BSGC después de la quimioterapia sistémica primaria se encuentra el que permite identificar a las pacientes con una respuesta patológica completa axilar, proporciona información pronóstica para la selección de terapias adyuvantes, y disminuye el número de linfadenectomías axilares innecesarias, manteniendo la secuencia quirúrgica convencional después de la quimioterapia. De hecho, nuestros propios resultados indican que la BSGC podría haber evitado la realización de la linfadenectomía axilar en más de la mitad de las pacientes (51,1%), puesto que presentaron un resultado verdadero negativo del GC.
6. Por último, sería esperanzador considerar la inclusión sistemática de la BSGC en los algoritmos diagnósticos de las mujeres con cáncer de mama candidatas a quimioterapia sistémica primaria; ya que preservando la fiabilidad diagnóstica de la técnica, redundaría en un beneficio para las pacientes al ser sometidas a técnicas quirúrgicas menos agresivas, y significaría un importante avance clínico y terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Lacey JV Jr, Devesa SS, Brinton LA. Recent trends in breast cancer incidence and mortality. *Environ Mol Mutagen* 2002;39:82-8.
2. López-Abente G, Pollán M, Vergara A, Ardanaz E, Moreo P, Moreno C, et al. Tendencia temporal de la incidencia de cáncer en Navarra y Zaragoza. *Gac Sanit* 2000;14:100-9.
3. Instituto de Salud Carlos III. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
5. Johnson-Thompson MC, Guthrie J. Ongoing research to identify environmental risk factors in breast cancer. *Cancer* 2000;88:1224-9.
6. Proceso asistencial integrado cáncer de mama. Detección precoz de cáncer de mama, 2ª edición. Sevilla: Consejería de Salud, Junta de Andalucía; 2005.
7. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *New Engl J Med* 2000;342:564-71.
8. Verkasalo KTJ, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:133-40.
9. Pollán M. Cáncer de mama en mujeres y ocupación: Revisión de la evidencia existente. *Gac Sanit* 2001;5(Supl 4):3-22.
10. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Resultados de investigación sobre evaluación de tecnologías sanitarias: diagnóstico precoz y clínico en oncología. Informe de Evaluación nº 32, noviembre de 2002.
11. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997;277:997-1003.
12. Ruano Raviña A. Susceptibilidad al cáncer de mama y ovario asociado a los genes BRCA1 y BRCA2. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías de Galicia, Avalia-t, 2002. Informes de evaluación: INF 2002/03.
13. Ramos Boyero M. Cáncer de mama: epidemiología, factores de riesgo y presentación clínica. En: Cirugía de la mama (Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos nº 10). Sierra García J, Piñero Madrona A, Illana Moreno J, editores. Madrid: Arán Ediciones SL; 2006. p. 213-9.
14. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor D, Allred C, Clark GM, et al. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;24:966-78.
15. Oncoguía de cáncer de mama. Plan Oncológico Comunidad Valenciana. Valencia: Consellería de Sanitat, Generalitat Valenciana; 2005.
16. Piñero Madrona A, Merck Navarro B, Parrilla Aparicio P. Factores pronósticos y estadificación del cáncer de mama. En: Cirugía de la mama (Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos nº 10). Sierra García J, Piñero Madrona A, Illana Moreno J, editores. Madrid: Arán Ediciones SL; 2006. p. 221-33.

17. Capote de Armas LF. Conceptos anatomopatológicos de interés para el cirujano. En: Cirugía de la mama (Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos nº 10). Sierra García J, Piñero Madrona A, Illana Moreno J, editores. Madrid: Arán Ediciones SL; 2006. p. 49-54.
18. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-10.
19. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered. *Am J Clin Pathol* 2005;123:21-7.
20. Zafrani B, Aubriot MH, Mouret E, Cremoux P, Rycke Y, Nicolas A, et al. High sensitivity and specificity of immunohistochemistry for the detection of hormone receptors in breast carcinoma: comparison with biochemical determination in a prospective study of 793 cases. *Histopathology* 2000;37:536-45.
21. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
22. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual* (7th ed). New York, NY: Springer; 2010.
23. García-Villanueva A, González-Palacios FJ, Rojo R, Collado MV. Utilidad de la clasificación TNM para el cáncer de mama en la toma de decisiones quirúrgicas. *Rev Senología Patol Mam* 2009;22:3-9.
24. Díaz Faes J. Evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. En: Cirugía de la mama (Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos nº 10). Sierra García J, Piñero Madrona A, Illana Moreno J, editores. Madrid: Arán Ediciones SL; 2006. p. 201-11.
25. Sierra García A, Fernández Ferrero FE. La cirugía conservadora del cáncer de mama: indicaciones y aspectos técnicos. En: Cirugía de la mama (Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos nº 10). Sierra García J, Piñero Madrona A, Illana Moreno J, editores. Madrid: Arán Ediciones SL; 2006. p. 361-5.
26. del Val Gil JM. Mastectomías: indicaciones y aspectos técnicos. En: Cirugía de la mama (Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos nº 10). Sierra García J, Piñero Madrona A, Illana Moreno J, editores. Madrid: Arán Ediciones SL; 2006. p. 367-73.
27. Acea Nebril B. Linfadenectomía y biopsia del ganglio centinela. En: Cirugía de la mama (Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos nº 10). Sierra García J, Piñero Madrona A, Illana Moreno J, editores. Madrid: Arán Ediciones SL; 2006. p. 375-98.
28. Moyano Jato AJ. Tratamiento médico del cancer de mama. En: Cirugía de la mama (Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos nº 10). Sierra García J, Piñero Madrona A, Illana Moreno J, editores. Madrid: Arán Ediciones SL; 2006. p. 309-24.
29. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ. Specificity of HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. *J Clin Oncol* 1999;17:1983-7.
30. Perloff M, Lesnick GJ. Chemotherapy before and after mastectomy in stage III breast cancer. *Arch Surg* 1982;117:879-81.

31. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, Montague ED, Buzdar AU, Yap HY, et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. *Cancer* 1983;51:763-8.
32. Schick P, Goodstein J, Moor J, Butler J, Senter KL. Preoperative chemotherapy followed by mastectomy for locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol* 1983;22:278-82.
33. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast. Criteria of inoperability. *Am Surg* 1943;118:859-66 y 1032-40.
34. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988;62:2507-16.
35. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, Borel C, Auclerc G, De Maublanc MA, et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 1990;66:119-29.
36. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1539-45.
37. Insa A, Chirivella I, Lluch A. Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama operable. *Med Clin (Barc)* 2006;126:295-303.
38. Collado Martín R, Ortega Granados AL, Alonso Calderón R, Sánchez Rovira P. Estrategias terapéuticas del carcinoma de mama localmente avanzado. *Rev Cancer (Madrid)* 2009;23:40-8.
39. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-94.
40. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006;24:1940-9.
41. Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Quimioterapia preoperatoria para mujeres con cáncer de mama operable (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
42. Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007;94:1189-200.
43. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20:1456-66.
44. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003;21:4165-74.
45. Gogas H, Fountzilas G. The role of taxanes as a component of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14:667-74.

46. Steger GG, Galid A, Gnant M, Mlineritsch B, Lang A, Tausch C, et al. Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-14. *J Clin Oncol* 2007;25:2012-8.
47. von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:542-51.
48. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676-85.
49. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by FEC and concurrent trastuzumab in HER2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007;13:228-33.
50. Fuster Diana CA, Bruna Esteban M. Neoadyuvancia en el cáncer de mama. El punto de vista del cirujano. *Boletín GEICAM* 2008;22:17-20.
51. Kiebert GM, de Haes JC, van de Velde CJ. The impact of breast-treatment and mastectomy on the quality of life of early-stage patients: a review. *J Clin Oncol* 1991;6:1059-70.
52. Goodwin PJ, Black JT, Bordeleau LJ, Ganz PA. Health-related quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer - taking stock. *JNCI Cancer Spectrum* 2003;4:263-81.
53. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-93.
54. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:9304-11.
55. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, Hunt KK, Dhingra K, Buchholz TA, et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 1998;176:502-9.
56. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:460-9.
57. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:96-102.
58. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-85.

59. Pernas S. Neoadyuvancia vista por el patólogo. *Boletín GEICAM* 2008;22:6-11.
60. López García-Alonso JA, Furió Bacete V. Neoadyuvancia vista por el patólogo. *Boletín GEICAM* 2008;22:12-6.
61. Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy. An overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:633-42.
62. Mukai H, Watanabe T, Ando M, Shimizu C, Katsumata N. Assessment of different criteria for the pathological complete response (pCR) to primary chemotherapy in breast cancer: standardization is needed. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:123-8.
63. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, Andre F, Gonzalez-Angulo AM, Symmans WF, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol* 2007;25:2650-5.
64. Fisher B, Gunduz N, Coyle J, Rudock C, Saffer E. Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res* 1989;49:1996-2001.
65. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastasis: balanced proliferation apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med* 1995;1:149-53.
66. Simpson-Herren L, Sanford AH, Holmquist JP. Effects of surgery on the cell kinetics of residual tumor. *Cancer Treat Rep* 1976;60:1749-60.
67. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 1979;39:3861-5.
68. Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983;43:1488-92.
69. Pusztai L, Ayers M, Stec J, Clark E, Hess K, Stivers D, et al. Gene expression profiles obtained from fine-needle aspirations of breast cancer reliably identify routine prognostic markers and reveal large-scale molecular differences between estrogen-negative and estrogen-positive tumors. *Clin Cancer Res* 2003;9:2406-15.
70. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:262-72.
71. Gianni L, Zambetti M, Clark K, Baker J, Cronin M, Wu J, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7265-77.
72. Hess KR, Anderson K, Symmans WF, Valero V, Ibrahim N, Mejia JA, et al. Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4236-44.
73. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-85.
74. Levenback C. The history of lymphatic mapping: a gynecologic perspective. In: *Clinical lymphatic mapping in gynecologic cancers*. Levenback C, van der Zee AGJ, Coleman RL, editors. London: Taylor & Francis; 2004. p. 1-13.

75. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-8.
76. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
77. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
78. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
79. Alex JC, Krag DN. Gamma probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993;2:137-43.
80. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993;2:303-8.
81. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-40.
82. Vinagre Martínez LM. Anatomía quirúrgica de la mama. En: *Cirugía de la mama (Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos nº 10)*. Sierra García J, Piñero Madrona A, Illana Moreno J, editores. Madrid: Arán Ediciones SL; 2006. p. 27-37.
83. Florica JV. Lymphatic anatomy of the breast and axilla. In: *Clinical lymphatic mapping in gynecologic cancers*. Levenback C, van der Zee AGJ, Coleman RL, editors. London: Taylor & Francis; 2004. p. 59-65.
84. Thompson JF, Uren RF. What is a "sentinel" lymph node?. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:103-4.
85. Nieweg OE, Estourgie SH. What is a sentinel node and what is a false-negative sentinel node?. *Ann Surg Oncol* 2004;1:169-73S.
86. Keshtgar MRS, Ell PJ. Sentinel lymph node detection and imaging. *Eur J Nucl Med* 1999;26:57-67.
87. Querci della Rovere G, Benson JR. A critique of the sentinel node concept. *Breast* 2006;15:693-7.
88. Vidal-Sicart S, Rioja Martín ME. Detección gammagráfica e intraoperatoria del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Esp Med Nucl* 2009;28:41-3.
89. Piñero A, Giménez J, Merck B, Vázquez C y Grupo de Expertos. Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Med Nucl* 2007;26:176-80. *Cir Esp* 2007;82:146-9. *Rev Senología Patol Mam* 2007;20:16-20.
90. 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* 2007;34:2154-9.
91. Prats E, Andrés A, Razola P, Tardín L, Santapau A, García F, et al. Encuesta sobre la aplicación del ganglio centinela en el cáncer de mama y en el melanoma. Resultados en España. *Rev Esp Med Nucl* 2009;28:212-8.
92. Quan ML, Wells BJ, McCready, Wright FC, Fraser N, Gagliardi AR. Beyond the false negative rate: development of quality indicators for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:579-91.

93. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.
94. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. A metaanalysis. *Cancer* 2006;106:4-16.
95. Mesa Institucional "Ganglio centinela. Medicina nuclear y cirugía". Conclusiones. XXIX Congreso Nacional de Medicina Nuclear. Valencia 2008. *Rev Esp Med Nucl* 2009;28:39-40.
96. Cohen LF, Breslin TM, Kuerer HM, Ross MI, Hunt KK, Sahin AA. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1266-72.
97. Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff DA, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:2187-94.
98. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, Fleming JB, Kuerer HM, Newman LA, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3480-6.
99. Fernández A, Cortés M, Benito E, Azpeitia D, Prieto L, Moreno A, et al. Gamma probe sentinel node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme. *Nucl Med Commun* 2001;22:361-6.
100. Haid A, Tausch C, Lang A, Lutz J, Fritzsche H, Peschina W, et al. Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma?. *Cancer* 2001;92:1080-4.
101. Tafra L, Verbanac KM, Lannin DR. Preoperative chemotherapy and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:312-5.
102. Julian TB, Patel N, Dusi D, Olson P, Nathan G, Jasnosz K, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:407-10.
103. Brady EW. Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast J* 2002;8:97-100.
104. Miller AR, Thomason VE, Yeh IT, Alrahwan A, Sharkey FE, Stauffer J, et al. Analysis of sentinel lymph node mapping with immediate pathologic review in patients receiving preoperative chemotherapy for breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:243-7.
105. Julian TB, Dusi D, Wolmark N. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2002;184:315-7.
106. Stearns V, Ewing A, Slack R, Penannen M, Hayes DF, Tsangaris TN. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:235-42.
107. Balch GC, Mithani SK, Richards KR, Beauchamp D, Kelley MC. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after preoperative therapy for stage II and III breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:616-21.
108. Haid A, Koeberle-Wuehrer R, Offner F, Jasarevic Z, Fritzsche H, Zimmermann G. [Clinical usefulness and perspectives of sentinel node biopsy in the management of breast cancer]. [Erratum appears in *Chirurg* 2003;74:936]. [German]. *Chirurg* 2003;74:657-64.

109. Schwartz GF, Meltzer AJ. Accuracy of axillary sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant (induction) chemotherapy for carcinoma of the breast. *Breast J* 2003;9:374-9.
110. Piato JRM, Barros ACSD, Pincerato KM, Sampaio APQ, Pinotti JA. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. A pilot study. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:118-20.
111. Vigário A, Sapienza MT, Sampaio AP, Piato JR, Barros N, Barros A, et al. Primary chemotherapy effect in sentinel node detection in breast cancer. *Clin Nucl Med* 2003;28:553-7.
112. Reitsamer R, Peintinger F, Rettenbacher L, Prokop E. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol* 2003;84:63-7.
113. Aihara T, Munakata S, Morino H, Takatsuka Y. Feasibility of sentinel node biopsy for breast cancer after neoadjuvant endocrine therapy: a pilot study. *J Surg Oncol* 2004;85:77-81.
114. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Akazawa K, Inoue T, Noguchi S. Sentinel node biopsy using periareolar injection of radiocolloid for patients with neoadjuvant chemotherapy-treated breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:2555-61.
115. Kang SH, Kim SK, Kwon Y, Kang H-S, Kang JH, Ro J, et al. Decreased identification rate of sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg* 2004;28:1019-24.
116. Patel NA, Piper G, Patel JA, Malay MB, Julian TB. Accurate axillary nodal staging can be achieved after neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. *Am Surg* 2004;70:696-9.
117. Kang SH, Kang JH, Choi EA, Lee ES. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 2004;11:233-41.
118. Lang JE, Esserman LJ, Ewing CA, Rugo HS, Lane KT, Leong SP, et al. Accuracy of selective sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy: effect of clinical node status at presentation. *J Am Coll Surg* 2004;199:856-62.
119. Khan A, Sabel MS, Nees A, Diehl KM, Cimmino VM, Kleer CG, et al. Comprehensive axillary evaluation in neoadjuvant chemotherapy patients with ultrasonography and sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005;2:697-704.
120. Tanaka Y, Maeda H, Ogawa Y, Nishioka A, Itoh S, Kubota K, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncol Rep* 2005;15:927-31.
121. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005;23:2694-702.
122. Jones JL, Zabicki K, Christian RL, Gadd MA, Hughes KS, Lesnikoski BA, et al. A comparison of sentinel node biopsy before and after neoadjuvant chemotherapy: timing is important. *Am J Surg* 2005;190:517-20.
123. Kinoshita T, Takasugi M, Iwamoto E, Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Terui S. Sentinel lymph node biopsy examination for breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2006;191:225-9.

