ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/317638293

Estadificación Quirúrgica de la Axila en Mujeres con Cáncer de Mama durante el Período 1999-2015. Análisis de su Evolución Técnica y...

Thesis · June 2017

DOI: 10.13140/RG.2.2.27809.20323

CITATIONS
0

READS
7

1 author:

Alejandra García Novoa

32 PUBLICATIONS **10** CITATIONS

SEE PROFILE

All content following this page was uploaded by Alejandra García Novoa on 17 June 2017.

The user has requested enhancement of the downloaded file. All in-text references underlined in blue are added to the original document and are linked to publications on ResearchGate, letting you access and read them immediately.

Estadificación Quirúrgica de la Axila en Mujeres con Cáncer de Mama durante el Período 1999-2015.

Análisis de su Evolución Técnica y Estudio de su Impacto en la Supervivencia Libre de Enfermedad, Supervivencia Global y Morbilidad Postoperatoria.

Autor: María Alejandra García Novoa

Tesis Doctoral UDC/2017

Director: Dr. Benigno Acea Nebril

Tutora: Prof. Rosa Meijide Faílde

UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Don Benigno Acea Nebril, Doctor en Medicina y Cirugía, por el Instituto de Ciencias Da Saude de la Universidade da Coruña, y Facultativo Especialista de Cirugía General del Complexo Hospitalario Universitario A Coruña

CERTIFICO

Que el trabajo realizado por Doña María Alejandra García Novoa, titulado:

"Estadificación Quirúrgica de la Axila en Mujeres con Cáncer de Mama durante el Período 1999-2015.
Análisis de su Evolución Técnica y Estudio de su Impacto en la Supervivencia Libre de Enfermedad, Supervivencia Global y Morbilidad Postoperatoria"

Ha sido realizado bajo mi dirección. Asimismo, considero que reúne los requisitos necesarios y adecuados de originalidad, metodología, desarrollo e interés clínico necesarios para que pueda ser expuesto y defendido ante el Tribunal correspondiente que ha de juzgarle para obtener el Grado Académico de Doctor en Ciencias de la Salud.

Dr. Benigno Acea Nebril
DIRECTOR DE TESIS

A Coruña, junio de 2017

UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Doña Rosa Meijide Failde, Catedrática de la Escuela Universitaria de la Universidade da Coruña

CERTIFICO

Que el trabajo realizado por Doña María Alejandra García Novoa, titulado:

““Estadificación Quirúrgica de la Axila en Mujeres con Cáncer de Mama durante el Período 1999-2015.
Análisis de su Evolución Técnica y Estudio de su Impacto en la Supervivencia Libre de Enfermedad, Supervivencia Global y Morbilidad Postoperatoria”

Ha sido realizado bajo mi tutoría. Considero que reúne los requisitos necesarios para ser juzgada como Tesis Doctoral.

Prof. Rosa Meijide Failde

TUTORA DE TESIS

A Coruña, junio de 2017

UNIVERSIDADE DA CORUÑA

TESIS: *Estadificación Quirúrgica de la Axila en Mujeres con Cáncer de Mama durante el Período 1999-2015. Análisis de su Evolución Técnica y Estudio de su Impacto en la Supervivencia Libre de Enfermedad, Supervivencia Global y Morbilidad Postoperatoria*

Autor: *María Alejandra García Novoa*

TRIBUNAL:

- Presidenta: Dra. Rafaela Soler Fernández

- Vocal: Dr. Antonio Güemes Sánchez

- Secretario: Dr. Gonzálo de Castro Parga

- Suplentes: Dr. Jaime Jimeno Fraile y Dra. Inmaculada Alonso Vargas

A Coruña, junio de 2017

2017

A mis padres, por su

apoyo incondicional.

A Ivanna, símbolo de felicidad.

AGRADECIMIENTOS

Ahora que he finalizado este trabajo, quisiera agradecer a todas las personas e instituciones que me han brindado su apoyo para desarrollar y concluir este proyecto. Me gustaría iniciar agradeciendo al *Dr. Benigno Acea,* que además de ser el director de esta Tesis Doctoral, ha sido el promotor de la misma, guía y maestro durante todo el recorrido de esta investigación, amigo y consejero en todo momento. Igualmente agradecer, a la *Dra. Rosa Meijide,* tutora de esta Tesis Doctoral.

Me gustaría agradecer a mis padres y a mi hermana por apoyarme y darme fuerzas desde la distancia para que este proyecto sea posible.

De igual forma, agradecer:

A todos los miembros del equipo de Cirugía General del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, especialmente al *Dr. José Francisco Noguera,* Jefe de Servicio, por su docencia para mi formación como cirujana.

A la *Unidad de Mama* del Hospital Abente y Lago y a todo el personal que trabaja en ella: médicos, enfermeras, auxiliares, celadores, administrativas, etc. En especial al *Dr. Joaquín Mosquera Oses,* Jefe de la Unidad, y a la *Dra. Paz Santiago,* por la información suministrada sobre los protocolos de las diferentes áreas de la unidad durante estos 15 años.

A las doctoras *Inmaculada Díaz y Maria del Carmen Silva* del Centro Oncológico de Galicia por las horas dedicadas durante la recogida de datos.

A *Maria Teresa Seoane,* del Servicio de Epidemiología y Estadística, por su ayuda en la confección de los resultados estadísticos.

A la *Dra. Milagros Marini* por insistir que trabajara en el proyecto, así como por la orientación ofrecida durante su desarrollo. Al *Dr. Martínez-Almeida*, por la ayuda en el último tramo de este recorrido.

A todos mis amigos y familiares por apoyarme, especialmente a *Vanessa Triviño, Angélica Consuegra, María Matachana e Isabel Casal.*

Gracias a todos.

RESUMEN

Introducción. El tratamiento axilar en el cáncer de mama ha evolucionado durante los últimos 20 años desde la indicación sistemática de una linfadenectomía axilar (LA) a la biopsia de ganglio centinela (BGC) y, más recientemente, hacia la supresión de la LA en pacientes con ganglio centinela (GC) metastásico. Este estudio analiza la evolución en los procedimientos para la estadificación axilar y su impacto en términos de supervivencia y linfedemas.

Pacientes y Método. Estudio retrospectivo de las pacientes intervenidas quirúrgicamente en tres periodos de tiempo definidos por la introducción de la BGC y los criterios ACOSOG Z0011.

Resultados. La indicación de la linfadenectomía axilar (LA) disminuyó progresivamente (del 100% al 30%) y en consecuencia las LA fútiles (del 60% al 10%), particularmente en las pacientes con una cirugía primaria conservadora. El tamaño tumoral y la afectación ganglionar son los factores pronósticos más importante para la supervivencia global (SG). Los cambios en los métodos de estadificación ganglionar no modificaron la supervivencia. La radioterapia axilar (RA) permitió un similar control de la enfermedad en estas pacientes que asociaban factores de riesgo. La LA es el principal factor de riesgo para un linfedema.

Conclusión. La modificación de los criterios para la indicación de una LA reduce el porcentaje de LA fútiles, sin comprometer la supervivencia y con una menor morbilidad. La RA puede ser una alternativa a la LA en aquellas pacientes con factores de riesgo y afectación ganglionar.

RESUMO

Introdución. O tratamento axilar no cancro de mama evolucionou ao longo dos últimos 20 anos, dende a indicación sistemática dunha LA ata unha BGC e, máis recentemente, ata a supresión da LA en pacientes con GC metastático. O presente estudo analiza a evolución nos procedementos para a estadificación axilar e o seu impacto na supervivencia e linfedema.

Pacientes e Método. Estudo retrospectivo dos pacientes operados en tres períodos de tempo definidos pola introdución do BGC e criterios ACOSOG Z0011.

Resultados. A indicación da LA diminuíu progresivamente (do 100% ao 30%) e, polo tanto, a LA fútil (do 60% ao 10%), especialmente no grupo de cirurxía primaria conservadora. O tamaño tumoral e o compromiso dos linfonodos son os factores pronósticos máis importantes para a supervivencia global. Os cambios nos métodos da estadificación non modificaron a supervivencia. A RA logrou un control da enfermidade semellante nestas pacientes con factores de risco asociados. A LA é o principal factor de risco para o linfedema.

Conclusión. A modificación dos criterios de indicación dunha LA reduce a porcentaxe de LA fútiles, sen comprometer a supervivencia e cunha menor morbilidade. A RA pode ser unha alternativa á LA naquelas pacientes con factores de risco e afección ganglionar.

ABSTRACT

Introdution. Axillary treatment in breast cancer has evolved over the past years from the systematic indication of axillary lymph node dissection (ALND) to sentinel lymph node biopsy (SLNB) and, more recently, to the suppression of ALND with metastasic sentinel lymph node. This study analyzes the evolution of axillary staging procedures and its impact on survival and lymphedema.

Patients and Method. Retrospective study of surgical patients in three time periods defined by the introduction of sentinel lymph node biopsy and the ACOSOG Z0011 criteria.

Results. The indication of ALND progressively decreased (from 100% to 30%) and futile ALND (from 60% to 10%), particularly in patients with conservative primary surgery. Tumor size and nodal involment are the most important prognostic factors for overall survival. Changes in lymph node staging methods did not modify survival. Axillary radiotherapy allowed a similar control of the disease in these patients that associated risk factors. ALND is the main risk factor for lymphedema.

Conclusion. The modification of the criteria for an ALND reduces futile ALND, without compromising survival with lower morbidity. Axillary radiotherapy can be an alternative to ALND in those patients with risk factors and lymph node involment.

RESUMEN LARGO

Introducción. En la actualidad, el tratamiento del cáncer de mama exige una perspectiva multidisciplinar, control sistémico de la enfermedad y un nuevo enfoque más conservador de la cirugía. El tratamiento axilar ha evolucionado, pasando de la indicación sistemática de una LA a la BGC y más recientemente a la omisión de la LA incluso en pacientes con GC metastásico, sin que haya demostrado una modificación en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) ni la SG. No obstante, persisten algunos escenarios clínicos en los que aún existen dudas sobre el tratamiento axilar idóneo, y sobre el papel terapéutico de la RA. Este trabajo analiza la evolución en los procedimientos quirúrgicos para la estadificación axilar y su impacto en términos de supervivencia y linfedemas.

Pacientes y Método. Estudio retrospectivo de mujeres con un carcinoma infiltrante de mama intervenidas quirúrgicamente entre 1999 y 2015. Se establecieron 4 grupos a estudio según el esquema terapéutico realizado: cirugía primaria conservadora (Grupo 1), mastectomía primaria (Grupo 2), cirugía conservadora tras quimioterapia sistémica primaria (QSP) (Grupo 3) y mastectomía tras QSP (Grupo 4). Se establecieron además 3 periodos a estudio, definidos por los criterios de indicación de la LA; un primer periodo previo a la BGC, un segundo periodo que se inicia con la validación de la BGC y un tercer periodo con la introducción de los criterios Z0011. Se realizó un análisis de la evolución de la estadificación ganglionar y la indicación de la LA en los diferentes grupos a estudio. Se estudió la supervivencia y los factores pronósticos asociados con la misma en la población total y en las pacientes N1. Finalmente, se realizó un estudio sobre los factores de riesgo para desarrollar un linfedema.

Resultados.

Características clinicopatológicas. Cumplieron los criterios de inclusión del estudio 1134 pacientes: 616 pacientes (54,4%) con una cirugía primaria conservadora, 298 pacientes (26,2%) con una mastectomía primaria, 148 pacientes (13,1%) en el grupo 3 y 72 pacientes (6,3%) en el grupo 4. La presentación clínica más frecuente fue una masa palpable (61,2%), seguido de los tumores asintomáticos. La tumorectomía fue la intervención más frecuente y el 30% de las pacientes con una mastectomía realizaron un proceso reconstructivo. El 50,8% de las pacientes realizaron una LA, siendo más frecuente en las pacientes con una mastectomía y en los grupos con QSP ($p<0,001$). La metástasis del GC fue la causa más frecuente de una LA, seguido de los tumores en etapa clínica III.

Evolución de la LA. Se evidenció una disminución progresiva del número de LA realizadas por año en todos los grupos, siendo más evidente en el grupo 1. Esto fue secundario a la introducción de la BGC y de los criterios Z0011, en 2002 y 2011 respectivamente. Como consecuencia de ello se evidenció una disminución de las LA fútiles del 60% inicial al 10% en el 2015. De igual forma la media de ganglios resecados y positivos disminuyó significativamente en cada período. Más del 60% de las pacientes con afectación ganglionar presentaron afectación de 1 a 3 ganglios (N1).

Estudio de Supervivencia. La SG y SLE a los 10 años fue de 81,6% y 80,2%, respectivamente. El estudio multivariado identificó al tamaño del tumor, el grado tumoral, la afectación ganglionar y la ausencia de receptores de progesterona como los factores pronósticos relacionados con la SG; por su parte el grado tumoral y la afectación ganglionar se mostraron como factores de riesgo para una recaída de la enfermedad en el análisis multivariado. Durante el período a estudio se diagnosticaron 5 recaídas en axila (0,44%), todas ellas en pacientes con una LA.

No hubo diferencias significativas entre la SG a los 5 años de las pacientes con afectación ganglionar N1 en cada periodo. La SG y SLE a los 5 años de las mujeres con afectación ganglionar N1 y cirugía primaria fue similar para las mujeres con LA y sin LA, así como para las pacientes con RA y sin RA. El estudio multivariado confirmó que la ausencia de receptores de progesterona, así como la afectación de 3 ganglios modificó la SG de estas pacientes, mientras que el tratamiento axilar no.

Estudio de Linfedema. El 71,58% de los linfedemas se desarrollaron durante los primeros 24 meses. El factor de riesgo con mayor impacto para la aparición de un linfedema fue la LA.

Discusión.

La supervivencia y las recaídas en el cáncer de mama. La SG evidenciada en este estudio es similar a las de otros países desarrollados como Estados Unidos, Alemania y el Reino Unido, en los que también existen programas de detección precoz. Por el contrario, países en vías de desarrollo como México y la India, presentan una SG a los 5 años inferior a la nuestra. En este estudio se evidenció un 0,44% de recaídas axilares, similar al 0-3% descrito en la mayoría de los estudios actuales. La mayoría de los autores coinciden en que el riesgo de recaída regional depende de las características biológicas del tumor y que este evento se asocia a mal pronóstico.

Evolución de la indicación de la Linfadenectomía Axilar. En este estudio la incidencia de linfedema fue del 8,6%, siendo la LA el factor de riesgo determinante. La mayoría de los autores evidencian resultados similares, pero describen la radioterapia ganglionar como un factor de riesgo, hecho que no se confirmó en este estudio.

La introducción de la BGC como método de estadificación ganglionar y, posteriormente, la introducción de los criterios Z0011 han modificado las indicaciones de la LA, disminuyendo la indicación de la LA del 90% inicial al 41% en 2015. Esto redujo las LA fútiles del 43% al 10%; cifra similar a lo descrita en la literatura (30% a 60% de pacientes con LA fútil).

Diversos estudios han demostrado una incidencia baja de metástasis en ganglios no-centinelas de pacientes con afectación micrometastásica del GC (7-16%) y que la mayor parte de esta enfermedad residual no modifica el estadio ganglionar. En este estudio, se detectó un 4,76% afectación metastásica de la grasa axilar en pacientes con micrometástasis y una LA.

El tratamiento Axilar en las pacientes N1. Distintos ensayos clínicos proponen la omisión de la LA en micrometástasis ganglionar y otro grupo de estudios propone el tratamiento con RA en estas pacientes sin una LA. En este estudio los distintos tratamientos axilares (RA y/o LA) no modificaron la SG ni la SLE en las mujeres con afectación ganglionar N1. Por el contrario, la ausencia de receptores de progesterona y la afectación de 3 ganglios se mostraron como factores de mal pronóstico, independientemente del tratamiento llevado a cabo. No se evidenciaron recaídas locorregionales en las pacientes sin una LA. Los criterios de RA utilizados permitieron una similar SG en las pacientes con factores de riesgo de recaída locorregional sin una LA. Estos hallazgos son similares a los descritos por el ensayo clínico MA.20 que determina un impacto en la SG en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de recaídas locorregionales (RH negativos), apoyando la teoría de seleccionar las pacientes de alto riesgo, que deben recibir RA.

Conclusiones. Los cambios en las estrategias de estadificación y tratamiento axilar (BGC y Z0011) han disminuido la indicación de la LA, el porcentaje de LA fútiles y sus secuelas, sin modificar la SG y SLE. En las pacientes con afectación ganglionar N1 la LA no modifica la SG y SLE. En estos casos, la RA parece tener un papel fundamental en el control locorregional de las pacientes N1 con factores de riesgo.

PRÓLOGO

La cirugía oncológica de la mama constituye un pilar fundamental en el tratamiento del cáncer de mama. No obstante, las resecciones radicales y mutilantes han perdido relevancia en la era moderna del tratamiento multidisciplinar de esta patología, incrementando su importancia el control sistémico de la enfermedad.

En los últimos 15-20 años el manejo quirúrgico de la mujer con cáncer de mama ha evolucionado, cuestionándose la indicación sistemática de la LA. Esta técnica ha pasado de ser un procedimiento imprescindible para el control locorregional de la enfermedad y la toma de decisiones de las terapias adyuvantes, a ser considerada una técnica cuya indicación debe ser limitada sólo a aquellas mujeres que mejoren su supervivencia. Existen diversas razones que han condicionado este cambio. En primer lugar, la introducción de la BGC que ha permitido identificar el estado ganglionar del proceso mediante un procedimiento sencillo, reproducible y fiable con gran sensibilidad y especificidad y de menor morbilidad [1-5]. En segundo lugar, los criterios para la toma de decisiones del tratamiento adyuvante se basan hoy en día en las características biológicas de la enfermedad, desplazando estos criterios al estado ganglionar. Por último, el conocimiento científico ha identificado grupos de enfermas con afectación del GC que no se benefician de una LA porque su supervivencia es similar respecto a quienes han sido sometidas a un vaciamiento ganglionar [6-8].

No obstante, existen dudas sobre el tratamiento axilar en algunos escenarios. Así, por ejemplo, la indicación de la BGC en mujeres con QSP, la aplicación de los criterios del ensayo clínico Z0011 en este grupo de enfermas [9-11]; la necesidad de asociar RA a las pacientes con afectación del GC; la posibilidad de omitir la LA en pacientes con una mastectomía y afectación macrometastásica del GC o el papel de la carga tumoral en la decisión para realizar una LA [12, 13]. Igualmente, el seguimiento a largo plazo de las pacientes sin una LA permitirá conocer el papel de las micrometástasis en la supervivencia y recaídas locorregionales.

En este contexto, se decide realizar este estudio a partir de la experiencia clínica de la Unidad de Mama del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). El inicio de esta Unidad en el año 2000 nos permite conocer el impacto que algún procedimiento quirúrgico o ensayo clínico han presentado en el manejo de la axila. Así, este estudio se basa en los múltiples cambios que han acontecido en el manejo de la axila y su impacto en la morbilidad y supervivencia de la mujer con cáncer de mama.

INDICE

Página

ABREVIATURAS 1

CAPÍTULO I

GENERALIDADES Y ANTECEDENTES

A. Conceptos Onco-Anatómicos de la Glándula Mamaria y la Axila 5

- Anatomía de la Mama 5
  - * Relaciones anatómicas de la mama: la pared torácica 6
  - * Vascularización de la Mama 8
  - * Inervación de la Mama 9
- Histología de la Glándula Mamaria 10
- División Onco-Anatómica de la Mama: la Teoría de la Segmentación Mamaria 12
  - * Segmento lateral (I) 12
  - * Segmento superior (II) 13
  - * Segmento infraclavicular (III) 13
  - * Segmento medial superior (IV) 14
  - * Segmento medial inferior (V) 14
  - * Segmento inferior (VI) 14
  - * Segmento inframamario (VII) 14
  - * Segmento central (VIII) 14
- Anatomía de la Axila 15
  - * Límites Anatómicos de la Axila 15
  - * Contenido de la Axila 16
    - Arteria axilar 16
    - Vena axilar 17
    - Nervios y Plexo Braquial 17
- Sistema Linfático Axilar 19
  - * Drenaje linfático de la mama 19
  - * Drenaje linfático alternativo 20
  - * Ganglios linfáticos 22
  - * Sistema linfático del miembro superior 24

B. Generalidades del Cáncer de Mama 26

- Epidemiología 26

- Historia Natural del Cáncer de Mama 27
- Diseminación locorregional y sistémica del Cáncer de Mama 29
  * Teoría Mecanicista de Halsted 30
  * Hipótesis Alternativa: Enfermedad Sistémica 30
  * Teoría Spectrum 31
  * Hipótesis de “Seed and Soil” 31
  * Teoría “Plumbing” 31
  * Células Tumorales en la Médula Ósea 32
- Factores de Riesgo para Cáncer de Mama 33
  * Dieta 33
  * Síndrome Metabólico y Actividad Física 34
  * Consumo de Alcohol 34
  * Tabaco 35
  * Cosméticos 35
  * Radiaciones 37
  * Exposición Hormonal 38
  * Edad 39
  * Raza y Etnia 40
  * Patología Benigna de Mama 40
  * Historia Personal de Cáncer de Mama 41
  * Historia Familiar de Cáncer de Mama 41
  * Predisposición Genética 42
  * Survivina 44
  * Digoxina 44
  * Densidad Mamaria 44
- Clasificación biológica: Tipos histológicos y subtipos tumorales 45
  * Luminal A 45
  * Luminal B 45
  * HER2 positivos 46
  * Basal-Like 46
  * Normal Breast-Like 46
  * Clasificación Inmunohistoquímica 47
- Estadificación del Cáncer de Mama (TNM) 49
  * Tamaño Tumoral (T) 50
  * Ganglios Linfáticos Regionales (N) 51
  * Metástasis a Distancia (M) 53

- Estudios de Estadificación 55
- Factores Pronóstico y Predictivos 57
  * Diferenciación Histológica 57
  * Afectación Ganglionar 58
  * Afectación Extraganglionar 59
  * Tamaño Tumoral 59
  * Tipo Histológico 59
  * Extensión del Componente in situ 60
  * Expresión de Receptores Hormonales 60
  * Localización del Tumor 61
  * Angiogénesis e Invasión Linfovascular 61
  * Necrosis Tumoral 61
  * Ploidía 61
  * Índice Mitótico 62
  * Índice de Proliferación 62
  * Reguladores del Ciclo Celular 62
  * Proto-oncogen Erb B2 62
  * Expresión de receptores de factor de crecimiento epidérmico 63
  * Factores de Invasión 63
- Índice pronóstico 64

C. Estadificación ganglionar y su estudio histológico/molecular 65
- Historia de la estadificación ganglionar en el cáncer de mama 65
- Técnicas de Estadificación Axilar en el Cáncer de Mama 67
  * Linfadenectomía Axila 69
  * Biopsia de Ganglio Centinela 71
  * Muestreo Axilar 80
  * Mapeo Axilar Inverso 81
- Estudio Patológico del Ganglio Centinela 83
  * Tipos de Estudio Anatomopatológico 84
  * Comparación de Métodos Histológicos 84
  * Diagnóstico Molecular 85

D. Complicaciones y Secuelas de la Cirugía Axilar 88
- Complicaciones 88
- Secuelas 90
  * Linfedema 90

* Neuralgia 98
* Lesiones nerviosas 100

E. Estrategias actuales de estadificación y tratamiento axilar en el cáncer de mama 101

- Cirugía Conservadora 101
- Mastectomía 103
- Neoadyuvancia 104

F. Conflictos emergentes del tratamiento axilar en la cirugía primaria del cáncer de Mama 105

- Repercusión del tratamiento axilar en la supervivencia de la mujer con cáncer de mama 105
  * Beneficio de la Linfadenectomía Axilar en pacientes sin Afectación Ganglionar (pN0) 106
  * Beneficio de la Linfadenectomía Axilar en Pacientes con micrometástasis del Ganglio Centinela (pN1mi) 108
  * Beneficio de la Linfadenectomía Axilar en pacientes con macrometástasis en el Ganglio Centinela (pN1) 109
- El papel de la Radioterapia Axilar en la Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Enfermedad 111
- Implicaciones de la Estadificación ganglionar en la Planificación Terapéutica 115

G. Estadificación y tratamiento axilar en pacientes con quimioterapia neoadyuvante 118

- Radioterapia Ganglionar después de Quimioterapia Neoadyuvante 122

H. El futuro de la Estadificación Axilar 124

- Estadificación ganglionar en las pacientes con axila clínicamente negativa al diagnóstico 124
- Indicación de la linfadenectomía axilar en pacientes con ganglio centinela metastásico y mastectomía 125
- Indicación de la radioterapia axilar en pacientes con ganglio centinela metastásico sin linfadenectomía axilar 126
- Tratamiento axilar en pacientes con afectación ganglionar al diagnóstico tratadas con quimioterapia neoadyuvante 126

Capítulo II

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

A. Hipótesis 131

B. Objetivos 131

- Objetivo General 131
- Objetivos Específicos 131

Capítulo III

PACIENTES Y MÉTODOS

A. Pacientes 135

- Criterios de Inclusión y Exclusión 138
- Grupos a Estudio y Períodos 138

B. Método Quirúrgico 141

- Cirugía Mamaria 141
- Estadificación Axilar 146
- Cirugía Axilar 147

C. Método Radiológico 149

D. Método Anestésico 151

E. Método de Anatomía Patológica 152

F. Tratamiento Radioterápico 155

G. Tratamiento Sistémico 156

H. Seguimiento 157

I. Método Estadístico 158

Capítulo V

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES 161

Capítulo VI

RESULTADOS

A. Estadística Descriptiva 165

B. Estudio de la evolución de la estadificación ganglionar en la cirugía primaria y en la cirugía tras quimioterapia sistémica primaria 173

- Estudio de la estadificación axilar en la cirugía primaria conservadora 177
- Estudio de la estadificación axilar en la mastectomía primaria 179
- Estudio de la estadificación en la cirugía conservadora tras neoadyuvancia . 181
- Estudio de la estadificación axilar en la mastectomía tras neoadyuvancia 183
- Ganglios resecados y afectados 184

C. Supervivencia y factores de riesgo 188

- Supervivencia Global 188
- Supervivencia Específica de Cáncer de Mama 193
- Supervivencia Libre de Enfermedad 196

D. Análisis de la Supervivencia en Pacientes con afectación entre 1 a 3 ganglios 199

- Pacientes N1 tratadas con Cirugía Primaria 199
  * Cirugía Conservadora 200
  * Mastectomía 200
- Pacientes N1 tratadas con Quimioterapia Primaria 209

E. Estudio de los Factores de Riesgo para la Afectación de los Ganglios Axilares 211

F. Estudio de los Factores de Riesgo para el Linfedema 218

Capítulo VII

DISCUSIÓN

- Supervivencia y Factores Pronósticos en el Cáncer de Mama 225
- Evolución de la Indicación de la Linfadenectomía Axilar 229
- Tratamiento Axilar de las Pacientes N1 234
- Linfedema y Factores de Riesgo 237

Capítulo VIII

CONCLUSIONES 239

BIBLIOGRAFÍA 243

ANEXOS 275

- Anexo I. Consentimiento Informado en Castellano 277

- Anexo II. Consentimiento Informado en Gallego 281
- Anexo III. Documento Comité de Ética 285
- Anexo IV. Difusión de los Conocimientos 286

INDICE DE TABLAS 287

INDICE DE FIGURAS 290

ABREVIATURAS

AC	Antraciclinas
ACO	Anticonceptivos Orales
ACOSOG	American Colelge of Surgical Oncology
AJCC	American Joint Comittee on Cancer
ARM	Axillary Reverse Mapping
ARNm	Ácido ribonucléico mensajero
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BAG	Biopsia con Aguja Gruesa
BAV	Biopsia Asistida por Vacío
BGC	Biopsia de Ganglio Centinela
BRCA1	Gen Breast Cancer 1
BRCA2	Gen Brast Cancer 2
BRILMA	Bloqueo de Ramas Intercostales en Línea Media Axilar
CAP	Complejo Areola-Pezón
CDIS	Carcinoma Ductal in situ
CHUAC	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
CK19	Citoqueratina 19
CLIS	Carcinoma Lobulillar in situ
CMH	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCPQ	Dolor Crónico Post-Quirúrgico
DIEP	Deep Inferior Epigastric Perforator
EGFR	Epidermic Growth Factor Receptor
ESMO	European Society of Medical Oncology
FN	Falso Negativo
GC	Ganglio Centinela
HE	Hematoxilina-Eosina
HER2	Human Epidermic Receptor 2
HR	Hazard Ratio
IGF	Insulin Growth Factor
IHQ	Inmunohistoquímica

ILV	Invasión Linfovascular
IMC	Índice de Masa Corporal
IPN	Índice Pronóstico de Nottingham
LA	Linfadenectomía Axilar
MA	Mamoglobina
NCCN	National Comprenhensive Clinical Network
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
OSNA	One Step Nucleic Acid Amplification
PAAF	Punción Aspiración con Aguja Fina
PGDPCM	Programa Gallego de Detección Precoz de Cáncer de Mama
QSP	Quimioterapia Sistémica Primaria
RA	Radioterapia Axilar
RH	Receptores Hormonales
RM	Resonancia Magnética
SEER	Survillance, Epidemiology and End Results
SERGAS	Sistema Gallego de Salud
SLE	Supervivencia Libre de Enfermedad
SG	Supervivencia Global
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TH	Tratamiento Hormonal
TNM	Tumor-Node-Metastases
TRAM	Transverse Rectus Abdominus Myocutaneous
TRH	Terapia de Reemplazo Hormonal
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

CAPÍTULO I

GENERALIDADES Y ANTECEDENTES

A. Conceptos Oncoanatómicos de la Glándula Mamaria

Anatomía de la Mama

Las mamas son anexos cutáneos, consideradas embriológicamente como glándulas sudoríparas modificadas en su estructura y función. Derivan del ectodermo e inician su desarrollo entre la 4º y la 7º semana de gestación, cuando aparece un engrosamiento entre la axila y la región inguinal que constituye la línea mamaria [12]. Se encuentran situadas en la cara anterior del tórax y se extiende verticalmente desde la clavícula a la sexta o séptima costilla y horizontalmente desde la línea axilar anterior, en ocasiones la línea axilar media, hasta el margen lateral del esternón, con una prolongación axilar conocida como Cola de Spencer.

La forma de la mama es variable según raza y edad, pero normalmente tiene forma de gota o semiesfera de convexidad anterior terminada en vértice (el pezón) y en su cara posterior una pequeña concavidad que reposa sobre la caja torácica, con una superficie aproximada de 10-12cm [13, 14]. En las mujeres multíparas que han experimentado la estimulación hormonal asociada al embarazo y la lactancia, la mama es habitualmente más larga y péndula. Igualmente, los tejidos mamarios con la edad se hacen más laxos, menos firmes, apareciendo una mama péndula y ptósica. El peso es también variable, siendo en una mujer no lactante normalmente entre 150 y 225 gramos y excediendo los 500 gramos en la mujer lactante.

En el ápex de la mama encontramos el complejo areola-pezón (CAP). La areola es una formación circular que rodea el pezón y posee pigmentación acentuada, especialmente después del segundo mes de gestación. El pezón es una estructura prominente, que contiene abundantes terminaciones nerviosas, especialmente corpúsculos de Meissner y entre 12 a 20 orificios en su vértice, que corresponde a la desembocadura de los conductos galactóforos. El CAP es el epicentro de las líneas de tensión de Langer, que se extienden circunferencialmente hacia afuera, hecho de especial importancia para la planificación quirúrgica de incisiones de baja visibilidad.

La glándula mamaria se encuentra separada de las estructuras musculares sobre las que reposa, por un tejido adiposo llamado bolsa serosa retromamaria, bursa de Chassaignac o ligamento suspensorio posterior de la mama, que permite el deslizamiento de la mama sobre la pared torácica, al igual que facilita su separación del pectoral mayor durante la disección quirúrgica en una mastectomía.

Relaciones Anatómicas de la Mama. La pared torácica es la base de asentamiento de la glándula mamaria y está constituida por el esqueleto óseo, un conjunto muscular y sus respectivos vasos y nervios.

A. Esqueleto Óseo.

La pared posterior del esqueleto óseo está constituida por las 12 vértebras torácicas, la pared anterior por el esternón y las doce costillas con sus respectivos cartílagos a cada lado. En relación con la caja torácica y la glándula mamaria encontramos otros elementos óseos como la clavícula y la escápula.

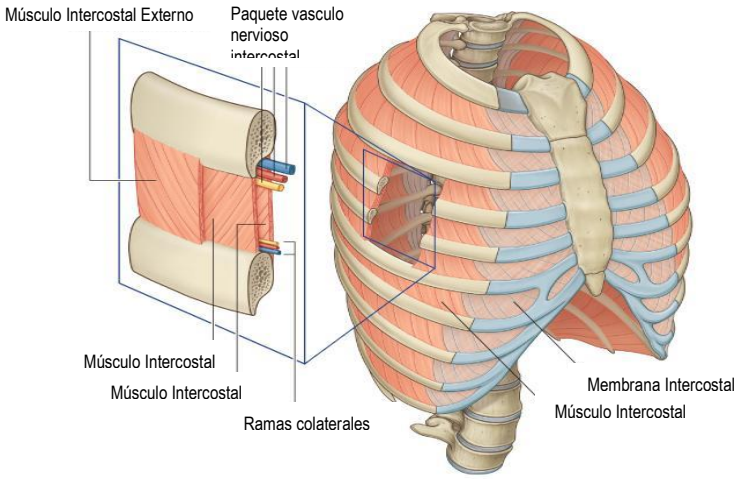
Entre cada costilla se forma un espacio, denominado espacio intercostal, en el que se encuentran tres capas musculares y el paquete neurovascular intercostal, que proporciona irrigación e inervación a la caja torácica y a la mama. El músculo intercostal externo se origina en la parte posterior a nivel del tubérculo de cada costilla y tiene fibras que se dirigen de atrás hacia adelante y de arriba abajo. La capa intermedia está constituida por el músculo intercostal interno que posee fibras que corren de adelante a atrás y de arriba abajo; y la capa muscular más interna está constituida por el músculo intercostal íntimo que es el menos desarrollado de los tres y posee fibras verticales, casi en paralelo a las fibras musculares del intercostal interno (Figura 1). Cada nervio intercostal genera una rama cutánea lateral que abandona el espacio intercostal a nivel de la línea axilar media, y una rama cutánea anterior, que se exterioriza en el borde lateral del esternón. Estas ramas cutáneas proporcionan la inervación de la piel de la pared torácica anterior y de la glándula mamaria [13].

B. Músculos de la Pared Torácica.

En la cara anterior del tórax se encuentra el músculo pectoral menor. Este músculo tiene forma triangular, se origina en la tercera, cuarta y quinta costilla y se inserta en el proceso coracoides de la escápula y cubre parcialmente la pared anterior del esqueleto óseo. Por encima de éste se encuentra el músculo pectoral mayor, sobre el que reposa los dos tercios superointernos de la mama. De forma triangular se origina en el tercio medio de la clavícula y los primeros siete cartílagos costales y sus fibras convergen para insertarse en el surco intertubercular del húmero. Ambos músculos están inervados por los pectorales medio y lateral. Entre ambos cuerpos musculares existe un espacio virtual o bolsillo que sirve de asiento para los expansores/implantes en la cirugía reconstructiva de la mama.

En algunas pacientes puede identificarse el músculo esternal, que es una variante anatómica de la normalidad. Presenta un curso longitudinal y paraesternal en su porción infraclavicular, de localización superficial, por encima del músculo pectoral mayor y separado de él por un plano graso. En estudios con cadáver se ha demostrado en un 8%, con igual proporción en hombres que en mujeres. Habitualmente es unilateral pero hasta en un 30% de los casos es bilateral. Su localización superficial permite que en ocasiones se incluya en la mamografía y pueda ser confundido con una lesión maligna [15].

Figura 1. Musculatura del espacio intercostal. (Obtenido y modificado de: http://miembrostoracicos.blogspot.com.es/2007/10/trax-3.html)



El esqueleto lateral del tórax está cubierto por el músculo serrato anterior, sobre el que reposa el cuadrante inferolateral de la mama. Se origina en la cara externa de las nueve primeras costillas, y cuyas fibras finalizan en el margen medial de la escápula. Su función es estabilizar la escápula y está inervado por el nervio torácico largo (nervio de Bell). Algunos fascículos de este músculo pueden ser utilizados para confeccionar el bolsillo muscular que recubre los expansores/implantes mamarios retropectorales.

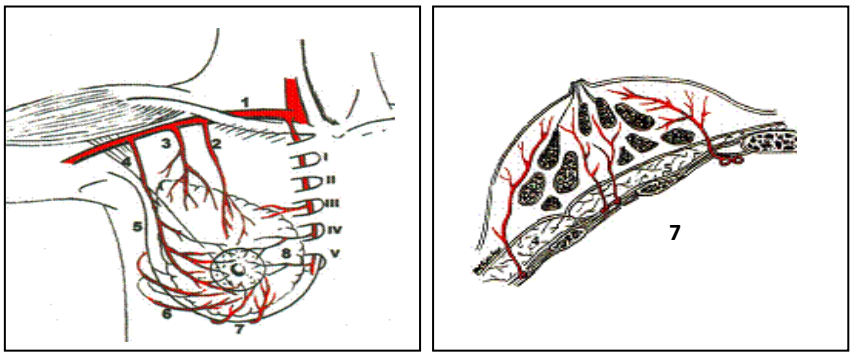
El músculo dorsal ancho se encuentra en la pared posterior del tórax. Se origina en los últimos seis procesos espinosos de las vértebras dorsales, la cresta ilíaca y la fascia toracolumbar y sus fibras convergen en un tendón que se inserta en el surco intertubercular del húmero. La inervación e irrigación de este músculo depende del paquete vasculonervioso toracodorsal, cuya preservación durante la disección axilar es de especial importancia para la cirugía reconstructiva de mama.

En la parte inferior, la mama se relaciona con el tercio superior del músculo recto abdominal, que se origina en el 5to, 6to y 7mo cartílagos costales y se inserta inferiormente en el pubis. Se encuentra irrigado por las arterias epigástricas (superior e inferior). En la cirugía reconstructiva de mama tiene especial importancia la irrigación de este músculo, ya que puede ser utilizado para realizar un colgajo pediculado (Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous (TRAM)) o libre (Deep Inferior Epigastric Perforator (DIEP)).

Vascularización de la mama. La mama está irrigada por un complejo árbol arterial formado por las anastomosis entre la arteria mamaria interna y las ramas laterales. La arteria mamaria interna se origina de las ramas perforantes de la arteria torácica interna y suministra el mayor aporte sanguíneo a la mama (60%) a través de sus ramas perforantes [13, 14]. De estas perforantes se generan pequeñas arteriolas que irrigan la piel; cuya identificación y preservación es fundamental durante la confección del colgajo cutáneo en las mastectomías preservadoras de piel o piel y pezón.

La parte externa de la glándula recibe flujo arterial de las ramas mamarias laterales, originadas en la arteria torácica lateral y aportan el 30% del riego sanguíneo. Habitualmente una de estas ramas se encuentra más desarrollada y tendría especial importancia en la cirugía reconstructiva de la mama (DIEP), porque permite realizar anastomosis vasculares microquirúrgicas. En menor proporción la mama recibe irrigación de la arteria torácica superior, ramas pectorales de la arteria acromiotorácica y en la parte posterior las ramas perforantes de las arterias intercostales, fundamentales para la irrigación del pedículo inferior en la oncoplastia vertical (Figura 2).

Figura 2. Vascularización de la mama. (Obtenido y modificado de: http://www.clinicaplanas.com/files/0001/planas1212b127y128ytty775737219/web.system/assets/contents/articulos/articulo13/articulo13.htm)



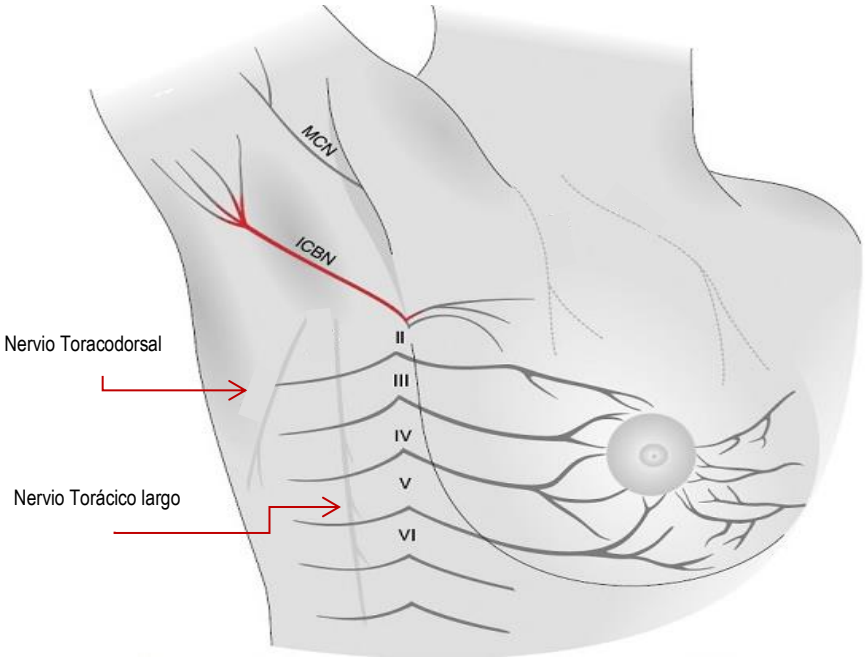
1. subclavia; 2. torácica superior; 3. acromiotorácica; 4. mamaria externa; 5. torácica lateral; 6. Ramas perforantes laterales; 7. Perforantes intercostales medias; 8. Perforantes de la arteria mamaria interna.

Inervación de la mama. La inervación de la glándula mamaria proviene de las ramas cutáneas anterior y lateral del segundo al sexto nervios intercostales, fundamentalmente de los tres últimos. Una pequeña región de la piel de la parte superior de la mama recibe inervación del plexo cervical, específicamente de la rama anterior o medial del nervio supraclavicular.

Las ramas laterales de los nervios intercostales dejan el espacio intercostal a nivel de la unión de los fascículos musculares del serrato anterior y se dividen en una rama anterior y otra posterior. Las ramas anteriores de estos nervios laterales pasan a través de la fascia superficial proporcionando inervación a la pared anterior del tórax y la glándula mamaria. Las ramas intercostales anteriores abandonan el espacio intercostal a nivel del borde lateral del esternón y envían ramas mediales y laterales a la pared torácica.

Todos estos nervios conducen fibras simpáticas a la glándula mamaria y a la piel que la rodea, siendo los responsables del flujo sanguíneo, la función secretora y el funcionamiento de las glándulas sudoríparas de la mama.

Figura 3. Inervación de la mama. (Obtenido y modificado de http://painmuse.org/?p=2280)



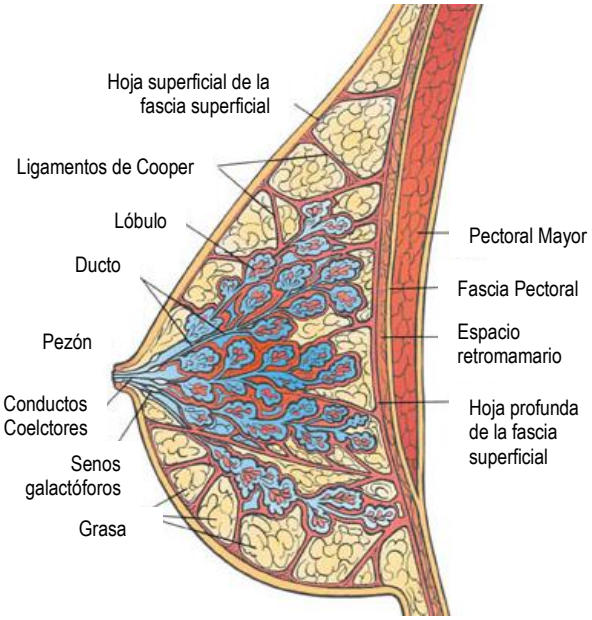
ICBN: Nervio intercostobraquial (T"); MCN: nervio musculocutáneo; II-VI: Nervios intercostales del 2º a la 6º ramas cutáneas laterales.

Histología de la Glándula Mamaria

Glándula mamaria.

La glándula mamaria madura está constituida por tres tejidos principales, el epitelio glandular, el tejido graso circundante y el estroma fibroso, recubiertos todos estos por una piel fina y flexible en casi toda su extensión, excepto en su vértice, donde se encuentra el CAP. Por debajo de la piel encontramos la fascia subcutánea o superficial, fácilmente identificada durante la disección quirúrgica como el espacio avascular entre la glándula y el colgajo cutáneo [14]. A partir de esta fascia se generan fascículos de tejido conectivo que cruzan la mama en sentido antero-posterior, desde la dermis hasta la fascia del músculo pectoral mayor, conocidos como ligamentos suspensorios o ligamentos de Cooper, que brindan soporte y movilidad a la mama y la dividen en lóbulos (Figura 4).