124. Péley G, Török K, Farkas E, Mátrai Z, Horváth Z, Sinkovics I, et al. [The feasibility and the role of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer]. [Hungarian]. *Magy Onkol* 2006;50:19-23.
125. Le Bouëdec G, Geissler B, Gimbergues P, Cachin F, Penault-Llorca F, Kwiatkowski F, et al. [Sentinel lymph node biopsy for breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: Influence of nodal status before treatment]. [French]. *Bull Cancer* 2006;93:415-9.
126. Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 2007;14:10-5.
127. Yu J-C, Hsu G-C, Hsieh C-B, Yu C-P, Chao T-Y. Role of sentinel lymphadenectomy combined with intraoperative ultrasound in the assessment of locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007;14:174-80.
128. Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, Ross MI, Meric-Bernstam F, Feig BW, et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer* 2007;109:1255-63.
129. Newman EA, Sabel MS, Nees AV, Schott A, Diehl KM, Cimmino VM, et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2946-52.
130. Lee S, Kim EY, Kang SH, Kim SW, Kim S-K, Kang KW, et al. Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after pre-operative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:283-8.
131. Yamamoto M, Mehta RS, Baick CH, Su M-Y, Lane KT, Butler JA, et al. The predictive value of sentinel lymph node biopsy in locally advanced breast cancer patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *Am Surg* 2007;73:977-80.
132. Gimbergues P, Abrial C, Durando X, Le Bouedec G, Cachin F, Penault-Llorca F, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1316-21.
133. Hino M, Sano M, Sato N, Homma K. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in a patient with operable breast cancer. *Surg Today* 2008;38:585-91.
134. Medina-Franco H, Salgado-Nesme N, Zerón-Medina-Cuairán J. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic chemotherapy in patients with breast cancer: a prospective pilot trial. *Rev Invest Clin* 2008;60:390-4.
135. Papa MZ, Zippel D, Kaufman B, Shimon-Paluch S, Yosepovich A, Oberman B, et al. Timing of sentinel lymph node biopsy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Surg Oncol* 2008;98:403-6.
136. Tausch C, Konstantiniuk P, Kugler F, Reitsamer R, Roka S, Pöstlbereger S, et al. Sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy for breast cancer: findings from the Austrian Sentinel Node Study Group. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3378-83.

137. Classe J-M, Bordes V, Campion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante, a french prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009;27:726-32.
138. Cheung TT, Suen DTK, Kwong A. Is sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy feasible in chinese patients with invasive breast cancers?. *ANZ J Surg* 2009;79:719-23.
139. Hunt KK, Yi M, Mittendorf E, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009;250:558-66.
140. Rubio IT, Aznar F, Lirola J, Peg V, Xercavins J. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:235-9.
141. Ozmen V, Unal ES, Muslumanoglu ME, Igci A, Canbay E, Ozcinar B, et al. Axillary sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:23-9.
142. Schwartz GF, Tannebaum JE, Jernigan AM, Palazzo JP. Axillary sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast. *Cancer* 2010;116:1243-51.
143. Sabel MS, Schott AF, Kleer CG, Merajver S, Cimmino VM, Dielh KM, et al. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2003;186:102-5.
144. Schrenk P, Hochreiner G, Fridrik M, Wayand W. Sentinel node biopsy performed before preoperative chemotherapy for axillary lymph node staging in breast cancer. *Breast J* 2003;9:282-7.
145. Ollila DW, Neuman HB, Sartor C, Carey LA, Klauber-Demore N. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy prior to neoadjuvant chemotherapy in patients with large breast cancers. *Am J Surg* 2005;190:517-20.
146. Cox CE, Cox JM, White LB, Stowell NG, Clark JD, Allred N, et al. Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy for determining axillary status and treatment prognosis in locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:483-90.
147. van Rijk MC, Nieweg OE, Rutgers EJ, Oldenburg HS, Olmos RV, Hoefnagel CA, et al. Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy spares breast cancer patients axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2006;13:475-9.
148. Grube BJ, Christy CJ, Black D, Martel M, Harris L, Weidhaar J, et al. Biopsy sentinel lymph node dissection before preoperative chemotherapy. *Arch Surg* 2008;143:692-9.
149. Schrenk P, Tausch C, Wölfl S, Bogner S, Fridrik M, Wayand W. Sentinel node mapping performed before preoperative chemotherapy may avoid axillary dissection in breast cancer patients with negative or micrometastatic sentinel nodes. *Am J Surg* 2008;196:176-83.
150. Menard J-P, Extra J-M, Jacquemier J, Buttarelli M, Lambaudie E, Bannier M, et al. Sentinel lymphadenectomy for the staging of clinical axillary node-negative breast cancer before neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:916-20.
151. Straver ME, Rutgers EJT, Russell NS, Oldenburg HAS, Rodenhuis S, Wesseling J, et al. Towards rational axillary treatment in relation to neoadjuvant therapy in breast cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:2284-92.