Figura 4. Anatomía de la glándula mamaria. (Obtenido y Modificado de http://www.massagetherapy.com/articles/index.php/article_id/547/Breast-Wellness)



El aparato glandular es un sistema ramificado constituido por 15 a 20 lóbulos de glándula túbulo-alveolar en una disposición radial desde el CAP hacia afuera. Cada lóbulo mamario está constituido por lobulillos más pequeños, que a su vez están formados por los conductos alveolares, que son túbulos alargados con pequeñas evaginaciones saculares en forma de bolsa conocidos como alvéolos. Cada lóbulo contiene entre 10 y 100 alvéolos y estos son la unidad secretora de la glándula mamaria [14]. Están revestidos de epitelio cúbico simple rodeado de células mioepiteliales, que permiten el vaciamiento de los mismos [13, 16], y descansan sobre una

membrana basal. Cada complejo glandular drena en el pezón a través de un conducto galactóforo principal, que previo a su entrada en el pezón, presentan una porción dilatada conocida como seno galactóforo. Los conductos galactóforos o excretores están revestidos de epitelio estratificado plano cerca del orificio externo y a medida que profundizan en la mama, el epitelio se hace cada vez más delgado.

Complejo areola-pezón.

La epidermis del CAP está constituida por epitelio escamoso estratificado queratinizado. Inmediatamente por debajo de este se encuentran papilas dermales inusuales con abundantes capilares, que proporcionan riego sanguíneo a la superficie y dan el aspecto rosado de la areola de la mujer joven [(16)]. En la pubertad, la coloración del CAP se torna más oscura y durante el embarazo se acentúa aún más, a la vez que aumenta su diámetro. Por debajo de la dermis encontramos fibras de músculo liso dispuestas de forma radial y circunferencial en el tejido conectivo y de forma longitudinal alrededor de los conductos galactóforos que finalizan en el pezón, y es el responsable de producir la erección del mismo. En la periferia de la superficie areolar se encuentran elevaciones granulares conocidas como tubérculos areolares o de Morgagni que son la apertura de los conductos de drenaje de las glándulas de Montgomery. Éstas son glándulas sebáceas modificadas, representan un estadio intermedio entre las glándulas mamarias y las sudoríparas y son capaces de producir leche por lo cual que se hacen más prominentes en el embarazo y la lactancia [(14)].

División Onco-Anatómica de la mama: la teoría de la Segmentación Mamaria

En la actualidad, la detección temprana del cáncer de mama permite realizar en la mayoría de las mujeres una cirugía conservadora de la mama con criterios oncológicos. La decisión del cirujano entre un procedimiento conservador asociado a radioterapia o una mastectomía depende fundamentalmente del tamaño, localización y focalidad del tumor y el tamaño de la mama. La cirugía conservadora exige al cirujano un conocimiento anatómico y de las posibles repercusiones cosméticas de las resecciones locales para prevenir deformidades y permitir un adecuado resultado estético, que puede no ser satisfactorio hasta en un 30% de las pacientes [17].

En base a esta necesidad de conocer la anatomía quirúrgica de la mama, su estructura y la respuesta del tejido glandular a la resección local, se desarrolló la teoría de la segmentación mamaria. Esta propuesta divide la mama en diversas secciones con diferente respuesta a la resección local, que permite prever las deformidades derivadas de la cirugía conservadora, otorgando al cirujano la posibilidad de elegir la técnica adecuada para disminuir las deformidades.

En la mujer se pueden identificar 8 segmentos mamarios y su dimensión depende del tamaño y la ptosis de la mama (Figura 5) [18]. Las mamas de mayor volumen permiten una mejor visualización de cada segmento, por el contrario, las mamas pequeñas dificultan la división de estos segmentos y dificultan las posibilidades de una técnica conservadora sin secuelas estéticas. A continuación, se presentan los diferentes segmentos mamarios, la técnica idónea para evitar deformidades y las complicaciones más frecuentes en cada uno de ellos.

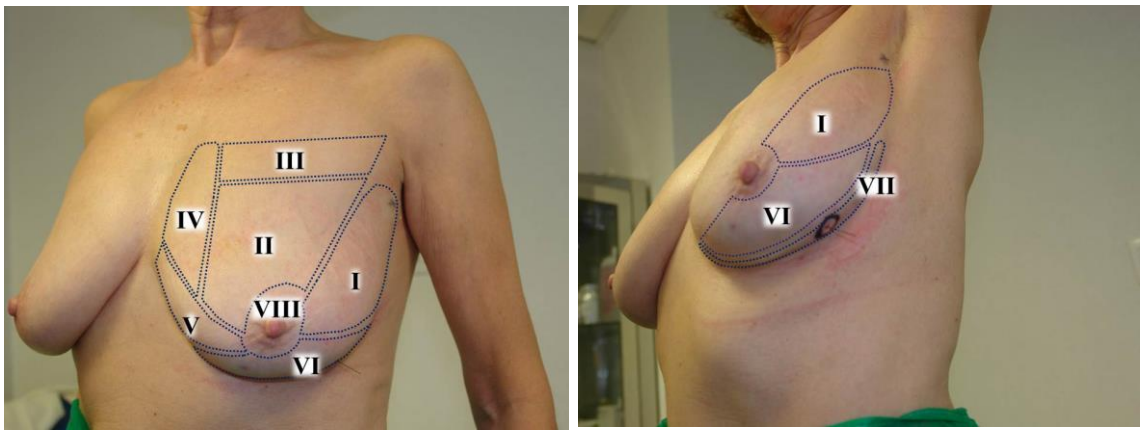
Segmento I o Lateral. Constituye el lugar más frecuente de neoplasias mamarias [17, 19], por la presencia de mayor tejido glandular en esta área, en consecuencia, será la localización de la mayoría de las resecciones mamarias. No obstante, las resecciones pequeñas no suelen causar deformidades en este segmento [4]. Pueden distinguirse tres áreas en este segmento:

- Área periareolar: constituida por el tejido circundante de la areola, por lo que la técnica ideal es una tumorectomía con remodelación glandular a través de un acceso areolar y tunelización. En aquellos casos con resección amplia se debe realizar movilización medial del CAP para evitar la retracción del mismo, que es la complicación más frecuente en esta área.

- Área medial: la técnica más adecuada para esta región es la oncoplastia lateral, con una incisión independiente para el CAP a fin de evitar la retracción del mismo. Otra posibilidad es realizar un round-block con la incisión medializada. Las complicaciones más frecuentes son la deformidad del contorno mamario y la desviación lateral del CAP.
- Área lateral o axilar: región más próxima a la axila, por lo cual el acceso más cómodo y con menor deformidad será un acceso axilar [2,3] o el surco mamario lateral. En general, las resecciones en esta área no generaran retracción del CAP, excepto aquellas muy amplias.

Segmento II o Superior. Constituye el polo superior de la mama y se extiende desde la zona periareolar hasta la región del escote superior de la mama. Su superficie plana y la abundancia de tejido permiten una fácil remodelación con un buen resultado estético, apareciendo deformidades como retracción/desviación del CAP o distorsión del polo superior, únicamente en resecciones muy amplias. Las técnicas ideales para la resección en este segmento son las tumorectomías por tunelización mediante una incisión periareolar, la oncoplastia horizontal, la oncoplastia vertical con pedículo inferior o un round block [18, 20].

Figura 5. Segmentos Mamarios [18, 263].



Segmento III o Infraclavicular. Este segmento es el límite superior de la mama, podría considerarse la parte superior del segmento II, pero el escaso tejido que presenta y su frecuente exposición en la vestimenta cotidiana de la mujer, le confieren características especiales, ya que deben evitarse cicatrices y deformidades. Su tamaño varía con la forma y dimensión de la mama, siendo de mayor dimensión en las mamas ptósicas. El abordaje debe realizarse desde una incisión periareolar en mamas pequeñas o mediante una mamoplastia vertical de pedículo

inferior. En mamas de moderado a gran tamaño, un abordaje intermedio con una incisión en el segmento II puede ser una opción.

Segmento IV o Medial Superior. Situado en la parte más medial del cuadrante superointerno. Al igual que el segmento III, su visibilidad en el escote femenino y su escaso tejido local dificultan el abordaje de tumores en esta localización. Para evitar estas complicaciones se debe realizar un abordaje areolar o inframamario, y remodelar el espacio de la tumorectomía con tejido glandular del segmento II.

Segmento V o Medial Inferior. Localizado entre el segmento IV y el inframamario. Al igual que el segmento anterior las cicatrices en éste son visibles en el escote y su escaso tejido dificulta la remodelación, sin embargo, nunca se acompaña de deformidades en el CAP. En caso de tumorectomías debe accederse a través del surco submamario y remodelar con un colgajo adiposfascial. Si optamos por una técnica oncoplástica, la ideal es una mamoplastia de rotación inferior [18, 19] o un patrón vertical con pedículo superior.

Segmento VI o Inferior. Este segmento mamario está formado por el polo inferior de la mama y se extiende desde el segmento V hacia la axila. Permite pocas resecciones con remodelación local sin deformidades, por lo cual en mamas pequeñas el abordaje idóneo es mediante una incisión en el surco inframamario y remodelación con colgajo adipofascial, y en mamas de mediano tamaño y ptósicas idealmente se utilizará la mamoplastia vertical, adaptada a cada mama.

Segmento VII o Inframamario. Es un segmento de pequeño tamaño (2-3cm) ubicado inmediatamente por encima del surco inframamario. Las resecciones en este segmento producen escasas deformidades, por lo que pueden realizarse tumorectomías sin remodelación. accediendo mediante una incisión en el surco inframamario. En caso de resecciones amplias, se puede optar por un colgajo adipofascial para cubrir el defecto.

Segmento VIII o Central. Este segmento está formado por el CAP y el tejido circundante, por lo que es imprescindible la valoración del CAP para descartar infiltración tumoral. Las resecciones locales con remodelación en este segmento no suelen presentar grandes deformidades. La técnica ideal es un round-block o una incisión periareolar y en caso de afectación del CAP una resección central de la mama.

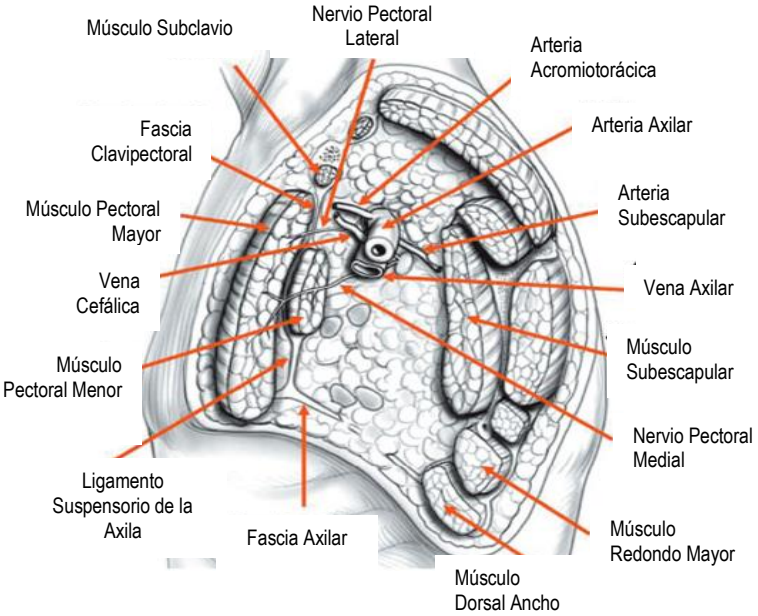
Anatomía de la Axila

Límites Anatómicos de la Axila.

La axila es un espacio en forma de pirámide cuadrangular de vértice truncado, localizado entre la parte superior y lateral del tórax y el brazo [13, 21]. El ápex de esta pirámide está limitado por el ligamento costoclavicular [21], que une la primera costilla con la clavícula y el margen superior de la escápula. La base es un plano imaginario que se extiende de la pared lateral del tórax al brazo y está en íntima relación con la piel que recubre el hueco axilar. La pared anterior de la axila está formada por ambos músculos pectorales (mayor y menor) y el músculo subclavio envueltos por la fascia clavipectoral. En la cara posterior de la axila encontramos los músculos subescapular, redondo mayor y dorsal ancho. En ocasiones, como variante anatómica se encuentra el arco axilar de Langer o músculo axilopectoral. Este se identifica en un 7% de las disecciones axilares y corresponde a una variante de la inserción del músculo dorsal ancho, que cruza la axila por delante de los vasos y nervios axilares. Es importante para el cirujano reconocerlo y escindirlo para exponer la arteria y vena axilares en pacientes que precisan un vaciamiento ganglionar [22].

La pared medial de la axila se encuentra constituida por las cuatro primeras costillas y sus músculos intercostales, así como por las fibras superiores del serrato anterior. La pared lateral de la pirámide axilar está formada por la unión de las caras anterior y posterior que se encuentra en relación con el tendón largo del bíceps braquial (Figura 6).

Figura 6. Región axilar con sus límites y contenido [13].

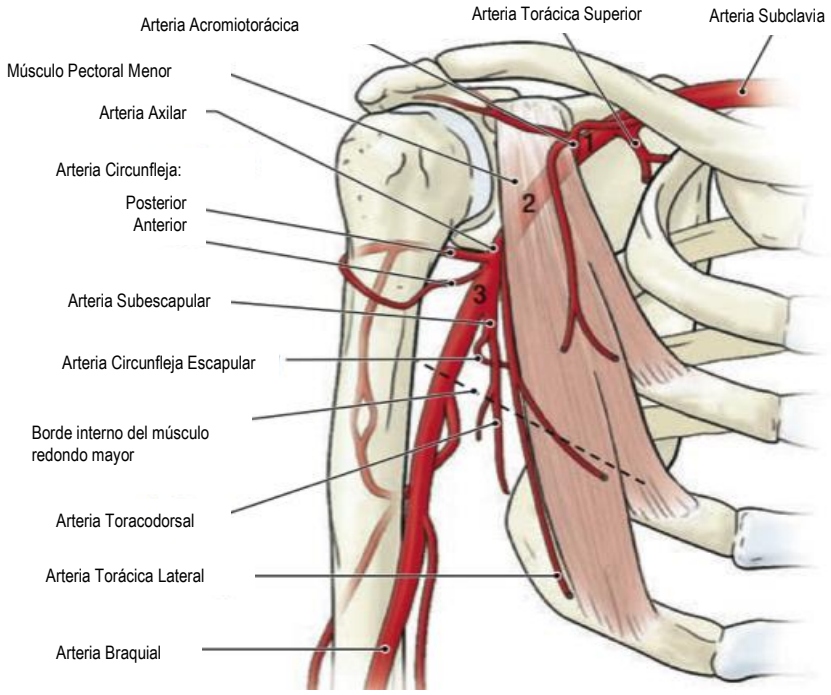


Contenido de la Axila.

La axila es un canal de tránsito y contiene los principales nervios y grandes vasos que van desde el cuello a la extremidad superior: la arteria axilar y sus ramas, la vena axilar con sus tributarias, los nervios (en su mayoría procedentes del plexo braquial) y los ganglios y vasos linfáticos, que drenan linfa de la extremidad superior, mama y de la piel del tronco hasta el nivel de la cicatriz umbilical. Todos estos elementos se encuentran sumergidos en tejido adiposo y rodeados por la fascia axilar, que es una prolongación de la porción prevertebral de la fascia cervical [13, 21].

Arteria axilar. La arteria axilar es la continuación de la arteria subclavia. Se origina en el margen lateral de la primera costilla y finaliza en el borde inferior del músculo redondo mayor, a partir de donde comienza a llamarse arteria braquial. En todo su trayecto se encuentra íntimamente relacionada con los fascículos del plexo braquial y sus ramas (Figura 7). El músculo pectoral menor divide a la arteria axilar en tres porciones anatómicas, la primera localizada entre la primera costilla y el borde superior de este músculo, donde da origen a la arteria torácica superior. La segunda porción se encuentra localizada entre ambos bordes del músculo pectoral menor y en ella se originan la arteria acromiotorácica y la arteria torácica lateral. La tercera porción, distal al borde inferior del pectoral menor, origina la arteria subescapular y las circunflejas anterior y posterior.

Figura 7. Arteria Axilar y sus ramas. (Obtenido y modificado de: http://diariodeojos.blogspot.com.es/2013_06_01_archive.html)



Vena Axilar. Es la estructura más anterior del paquete neurovascular de la axila y se origina de la unión de las venas concomitantes de la arteria braquial y la vena basílica a nivel del margen inferior del músculo redondo mayor. Finaliza a nivel de la primera costilla, donde comienza a denominarse vena subclavia. Adicionalmente la vena axilar recibe flujo de la región inguinal a través de anastomosis superficiales de venas toracoepigástricas, lo que constituye una ruta alternativa de retorno venoso en caso de obstrucción de la vena cava inferior, y en dirección contraria en caso de obstrucción de la vena axilar.

Nervios y Plexo Braquial. La mayoría de los nervios de la región axilar provienen del plexo braquial, exceptuando los nervios intercostobraquiales, que son ramas cutáneas que proporcionan la sensibilidad de la piel medial y posterior del brazo y axila. Estos nervios se originan en el segundo (constante) y tercer (ocasional) espacio intercostal, abandonan la pared torácica y atraviesan la axila hasta el brazo donde se anastomosan con la rama cutánea del nervio mediano [21].

El plexo braquial se forma en el triángulo posterior del cuello por la unión de las ramas anteriores de los nervios espinales C5, C6, C7, C8 y T1. La unión de estas raíces forma troncos, fascículos y ramas en íntima relación con la arteria axilar. Durante la disección axilar es fundamental identificar los siguientes nervios [13, 21]: (Figura 3).

- Nervio Torácico Largo. Conocido como nervio de Bell, se origina en la cara posterior de las ramas de C5, C6 y C7, y discurre por la superficie de la pared lateral del tórax para inervar el músculo serrato anterior.
- Nervio toracodorsal. Se origina en el fascículo posterior del plexo braquial y sigue por la cara anterior del músculo subescapular, por detrás de la vena axilar, hasta el músculo dorsal ancho, a quien inerva.
- Nervio del pectoral mayor o lateral. Proviene del plexo braquial y penetra la fascia clavipectoral junto con la arteria acromiotorácica y la vena cefálica para inervar el músculo pectoral mayor.

Durante la LA puede ocurrir la lesión incidental de cualquiera de estas estructuras nerviosas. No obstante, si se establece la vena axilar como límite superior de la disección axilar, los fascículos y el origen de la mayoría de las ramas del plexo braquial permanecerán protegidos. Especialmente frecuente es la lesión del o de los nervios intercostobraquiales, que cruzan oblicuamente la axila. La lesión de este nervio produce hipostesia de la piel de la axila y la cara medial del brazo [21]. El nervio torácico largo suele identificarse con facilidad en la pared lateral

del tórax durante su recorrido sobre la fascia del serrato mayor, pero en ocasiones se adhiere a la grasa axilar disecada y es lesionado inadvertidamente, produciéndose el desplazamiento posterior de la escápula, comúnmente conocida como escápula alada. En la disección de la cara posterior de la axila, puede lesionarse el nervio toracodorsal, que condicionaría atrofia del músculo dorsal ancho y disminución de la fuerza para la rotación interna del brazo y la aducción. Aunque su déficit generalmente es bien compensado con otros grupos musculares del hombro [13, 16], su lesión impediría realizar una reconstrucción mamaria con colgajo de este músculo.

Sistema Linfático Axilar

Drenaje Linfático de la mama.

Durante siglos se ha estudiado y descrito el drenaje linfático de la mama. Particularmente a comienzos del siglo 20 se realizaron numerosas investigaciones que han permitido avances en oncología como la BGC o la descripción de la diseminación linfática del cáncer de mama.

Inicialmente Cruikshank y Mascagni [23, 24] de forma independiente describieron dos rutas de drenaje linfático: una interna y otra externa. La ruta externa recogería la linfa desde el pezón, los conductos galactóforos y el tejido circundante, hacia la axila. La ruta interna recogería la linfa de la parte dorsal de la mama y su recorrido sería a través de los músculos pectorales.

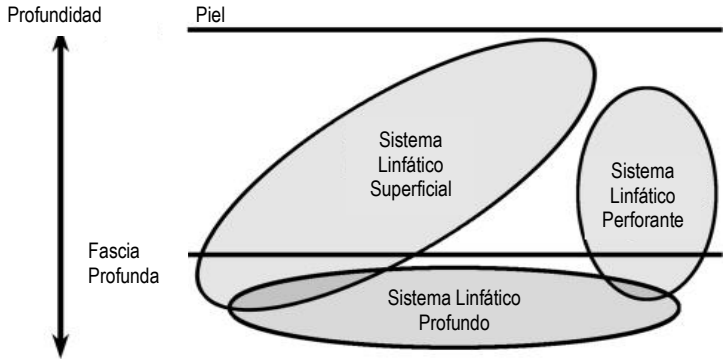
Posteriormente, en 1840, Cooper estudio cadáveres de mujeres embarazadas y agregó a las descripciones previas un drenaje intercostal, además de formular la hipótesis de un drenaje alternativo en caso de obstrucción de los vasos linfáticos por alguna enfermedad [24]. Años más tarde, Sappey [23, 25] describió el plexo subareolar y propuso que la glándula mamaria presenta un drenaje centrípeto, según el cual, todo el drenaje linfático de la mama pasaría a través del plexo con su nombre y desde este a la axila, negando la existencia de un drenaje alternativo propuesto previamente [24].

A mediados del siglo 19, con los continuos estudios sobre el drenaje linfático de la mama, los anatomistas concluyeron que el concepto de Sappey quedaba incompleto. Fue entonces cuando Turner y Warwick confirmaron que la mayor parte (75%) del drenaje linfático de la mama, desde cualquier cuadrante, se realiza a través de los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, y retoman nuevamente el concepto de las rutas alternativas de drenaje linfático de la mama [24].

Actualmente se han fusionado las hipótesis y se describen cuatro plexos linfáticos [23, 26] que se comunican entre sí, un flujo centrífugo y tres vías principales de drenaje linfático (Figura 8). Dos de los plexos son profundos: el plexo fascial, que se encuentra en la fascia del músculo pectoral mayor; y el plexo glandular, que se encuentra distribuido en toda la glándula mamaria, envolviendo los ductos y lóbulos. Dos plexos superficiales: el plexo subcutáneo, que se encuentra en la parte superficial del tejido subcutáneo y el plexo cutáneo, localizado en la dermis. El plexo glandular, mediante vasos linfáticos que viajan acompañando los conductos galactóforos, se comunica con una parte del plexo subcutáneo que se encuentra inmediatamente por debajo de la areola, el plexo de Sappey; y el plexo fascial se comunica con

el de Sappey a través de vasos linfáticos incluidos en los fascículos fibrosos del estroma mamario [16, 25]. Estas comunicaciones entre los diferentes sistemas linfáticos explican el potencial drenaje multidireccional de las neoplasias mamarias cualquiera que sea su ubicación [3].