152. Al Mushawah F, Tan MC, Margenthaler JA. Axillary staging prior to or after neoadjuvant systemic therapy? A single institutional experience. *J Surg Oncol* 2010;102:404-7.
153. Giménez-Climent MJ. Biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con carcinoma de mama con indicación de quimioterapia neoadyuvante. ¿En qué momento y a quién?. *Rev Senología Patol Mam* 2007;20:3-4.
154. Waljee JF, Newman LA. Neoadjuvant systemic therapy and the surgical management of breast cancer. *Surg Clin N Am* 2007;87:399-415.
155. Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR, Pockaj BA, Khouri N, Hylton NF, et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference. *J Clin Oncol* 2008;26:791-7.
156. Sabel MS. Sentinel lymph node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy: pros and cons. *Surg Oncol Clin N Am* 2010;19:519-38.
157. Chung A, Giuliano A. Axillary staging in the neoadjuvant setting. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2401-10.
158. Alberro JA. Quimioterapia neoadyuvante y biopsia del ganglio centinela. *Rev Senología Patol Mam* 2007;20:131-2.
159. Xing Y, Cormier JN, Kuerer HM, Hunt KK. Sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant chemotherapy: review of the literature and recommendations for use in patient management. *Asian J Surg* 2004;27:262-7.
160. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006;93:539-46.
161. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer: sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy - systematic review and meta analysis. *Acad Radiol* 2009;16:551-63.
162. van Deurzen CHM, Vriens BEPJ, Tjan-Heijen VCG, van der Wall E, Albrechts M, van Hilligersberg, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer* 2009;45:3124-30.
163. Piñero A, Giménez J, Vidal-Sicart S, Intra M. Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori* 2010;96:17-23.
164. Gui G. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer (Letter). *Br J Surg* 2006;93:1025-6.
165. Xing Y, Cormier JN., Hunt KK. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer (Author`s reply). *Br J Surg* 2006;93:1026.
166. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999;354:1896-900.
167. Acea B, Candia B, Sobrido M, Ramos M. Biopsia del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. Estudio de evaluación técnica desde los criterios de la medicina basada en la evidencia. A Coruña: Asociación Española de Cirujanos, Sección de Patología Mamaria; 2003.
168. Hospital Universitario Virgen de Las Nieves. El hospital que queremos. Plan Estratégico 2005-2010. Disponible en: <http://www.hvn.es>.

169. American College of Radiology: Illustrated Breast Imaging Reporting And Data System (BI-RADS). Reston, VA: American College of Radiology; 2003.
170. Martínez Gálvez M, Álvarez Benito M. Cáncer de mama. En: Actualizaciones SERAM. Imagen en Oncología. Pallardó Calatayud Y, Revert Ventura A, Cervera Deval J, editores. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008. p 35-44.
171. Saura RM, Gimeno V, Blanco MC, Colomer R, Serrano P, Acea B, et al. Desarrollo de indicadores de proceso y resultado y evaluación de la práctica asistencial oncológica. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/02.
172. Ficha técnica. Nanocoll®. 500 microgramos equipo de reactivos para preparación farmacéutica. GE Healthcare, junio 2009.
173. Cotrina-Monroy A, Pérez-Iruela JA, López-López A, De Juan R, Rodríguez-Torras ML, Gómez-Embuena A. Notificación de una reacción adversa al ^{99m}Tc-nanocoloide de albúmina. Rev Esp Med Nucl 2010;29:308-9.
174. Krynycky BR, Kim CK, Goyenechea MR, Chan PT, Zhang Z-Y, Machac J. Clinical breast lymphoscintigraphy: optimal techniques for performing studies, image atlas, and analysis of images. Radiographics 2004; 24:121-45.
175. Operation manual. Surgical probe Europrobe® system CE 0459. EURORAD, Strasbourg Cedex 2, France. Edition, may 2003.
176. Saura RM y Grupo de Trabajo. Indicadores de calidad asistencial en Ginecología y Obstetricia SEGO. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 1999.
177. One Step - One Decision. OSNA para el análisis de ganglios centinela en cáncer de mama. Sysmex España S.L. Disponible en: www.sysmex.es.
178. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:3628-36.
179. González Perán E, Ramos Font C, González Salmerón MD, Rebollo Aguirre AC, Menjón Beltrán S, Llamas Elvira JM. Validación de la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en pacientes con cáncer de mama. Cienc Ginecol 2006;10(Supl 1):81.
180. Quan ML, McCready D. The evolution of lymph node assessment in breast cancer. J Surg Oncol 2009;99:194-8.
181. Sabadell Mercadal MD, Piñero Madrona A, Giménez Climent MJ. Tratamiento quirúrgico. Cirugía primaria. Cirugía en neoadyuvancia. Ganglio centinela. En: Manual de Práctica Clínica en Senología. Modolell Roig A, Sabadell Mercadal MD, Izquierdo Sanz M, Prats de Puig M, editores. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria; 2010. p. 48-51.
182. Liu SV, Melstrom L, Yao K, Russell CA, Sener SF. Neoadjuvant therapy for breast cancer. J Surg Oncol 2010;101:283-91.
183. Bland I. Utilization of sentinel lymph node mapping to determine pathologic outcomes for patients receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. Ann Surg Oncol 2002;9:217-9.
184. Hunt KK, Buchholz TA, Hortobagay GN. Now and later? The sticky question of lymph node management in patients receiving preoperative chemotherapy. Ann Surg Oncol 2005;12:683-5.

185. Bear HD. Reaping the harvest from neoadjuvant therapy for breast cancer: reducing morbidity with sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol* 2007;95:527-9.
186. Dixon JM, Cody III HS. Role of sentinel node biopsy in patients having neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:511-3.
187. Piñero A. Present and future of sentinel lymph node biopsy in breast cancer staging. *Clin Transl Oncol* 2010;12:457-8.
188. Shimazu K, Noguchi S. Sentinel lymph node biopsy before versus after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Surg Today* 2011;41:311-6.
189. Gubern JM, Fraile M. Biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Esp Med Nucl* 2004;23:147-52.
190. Vidal Sicart S. Ganglio centinela en cáncer de mama y tumores ginecológicos. Presente y ¿futuro?. *Rev Esp Med Nucl* 2007;26:135-7.
191. Vázquez López A, Píera Peña C. Coloides en linfogammagrafía: aplicación al ganglio centinela. *Rev Esp Med Nucl* 1999;18:457-64.
192. Jiménez IR, Roca M, Vega E, García ML, Benítez A, Bajén M, et al. Particle sizes of colloids to be used in sentinel lymph node radiolocalization. *Nucl Med Commun* 2008;29:166-72.
193. Rodier J-F, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V, et al. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3664-9.
194. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Dirk Noyes R, et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg* 2000;231:724-31.
195. Shoher A, Diwan A, Teh DS, Lu HH, Fisher R, Lucci A Jr. Lymphoscintigraphy does not enhance sentinel node identification or alter management of patients with early breast cancer. *Curr Surg* 2006;66:207-12.
196. Goyal A, Newcombe RG, Mantel RE, on behalf of the ALMANAC trialists group. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:238-43.
197. Duch Renom J, Estorch Cabrera M, Rodríguez Revuelto AA, Rivera Codías E, Artigas Guix C, Camacho Martí V, et al. Biopsia selectiva del ganglio centinela postquimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama. *Rev Esp Med Nucl* 2010;29(Supl 1):7.
198. Ureña Lara MJ, Bermúdez Morales MC, Díaz Alarcón JP, Dueñas Rodríguez B, Ureña Tirao C, Martínez Ferrol J, et al. Cirugía radioguiada en cáncer de mama localmente avanzado con buena respuesta a quimioterapia neoadyuvante. *Rev Esp Med Nucl* 2010;29(Supl 1):43.
199. Bello Arqués P, Loaiza Góngora JL, Hervás Benito I, Vercher Conejero JL, Falgás Lacueva M, Rivas Sánchez A, et al. Nuestros resultados de validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama avanzado tras la quimioterapia neoadyuvante. *Rev Esp Med Nucl* 2010;29(Supl 1):83.
200. Suárez Fernández JP. En referencia al artículo "Evidencias en medicina nuclear. Selección de publicaciones entre enero y junio de 2009". *Rev Esp Med Nucl* 2010;29:223.

201. Álvarez Ruiz S, Tobalina Larrea I, Alcorta Armentia P, Alonso Colmenares I. Réplica: ¿es la linfadenectomía el gold standard de la biopsia de ganglio centinela?. *Rev Esp Med Nucl* 2010;29:223-4.
202. Suárez Fernández JP. En referencia a: ¿es la linfadenectomía el gold standard de la biopsia de ganglio centinela?. *Rev Esp Med Nucl* 2010;29:322-3.
203. Álvarez S, Rueda JR. Evaluación de la efectividad de la detección intraoperatoria del ganglio centinela en tumores sólidos. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2006. Informe nº Osteba D-06-01.
204. Escrig-Sos J. Sobre un análisis incorrecto de la utilidad del ganglio centinela de la mama. *Cir Esp* 2006;79:320.
205. Armas F, Hernández MJ, Vega V, Gutiérrez I, Jiménez I, Pavcovich M, et al. Sobre un análisis incorrecto de la utilidad del ganglio centinela de la mama. *Cir Esp* 2006;79:321-2.
206. Escrig-Sos J. Más sobre el ganglio centinela de la mama y su metodología de estudio. *Cir Esp* 2006;80:410.
207. Martínez-Ramos D, Escrig-Sos J, Alcalde-Sánchez M, Hoashi JS, Salvador-Sanchis JL. Debating the mathematical model to validate the sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer patients. The danger of bias and its practical implications. *Breast* 2009;18:368-72.
208. Escrig-Sos J, Martínez-Ramos D, Miralles-Tena JM. Pruebas diagnósticas: nociones básicas para su correcta interpretación y uso. *Cir Esp* 2006;79:267-73.
209. Dauphine C, Nemtsev D, Rosing D, Vargas HI. Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am Surg* 2010;76:1127-9.
210. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010; 251:595-600.
211. Krynyckyi BR, Kim CK, Shafir MK, Mosci K, Machac J. Breast cancer and its management: the utility and technique of lymphoscintigraphy. In: *Nuclear Medicine Annual 2003*. Freeman LM, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 131-69.
212. Vijayakumar V, Boerner PS, Jani AB, Vijayakumar S. A critical review of variables affecting the accuracy and false-negative rate of sentinel node biopsy procedures in early breast cancer. *Nucl Med Commun* 2005;26:395-405.
213. Álvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *Am J Radiol* 2006;186:1342-8.
214. Álvarez Benito M, Maristany Daunert MT, Sentís Crivillé M, Ejarque Sanahuja B. Diagnóstico por la imagen. En: *Manual de práctica clínica en senología*. Modolell Roig A, Sabadell Mercadal MD, Izquierdo Sanz M, Prats de Puig M, editores. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria; 2010. p. 14-9.
215. Pons Pons F, Fuster Pelfort D, Paredes Barranco P. Tumores ginecológicos. En: *Utilidad de la PET-TAC en oncología (Serie Monografías Real Academia Nacional de Medicina, nº 1)*. Carreras Delgado JL, editor. Madrid: Arán Ediciones SL; 2010. p. 21-33.