Figura 8. Comunicación de los plexos linfáticos en la glándula mamaria [25].



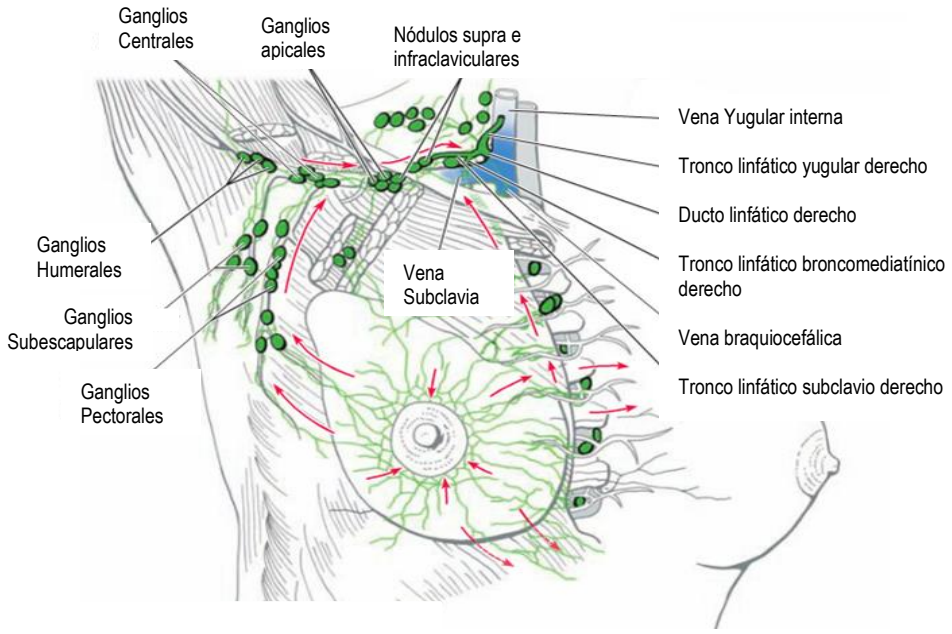
Rutas alternativas de Drenaje Linfático. El drenaje linfático de la mama es predominantemente axilar (75-97%) [13, 14, 23, 27], siguiendo la linfa su recorrido desde la glándula mamaria lateralmente hacia a la axila. El flujo linfático en condiciones fisiológicas es unidireccional desde los capilares linfáticos alveolares hasta los ganglios linfáticos regionales, a través de contracciones pulsátiles. En caso de obstrucción del conducto linfático por neoplasias o procesos inflamatorios, se puede evidenciar flujo retrógrado o alternativo, que explica la presencia de metástasis inusuales [16]. Entre estas rutas alternativas tenemos:

- Vía transpectoral o ruta de Grossman. A través de esta vía linfática el plexo fascial, mediante vasos linfáticos eferentes, perfora los músculos pectorales y drena directamente en los ganglios linfáticos apicales de la axila. En este trayecto se encuentran ganglios linfáticos intermusculares, los ganglios de Rotter [16,23].
- Vía retropectoral. Esta ruta drena la porción supero-interna de la mama, alcanzan lateralmente al pectoral mayor y finaliza en los ganglios apicales. Esta vía, que aparece en un tercio de los individuos, es el mecanismo más directo de llegada de linfa al grupo subclavicular [28].
- Cadena mamaria interna. Se ha descrito que entre un 15% y un 25% [29] de drenaje linfático de la mama puede dirigirse hacia los ganglios de la cadena de la mamaria interna. Inicialmente se describió como lugar de drenaje más frecuente en los tumores mediales, no obstante, con la red comunicante de vasos linfáticos intramamarios, los ganglios de la mamaria interna pueden recibir linfa de cualquier localización de la mama.

Eventualmente pueden derivar el flujo a los ganglios subclavios, pero más frecuentemente lo hacen en los grandes colectores del cuello.

- Vía directa de Rouvieré. En un porcentaje muy bajo de pacientes el drenaje linfático de la pared anterior del tórax y la glándula mamaria pasa directamente a los ganglios centrales de la axila, sin hacer escala en los ganglios axilares bajos [28, 30].
- Vía paramaria de Gerota. Los vasos linfáticos de la mama pueden drenar en plexos subdiafragmáticos y del hígado a través de vasos linfáticos superficiales de la pared abdominal [23, 26, 27]. Esta podría ser la explicación de metástasis hepáticas precoces en algunos casos de cáncer de mama.
- Sistema Linfático contralateral. Existen vasos linfáticos retroesternales que se anastomosan con el sistema linfático contralateral, estableciendo comunicación entre ambas mamas, que permite el drenaje linfático en la axila contralateral. Esta ruta alternativa explica la afectación de linfáticos contralaterales vistos ocasionalmente en el cáncer de mama (Figura 9).

Figura 9. Drenaje linfático de la mama. (Obtenido y Modificado de http://www.studyblue.com)



Los estudios más recientes sobre el ganglio centinela (GC) han permitido ampliar el conocimiento del drenaje linfático de la mama. Así, Linehan y col [30] determinaron resultados similares para detectar el GC inyectando radiocoloide intradérmico o intraparenquimatoso, prefiriendo la inyección intradérmica por su facilidad técnica. Klimberg y col [31] presentaron resultados similares y defienden la inyección subareolar particularmente en tumores profundos no palpables, evitando así la necesidad de pruebas de imagen para su realización.

Posteriormente, diversos autores [29, 32-34] mostraron resultados similares; entendiendo que la glándula mamaria es una unidad funcional con drenaje linfático preferentemente a la axila.

No obstante, otros estudios con linfocintigrafía [35] evidenciaron más de 65% de GC en la cadena mamaria interna. Recientemente, Fowler y col [36] describieron drenaje axilar en dos tercios de las pacientes con inyección de coloide peritumoral; sin embargo, en un tercio de ellas el drenaje era diverso y mucho más complejo. Noushe y col [37] evidenciaron resultados similares y manifestaron la preocupación de un infraestadiaje del tumor al realizar la BGC axilar y en consecuencia omitir alguno de los tratamientos adyuvantes.

Estas controversias entre diferentes investigaciones generan dudas sobre la importancia de un drenaje extra axilar en la práctica clínica, aunque esta podría ser una de las causas de los falsos negativos (FN) en la BGC [14].

Ganglios linfáticos axilares. En la axila existen entre 20 y 30 ganglios que realizan el drenaje linfático de la mama, la pared toracoabdominal por encima de la cicatriz umbilical y la extremidad superior ipsilateral. Estos grupos ganglionares pueden clasificarse desde el punto de vista anatómico o quirúrgico-oncológico [13]. Anatómicamente se describen 5 grupos (Figura 9):

- Ganglios Pectorales o anteriores. Formados por tres a cinco ganglios linfáticos, se encuentran localizados a lo largo del borde inferior del pectoral menor, por detrás del pectoral mayor, alrededor de la vena torácica lateral en la pared medial de la axila, y reciben el drenaje de la pared anterior del tórax incluyendo la mama.
- Ganglios Subescapulares o posteriores. Este grupo está formado por seis a siete ganglios linfáticos localizados en la pared posterior de la axila y reciben el drenaje linfático de esta región.
- Ganglios Humerales o laterales. Constituido por cuatro a seis ganglios linfáticos localizados a lo largo de la parte medial y posterior a la vena axilar, y reciben la mayor parte del drenaje linfático del miembro superior.
- Ganglios Centrales. Tres o cuatro ganglios ubicados en la segunda porción de la arteria axilar, por detrás del músculo pectoral menor y reciben el drenaje linfático de los tres grupos ganglionares comentados anteriormente.

- Ganglios Apicales. Localizados en el ápex de la axila, en el borde lateral de la primera costilla, recibe el drenaje de los grupos ganglionares previos, y de un grupo ganglionar que acompaña la vena cefálica.
- Los Ganglios de Rotter. Constituyen un grupo de entre uno a cuatro ganglios linfáticos de pequeño tamaño ubicados entre ambos músculos pectorales.
- Los ganglios de la cadena mamaria interna. Se encuentran ubicados en la pared medial del tórax en la proximidad de la arteria con el mismo nombre.
- Ganglios intramamarios. Estos nodos linfáticos se encuentran inmersos en la glándula mamaria. La afectación metastásica de estos ganglios es un factor de riesgo para presentar afectación metastásica de ganglios axilares, así como predictor independiente de mal pronóstico [38, 39]. No obstante, la afectación de ganglios intramamarios, sin afectación de nodos axilares, no obliga a realizar una LA [40, 41].

Los vasos linfáticos del grupo apical se unen para formar el tronco subclavio, y posteriormente con el tronco yugular y el tronco broncomediastinal drenan en el conducto torácico del lado izquierdo y el conducto linfático derecho.

En la práctica quirúrgica se utiliza la clasificación de Berg [13, 16, 21], en la cual los ganglios linfáticos son divididos en tres grupos o niveles según su relación con el músculo pectoral menor.

- Nivel I. El primer nivel lo forman aquellos ganglios linfáticos dispuestos por debajo del margen externo del pectoral menor, medial al dorsal ancho. Se corresponden a los grupos pectorales, subescapulares y humerales comentados anteriormente. En este nivel se encuentra la mayor proporción (60%) de los ganglios axilares y habitualmente es la primera estación de drenaje linfático de la glándula mamaria [14].
- Nivel II. Formado por los ganglios linfáticos ubicados por detrás del pectoral menor, representados por el grupo central, algunos ganglios del grupo apical y los ganglios de Rotter. Representan el 20% de los ganglios axilares.
- Nivel III. En este nivel ganglionar se incluyen los nodos linfáticos ubicados por encima del margen medial de músculo pectoral menor, en el vértice de la pirámide axilar, en la entrada de la vena subclavia al mediastino. Representan aproximadamente el 10-20% de los ganglios axilares y se corresponden con los ganglios infraclaviculares.

Sistema linfático del Miembro Superior

En el miembro superior el sistema linfático consta de un sistema superficial y otro profundo, que siguen el trayecto de las venas de la extremidad, están separados entre sí por la aponeurosis y presentan escasas comunicaciones entre ellos a través de vasos linfáticos perforantes.

El sistema superficial se inicia a partir de una red de vasos que cubre la cara palmar y dorsal de los dedos y se unen para formar los colectores laterales, que siguen el trayecto de los vasos laterales digitales. En la mano se anastomosan, formando en la muñeca cuatro corrientes: dos anteriores (radial anterior y cubital anterior) y dos posteriores (radial posterior y cubital posterior) [(42)].

El entrecruzamiento de estas corrientes iniciales forma tres corrientes linfáticas terminales. La corriente anterior o bicipital, que se extiende desde el codo hasta la base de la axila donde atraviesa la aponeurosis axilar para drenar en los grupos ganglionares de la axila. La corriente interna o basílica se forma fundamentalmente a partir de la unión de las redes cubitales anterior y posterior y presenta dos trayectos. Uno de ellos que sigue la vena basílica y penetra en la región profunda del brazo, drena en el ganglio supraepitroclear y se continúa con el sistema humeral profundo y llega así a los ganglios profundos de la axila; el otro trayecto continúa superficial hasta la base de la axila donde atraviesa la aponeurosis para drenar en los ganglios axilares. En este trayecto se describe un ganglio superficial en el ángulo formado por el tríceps y el dorsal ancho.

La corriente externa o cefálica acompaña a la vena cefálica en todo su recorrido en el canal bicipital externo y llegan al surco deltopectoral. Esta vía linfática puede drenar en la región supraclavicular, la axila o al grupo clavipectoral con la vena cefálica. La tercera de estas corrientes terminales, denominada superficial posterior, se inicia en el quinto dedo, recorre la cara posterointerna del antebrazo, la cara posteroexterna del brazo y drena en el ganglio circunflejo escapular.

Todo el drenaje de la mano, el antebrazo y casi todo el del brazo sigue la vía anterior y/o la vía de la vena basílica hacia la axila. Este drenaje puede ser sustituido por la vía de la vena cefálica que ocasionalmente alcanza el hueco supraclavicular sin pasar por la axila. Esto explicaría la vía alternativa de drenaje linfático del miembro superior que evita el desarrollo de un linfedema en algunos casos de vaciamiento ganglionar radical.

El sistema linfático profundo se inicia en el músculo y periostio de los dedos y de la mano y siguen el recorrido de los troncos arteriales. El sistema profundo está menos desarrollado que el superficial y en el antebrazo está compuesto por tres corrientes (externa o radial, interna o cubital y media o interósea), que se unen a nivel del codo para formar la corriente humeral común, que desemboca en los ganglios axilares. Esta vía linfática recibe también el drenaje de la vía basílica del sistema superficial.

B. **Generalidades del Cáncer de Mama**

Epidemiología

El cáncer de mama es la segunda causa por cáncer en el mundo y la primera en la mujer, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo [43-45]. Es la quinta causa de muerte por cáncer en el mundo, la primera causa en la mujer en países subdesarrollados y la segunda, después del cáncer de pulmón, en países desarrollados. Se estima que en el año 2012 hubo 1,67 millones de nuevos casos diagnosticados en el mundo y una prevalencia a 5 años de 6,25 millones [43]. En Europa, se diagnosticaron 464 mil nuevos casos de cáncer de mama con una incidencia anual ajustada por edad de 94,2 por cada 100.000 habitantes. Constituye el 28% de todos los cánceres y un 16,8% de las muertes por cáncer, con una mortalidad de 23,1 por cada 100.000 habitantes [44, 46]. En Estados Unidos se calcula un riesgo estimado de padecer cáncer de mama en algún momento de la vida de 12,3% para la población general, con un riesgo de muerte entre 2,8% y 3,4% [43, 47].

La supervivencia por cáncer de mama es variable en el mundo. En países desarrollados se estima una SG a 5 años del 80%, que descendiendo al 40% en países subdesarrollados [48]. En Estados Unidos se calcula una SG a 5 años del 89% y cifras del 99% en enfermedad localizada [49]. En España, en el año 2012 se evidenció la mayor incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años (29%, 15,5% y 40,8%, respectivamente) [44, 50]. Representa el 4% de la mortalidad global en la mujer y el 18% de las muertes por cáncer. Galicia, Castilla y León y Andalucía son las comunidades con menor mortalidad por cáncer de mama [51]. Según el Registro de Mortalidad de Galicia, en 2012 hubo 426 muertes por esta causa, representando 16,5 muertes por cada 100.000 mujeres y una supervivencia relativa a los 5 y 10 años del 96,3% y 92,4% respectivamente [52, 53].

En los últimos años se ha incrementado la incidencia de cáncer de mama debido a dos factores. En primer lugar, el aumento a la exposición a factores de riesgo como el uso de la terapia de reemplazo hormonal (TRH), los anticonceptivos orales (ACO), la obesidad y la inactividad física, así como la escasa paridad y los embarazos tardíos. En segundo lugar, el incremento en el diagnóstico por la implementación de los programas de detección precoz [45]. Por el contrario, hay un claro descenso en la mortalidad por cáncer de mama, que se atribuye a la implementación de la mamografía y los programas de detección precoz, así como al desarrollo de la poliquimioterapia adyuvante y la terapia biológica dirigida en la década de los 80 [45].

Historia Natural del Cáncer de Mama

El cáncer de mama es la proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de la glándula mamaria. Es una enfermedad clonal donde una célula con una serie de mutaciones somáticas o de línea germinal adquiere la capacidad de dividirse sin control ni orden, hasta formar un tumor. El desarrollo de una célula tumoral es secundaria a una alteración del ADN o una mutación hereditaria de éste que no permita su correcta reparación. Así, el cáncer se produce por una mutación en el ADN que puede producir activación de oncogenes, inactivación de genes supresores o alteraciones en los genes responsables de la estabilidad del genoma. Hanahan y col [(54)] defienden la teoría de que las células tumorales deben presentar ciertas alteraciones esenciales en su fisiología que permita el crecimiento maligno. Estas alteraciones son la autosuficiencia en la producción de señales de crecimiento, la insensibilidad a las señales de anticrecimiento y evasión de la apoptosis, la pérdida de limitación del potencial reproductivo, la estimulación de la angiogénesis, la capacidad de invasión de tejidos y metástasis, la inestabilidad genómica, la reprogramación de la energía metabólica y la capacidad de evasión del sistema inmune.

Es imposible determinar el momento de aparición de la primera célula maligna, después de lo cual el tumor crece por división celular y en donde la rapidez del desarrollo tumoral depende de la velocidad de duplicación celular. Un carcinoma mamario requiere de un tamaño aproximado de un centímetro o su equivalente celular, mil millones de células tumorales, para que sea clínicamente demostrable. Este volumen se alcanzará en dos años si la velocidad de duplicación celular es de 23 días, en 8 años si el tiempo de duplicación es de 90 días y en 17 años sí el tiempo de duplicación es de 209 días. Es decir, un tumor maligno de mama puede llevar de evolución entre 2 y 17 años cuando se diagnostica clínicamente dependiendo de su velocidad de crecimiento [(55)].

El tumor de mama no está constituido exclusivamente por células epiteliales malignas, existen también células vasculares, linfáticas, del estroma y de otros elementos que se ven envueltos en el proceso tumoral. El crecimiento tumoral estimula la proliferación de fibroblastos tanto en su interior como en su periferia y cuantos más fibroblastos crecen más dura será la trama del tumor. El foco tumoral primitivo crece y tiende a confluir con focos tumorales vecinos cuando es multicéntrico. Este foco neoplásico, lejos de permanecer inactivo, tiende a propagarse dentro de la glándula mamaria y fuera de ella, y en este último caso no sólo en los ganglios regionales sino también hacia los órganos sistémicos en forma de metástasis. El tumor

aumenta de tamaño por multiplicación de las células neoplásicas y agrede a la mujer por la difusión de las células que se desprenden del tumor.

Clásicamente se describen cinco etapas evolutivas en la historia del cáncer de mama. En primer lugar, la incepción, que es el estado o condición que precede a la malignidad, posteriormente el crecimiento intraepitelial, seguido de la invasión inicial con formación de masa tumoral hasta la difusión regional y finalmente la difusión sistémica.

Inicialmente el cáncer de mama es no invasor o in situ, con crecimiento intraductal afectando únicamente al epitelio de los conductos o de los lobulillos, creciendo en el interior de los conductos galactóforos. Por definición, a diferencia de los tumores infiltrantes, los tumores no invasores no deben dar metástasis ganglionares ni sistémicas [56]. Cuando el carcinoma rompe la membrana basal epitelial, se difunde por el estroma y tejido adiposo intrammario, es capaz de afectar vasos linfáticos y sanguíneos, se transforma en un carcinoma infiltrante. Esta infiltración tiende a producirse siguiendo las estructuras mamarias como los conductos, fascias y el tejido graso menos resistente, por lo que adquiere una forma estrellada e irregular. Después de sobrepasar la glándula mamaria el carcinoma invade el tejido adiposo perimamario y de allí se propaga a la piel. Este crecimiento hacia la superficie produce edema alrededor de folículos pilosos manifestándose como piel de naranja. Finalmente, la invasión cutánea por el carcinoma producirá ulceración de la piel, que puede sobreinfectarse y en caso de erosión de algún capilar aparecerá una hemorragia. En su crecimiento en profundidad puede aparecer infiltración de los músculos pectorales, incluso invasión directa de la pared costal y el esternón. No obstante, en la actualidad es infrecuente la afectación de planos profundos, aunque en tumoraciones avanzadas o de planos mamarios posteriores puede existir.

Diseminación locorregional y sistémica del cáncer de mama

Inicialmente el crecimiento de un carcinoma se limita a la mama, sin embargo, a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento oncológico un 25-30% de las pacientes con cáncer de mama pueden sufrir una recurrencia [57, 58]. De hecho, la mayoría (90%) de las mujeres con un carcinoma de mama no presentan evidencia de metástasis en el momento del diagnóstico, pero paradójicamente una gran parte de ellas, eventualmente, morirán de metástasis de este cáncer [59].

Las metástasis de cualquier carcinoma son la diseminación de células tumorales a otros órganos. Para esta progresión tumoral las células cancerígenas deben completar una cascada de eventos: la invasión local, el viaje a través de la sangre o vasos linfáticos y la colonización y crecimiento en la distancia [59]. Esto sólo es posible por la heterogeneidad genética, que le brinda, a algunas células tumorales, la capacidad de sobrevivir en otro medio ambiente (otro órgano). Así, según un proceso evolutivo "darwiniano", en cada estadio del desarrollo tumoral nuevas células, que representan la minoría, quedan seleccionadas convirtiéndose en la estirpe dominante. A pesar de que estas células sean capaces de sobrevivir en otro microambiente, no todas ellas tienen la capacidad de dividirse infinitamente, así que tampoco todas las células dominantes que han accedido al nuevo órgano, subsidiario de metástasis, son capaces de reiniciar el tumor. Si estas células, además de haber sobrevivido a las barreras naturales inmunológicas, retienen la capacidad de multiplicarse actuando como célula madre de cáncer, entonces el tumor es capaz de propagarse.

En el cáncer de mama la diseminación tumoral puede ocurrir por embolización o permeación a través del torrente sanguíneo, del sistema linfático o por invasión directa a través de la pared torácica. La diseminación sistémica suele ser mixta: linfovascular. Así a través de las pequeñas venas intramamarias puede producirse una invasión neoplásica. El cáncer puede invadir los vasa-vasorum o los linfáticos perivasculares, dando lugar a invasión cancerígena intravascular con la consiguiente embolización neoplásica por vía sanguínea. Así, puede existir difusión de las células tumorales por dos vías: por la circulación general a través de la vena axilar hasta el corazón y de allí al pulmón, o a través de las venas vertebrales desde las venas intercostales. Las venas vertebrales distribuyen un rico plexo desprovisto de válvulas, que representa una importante vía de diseminación. Su comunicación con la vena porta explica las metástasis viscerales y su vencidad con estructuras óseas las metástasis en columna vertebral, cintura escapular y pelvis [55].

En el estudio patológico la diferenciación de vasos linfáticos y sanguíneos es compleja. Sin embargo, estudios fisiopatológicos presentan evidencia indirecta que las células tumorales en el cáncer de mama suelen invadir primero los vasos linfáticos que los sanguíneos. En el tejido tumoral los vasos sanguíneos y linfáticos presentan una estructura y funcionamiento patológico resultando en edema peritumoral, linfangiogénesis y angiogénesis e hipertensión intersticial, que comprime los vasos sanguíneos, aumenta el flujo linfático y distensión de los mismos, generando brechas en la pared del capilar linfático que favorece la intravasación de células tumorales al lumen linfático [61]. Además, las bajas presiones dentro de los vasos linfáticos en comparación con los vasos sanguíneos generan menos destrucción mecánica de las células invasoras. Algunos autores sugieren que la invasión hematológica de los tumores ocurre a través de tributarias venosas desde linfáticos regionales a la circulación sistémica. Sin embargo, la diseminación hematógena puede ocurrir sin identificación clara de invasión a ganglios linfáticos regionales. De hecho, la mayoría de los pacientes no presentan afectación linfática y de médula ósea simultánea [65] y hasta un 40% de las pacientes sin metástasis a ganglios linfáticos presentan micrometástasis en la médula ósea. Esto defiende la teoría de que la diseminación del cáncer de mama no ocurre simultáneamente y que puede utilizar diferentes vías.

Teoría mecanicista de Halsted. William Halsted proponía que el cáncer de mama es una enfermedad local que se extiende sistémicamente de manera predecible. La enfermedad inicia en con el tumor primario en la mama, que posteriormente se extiende a los ganglios linfáticos regionales y luego sistémicamente a órganos distantes. Desafortunadamente sólo el 12% de las pacientes tratadas con la clásica mastectomía radical de Halsted sobrevivían 10 años, por lo que esta teoría no explicaba el fracaso del tratamiento local [60].

Teoría Alternativa: la enfermedad sistémica. En contraposición a la teoría "Halstediana", Bernard Fisher propuso un concepto de enfermedad sistémica, defendiendo la idea de que las células tumorales pueden invadir directamente capilares linfáticos o hemáticos y diseminarse sistémicamente sin pasar por los ganglios regionales [61, 62]. Por lo que, la hipótesis de que las metástasis ocurren como un "evento adicional" tardío en la carcinogénesis es cuestionado. Una de las razones para replantear esta teoría es la evidencia de que 10-20% de las pacientes con carcinoma de mama metastásico al momento de la cirugía, no presentan ganglios linfáticos infiltrados. Además, se ha reportado que más de un 30% de las pacientes sin afectación de ganglios linfáticos sufrirán una recaída en los próximos 10 años [63].

Teoría Spectrum. Se basa en la heterogenidad biológica del tumor y su expresión genética. Postula que la capacidad de metastatizar se adquiere en estadios tempranos de la carcinogénesis, aunque se manifieste mucho más tarde, después de mutación de otros genes [(64)]. Otros grupos, defienden que las células tumorales desarrollan su potencial metastásico a medida que el tumor crece y evoluciona clínicamente. Por consiguiente, la disección de ganglios linfáticos tiene importancia para el pronóstico y control de la enfermedad [(62)].

Hipótesis de "Seed and Soil" (Semilla y suelo). Cada carcinoma presenta una capacidad diferente de metastatizar en cada órgano. En el cáncer de mama los huesos, pulmón, hígado, ganglios linfáticos, pared torácica y cerebro son los lugares más frecuentes de metástasis, sin embargo, se han reportado casos de invasión metastásica en casi cualquier órgano. Los tumores con receptores hormonales (RH) suelen realizar metástasis inicialmente a los huesos, y los negativos para RH, HER2 (de sus siglas en inglés "Human Epidermal growth factor Receptor 2) positivos más comúnmente lo hacen a vísceras [(58)]. La hipótesis de "Seed and Soil" podría explicar este hecho. Esta hipótesis propuesta por Paget [(58, 63)] en 1889 explicaba que cada cáncer ("seed" o semilla) presenta un tropismo específico por cada órgano ("soil" o suelo). Basándose en modelos animales se ha demostrado que miles de células tumorales epiteliales se difunden diariamente a la circulación sanguínea; la mayoría de estas células tienen vida muy corta, algunas ya son apoptóticas, mientras que otras se supone que son eliminadas por fuerzas de cizallamiento de la corriente sanguínea. Sin embargo, hasta en un 30% de los pacientes, las células tumorales son capaces de persistir en la circulación sanguínea después de la extirpación del tumor primario, lo cual puede dar lugar a una recaída tardía de la enfermedad [(58)]. Esta teoría es el objeto de muchas investigaciones modernas, que se enfocan en determinar el ambiente molecular que permite la cascada metastásica del cáncer.

Teoría "Plumbing". En contraste con lo anterior, se propuso la teoría "plumbing" o anatómica, que defiende que la capacidad de metastatizar en ciertos tejidos es secundaria a las relaciones anatómicas y a la circulación que presenta el tejido tumoral [(59)]. Así, por ejemplo, los pacientes con cáncer de colon hacen metástasis hepáticas a través del sistema porta.

Actualmente se defienden ambos argumentos como contribuyentes en el tropismo de las células cancerígenas. La diseminación de células metastásicas puede ocurrir en estadios tempranos de la enfermedad, incluso antes de que el tumor adquiera la máxima expresión fenotípica de malignidad. Es por esto que el tumor primario y el metastásico pueden evolucionar independientemente con diversidad genética, adquiriendo diferentes fenotipos.

Células tumorales en la Médula Ósea. Recientemente se ha descrito que un 30% a 40% de las pacientes con cáncer de mama pueden presentar células tumorales viables en la circulación sanguínea después de la cirugía, e incluso pueden persistir en la sangre o en la médula ósea después de terminar el tratamiento adyuvante [58, 63]. Pero a pesar de la alta incidencia de micrometástasis en la médula ósea en pacientes con cáncer de mama, las metástasis en médula ósea son inusuales. Esta persistencia de células malignas está asociada a un peor pronóstico, sufriendo una recaída entre el 40% al 60% de estas pacientes [63]. Gruber y col [66] demostraron que la persistencia de células tumorales después de la quimioterapia es un marcador independiente de enfermedad residual y por tanto reduce el periodo libre de enfermedad y la SG. Este hecho apoya la hipótesis de la "célula dormida", la cual propone que la célula tumoral sobrevive en un estado latente hasta que encuentra las condiciones óptimas para proliferar.

Las células tumorales diseminadas se caracterizan por una baja expresión de marcadores de proliferación como el Ki-67, que podría explicar su capacidad para sobrevivir como célula latente al tratamiento citotóxico antiproliferativo. Además, estas células expresan escasas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (CMH I), que permite un escape inmunológico. Hasta el 87% de las células tumorales en médula ósea son HER2 positivos, a diferencia del 15% a 30% de tumores primarios HER2 positivos [58]. En consecuencia, se han realizados trabajos indicando terapia específica (por ejemplo, el Trastuzumab) en pacientes con células tumorales en médula ósea positivas para este marcador, consiguiendo eliminarlas. No obstante, el valor clínico de eliminar estas células tumorales es incierto [58]. Esta diferencia fenotípica entre las células del tumor primario y las circulantes ocurre también con los receptores hormonales; siendo la mayoría de las células tumorales en médula ósea negativas para receptores estrogénicos y por tanto resistentes a la TH. En consecuencia, para la práctica clínica habitual, la biopsia e identificación fenotípica de las metástasis contribuye en la elección del tratamiento específico adecuado.

Factores de Riesgo para Cáncer de Mama.

El cáncer de mama es el resultado de la interacción de múltiples factores, entre ellos la predisposición genética, el estilo de vida y la exposición a hormonas. A continuación, se explican algunos de los factores de riesgo que han mostrado asociación con el desarrollo de un carcinoma mamario.

Dieta. Según la Organización Mundial para la Salud [(67)] más del 30% de las muertes por cáncer podrían ser prevenidas modificando el estilo de vida, entre lo que incluyen evitar el sobrepeso y la obesidad, incluir una dieta rica en frutas y vegetales y aumentar la actividad física. A pesar de esto, en los países industrializados la mayoría de las mujeres consumen comida con alto contenido energético y realizan poca actividad física, lo cual incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Los cambios en la dieta permiten disminuir el riesgo de cáncer de mama y mejorar la supervivencia en mujeres diagnosticadas de un cáncer mama [(68)].

El mecanismo que relaciona la alimentación con el desarrollo del cáncer de mama es aún desconocido, pero parece estar asociado con el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la modificación en los niveles de adipocitoquinas [(68, 69)]. La restricción calórica sin malnutrición parece prevenir el cáncer, mediante la reducción de la actividad de las vías de envejecimiento celular y aumentando la apoptosis en las células que presentan alguna alteración [(68)].

Los productos con alto índice glicémico, como los granos refinados, son más demandantes de insulina y la interacción insulina/factor de crecimiento de la insulina (IGF) se han relacionado con el desarrollo de cáncer [(69)]. Por el contrario, la dieta mediterránea, rica en alimentos con bajo índice glicémico como los granos no refinados, pescados, frutas y vegetales, es un factor protector frente el cáncer de mama. Igualmente, las frutas y vegetales, ambos ricos en antioxidantes y carotenoides, inhiben las vías relacionadas con la angiogénesis e inflamación [(68, 70)]. Y, de hecho, el riesgo de cáncer mama parece ser el doble en sujetos con niveles sanguíneos muy bajos de carotenoides [(16)]. Específicamente la dieta mediterránea redude la incidencia de tumores del subtipo triple negativo y tumores HER2 positivos [(69,70)]. Por el contrario, la dieta occidental ha demostrado tener una asociación positiva con el cáncer de mama, que parece más fuerte en mujeres premenopáusicas [(69)].

Los fitoestrógenos presentes en la soja están asociados a una disminución del riesgo de padecer cáncer de mama. Incluso se demostró que disminuyen el riesgo de recurrencia en

mujeres postmenopáusicas y en aquellas que están recibiendo TH. La explicación de esto podría ser la similitud de la soja con los estrógenos, actuando entonces como modulador selectivo del receptor de estrógenos [68].

Trabajos recientes sugieren que la ingesta de folatos naturales puede tener asociación inversa con el cáncer de mama, pero que varía según raza, estado menopáusico y de los receptores estrogénicos. Por el contrario, los folatos sintéticos parecen incrementar el riesgo de cáncer en las mujeres Europeo-Americanas [68, 71]. Otras publicaciones [68, 70] sugieren que el aceite de oliva y otras grasas insaturadas o monosaturadas son un factor protector en diversos tipos de cáncer, entre ellos el de mama.

Síndrome metabólico y Actividad física. En los países desarrollados el incremento del cáncer de mama ha ocurrido en paralelo con el aumento en la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 y del síndrome metabólico. Cada una de las variables del síndrome metabólico son factores de riesgo y de mal pronóstico para el cáncer de mama y este es mayor si se asocian tres o más de estos componentes [72]. Así, las mujeres postmenopáusicas obesas presentan un riesgo relativo de 1,28 de sufrir cáncer de mama comparado con mujeres con un índice de masa corporal (IMC) dentro de límites normales [48].

Aunque el mecanismo mediante el cual el síndrome metabólico influye en la historia natural del cáncer de mama no está bien definido. Sin embargo, la sobrexpresión de receptores de insulina e hiperinsulinemia típicas en el síndrome metabólico, ha sido evidenciada en células cancerígenas [48]. Además, la insulina altera la viabilidad de las hormonas sexuales, factores de crecimiento y citoquinas inflamatorias que pueden promover la proliferación celular y alterar los mecanismos de apoptosis [68, 69, 72].

Evidentemente un factor asociado al síndrome metabólico y la obesidad es la inactividad física; y el ejercicio, de forma independiente, es reductor del riesgo en el desarrollo de cáncer de mama. Una actividad física moderada disminuye el riesgo de cáncer de mama en un 2% y una actividad extrema hasta el 5% [48].

Consumo de Alcohol. Algunos estudios observacionales encuentran asociación entre la ingesta de 3 copas al día en los hombres y 2-3 copas en la mujer y un aumento en el riesgo de cáncer de

laringe, faringe, esófago, hígado y de mama en la mujer [73, 74]. Los estudios epidemiológicos indican que la relación parece ser dosis dependiente [74, 75]. Algunos autores [73] no encuentran una clara asociación entre el bajo consumo de alcohol y el cáncer de mama, no obstante, un meta-análisis reciente mostró elevación del riesgo de cáncer de mama incluso en mujeres con bajo consumo alcohólico (1 copa), aunque este riesgo era menor [76]. El alcohol promueve el crecimiento tumoral en el cáncer de mama y el mecanismo parece ser a través del aumento de la angiogénesis, por la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (por sus siglas en inglés VEGF: vascular endotelial growth factor) en las células de cancerígenas.

Tabaco. El papel del tabaco en el cáncer de mama es inconsistente. Un estudio [74] que revisó la base de datos de NSABP P-1, formada por mujeres de alto riesgo de cáncer de mama, determinó que el cigarrillo en altas dosis y durante largo tiempo puede ser un factor de riesgo en mujeres con cierta predisposición a padecer cáncer de mama. En consecuencia, los autores sugieren que dejar de fumar disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama.

La mayoría de los estudios epidemiológicos concluyen que existe una débil asociación entre el tabaco y el cáncer de mama, incluso en fumadoras pasivas [74, 77], y esta asociación fue más evidente en mujeres que fumaron entre la menarquía y el primer embarazo a término [77]. Estos resultados pueden ser interpretados de otra forma, las mujeres que comenzaron a fumar jóvenes tienden a fumar durante periodos más largos de tiempo. Igualmente, la edad tardía del primer parto, puede generar ciertos sesgos, ya que estas mujeres probablemente estarán expuestas por más tiempo al cigarrillo. En contraposición, las mujeres que fuman en la postmenopausia presentan cierta disminución del riesgo de cáncer de mama, lo cual podría implicar que es necesario un ambiente estrogénico para permitir la progresión tumoral en células afectadas por los agentes carcinogénicos del tabaco.

Cosméticos. Algunos componentes de los productos cosméticos se han descritos como factores de riesgo para el cáncer de mama.

Óxido de Etileno. Es un agente alquilante antiguamente utilizado como gas esterilizante y en la producción de detergentes, solventes, fragancias, champú y otros cosméticos. Su inhalación induce aberraciones cromosómicas con capacidad carcinogénica, especialmente en neoplasias hematopoyéticas y de la mama [78, 79].

Parabenos. Se utiliza como preservante antimicrobiano en diversos productos alimenticios y cosméticos como los antitraspirantes, protectores solares y cremas corporales. Se ha comprobado que los parabenos tienen acción estrogénica al unirse débilmente al receptor de estrógenos. No obstante, su efecto es aproximadamente 100.000 veces más débil que el estradiol y sólo se evidencia cuando se emplean dosis 25.000 veces mayores a las utilizadas en los conservantes de los productos [80]. Por lo que su efecto carcinogénico depende de las combinaciones, cantidad y tiempo de exposición y la capacidad del metabolismo para depurarlos.

La aplicación de productos con parabenos (ooestrógenos) bajo el brazo se propuso como teoría para explicar la alta incidencia de tumores en el cuadrante superoexterno de la mama. Sin embargo, la explicación de la mayor incidencia de tumores en esta localización es la mayor cantidad de tejido glandular en esa región. Adicionalmente, los oestrógenos ambientales, como los parabenos, pueden llegar a las células mamarias a través del consumo dietético, pesticidas organoclorados, exposición ambiental a bisfenol de los plásticos o detergentes, siendo la aplicación tópica sólo otra ruta de exposición y por tanto, el hallazgo de estos en las células mamarias y la leche humana no puede ser explicado únicamente por la aplicación cutánea de cosméticos.

Ftalato. Son un grupo de compuestos químicos empleados principalmente en los plásticos, juguetes y cosméticos para el pelo y las uñas [79]. Poseen actividad estrogénica y antiandrogénica, por lo que pueden prolongar los ciclos menstruales y acelerar la menopausia en modelos animales [79, 81]. Aunque son menos potentes que los estrógenos endógenos, parecen tener un papel en las neoplasias dependiente de hormona como el cáncer de mama. Varios estudios han confirmado que incrementan el crecimiento de células de cáncer mamario in vitro, pero esto no se ha demostrado in vivo y es dosis dependiente [81]. También ha sido probado in vitro, en las células de cáncer de mama, que genera resistencia al tamoxifeno [79, 81, 82].

Bisfenol A. Presente en plásticos para darles mayor flexibilidad y es utilizado en productos cosméticos como antioxidante. Su estrecha relación con el desarrollo de cáncer de mama ha sido probada en estudios con células de cáncer de mama humano y en modelos animales [79, 83]. El bisfenol A tiene actividad estrogénica y afecta las vías de señalización molecular responsables de la proliferación celular y la apoptosis a través de la modificación en la expresión genética [83]. Además, potencia los efectos de los ptalatos [79].

Sales de Aluminio. Es utilizado como antitranspirante y se encuentra en algunas comidas. Se ha demostrado su presencia en tumores mamarios y quistes de mama. Estudios en células humanas de cáncer de mama muestran que las sales de aluminio generan daño en el ADN de las células epiteliales, incrementan su crecimiento y aumentan la motilidad y la capacidad de migrar, por tanto, la capacidad de metastizar [79, 84].

Es un hecho que los niveles de los productos mencionados anteriormente in vitro nose alcanzan en el humano, y que dosis bajas de éstos no influyen directamente sobre la estimulación de las células en el cáncer de mama. Sin embargo, no ha sido estudiado el potencial carcinogénico de la combinación a bajas dosis de todos estos productos químicos que presentan cierta actividad estrogénica. Sin duda, el papel de estos químicos deberá ser analizado en estudios epidemiológicos, especialmente en mujeres con predisposición genética.

Radiaciones. La exposición de la pared torácica a radiaciones ionizantes a edades tempranas incrementa el riesgo de cáncer de mama. Por esto los supervivientes a bombas atómicas (Hiroshima, Nagasaki, Chernóbil), pacientes expuestos a radioterapia por diagnóstico o tratamiento, así como los trabajadores en centros con radiación son población de riesgo para un cáncer de mama. El riesgo de cáncer de mama en mujeres con irradiación del tórax en la infancia es similar al riesgo en aquellas mujeres portadoras de mutaciones en el BRCA, con una incidencia acumulada que oscila entre 10-19% a los 40 años [86].

En las mujeres expuestas a radiaciones nucleares el riesgo de cáncer de mama depende de la dosis y la edad al momento de la exposición. El mayor riesgo existe en las mujeres expuestas antes de los 10 años y prácticamente desaparece en mujeres mayores de 40 años [48]. Las mujeres tratadas de una Enfermedad de Hodking que recibieron radioterapia torácica a altas dosis (≥ 20 Gy) presentan un riesgo hasta 11 veces mayor de padecer un cáncer de mama [48, 85, 86]. Este riesgo parece reducirse utilizando radioterapia ovárica esterilizante (5 Gy) [85].

Es por esto que la mayoría de las guías clínicas, tanto europeas como americanas, recomiendan incluir a las mujeres con irradiación del tórax antes de los 30 años en un programa de detección precoz, realizándoles mamografía y/o resonancia magnética anualmente, empezando a los 25 años, o 8 años posterior al último día de tratamiento [85, 86].

Exposición Hormonal. Según se ha descrito en la literatura, el desarrollo de un a cáncer de mama en la mayoría de las mujeres está relacionado con las hormonas reproductivas femeninas [59]. Se calcula que las mujeres con aumento a la exposición hormonal tienen 2 veces más riesgo que la población general de desarrollar un carcinoma de mama [59].

Menarquia y Menopausia. Durante el período reproductivo de la mujer el ovario se encuentra produciendo hormonas esteroideas que afectan la función de la glándula mamaria. La menarquía temprana y la menopausia tardía aumentan el tiempo de exposición hormonal y el riesgo para desarrollar un carcinoma mamario [48, 87]. La menarquia precoz aumenta el riesgo de cáncer de mama tanto en pacientes premenopáusicas como en las postmenopáusicas, en estas últimas probablemente por niveles de estrógenos elevados incluso después de la menopausia [47]. Evidentemente la influencia hormonal endógena está relacionada con aquellos tumores luminales que son más frecuentes en mujeres con exposición prolongada a hormonas femeninas [88].

Se calcula que cada año de retraso en la menopausia confiere un 3% de riesgo, y cada 5 años de retraso genera un 17% de aumento de riesgo para desarrollar un carcinoma [48]. La reducción del riesgo de cáncer de mama con una menopausia precoz (natural o por ooforectomía bilateral) se debe a la reducción en la división de las células mamarias al final del ciclo menstrual, así como al descenso de los niveles hormonales [47].

Paridad y Edad del Primer embarazo. Las nuliparidad incrementa el riesgo de desarrollar un cáncer de mama después de los 40-45 años. El primer embarazo está asociado a cambios permanentes en el epitelio de la glándula mamaria y en las propiedades biológicas de las células. Después de la diferenciación por el embarazo las células epiteliales tienen un ciclo celular más largo, pasando más tiempo en G1, que es la fase donde se repara el ADN. Por esta razón la susceptibilidad del tejido mamario para carcinogénesis disminuye después del primer embarazo. Las mujeres con su primer embarazo a término antes de los 20 años reducen al 50% el riesgo de padecer un carcinoma de mama frente a las nulíparas [88, 89]. Igualmente, un alto número de embarazos y la lactancia materna son factores protectores para el cáncer de mama, ya que suprimen los ciclos ovulatorios y disminuyen el tiempo de exposición a estrógenos [47, 48, 89]. Se estima un 4,3% de reducción de riesgo por cada año de lactancia materna [48].

Hormonas exógenas: Anticoncepción oral y Terapia de Reemplazo Hormonal. En diversos metanálisis se ha estudiado la relación entre el cáncer de mama y el uso de ACO, evidenciando que cualquier uso de ACO no está asociado con el riesgo de padecer un cáncer de mama. Sin

embargo, estos estudios presentan el sesgo de que "cualquier uso" de ACO incluye a diferentes grupos de mujeres con consumo de ACO durante diferentes periodos de tiempo. Hace más de 15 años "the Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer" publicó un análisis [38] que incluía 54 estudios epidemiológicos y concluyó que las mujeres que consumían ACO tenían un ligero incremento del riesgo de cáncer de mama (RR: 1,24; IC 95%: 1,15-1,33) independientemente del tiempo de su consumo, y que este riesgo desaparecía después de 10 años de dejarlos. No obstante, Beaber y col [90] determinaron que el consumo de ACO durante más de 15 años incrementaba el riesgo a un 50% con respecto a mujeres que nunca habían tomado ACO, sin evidenciar asociación entre el cáncer de mama y un consumo inferior a los 15 años. Nassar y col [39] evidenciaron un aumento del riesgo de cáncer de mama de 33% en mujeres menores de 55 años que utilizaban ACO, y este riesgo era mayor con ACO trifásicos [91, 92].

Existen dudas sobre la relación entre los ACO y el subtipo tumoral. Algunos estudios evidencian aumento de los tumores que no expresan RH en mujeres que toman ACO, otros que evidencian aumento de los subtipos luminales, y estudios que no evidencian diferencias significativas [92].