216. Vázquez Albertino R, Borrego Dorado I, Fernández López R, Gómez Camarero P. La PET y PET-TAC en el cáncer de mama. En: Medicina nuclear en la práctica clínica. Soriano Castrejón A, Martín-Comín J, García Vicente AM, editores. Madrid: Aula Médica; 2009. p. 535-47.
217. Fraile M, Giménez J. Criterios de evaluación y estándares de calidad. Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Madrid, Marzo 2007. Disponible en: http://www.sespm.es/cursos/consenso_bgc_cm.php.
218. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinomas. *Cancer* 1992;69:2496-501.
219. Callcut RA, Breslin TM. Lower nodal counts in axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy: are there implications?. *Am J Surg* 2006;191:830-1.
220. Baslaim MM, Al Malik OA, Al-Sobhi SS, Ibrahim E, Ezzat A, Ajarim D, et al. Decreased axillary lymph node retrieval in patients after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2002;184:299-301.
221. Stell VH, Flippo-Morton TS, Norton HJ, White Jr RL. Sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast J* 2011;17:71-4.
222. Neuman H, Carey LA, Ollila DW, Livasy C, Calvo BF, Meyer AA, et al. Axillary lymph node count is lower after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2006;191:827-9.
223. Straver ME, Rutgers EJT, Oldenburg HSA, Wesseling J, Linn SC, Russell NS, et al. Accurate axillary lymph node dissection is feasible after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2009;198:46-50.
224. Bernet L. Ganglio centinela en cáncer de mama: ¿una historia que sigue?. *Rev Senología Patol Mam* 2010;23:83-4.
225. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocp JP, Bianchi S, Boecker W, et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol* 2004;57:695-701.
226. Bernet L, Cano R, Martínez-Benaclocha M, Dueñas B, Matias-Guiu X, Morell LL, et al. Ganglio centinela en cáncer de mama: ¿histológico o molecular?. Estudio diagnóstico comparativo multicéntrico español. Grupo de Estudios Senológicos. *Rev Senología Patol Mam* 2010;23:3-7.
227. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007;13:4807-16.
228. Chapgar AB. Clinical significance of minimal sentinel node involvement and management options. *Surg Oncol Clin N Am* 2010;19:493-505.
229. de Boer M, van Deurzen CHM, van Dijck JAAM, Borm GF, van Diest PJ, Adang EMM, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:653-63.
230. de Boer M, van Dijck JAAM, Built P, Borm GF, Tjan-Heijnen VCG. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:410-25.

231. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencraz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252:426-33.
232. A randomized trial of axillary dissection versus no axillary dissection for patients with clinically node negative breast cancer and micrometastases in the sentinel node. International Breast Cancer Study Group. IBCSG 23-01. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00072293. Disponible en: www.cancer.gov/clinicaltrials.
233. After mapping of the axilla: radiotherapy or surgery. European Organization for Research and Treatment of Cancer. EORTC-10981/22023 AMAROS trial. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00014612. Disponible en: www.cancer.gov/clinicaltrials.
234. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Woo C, et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicentric study. *Arch Surg* 2001;136:563-8.
235. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel node biopsy. *Ann Surg* 2005;24:319-25.
236. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Rouanet P, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement - Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:400-4.
237. Cserni G, Gregori D, Merletti, Sapino A, Mano MP, Ponti A, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004;91:1245-52.
238. Jeruss JS, Newman LA, Ayers GD, Cristofanilli M, Broglio KR, Meric-Bernstam F, et al. Factors predicting additional disease in the axilla in patients with positive sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2008;112:2646-52.
239. Evrensel T, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, Falk JS, Keenan D, et al. The predicted probability of having positive non-sentinel lymph nodes in patients who received neoadjuvant chemotherapy for large operable breast cancer. *Int J Clin Prat* 2008;62:1379-82.
240. Unal B, Gur AS, Ahrendt G, Johnson R, Bonaventura M, Soran A. Can nomograms predict non-sentinel lymph node metastasis after neoadjuvant chemotherapy in sentinel lymph node-positive breast cancer patients?. *Clin Breast Cancer* 2009;9:92-5.
241. Gimbergues P, Abrial C, Durando X, Le Bouedec G, Cachin F, Penault-Llorca F, et al. Clinicopathological factors and nomograms predicting nonsentinel lymph node metastases after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2010;16:1946-51.
242. Acea B. Aspectos técnicos, éticos y jurídicos en la validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. *Cir Esp* 2002;72:103-7.
243. Whitman ED. Training and credentialing for radioguided surgery. In: Radioguided surgery. A comprehensive team approach. Mariani G, Giuliano AE, Strauss HW, editors. New York, USA: Springer Science+Business Media LCC; 2008. p 48-54.