La TRH genera aún más controversias sobre su papel como factor de riesgo de cáncer de mama. En un estudio observacional de "Women's Health Initiative" y en un estudio más reciente de Chlebowski y col [93], la TRH con estrógeno y progesterona incrementa el riesgo de cáncer de mama, especialmente en mujeres que habían iniciado su uso muy cerca de la menopausia. Igual que con los ACO, la incidencia de cáncer era directamente proporcional a la duración de uso de la TRH y este riesgo es similar al que genera la obesidad [48, 93].

Edad. El riesgo de cáncer de mama incrementa con la edad, siendo la mayoría de las muertes por cáncer de mama en mujeres mayores de 65 años, con una incidencia máxima entre los 50 y los 60 años [47, 94]. En Estados Unidos se calcula que la probabilidad de padecer cáncer de mama es de 1 de cada 8 mujeres, y varía de 1 en cada 202 para mujeres por debajo de los 40 años a 1 de cada 26 en edades entre 40-59 [48]. No obstante, en mujeres jóvenes habitualmente aparecen subtipos biológicos de mal pronóstico (HER2 positivo y triple negativo). El 40% de las pacientes mayores de 70 años presentan tumores Luminal A, en contraposición con un 9 y 11% para tumores "basal-like" y HER2 positivos, respectivamente, en mujeres jóvenes [94]. La SG en mujeres mayores es inferior por causas diferentes al cáncer de mama y no por tumores más agresivos.

Raza y etnia. Un análisis de la base de datos SEER que incluyó a 440.653 pacientes con cáncer de mama, mostró una mayor incidencia de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años de raza negra, con una peor supervivencia a los 5 años. En contraposición, después de los 40 años la incidencia es mayor en mujeres blancas [95]. Igualmente, las mujeres asiáticas que migran a Estados Unidos presentan al menos el doble de riesgo de padecer un cáncer de mama frente a las mujeres nacidas en China y que viven en su tierra natal, probablemente por el cambio en el estilo de vida [96].

Patología Benigna de Mama. La patología benigna de mama abarca una gran variedad de entidades histológicas que difieren en sus características celulares y patológicas, así como en el riesgo que confieren para el desarrollo de un cáncer de mama. Estas entidades se clasifican en lesiones no proliferativas, proliferativas sin atipia e hiperplasia con atipia, y sólo las lesiones proliferativas, particularmente si presentan atipia celular, confieren riesgo para un cáncer de mama [16, 48, 59, 97, 98].

Las lesiones no proliferativas que incluyen los quistes, cambios apocrinos papilares, calcificaciones epiteliales e hiperplasia leve, no incrementan el riesgo con respecto a la población general. Únicamente presentan un ligero aumento del riesgo relativo las mujeres con quistes groseros y antecedentes familiares de cáncer de mama [14].

En el grupo de lesiones proliferativas sin atipia encontramos la hiperplasia ductal, los papilomas intraductales, la adenosis esclerosante, la cicatriz radial y los fibroadenomas. Aunque algunos autores atribuyen un incremento del riesgo de 1,5-2 veces a estas lesiones, la mayoría de los estudios no demuestran aumento del riesgo [14, 47, 48, 97]. En cualquier caso, este riesgo tan bajo, similar al de la población general, permite un tratamiento expectante, sin modificar el tipo de seguimiento. Los fibroadenomas complejos que presentan quistes mayores de 3mm, adenosis esclerosante, calcificaciones epiteliales o cambios apocrinos papilares en ocasiones se han asociado a carcinomas, especialmente carcinoma lobulillar *in situ* [14]. Antiguamente la atipia epitelial plana era clasificada como una lesión neoplásica, no obstante, los estudios clínicos confirman su bajo potencial invasivo, por lo que en la actualidad se considera una lesión precursora de malignidad [14].

La hiperplasia atípica son aquellas lesiones proliferativas que poseen algunas, pero no todas las características del carcinoma *in situ* y al igual que estos se clasifican en ductal o lobulillar [14,

[16]. Estas lesiones atípicas incrementan entre 3,5 y 5 veces el riesgo de cáncer de mama [14, 48, 97], especialmente en mujeres premenopáusicas en quienes aumenta 6,1 veces el riesgo [98, 99, 100] y hasta 10 veces en las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama [99]. Recientemente se ha descrito que el riesgo se incrementa con el número de focos de hiperplasia ductal o lobulillar con atipia [101, 102].

Hasta un 60% de los carcinomas mamarios, después del hallazgo de una lesión benigna de mama, son ipsilaterales, sugiriendo la idea de progresión de la enfermedad. Pero el 40% restante son contralaterales a la enfermedad benigna, lo que sugiere que un gran porcentaje de las lesiones benignas puede ser marcador de riesgo en lugar de precursores de cáncer subsecuente.

Historia Personal de Cáncer de Mama. Se estima que las mujeres con cáncer de mama tienen entre 2 a 6 veces más probabilidad de presentar otro cáncer de mama que la población general, calculando un riesgo de 0,3-1% por año [48, 103]. Los factores asociados a aumentar la probabilidad de un tumor metacrónico de mama incluyen: el diagnóstico inicial de Carcinoma ductal in situ, Estadios IIB, tumores que no expresan RH y edad temprana de diagnóstico [104]. Por el contrario, las mujeres mayores de 80 años o con TH tienen menor riesgo de presentar un segundo tumor.

No existe diferencia significativa en la SG de las mujeres con cáncer de mama unilateral o en mujeres con un tumor metacrónico diagnosticado después de 5 años del primero. Por el contrario, los tumores sincrónicos de mama si se han visto asociados a peor SG en comparación con tumores unilaterales o metacrónicos [103].

Historia Familiar de Cáncer de Mama. Aproximadamente un 2% a 5% de los cáncer de mama son atribuibles a la herencia genética [14, 48, 105, 106]. El riesgo depende de la edad del familiar al diagnóstico de cáncer de mama, así como del grado y número de familiares afectos [105, 106]. Así, una mujer con su madre diagnosticada antes de los 50 años tiene un riesgo relativo de 1,69; descendiendo a 1,37 si se diagnostica con más de 50 años. En caso de una hermana menor de 50 años con diagnóstico de cáncer de mama el riesgo relativo es de 1,66 [105]. Igualmente, el una mujer con uno, dos o tres familiares de primer grado con cáncer de mama tiene un riesgo relativo de desarrollar la neoplasia de 1,80; 2,93; y 3,90 respectivamente [105].

Predisposición Genética. Existen diversos síndromes genéticos con riesgo variable para cáncer de mama y otras neoplasias, entre ellos se encuentran: las mutaciones del gen TP53 y/o CHEK2 ("Checkpoint kinase 2") resultando en el síndrome de Li-Fraumeni, alteraciones del gen STK11 ("Serine/threonine kinase 11") en el síndrome de Peutz-Jegher, mutaciones en el gen PTEN ("Phosphatase and tensin homolog") en la enfermedad de Cowden, mutaciones BRCA1 y BRCA2 ("Breast Cancer 1 y 2") entre otros [14, 48] (Tabla 1).

El síndrome de Li-Fraumeni es responsable del 1% de los cáncer de mama familiar. La mutación de este gen se asocia a otras neoplasias como las cerebrales, el sarcoma, la leucemia y el cáncer de laringe o pulmón. La susceptibilidad al cáncer se trasmite de forma autosómica dominante y existe un riesgo del 90% de desarrollar un carcinoma mamario durante la vida [47].

Las pacientes con enfermedad de Cowden presentan hamartomas intestinales, lesiones cutáneas, cáncer de tiroides y una prevalencia de cáncer de mama del 30%, que habitualmente se asocia a lesiones mamarias benignas.

Tabla 1. Síndromes genéticos asociados a cáncer de mama [47]

Síndrome	Gen	Herencia	Cáncer	Otras características
Mama/Ovario	BRCA1	AD	Mama y Ovario	
Sx de Cáncer	BRCA2	AD	Mama, Ovario, Próstata y Páncreas	Anemia de Fanconi en los homocigotos
Sx Li-Fraumeni	TP53	AD	Mama, Cerebro, Sarcomas. Leucemia, Adrenocorticales, otros.	
Enfermedad de Cowden	PTEN	AD	Mama, Ovario, Folicular de Tiroides y Colon	Adenomas de tiroides y Pólipos Gastrointestinales
Sx de Peutz-Jeghers	STKII/LKB1	AD	Mama y Gastrointestinal	Hamartomas intestinales, pigmentación de la mucosa bucal
Ataxia-Telangiectasia	ATM	AD	Mama	Pacientes homocigotos: leucemia, linfoma, ataxia cerebelosa, deficiencia inmune telangiectasias
Específico	CHEK2	AD	Mama	Baja penetrancia
Sx Muir-Torre	MSH2/MLH1	AD	Mama y Colorrectal	

Sx: síndrome; AD: autosómica dominante

BRCA 1 y BRCA 2 son genes supresores encargados de mantener la integridad del ADN y regular su transcripción. Se han identificado diferentes mutaciones en algunos segmentos de estos genes BRCA, siendo el brazo largo del cromosoma 17 la más frecuente en BRCA1 y el cromosoma 13 en BRCA2. Estas mutaciones son responsables del 50% de los carcinomas de

mama con alteración genética y su prevalencia varía según el grupo étnico y la raza. En la población general aparecen entre el 0,2-0,3%, no obstante, en mujeres con cáncer de mama diagnosticado antes de los 40 años asciende al 6%, al 10-16% en mujeres con cáncer de ovario y entre el 2 y el 10% en mujeres judías Askenazi [49, 71].

Las mujeres con mutaciones BRCA tienen un riesgo 10-30 veces mayor que la población general para desarrollar un cáncer de mama [59]; es decir, que entre el 36% al 90% de estas mujeres padecerá esta enfermedad en algún momento de sus vidas [16, 48, 107] y este riesgo varía según la edad. Así, las mujeres de 40 años con mutaciones BRCA1 y BRCA2 tienen un riesgo de 8,39% y 2,66%, respectivamente, y asciende al 47,45% y 31,85% respectivamente a los 75 años de edad [108].

El cáncer de mama relacionado con mutaciones BRCA1 presenta ciertas características típicas que lo diferencian de los esporádicos y de los tumores relacionados con mutaciones BRCA2. Se presentan típicamente en mujeres jóvenes, con alto grado histológico, aneuploidia, ausencia de RH y HER2 negativos ("basal like") [59]. Los pacientes BRCA1 presentan alto riesgo de desarrollar otras neoplasias, entre ellas colon y cáncer de próstata, y hasta un 40% desarrollan cáncer de ovario a lo largo de su vida [49, 109]. Las mutaciones en el gen BRCA2 se identifican en el 10-20% de las familias con alto riesgo de cáncer de mama u ovario, pero sólo en 2,7% de los carcinomas de mama de aparición temprana. Estas pacientes suelen desarrollar un cáncer de mama subtipo luminal (RH positivos) y presentan un 10% de riesgo de desarrollar cáncer de ovario. Otras neoplasias asociadas al BRCA2 son los tumores de trompa de Falopio, vejiga, páncreas y linfoma no Hodking [47, 49, 109].

Actualmente existen dudas sobre el tratamiento quirúrgico ideal que deben recibir estas pacientes. Recientemente un metanálisis [107] que incluyó 23 estudios determinó que la cirugía conservadora en mujeres portadoras de mutación BRCA no incrementa el riesgo de recidiva ipsilateral. Sin embargo, el riesgo de carcinoma contralateral es 3,5 veces mayor, especialmente en mutaciones BRCA1, y la mastectomía profiláctica contralateral podría reducir este riesgo, según la "American Society of Clinical Oncology" (ASCO) incluso mejora la SG. Otro hallazgo de este metanálisis es la disminución del riesgo de cáncer contralateral al 50% utilizando ooforectomía bilateral profiláctica o tratamiento adyuvante con tamoxifeno.

Survivina. La "Survivina" es una proteína inhibidora de la apoptosis, promueve la mitosis e induce la angiogénesis. Se encuentra sobrexpresada en algunos tumores y se asocia a factores de mal pronóstico como edad menor de 50 años, tumores de alto grado y la ausencia de RH [110, 111]. Es un factor de riesgo independiente y se asocia con quimioresistencia a algunas drogas como la adriamicina, los taxoles y el cisplatino [111, 112]. Por ello, algunos ensayos se han enfocado en inhibir la survivina como una estrategia para mejorar la sensibilidad a estos agentes citostáticos [112]. La detección de esta proteína en sangre o en orina podría diagnosticar recaídas. La sobreexpresión de la proteína reguladora en pacientes con cáncer sería un marcador de mal pronóstico [110, 111].

Digoxina. Es un derivado esteroideo con efecto estrogénico utilizado para el tratamiento farmacológico de la fibrilación auricular y parece que incrementa el riesgo de cáncer de mama. Inicialmente se propuso como factor protector, no obstante, esta teoría fue derrumbada por un metanálisis [113] que determinó asociación positiva entre las usuarias de digoxina y el cáncer de mama, especialmente en los tumores que expresan RH. En el varón, el uso crónico de digoxina se ha asociado a ginecomastia y cáncer de mama; por el contrario, disminuye la incidencia de cáncer de próstata.

Densidad Mamaria. Las mujeres con mamas densas presentan 3,6 a 6 veces más riesgo de presentar con carcinoma mamario que la población general [59, 114]. Boyd y col [115] determinaron que después del ajuste por otros factores de riesgo, la densidad mamográfica extensa se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama (OR: 4,7; IC95%: 3,0-7,4), especialmente en mujeres jóvenes. Adicionalmente, la sensibilidad de la mamografía disminuye del 85,7%–88,8% en pacientes con mamas grasas a un 62,2%–68,1% en pacientes con mamas extremadamente densas. Por esta razón algunos autores sugieren realizar pruebas complementarias (Ecografía de mama y/o RM) en este grupo de pacientes (densidad mamaria >75%) [114].

Clasificación Biológica: Subtipos Tumorales del Cáncer de Mama

El cáncer de mama es una enfermedad compleja y heterogénea con diferencias biológicas que se asocian a diferente riesgo epidemiológico, historias naturales disímiles y respuesta heterogénea a la terapia local y sistémica [14, 59, 116-120]. El análisis de diversos marcadores biológicos y características histológicas del tumor, en conjunto con la edad y la afectación de ganglios linfáticos permite establecer un pronóstico.

Recientemente, el estudio de la expresión de diferentes genes en los tumores mamarios ha permitido clasificarlos en varias entidades biológicas, con distinto espectro clínico y pronóstico. Perou y col [117] estudiaron la expresión genética en tejido mamario normal y tumoral de 42 individuos, enfocándose principalmente en 1753 genes relacionados con la expresión de RH y factores de crecimiento, a partir de lo que describieron 4 subtipos tumorales: luminales, "basal-like", HER2 y "normal breast-like". Un año más tarde el mismo equipo [118] describió la existencia de dos subtipos tumorales adicionales (Luminal B y C) e investigaron su implicación en el pronóstico y recaídas de la enfermedad.

Luminal A. Es el subtipo tumoral más frecuente y representa el 50 a 60% de todos los carcinomas mamarios. Se asocian frecuentemente a un bajo grado histológico, bajo pleomorfismo nuclear y escasa actividad mitótica [116]. Presentan buen pronóstico, responden a la terapia endocrina y son poco frecuentes las recaídas y metástasis, y en caso de presentarla suele ser a los huesos [116, 117, 119]. No obstante, es el grupo más heterogéneo en expresión clínica y molecular; recientemente se describieron distintos subtipos tumorales dentro de este mismo grupo con distinta respuesta al tratamiento y riesgo de recaída de enfermedad [121, 122].

Luminal B. Es un fenotipo tumoral más agresivo que el anterior y representa entre el 15 y el20% de las pacientes con un carcinoma de mama. Se caracterizan por un grado histológico alto y peor pronóstico. Presentan aumento de la expresión de genes relacionados con la proliferación (v-MYB, GGH, NSEP1), al igual que mayor expresión de genes relacionados con el crecimiento tumoral. El pronóstico de estos tumores es similar a los HER2 positivos y "basal like", responden escasamente a la hormonoterapia, son quimio-sensibles y tienen mayor índice de recurrencia y peor pronóstico que los luminales A [116].

HER2 positivos. Este subtipo tumoral se caracteriza por la sobreexpresión del HER2. Este receptor se codifica en el gen HER2 del cromosoma 17q21 y su transcripción activa diferentes vías que regulan la proliferación y diferenciación celular, angiogénesis, invasión y metástasis, lo cual les confiere mayor agresividad biológica y peor pronóstico. Entre un 15 y un 20% de los carcinomas de mama son HER2 positivos [14, 59, 116]; y la mayoría (75%) de estos tumores presentan alto grado histológico y nuclear, y más del 40% poseen mutaciones en el gen p53. La mitad de los tumores HER2 positivo expresan receptores de estrógenos, pero estos niveles suelen ser muy bajos, en consecuencia, son resistentes a la TH. No obstante, responden a anticuerpos monoclonales como el trastuzumab y quimioterapias a base de antraciclina [14].

Basal-like. Los tumores basal-like representan entre el 8 y el 37% de todos los carcinomas de mama, asocian alto grado histológico y nuclear, comportamiento clínico agresivo y altos índices de metástasis a pulmón y cerebro [116]. Al igual que los tumores HER2 positivos se asocian a mutaciones en el gen p53 y expresan altos niveles de marcadores mioepiteliales basales (Queratinas 5 y 17) [116, 119] y son negativos para RH y HER2. Este subtipo tumoral es más frecuente en mujeres afroamaericanas y en las mujeres con BRCA1 [14].

Normal breast-like. Representan aproximadamente un 5-10% de los carcinomas de mama. Poseen características de las células basales y adiposas del tejido mamario, no expresan RH ni HER2, por lo que podrían ser clasificados como triples negativos, pero no dentro del grupo basal-like, ya que son negativos para CK5 y EGFR. Su importancia clínica es discutida y algunos autores proponen contaminación de las pruebas con tejido mamario normal, por lo cual no es utilizado en la práctica clínica habitual.

Desde la descripción de la clasificación inicial, se han propuesto varios subtipos adicionales:

- "Claudin-low". Caracterizado por la ausencia o baja expresión de marcadores luminales y expresión de marcadores de transcripción epitelial-mesenquimal, genes de respuesta inmune y células madre del cáncer [123, 124]. Estos tumores suelen ser triple negativos, presentan características del carcinoma metaplásico y el medular y asocian mal pronóstico.

- Subtipo molecular apocrino. Presentan histología de tumores apocrinos, son negativos para receptores de estrógeno y expresan receptores androgénicos del andrógeno. Pueden ser triple negativos o HER2 positivos y tienen alta tasa de recurrencia [125, 126, 127].

- Subtipo "luminal-like". Presentan mejor pronóstico que los tumores "basal-like" y similar al subtipo Luminal B HER2 positivo [128].

Clasificación Inmunohistoquímica: Subtipos subrrogados.

El alto coste de los estudios genéticos impide su uso en todas las mujeres diagnosticadas de un cáncer de mama. Por esta razón, Cheang y col [119] propusieron una codificación IHQ que se aproxima a la clasificación molecular y permite su uso en la práctica clínica. En el estudio inicial realizado por este grupo [119] se analizaron 357 tumores de mama, identificando mediante IHQ los RH (Receptores de estrógeno y progesterona), el HER2 y el Ki67 se describen 4 grupos clínicos (Tabla 2) [129, 130]. Por consenso, en la Conferencia Internacional de Cáncer de Mama de St Gallen se aceptó la utilización de esta clasificación subrrogada por su aproximación a la clasificación genética, con una mayor accesibilidad en la práctica clínica diaria, permitiendo establecer un pronóstico y tratamiento adecuado [120]. El mayor conflicto entre las diferentes unidades de trabajo es el Ki67 para diferenciar los subtipos luminales.

- Luminal A. Se caracterizan por presentar receptores de estrógeno y progesterona, no expresan HER2, tienen baja proliferación tumoral, identificado a través de un Ki67 bajo. Expresan citoquinas epiteliales luminales y otros marcadores luminales [116, 119]. Los estudios iniciales mostraron que un Ki67 de 14% era el punto de corte para discriminar entre Luminal A y Luminal B. No obstante, este debe ser adaptado a cada unidad de trabajo y las últimas guías de consenso de St Gallen proponen cambiarlo al 20%. Recientemente, otro requisito para ser un Luminal A es tener al menos un 20% de receptores de progesterona [131].

- Luminal B. Se definen por expresar receptores de estrógeno, baja o ausente expresión de receptores de progesterona o Ki-67 alto (mayor de 14 ó 20%) [131]. Pueden ser HER2 positivos o negativos, generando la subclasificación de Lumial HER2 positivo y Luminal HER2 negativo. De hecho, aproximadamente el 30% de los tumores HER2 positivos son Luminal B [119, 120]. Responden peor a la terapia hormonal (TH) por la baja expresión de receptores de progesterona.

- HER2. Este subtipo tumoral no expresa RH y, por el contrario, sobrexpresa el receptor HER2 [131] y presentan respuesta a terapia inmunológica específica (anticuerpos antiHER2).

- Triple negativo. Denominados así por no expresar receptores de estrógeno, progesterona ni HER2. Se corresponden a los tumores basal-like de la clasificación genética, sin embargo, basal-like y triple negativo no son sinónimos, ya que un 20-30% presentan discordancia.

En la reunión del 2015 se confirmó la utilidad de esta clasificación, sin embargo, se reconoce una variabilidad entre el 30-40% del Ki-67 en cada laboratorio y unidad de trabajo [132, 133]. La mayoría de los panelistas recomiendan el uso de plataformas genéticas únicamente en el caso de tumores Luminal A con ganglios negativos, para la toma de decisiones de tratamiento adyuvante y más recientemente se aprobó su uso en mujeres con afectación ganglionar micrometastásica.

Las últimas guías clínicas de la "European Society of Medical Oncology" (ESMO) [134, 135] sugieren incluir en el reporte anatomopatológico el tipo histológico, grado tumoral, algún marcador de proliferación como el Ki-67, así como la evaluación IHQ de receptores de estrógeno y progesterona y la expresión del HER2, lo cual permite definir un subtipo tumoral, establecer pronóstico y tomar decisiones terapéuticas. En aquellos resultados dudosos con IHQ sobre la amplificación del HER2, pueden utilizarse métodos de hibridación in situ.