244. Díaz-Faes J, Fuster CA, Fliquete V, Martín-Comín J, Ruibal A, Llombart A, et al. Conferencia de consenso sobre el ganglio centinela en el cáncer de mama. Sociedad Española de Cirugía Oncológica. Rev Senología Patol Mam 2002;15:92-4.
245. Ganglio centinela y cáncer de mama. Reunión nacional de consenso de Salamanca 2001. Disponible en: <http://www.aecirujanos.es/formacion/ganglio.html>.
246. Fraile M. Ganglio centinela: en la encrucijada. Boletín GEICAM 2006;19:11-5.
247. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge JK, et al. Breast cancer. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Version 1.2011. Disponible en: www.nccn.org.
248. Latre Romero JM. Ganglio centinela: oportunidad y amenaza. Rev Esp Med Nucl 2006;25:148.
249. Wells BJ, Najjar H, Wright FC, Holloway CMB, Fraser N, McCready D, et al. Measuring the quality of sentinel lymph node biopsy in breast cancer using newly developed quality indicators: a feasibility study. Ann Surg Oncol 2011;18:78-85.
250. Pajares M, Freire JM, Moreno P, Utor A, Tocino A, Alonso E. Evaluación de la calidad del procedimiento de biopsia selectiva de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Rev Esp Med Nucl 2010;29:236-40.
251. García-Fernández A, Fraile M, Felgueroso A, Torras M, Barco I, Veloso E, et al. Resultados de la autoevaluación en la biopsia selectiva del ganglio centinela. Aplicación de los criterios de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria a la experiencia de diez años del Hospital Universitario Mútua de Terrassa. Rev Senología Patol Mam 2010;23:52-7.
252. Declaración institucional para el desarrollo de la atención multidisciplinar en cáncer en España. Rev Esp Med Nucl 2010;29:220-2.
253. Plan Integral de Oncología de Andalucía 2002-2006. Sevilla: Consejería de Salud, Junta de Andalucía; 2002.
254. II Plan Integral de Oncología de Andalucía 2007-2012. Sevilla: Consejería de Salud, Junta de Andalucía; 2007.
255. Protocolo Nacional de Acreditación de Unidades de Mama. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SE\$PM). Disponible en: http://www.sespm.es/file/doc/119164/119164_22.2010_PROTOCOLO_NACIONAL_ACREDITACION_UNIDADES_MAMA.pdf.
256. Iglesias Martínez E, Basilio Bonet E, Prats Esteve M. Unidades de patología mamaria. En: Manual de Práctica Clínica en Senología. Modolell Roig A, Sabadell Mercadal MD, Izquierdo Sanz M, Prats de Puig M, editores. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria; 2010. p. 6-10.
257. EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit EUSOMA. Eur J Cancer 2000;39:748-54.
258. Intriago B, Vidal-Sicart S, Paredes P, Zanón G, Pons F. Propuesta de inclusión de la Medicina Nuclear en los criterios de EUSOMA para las Unidades de Mama y conveniencia de su implantación en España. Rev Esp Med Nucl 2006;25:280-1.
259. Basilio Bonet JE, Merck Navarro B, Cansado Martínez P, Calpena Rico R. Estructura y metodología de trabajo de las unidades funcionales de mama. En: Cirugía de la mama (Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos nº 10). Sierra García J, Piñero Madrona A, Illana Moreno J, editores. Madrid: Arán Ediciones SL; 2006. p. 73-9.

260. Fernández Sánchez J. Implicaciones jurídicas de la información al paciente en medicina nuclear. *Rev Esp Med Nucl* 2004;23:134-9.
261. Simón P. Diez mitos en torno al consentimiento informado. *An Sist Sanit Navar* 2006;29(Supl 3):29-40.
262. Catálogo de Formularios de Consentimiento Informado escrito: especialidad de Medicina Nuclear. Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Disponible en: http://www.csalud.juntaandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_11_procedimiento_consentimiento_informado/medicina_nuclear?perfil=ciud.
263. Checa Ruiz T, Palacios Calvo J. Implicaciones terapéuticas de la nueva clasificación molecular del cáncer de mama. En: Manual de Práctica Clínica en Senología. Modolell Roig A, Sabadell Mercadal MD, Izquierdo Sanz M, Prats de Puig M, editores. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria; 2010. p. 34-6.
264. Checa Ruiz T, Izquierdo Sanz M, Isern Verdum J, Yglesias Cornet JM. Perfiles genéticos en cáncer de mama. Microarrays. En: Manual de Práctica Clínica en Senología. Modolell Roig A, Sabadell Mercadal MD, Izquierdo Sanz M, Prats de Puig M, editores. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria; 2010. p. 108-12.
265. Solá M, Fraile M. Ganglio centinela y neoadyuvancia en cáncer de mama: en busca del mejor escenario. *Rev Esp Med Nucl* 2010;29:316-8.
266. Efficacy of sentinel lymph node biopsy and primary tumor gene expression profiling to detect axillary lymph node metastases after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. National Cancer Institute. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00080860. Disponible en: www.cancer.gov/clinicaltrials.
267. A phase II study evaluating the role of sentinel lymph node surgery and axillary lymph node dissection following preoperative chemotherapy in women with node positive breast cancer (T1-4, N1-2, M0) at initial diagnosis. American College of Surgeons. ACOSOG Z1071. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00881361. Disponible en: www.cancer.gov/clinicaltrials.
268. Sentinel node biopsy following neoadjuvant chemotherapy in biopsy proven node positive breast cancer: a multi-institutional prospective study furthering the treatment of breast cancer. Centre Hospitalier de l'Université de Montréal. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00909441. Disponible en: www.cancer.gov/clinicaltrials.
269. SENTInel node biopsy before or after NeoAdjuvant systemic treatment - The german SENTINA trial, as a substudy of the german GeparQuinto neoadjuvant trial. AGO and German Breast Group. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00567554. Disponible en: www.cancer.gov/clinicaltrials.
270. Estudio prospectivo de validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con carcinoma de mama no inflamatorio tras recibir tratamiento sistémico primario. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. Estudio GEICAM-2005/07. Disponible en: www.geicam.org.
271. Muñoz M, Pahisa J, Caparrós X, Vidal-Sicart S. Ganglio centinela y neoadyuvancia en cáncer de mama. *Rev Esp Med Nucl* 2010;29:319-20.
272. Modolell Roig A, Madroñal Lleyda C, Izquierdo Sanz M. Factores pronósticos y predictivos. En: Manual de Práctica Clínica en Senología. Modolell Roig A, Sabadell Mercadal MD, Izquierdo Sanz M, Prats de Puig M, editores. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria; 2010. p. 43-8.

273. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Rev Senología Patol Mam 2010;23:201-8.