Tabla 2. Clasificación de los subtipos tumorales [130, 134]

Subtipo Tumoral	Definición Clínico-Patológica	Notas
Luminal A	- Receptor de estrógeno positivo - Receptor de progesterona alto - HER2 negativo - Ki-67 bajo	El Ki-67 varía de acuerdo al laboratorio. Cheang y col [4] recomiendan <14%
Luminal B	**Luminal B HER2 negativo:** - Receptor de Estrógeno positivo - HER2 negativo - Ki67 elevado o baja expresión de Receptores de Progesterona **Luminal B HER2 positivo:** - Receptor de Estrógeno positivo - HER2 positivo - Cualquier Ki-67 y receptores de progesterona	
HER2 positivo	- Receptor de estrógeno y progesterona negativo - HER2 positivo	
"Basal like"-Triple Negativo	- Receptor de Estrógeno y Progesterona negativo - HER2 negativo	± 80% de los triples negativos son basal-like. 20% no cumple los criterios genéticos (medular).

Estadificación del Cáncer de Mama

La evolución y pronóstico de los pacientes con un carcinoma mamario varía según la extensión al diagnóstico. Por ende, el esquema terapéutico se indicará según la extensión de la enfermedad. Por esta razón, a principios del siglo 20 surge la necesidad de estadificar la enfermedad y se propone la primera clasificación de cáncer de mama que permitió estadificar la enfermedad y establecer un pronóstico. Esta primera clasificación [(136)] incluía tres estadios. El estadio I eran los tumores pequeños confinados a la mama; el estadio II formado por los tumores con afectación de ganglios axilares y el estadio III eran los tumores que invadían tejidos adyacentes a la mama. Esta clasificación fue modificada posteriormente incluyendo un estadio IV o D, referido a la enfermedad metastásica.

Posteriormente, se propusieron distintas clasificaciones basadas en el grado de diferenciación histológica [(137)]. Una de estas modificaciones, realizada por Elston and Ellis, también conocida como clasificación de Nottingham [(138)], es el sistema actualmente utilizado en Europa para establecer el grado histológico de los tumores malignos de mama.

En la década del 40, con la intención de universalizar los criterios de clasificación, el cirujano francés Pierre Denoix desarrolló el sistema de clasificación TNM para la mayoría de los tumores sólidos, pero no fue hasta finales de la década del 50 que se aplicó al cáncer de mama. En este sistema la T está en relación con el tamaño del tumor primario; la N define la extensión tumoral a ganglios linfáticos regionales y la M representa la presencia de metástasis a distancia. Inicialmente esta clasificación fue presentada por “The international Union Against Cancer” (UICC) y años más tarde lo hizo “The American Joint Committee on Cancer” (AJCC). A partir de 1987 se unificaron ambas clasificaciones y se revisan y actualizan periódicamente.

Este sistema permite estadificar la extensión de la enfermedad, mediante un sistema universal de comunicación entre clínicos e investigadores, para establecer recomendaciones terapéuticas y predecir pronóstico y SG. La clasificación inicial era sencilla y las diferentes ediciones han incrementado su complejidad, mejorando la especificad en el pronóstico según el estadio. Después de la confirmación histológica y previo al inicio de cualquier tratamiento, basado en el examen físico, los estudios de imagen se determina el estadio inicial (cTNM). Posterior a la cirugía, con la información patológica (pTNM), se realiza un nuevo estadiaje que es más específico y contribuye en la decisión del tratamiento adyuvante. Igualmente, se utilizan otras nomenclaturas como agregar el prefijo “y” (ypTNM) referido a tumores tratados

inicialmente con quimioterapia neoadyuvante, o menos habitual el prefijo “a” (aTNM) en caso de evidenciar un cáncer en la autopsia.

Actualmente (2017) se está realizando una nueva edición de TNM (8va). A continuación, se presenta la última edición (7ma) del TNM de la AJCC publicada en el 2010.

Tamaño Tumoral (T). El tamaño tumoral preoperatorio es establecido por el examen físico y las pruebas de imagen (mamografía, ecografía y/o RM). El estadio postoperatorio se determina microscópicamente según el tamaño del componente invasivo. En caso de tumores sincrónicos ipsilaterales el tamaño tumoral será el foco de mayor tamaño y en carcinomas bilaterales el estadiaje se realizará separado (Figura 10 y tabla 3).

- Tx. Es la designación para aquellos tumores que no pueden ser evaluados. Se utiliza para tumores que se han extirpados sin conocer un diagnóstico histológico, así como para aquellos tumores que han desaparecido después de la terapia adyuvante.
- T0. No hay evidencia de tumor en la exploración clínica ni en las pruebas de imagen realizadas. Habitualmente se utiliza para los tumores ocultos de mama.
- Tis. Son los carcinomas in situ. Por definición no sobrepasan la membrana basal. Pueden ser carcinoma ductal in situ (CDIS) o carcinoma lobulillar in situ (CLIS).
- T1. Abarca los tumores menores de 2cm en su diámetro máximo. Aquellos tumores menores de 1mm se denominan T1mic; aquellos entre 1 y 5 mm se corresponden con los T1a; los tumores entre 5 y 10mm son los T1b; y aquellos entre 1 y 2cm se incluyen en los T1c.
- T2. Son los tumores cuyo diámetro máximo se encuentra entre los 2 y los 5cm.
- T3. Son tumores de más de 5cm, que no invaden estructuras adyacentes
- T4. Son aquellos tumores que independientemente de su tamaño invaden estructuras adyacentes: piel o pared torácica. Los tumores T4a son aquellos que invaden la pared torácica, más allá de una simple infiltración a los músculos pectorales. Los tumores T4b son aquellos que presentan infiltración de la piel sin llegar a ser un carcinoma inflamatorio; y los T4c son los tumores que presentan afectación de la pared torácica y la piel. Finalmente, el T4d es el carcinoma inflamatorio, en el cual existe infiltración linfática en la dermis.

Figura 10. Clasificación TNM para el tumor primario (T). (Obtenido de American Joint Committee on Cancer: Breast cancer Staging 7th edition).

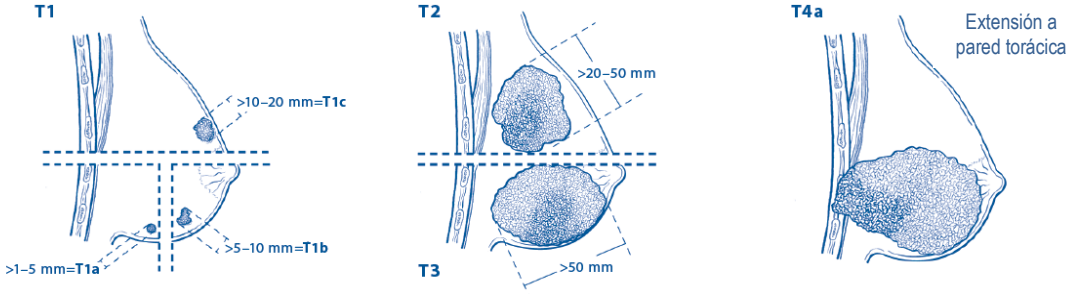


Tabla 3. Clasificación clínica del tamaño tumoral de la 7º edición del AJCC.

Clasificación T	Especificación
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay prueba de tumor primario
Tis	Carcinoma *in situ*
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal *in situ*
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar *in situ*
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que no está relacionada con el carcinoma en el parénquima mamario subyacente
T1	El tumor es ≤20 mm en su mayor dimensión
T1mic	El tumor es ≤1 mm en su mayor dimensión
T1a	El tumor mide >1 mm, pero ≤5 mm en su mayor dimensión
T1b	El tumor mide >5 mm, pero ≤10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide >10 mm, pero ≤20 mm en su mayor dimensión
T2	El tumor mide >20 mm, pero ≤50 mm en su mayor dimensión
T3	El tumor mide >50 mm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) sin llegar a ser carcinoma inflamatorio
T4c	T4a + T4b: Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales y ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) sin llegar a ser carcinoma inflamatorio
T4d	Carcinoma inflamatorio

Ganglios Linfáticos Regionales (N). La clasificación clínica de la afectación de los ganglios regionales se basa en la exploración física y las pruebas de imagen preoperatorias (ecografía axilar y la tomografía) excluyendo la linfocintigrafía (Tabla 4). El estudio patológico definitivo se realiza a través de la BGC o una LA según el caso. En las últimas actualizaciones se incluyó el concepto de células tumorales aisladas y micrometástasis (Tabla 5), siendo las células tumorales aisladas los pequeños nidos metastásicos menores de 0,2mm en su mayor dimensión o un

contaje de 200 células en el estudio moleculares (pN0i+). Las micrometástasis son depósitos tumorales mayores de 0,2 mm, pero menores de 2.0mm en su mayor dimensión [14].

- Nx. No es posible realizar la estadificación ganglionar, habitualmente se utiliza en pacientes con una LA previo o ancianas en quienes no se realiza exploración axilar.
- N0. Los ganglios regionales son evaluados y no hay datos de afectación. En este grupo se incluye el hallazgo de células tumorales aisladas (pN0i+).
- N1. Se define como la presencia de adenopatías móviles en el nivel I o II axilar sugestivas de afectación metastásica. En el estudio postoperatorio se define como la afectación entre 1 a 3 ganglios. Las micrometástasis están incluidas en este grupo (N1mic).
- N2. Clínicamente se define como la presencia de ganglios fijos en los niveles I y II axilar (N2a) o la presencia de algún ganglio clínicamente detectable en la mamaria interna (N2b). En el estadiaje postquirúrgico es la afectación entre 4 a 9 ganglios linfáticos.
- N3. La afectación clínica de al menos un ganglio infraclavicular se define como N3a. El grupo N3b son aquellas pacientes con afectación axilar y de ganglios de la cadena mamaria interna; y las pacientes N3c son aquellas con afectación de ganglios supraclaviculares. En el estudio patológico los N3 se definen como la afectación de 10 o más ganglios regionales.

Tabla 4. Clasificación clínica del estado ganglionar según la 7º edición del AJCC.

Clasificación N	**Especificación**
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (Ejemplo: LA previa)
N0	No hay evidencia de invasión a ganglios linfáticos
N1	Metástasis ganglionares móviles ipsilaterales del nivel I o II axilar
N2	Metástasis axilares ipsilateral en nivel I, II que están clínicamente fijos o apelmazados, o metástasis en ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente
N2a	Metástasis axilares ipsilateral en nivel I, II que están clínicamente fijos o
N2b	Metástasis en ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta
N3	Metástasis en 1 o más ganglio linfático de nivel III con afectación de ganglios linfáticos axilares en nivel I-II, o metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales con metástasis en ganglios axilares en nivel I-II, o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales
N3a	Metástasis en 1 o más ganglio linfático infraclavicular ipsilateral (grado III axilar) con afectación de ganglios linfáticos axilares en nivel I, II.
N3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares en nivel I, II,
N3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con afectación o no axilar o de la mamaria interna

Tabla 5. Clasificación patológica de la afectación ganglionar según la 7º edición de la AJCC.

Clasificación N	Especificación
pNx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
pN0	No hay evidencia de invasión a ganglios linfáticos por medios histológicos
pN0 (i-)	Histológicamente, no hay metástasis regional a ganglio linfático regional, IHC
pN0(i+)	Focos de células malignas en los ganglios linfáticos regionales ≤0.2 mm o menos de 200 células (Células tumorales aisladas)
pN0 (mol-)	Histológicamente no hay metástasis a ganglio linfático regional, y hallazgos
pN0 (mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero no se localizaron metástasis en los
pN1	Micrometástasis, o metástasis entre 1 y 3 ganglios linfáticos, o metástasis en ganglios mamarios internos localizada mediante biopsia de ganglio centinela, pero
pN1mi	Micrometástasis (>0,2 mm y >2mm o >200 células).
pN1a	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares o al menos una metástasis >2,0 mm
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos detectada mediante biopsia de ganglio centinela, pero sin detección clínica
pN1c	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares y metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos, sin detección clínica
pN2	Metástasis de 4-9 ganglios linfáticos axilares, o metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectadas clínicamente en ausencia de metástasis axilares
pN2a	Metástasis de 4-9 ganglios linfáticos axilares
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectadas clínicamente en ausencia de metástasis axilares
pN3	≥10 ganglios linfáticos axilares Metástasis clínicas en mamaria interna y 1 o más ganglios axilares positivos Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y BGC + en mamaria interna Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares
pN3a	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos
pN3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en presencia de 1 o más ganglios axilares positivos del nivel I o II, o metástasis en más de 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamarios internos localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares

Metástasis a Distancia (M). La evidencia de metástasis a distancia puede ser determinada por el examen físico y la historia clínica, aunque la mayoría de las veces es necesaria alguna prueba de imagen como la gammagrafía ósea, la ecografía o la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal o cerebral, entre otras (Tabla 6).

- Mx. Denominación utilizada cuando no se han realizado estudios de extensión.
- M0. No existe evidencia clínica ni radiológica de metástasis a distancia. Se incluyen dentro de este grupo las pacientes con evidencia de depósitos de células tumorales en médula ósea o sangre, sin evidencia clínica o radiológica de metástasis.
- M1. Son depósitos tumorales de al menos 2mm, demostrados clínica y/o radiológicamente.

Tabla 6. Clasificación de la afectación metástasica según la 7º edición de la AJCC.

Clasificación M	Especificación
Mx	La invasión a distancia no puede ser estudiada
M0	No hay evidencia clínica ni radiológica de metástasis a distancia
M0(i+)	Células tumorales por estudio molecular o microscópico en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales, sin prueba clínica o radiológica de metástasis a distancia.
M1	Hay metástasis a distancia determinadas clínica o radiológicamente o mediante estudios histológicos que tiene depósitos tumorales >0.2 mm

La combinación de estos tres parámetros genera un estadio tumoral al diagnóstico. Este estadio permite establecer recomendaciones de tratamiento, así como pronóstico de supervivencia y recurrencia de la enfermedad (Tabla 7). Así, por ejemplo, las pacientes con un carcinoma de mama estadio 0 o estadio I presentan una SG a los 5 años cercana al 100%, las pacientes con estadio II de la enfermedad supervivencia cercana al 93% y desciende al 72% y 22% en estadios III y IV respectivamente.

Tabla 7. Estadificación TNM del cáncer de mama y supervivencia global a los 5 años.

Estadios	T	N	M	SG a 5 años
0	Tis	N0	M0	100%
IA	T1	N0	M0	
IB	T0 T1	N1mi	M0	
IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0	93%
IIB	T2 T3	N1 N0	M0	
IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0	72%
IIIB	T4	N0 N1 N2	M0	
IIIC	Cualquier T	N3	M0	
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	22%

Estudios de Estadificación

Según la guía clínica de la ESMO el estadio preoperatorio de la enfermedad debe ser evaluado de acuerdo con el sistema TNM descrito anteriormente. Las metástasis a distancia asintomáticas son muy infrecuentes, por lo que en el carcinoma en estadio temprano las evaluaciones estarán dirigidas a la enfermedad locorregional, sin necesidad de realizar análisis de laboratorio, con marcadores tumorales, ni estadificación radiológica sistémica (TAC, ecografía toracoabdominal, ni gammagrafía ósea). En pacientes con afectación clínica de la axila, tumores de más de 5cm o biológicamente agresivos, así como en pacientes sintomáticas o valores de laboratorio que sugieran metástasis, se debe realizar una TAC de tórax y abdomen (valorar ecografía de abdomen) y una gammagrafía ósea. En la actualidad no está indicada la realización de un FDG-PET/TAC en la estadificación de la enfermedad locorregional debido a su baja especificidad [(135)].

La evaluación patológica postoperatoria de los especímenes quirúrgicos también debe realizarse de acuerdo al sistema pTNM. Esta evaluación debe incluir: el número, la ubicación y el diámetro máximo del o de los tumores, el número total de ganglios linfáticos y los que presentan metástasis, así como la extensión de las metástasis en los ganglios linfáticos (células tumorales aisladas, micrometástasis o macrometástasis). El informe también debe incluir: el tipo histológico y el grado tumoral, la evaluación de los márgenes de resección, incluyendo la ubicación y la distancia mínima del margen, la ILV y un análisis de biomarcadores que permita establecer el subtipo tumoral.

Según las guías clínicas de ESMO y ASCO, los perfiles de expresión génica, como MammaPrint®, Oncotype DX®, Prosigna® y Endopredict® pueden ser utilizadas para determinar el pronóstico y predecir el beneficio de la quimioterapia adyuvante, especialmente en mujeres con tumores hormonodependientes sin afectación ganglionar. No obstante, es imprescindible recordar que estas plataformas genéticas fueron diseñadas para establecer el riesgo de recaída de enfermedad (metástasis a distancia). Diversos ensayos clínicos (MINDACT [(139)] para Mammaprint y TAILORx y RxPONDER para OncotypeDX [(140, 141)]) están en marcha para intentar traspolar los resultados de las plataformas génicas para decidir la indicación de quimioterapia adyuvante (Tabla 8). En cualquier caso, la utilización de estas pruebas ha disminuido la indicación de quimioterapia adyuvante en mujeres con bajo riesgo de recidiva de la enfermedad [(142)].

Recientemente se han publicado los resultados del estudio MINDACT [(143)]. Este es un estudio ramdomizado fase 3, que incluyó 6693 pacientes que se categorizaron en cuatro grupos de

acuerdo al riesgo clínico y genómico de recaída. El estudio determinó que las pacientes con factores clinicopatológicos de alto riesgo de recaída de la enfermedad, en quienes habitualmente se indicaría quimioterapia adyuvante, presentan similar SG a 5 años sin quimioterapia si la plataforma genética determina un bajo riesgo de recurrencia. El 48% de estas pacientes con alto riesgo de recidiva presentaban enfermedad ganglionar (hasta 3 ganglios positivos), por lo que se sugiere que las características biológicas son tan importantes como la extensión de la enfermedad para decidir los tratamientos adyuvantes. Estos hallazgos sugieren que aproximadamente un 46% de estas pacientes podrían prescindir de la quimioterapia adyuvante.

Tabla 8. Plataformas genéticas utilizadas en cáncer de mama.

Plataforma	Año	Nº de Genes estudiados	Ensayos Clínicos que prueban su uso	Observaciones
MammaPrint [144]	2002	70 genes	MINDACT [139, 143] RASTER [145]	Se desarrolló para establecer la probabilidad de desarrollar metástasis a distancia en pacientes N0 y N1. Estratifica el riesgo en bajo y alto.
Oncotype DX [146]	2004	21 genes	TAILORx [140] RxPonder [141]	Inicialmente se estudió en mujeres N0 con RH positivos Estratifica el riesgo de recidiva en bajo, intermedio y alto.
EndoPredict [147]	2011	8 genes		Calcula el riesgo de recidiva a distancia en mujeres N0 con RH y HER2 negativo Divide el riesgo en bajo y alto, y permite combinar este con variables clínicas
Prosigna (PAM50) [148]	2014	50 genes		Clasifica el riesgo en alto, bajo e intermedio. Combina variables clínicas

Factores Pronóstico y Predictivos en el Cáncer de Mama

Actualmente, se utilizan diversos factores pronósticos y predictivos clínicos y patológicos que permiten decidir el esquema terapéutico ideal. Entre ellas la invasión de ganglios linfáticos, el tamaño tumoral y el grado histológico continúan siendo los factores más utilizados a nivel internacional durante la elección terapéutica del cáncer de mama operable [149]. A continuación, se explican los factores pronósticos más relevantes.

Diferenciación histológica. Es una comparación de las características citológicas y estructurales del tejido tumoral y su diferenciación con respecto al tejido normal. Sólo requiere la preparación de diferentes cortes en Hematoxilina-Eosina (HE), por lo que es una técnica simple y de bajo coste, que permite gran difusión. Los tumores peor diferenciados se asocian a un peor pronóstico con una SG a los 10 años del 45% frente a un 85% en los tumores bien diferenciados [14, 28]. El sistema de clasificación histológica más ampliamente utilizado en el cáncer de mama es el Sistema de Clasificación de Nottingham.

Clasificación de Nottingham: En el cáncer de mama se refiere a la evaluación semicuantitativa de 3 características morfológicas [150]: la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y el número de mitosis. Se utiliza una asignación numérica del 1 al 3, para cada una de estas características, que al final se suman para obtener un valor que oscila entre 3 y 9 puntos.

- Grado de formación de túbulos y glándulas. Cuando el 75% o más del tejido tumoral presenta túbulos se le asigna un punto, a aquellos con un 10 a 75% de túbulos se le asignan dos puntos y al tumor con menos del 10% se le asignan tres puntos.
- Grado nuclear. Cuando el núcleo de las células neoplásicas es relativamente pequeño, uniforme en tamaño y patrón de cromatina con escasa variación con respecto a un núcleo normal, se le asigna un punto. El núcleo con variaciones importantes en tamaño y patrón de cromatina se le asignan dos puntos; y al núcleo con marcada variación en forma, tamaño y patrón de la cromatina con dos o más nucléolos aparentes se le asignan tres puntos.
- Número de mitosis. La estimación del índice mitótico es laboriosa y complicada, por lo cual se ha fijado como consenso el contaje mitótico por 10 campos de gran aumento preferiblemente en las zonas peor diferenciadas, de la periferia del tumor. Se asigna un punto para tumores que tienen entre 0 a 9 mitosis por 10 campos de gran aumento,

dos puntos para 10 a 19 mitosis y tres puntos para aquellos con 20 o más mitosis por 10 campos de gran aumento.

Los tumores con una puntuación entre 3 y 5 se consideran bien diferenciados (grado 1), aquellos con calificación de 6 y 7 son moderadamente diferenciados (grado 2) y los que obtienen una calificación de 8 y 9 son poco diferenciados (grado 3). El alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia de metástasis, recidivas tumorales, muerte por enfermedad metastásica, menor intervalo libre de enfermedad y una SG más corta.

En diversos estudios con pacientes con un carcinoma de mama se ha confirmado el valor pronóstico independiente del grado histológico, que es similar a la afectación de ganglios linfáticos regionales [149, 151] y más predictivo que el tamaño tumoral [151]. Sin embargo, en la última edición (7ma) de la clasificación TNM [152] del AJCC, la clasificación de Nottingnham no fue incluida, por la aparente poca utilidad en tumores de pequeño tamaño (pT1 y pT2) y la frecuente asociación entre tumores de gran tamaño (pT3 y pT4) y altos grados tumorales, sin generar variaciones en el tratamiento quimioterápico adyuvante. A pesar de esto, algunos autores [151] consideran que ambos sistemas son complementarios, permitiendo el TNM una clasificación anatómica de la extensión tumoral y el sistema Nottingham un grado histológico, determinando en conjunto con mayor precisión el potencial de malignidad del carcinoma.

Afectación Ganglionar. El estado de los ganglios regionales continúa siendo el factor pronóstico más importante para la SG y la SLE [14, 28, 60 153]. Generalmente existe una relación directa entre el número de ganglios afectos y el curso clínico, es decir, el incremento de número de ganglios afectados disminuye los años de SLE [14]. Así, por ejemplo, sólo un 20% a 30% de las pacientes sin afectación de ganglios linfáticos al diagnóstico presentarán una recidiva a los 10 años, comparado con un 70% de recaídas observadas en las mujeres con afectación ganglionar [153]. Similar fenómeno ocurre con la SG a los 5 años, que para pacientes sin afectación ganglionar es mayor del 80% y desciende al 45% en aquellas mujeres con afectación entre 4 y 12 ganglios linfáticos [60].

En la actualidad, existen ciertas controversias sobre la repercusión en la SG y la SLE de las micrometástasis y células tumorales aisladas en ganglios linfáticos axilares, ya que parecen no modificar el pronóstico de la enfermedad [60]. No obstante, algunos autores defienden que las pacientes con afectación micrometastásica del GC, con otros ganglios negativos, tienen un

pequeño pero significativo descenso de la SLE [14, 60]. En consecuencia, la mayoría de las guías clínicas toman las micrometástasis ganglionares como un estadio intermedio a la hora de decidir el tratamiento adyuvante.

Afectación extraganglionar. Algunos estudios han demostrado que la afectación extracapsular del GC es un factor predictor importante de afectación de ganglios no centinelas [154, 155]. Un metanálisis [156] publicado recientemente describe que la afectación extracapsular del GC incrementa 2,51 veces el riesgo de muerte (IC95%: 1,66-3,79; p<0,0001) y 2 veces el riesgo de recurrencia (IC95%: 1,38-3,10; p<0,0001). Los autores concluyen que la rotura capsular del GC está asociada con un peor pronóstico en términos de SG y SLE [156].

Tamaño Tumoral. El tamaño tumoral es, después de la afectación ganglionar, el factor pronóstico más importante, especialmente en pacientes sin afectación de ganglios linfáticos [14, 28, 60]. Además, existe una relación directa entre el tamaño tumoral y la posibilidad de afectación ganglionar o enfermedad a distancia [28,60]. La frecuencia de afectación metástasica ganglionar en tumores menores de 1cm es de 10-20%, y estas pacientes sin afectación de ganglios linfáticos tienen una SLE a los 10 años de 90% [14, 153]. De igual forma, el tiempo medio de desarrollo de metástasis a distancia es menor medida que aumenta el tamaño tumoral [60].

El riesgo de enfermedad a distancia en pacientes con tumores menores de 2cm sin tratamiento quimioterápico es del 25%, ascendiendo al 35% y 45% en tumores de 2-3cm y 3-4cm respectivamente [14]. Sin embargo, en tumores de gran tamaño (>5cm) sin metástasis ganglionares el pronóstico es mejor que en aquellos de tamaño intermedio. Es probable que esto se deba a que los tumores de gran tamaño sin afectación axilar tengan una baja capacidad de metastizar [14].

Tipo Histológico. La clasificación histológica influye en el pronóstico de los tumores mamarios. La mayor parte de los tumores primarios de mama (80-90%) son carcinomas ductales infiltrantes [14] y esta variedad histológica es la de peor pronóstico [28, 157]. Dentro de estos existe el subtipo inflamatorio, infrecuente (2%), pero con un pronóstico fatal a pesar de la terapia sistémica [14].

Desde el desarrollo del programa de detección precoz el carcinoma ductal in situ (CDIS) es una patología en crecimiento, representando actualmente el 25% de todos los carcinomas de mama de nuevo diagnóstico [158]. La recurrencia local, especialmente en aquellos casos de cirugía conservadora, se relaciona con un pobre grado nuclear y una necrosis tipo comedocarcinoma.

El carcinoma lobulillar infiltrarte representa aproximadamente el 10% de los carcinomas invasores de mama. Suele afectar a mujeres mayores, ser multifocal, sobrexpresar RH y ser negativo para p53 y HER2 [14]. La tasa de supervivencia de este subtipo histológico es cercana al 60% a los 10 años.

Existen otros tipos menos frecuentes de carcinoma invasor con muy buen pronóstico, menor riesgo de diseminación y muerte. Ejemplo de estos tipos histológicos son el adenocarcinoma mucinoso, tubular, medular y el papilar. Representan menos del 6% de los carcinomas de mama invasivos y la mayoría de ellos se encuentran localizados en el momento del diagnóstico. Se describen tasas de supervivencia de más del 80% a los 10 años, incluso del 100% en aquellos tumores menores de 1cm [14, 60].

Extensión del componente in situ. Un componente intraductal extenso es un factor pronóstico para recurrencia local en mujeres tratadas con cirugía conservadora y radioterapia. Sin embargo, en caso de márgenes negativos este factor no actúa de forma independiente en las recaídas, metástasis a distancia y supervivencia [14].

Expresión de receptores hormonales. Los RH son un factor pronóstico y un factor predictivo. Las pacientes con tumores que expresan RH presentan una SG y SLE mayor que aquellas pacientes con tumores sin RH. Las pacientes con carcinomas de mama que no expresan RH presentan recaídas locales precoces y mayor número de metástasis viscerales, especialmente en mujeres premenopáusicas [159]. Así, por ejemplo, en el estudio NSABP B-06, donde ninguna mujer recibió terapia adyuvante, las mujeres con tumores con receptores estrogénicos presentaron una SLE a 5 años del 74% y una SG del 92%, mientras que las mujeres con tumores con ausencia de receptores estrogénicos tenían una SLE y SG a los 5 años de 66% y 82%, respectivamente, ambas diferencias estadísticamente significativas [160].

Los RH son un factor predictivo de respuesta al TH, que se traduce en reducciones absolutas de mortalidad del 5,6% para mujeres sin enfermedad ganglionar y 10,9% para aquellas con ganglios positivos [14, 28, 60, 153].

Localización del Tumor. Algunos autores encuentran peor pronóstico en tumores localizados en los cuadrantes internos, por mayor posibilidad de afectación de ganglios en la cadena mamaria interna [28]. Como esas metástasis ganglionares habitualmente no son estudiadas, las pacientes con tumores en dichos cuadrantes tienen riesgo de ser infraestadiadas e incorrectamente tratadas, y por tanto pueden tener un mayor riesgo de muerte por cáncer de mama. No obstante, esto no se ha demostrado, teniendo mayor importancia otras características del tumor en el momento de establecer pronóstico.

Angiogénesis e Invasión Linfovascular. Durante el crecimiento tumoral se generan neovasos que nutren al tumor y permiten la migración de células a distancia, aumentando la probabilidad émbolos tumorales y metástasis a distancia [28, 153]. La ILV es un factor de mal pronóstico independiente, asociándose a menor SG a los 20 años (81% vs 64%) y a mayores tasas de recidivas [161, 162]. La identificación de ILV es particularmente importante en los pacientes con carcinomas T1 sin afectación de ganglios linfáticos, donde se comporta como un factor de riesgo independiente, similar a la afectación metastásica de 1 ó 2 ganglios linfáticos. La presencia de invasión perineural, asociada habitualmente a la invasión de vasos linfáticos, no parece un factor pronóstico independiente [14].

Necrosis Tumoral. En la mayoría de los estudios la necrosis tumoral asocia un peor pronóstico, principalmente en los 2 primeros años posteriores al diagnóstico. Sin embargo, no se ha establecido el tamaño o grado de necrosis tumoral a partir del cual actúa como factor de mal pronóstico. La presencia de necrosis suele asociarse a tumores de gran tamaño y alto grado histológico, por lo que es difícil definirlo como un factor independiente [14].

Ploidía. La ploidía cuantifica el material genético de las células tumorales. La aneuploidía se relaciona con un peor pronóstico y menor SLE en pacientes con y sin afectación metastásica de

ganglios linfáticos [28, 163]. Un metanálisis con 141.163 pacientes mostró que las mujeres con metástasis ganglionares, alto grado tumoral y ausencia de receptores estrogénicos presentaban frecuentemente aneuploidía y presentaban peor pronóstico. Los autores concluyen que la aneuploidía es un predictor de progresión y peor supervivencia [164].

Índice mitótico. El índice mitótico cuantifica directamente la actividad proliferativa tumoral. El incremento de este índice se asocia con peor SG y es tan importante como la afectación axilar y más significativo que el tamaño tumoral y el grado histológico. Así, por ejemplo, índices mitóticos bajos (cercanos a "0") ofrecen una supervivencia de más del 80% a los 10 años de seguimiento, mientras que un índice mitótico cercano a "80" presenta tasas de supervivencia cercanas al 0% a los 10 años.

Índice de proliferación. La proliferación tumoral puede cuantificarse mediante IHQ a través de antígenos dependientes de la proliferación celular como el Ki67, el MIB-1, el antígeno nuclear de las células proliferativas (PCNA). A pesar que la mayoría de los trabajos con marcadores no tienen un diseño metodológico correcto, la mayoría de los autores aceptan que cifras elevadas en los marcadores de proliferación se asocian a un peor pronóstico [28, 14, 60, 153], y estos marcadores pueden ser de ayuda para decidir la necesidad de quimioterapia adyuvante en mujeres con carcinomas en estadios iniciales sin afectación de ganglios linfáticos o con escasa afectación ganglionar [60].

Reguladores del ciclo celular. El Gen p53 se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 y es un regulador negativo de la proliferación celular, mediante el bloqueo de las células en la fase G1 o programando su muerte. Se asocia con mayores tasas de recaída local y menor SG; y algunos de los carcinomas de mamas con mutaciones en p53 se desarrollan el contexto del síndrome Li-Fraumeni o pacientes BRCA1 [153].

Proto-oncogen Erb-B2. Este oncogen se sobrexpresa en el 30% de los tumores mamarios y es un factor pronóstico y predictivo. Se asocia a tumores de mayor agresividad, altas tasas de recurrencia y mortalidad en pacientes con afectación ganglionar [60]. Es un factor predictivo de

respuesta a ciertas terapias sistémicas, por ejemplo, presentan un incremento de la sensibilidad a la doxorrubicina y resistencia a la combinación de ciclofosfamida, metotrexate y 5-Fluoracilo, así como al TH. Estos tumores responden a tratamientos dianas específicos como los anticuerpos monoclonales (Trastuzumab) [14].

Expresión de receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Se trata de un receptor de superficie celular que se une al factor de crecimiento epidérmico alfa y es un producto del proto-oncogén c-erb-B. Este factor es cuantificable en la mayoría de los carcinomas de mama y su sobreexpresión o sobrestimulación parece estar en relación con la ausencia de restricción en la proliferación celular. Su sobreexpresión se asocia a disminución de la supervivencia, aumento de las recidivas, menor tasa de respuesta a hormonoterapia y, por tanto, peor pronóstico [14, 28, 153].

Factores de invasión. Existen dos factores de invasión, el activador de plasminógeno similar a urokinasa y su inhibidor tipo 1, que son tanto factores pronóstico y como predictivos. Las pacientes sin afectación ganglionar y baja expresión de ambos factores de invasión tienen un pronóstico excelente incluso sin terapia adyuvante sistémica, con una SLE a los 5 años superior al 90%. En contraste, las pacientes con sobreexpresión de factores invasivos presentan alto riesgo de recaída [60].

Índice Pronóstico

Se han desarrollado múltiples índices pronóstico, que combinan diferentes factores, a pesar de lo cual no se han encontrado el ideal para determinar el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama y formular las decisiones terapéuticas. El más extensamente utilizado es el índice pronóstico de Nottingahm, que clasifican las pacientes con cáncer de mama en bueno, moderado y mal pronóstico, con una mortalidad anual del 3%, 7% y 30% respectivamente [(14)].

Índice Pronóstico de Nottingham (IPN). Este índice pronóstico fue propuesto por primera vez en 1979, y corroborado en una publicación posterior [(165)]. Este índice incluye como factores pronóstico el tamaño tumoral, el grado tumoral y la afectación ganglionar, mediante la siguiente fórmula:

IPN= (0,2 x Tamaño tumoral en cm) + (grado histológico de 1 a 3) + (estado ganglionar de 1 a 3)

Inicialmente [(165)] se estableció que un resultado menor de 2,8 tenía un excelente pronóstico, con un porcentaje de SLE a los 5 años cercano al 80%. Un segundo grupo con un IPN entre 2,8 y 4,4 presentarían un riesgo intermedio, con una SLE a los 5 año mayor del 50% y una SLE del 7% del grupo de mal pronóstico (IPN > 4,4).

En la década de los 90, se realizó una actualización que determinó que el grupo de pacientes con un IPN menor de 3,4 tenían muy buen pronóstico, con 80% de supervivencia a 15 años; y otros dos grupos de pacientes con pronóstico moderado y malo con una supervivencia de 42% y 13% respectivamente a los 15 años [(166)].

Recientemente se ha generado un nuevo índice pronóstico (Nottighanm Prognostic Index Plus) que combina criterios clinicopatológicos y biológicos del tumor, entre los que se incluyen: el número de ganglios linfáticos afectados, el tamaño y grado tumoral, el pleomorfismo e índice mitótico, la ILV, el estado de los RH y del HER2. En este sistema se realiza una evaluación de dos niveles: inicialmente se determina la clase biológica del tumor y posteriormente se aplica el análisis con las variables tradicionales clinicopatológicas [(167)].

C. Estadificación ganglionar y su estudio histológico/molecular

Historia de la estadificación ganglionar en el cáncer de mama

La cirugía oncológica del cáncer de mama se inició a finales del siglo XIX, con la descripción de la teoría escalonada de diseminación del cáncer de Halsted, en la que ocurre primero la invasión local, a continuación, la infiltración de ganglios linfáticos regionales y finalmente la diseminación sistémica. De esta teoría nace la idea de que la cirugía radical que incluye el vaciamiento ganglionar permitiría la curación. Surge así la mastectomía radical de Halsted [(168)] y años más tarde la mastectomía radical modificada, que demostró resultados equivalentes en supervivencia, con mejores resultados estéticos y disminución de la morbilidad, aunque con mayor número de recaídas locales [(169)].

No obstante, a finales de la década de los 60, Fisher propone un nuevo paradigma, en el que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica subclínica y en consecuencia la afectación ganglionar es sólo una forma de manifestación de enfermedad metastásica, por tanto, la agresividad de la LA no mejora la sobrevida [(170)]. Simultáneamente, y en apoyo esta teoría, se demostró la presencia de células neoplásicas latentes, con lo cual la ausencia de afectación ganglionar en el acto quirúrgico no imposibilitaba la diseminación de la enfermedad.

En este contexto, surgen propuestas quirúrgicas menos agresivas, y así, en 1981 Veronesi postula la cirugía conservadora de mama, observando igual SLE que la mastectomía radical [(171)]. Se inicia así la decadencia del modelo mecanicista de Halsted que había permanecido vigente durante más de 100 años. En los años subsiguientes, con el desarrollo de los programas de detección precoz, se incrementó el diagnóstico de tumores en estadios iniciales con menor tasas de afectación ganglionar, por lo que se cuestiona el beneficio de la LA [(172)]. Así, en 1994, Giuliano [(168, 170)] introduce el concepto de BGC en el cáncer de mama, demostrando que el estado del GC refleja el estado del resto de la axila y limita la LA a aquellas pacientes con GC afectado.

Se produjo así un cambio en la práctica clínica y en 2005, “The American Society of Breast Surgeons” propuso un consenso para la realización de una LA de niveles I y II únicamente en pacientes con GC metastásico, disminuyendo la morbilidad asociada a la LA (linfedema y neuralgia) [(173, 174)].

En los años subsiguientes se diferenciaron las metástasis ganglionares en micrometástasis, macrometástasis y células tumorales aisladas. En el estudio de la grasa axilar de pacientes con macrometástasis en el GC se evidencia afectación de ganglios no centinela en un 40-58%,

mientras que en las enfermas con micrometástasis y células tumorales aisladas, sólo expresan afectación de ganglios no centinelas un 20 y 12% respectivamente, y la repercusión en la SG de estas pacientes es dudosa. Estos datos obligan a los cirujanos de mama a plantearse si es recomendable realizar una LA en todas las pacientes con afectación metastásica del GC, especialmente a aquellas con micrometástasis o células tumorales aisladas en el GC. En 2010 "The American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)" publicó el ensayo clínico Z0011 [(6)] que defiende el tratamiento expectante en mujeres con afectación del GC y cirugía conservadora, al no evidenciar diferencias significativas en la SLE en el grupo con una LA respecto a la observación. Así, se ha modificado el manejo de la axila en la cirugía conservadora de la mama y por ello los criterios del Z0011 han sido recogidos recientemente (2012-2013) en la guía clínica publicada en "National Comprehensive Cancer Network" (NCCN) [(175)].

Por lo que la estadificación ganglionar en las mujeres con cáncer de mama ha evolucionado de la indicación sistemática de la LA a realizarla únicamente en aquellas pacientes que se beneficien de ella, en términos de supervivencia.

Técnicas de Estadificación Axilar en el Cáncer de Mama

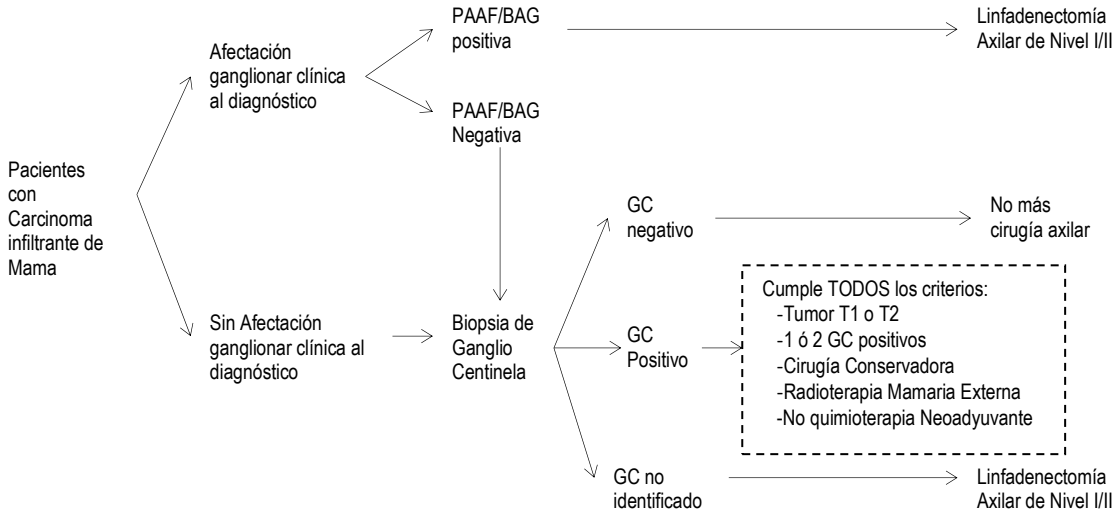
El estado de la axila es el factor pronóstico más importante en el carcinoma de mama precoz y su evaluación proporciona información para la decisión del esquema de tratamiento adyuvante [14]. La LA fue el tratamiento estándar inicial para mujeres con cáncer de mama, propuesto por Halsted y aceptado durante más de 100 años por su impacto en el control de la enfermedad, su valor pronóstico y su papel en la selección del tratamiento complementario. Sin embargo, con el desarrollo de la poliquimioterapia sistémica y su impacto en el control de la enfermedad a distancia, el papel de la LA en el control de la enfermedad es controvertido. La disrupción anatómica causada por la LA puede provocar linfedema, lesión nerviosa y disfunción del hombro, afectando la calidad de vida de las pacientes. A partir de estas dos premisas, se desarrolló la BGC, técnica capaz de predecir el estado de afectación metastásica de la axila con menor morbilidad, restringiendo así las indicaciones de la LA.

La BGC ha reemplazado a la LA como procedimiento inicial de estadiaje en la mayoría de los pacientes con un carcinoma de mama operable; sin embargo, no todos los pacientes son subsidiarios de una BGC. Este procedimiento se debe realizar en los pacientes con un carcinoma in situ o invasivo de mama y axila clínica y ecográficamente negativa (cN0) [134, 176]. Por el contrario, en pacientes con un carcinoma inflamatorio o axila positiva, confirmada histológicamente a través de una biopsia o una citología guiada por ecografía, la indicación es realizar una LA [14, 175]. Otra indicación de una LA inicial son las pacientes en quienes no se identifica el GC [175]. Hasta hace pocos años, la evidencia de un GC positivo durante la BGC como procedimiento de estadiaje, era indicación casi absoluta para realizar una LA. Sin embargo, desde la reciente publicación del ensayo clínico ACOSOG Z0011 [6] las indicaciones para una LA han sido cuestionadas, especialmente en caso de afectación micrometastásica del GC. Así, la NCCN [175] desde el 2011 y las guías del ASCO del 2014 [176] en ausencia de datos definitivos que demuestren mejor supervivencia de estas pacientes con una LA, se puede considerar no completar la LA en aquellas mujeres sometidas a cirugía conservadora (Figura 11). Evidentemente, en caso de recidiva locorregional en la axila, tanto en pacientes con GC negativo, como en aquellas pacientes con afectación del GC con decisión clínica de observación sin LA, una LA está indicada.

Existen algunos escenarios en los que la estadificación axilar se puede omitir, ya que el estado de la axila no modificará el esquema terapéutico. Un ejemplo de esto son las mujeres añosas con tumores menores de 2cm que expresan receptores de estrógeno, cuyo tratamiento sistémico se limitará a la TH [172]. En un estudio retrospectivo con la base de datos “Surveillance,

Epidemiology, and End Results (SEER)" que analizó a las mujeres mayores de 65 años con carcinoma de mama estadio I/II intervenidas entre 1998 y 2005 no evidenció ningún impacto en la supervivencia a los 5 años en aquellas mujeres con GC positivo que se sometieron a LA [177].

Figura 11. Algoritmo de estadificación Axilar. Modificación del Algoritmo de recomendaciones de NCCN 2016 [175].



Linfadenectomía Axilar. Técnica Quirúrgica

La cirugía axilar, tanto la LA como la BGC, se debería realizar con anestesia general, sin relajación para identificar los nervios durante la disección. No obstante, en pacientes con comorbilidades es factible realizar la cirugía axilar con anestesia local y sedación [14, 175]. Es recomendable realizar profilaxis antibiótica, para cubrir la flora bacteriana de la piel, principalmente cocos grampositivos, siendo ideal una cefalosporina de primera generación como la Cefazolina. Igualmente, es necesario el uso habitual de profilaxis tromboembólica, ya sea con medias de compresión, heparinas de bajo peso molecular o ambos métodos [175]. La posición ideal del paciente es aquella que permita la máxima exposición de la axila. El brazo debe estar en abducción, pero sin sobrepasar los 90º para evitar el estiramiento forzado del plexo braquial [178]. La posición definitiva del brazo debería realizarse con la paciente despierta, para asegurar que no se encuentra en una abducción forzada [21, 179]. La incisión dependerá de la cirugía de mama. Si la LA se realiza como cirugía única o simultánea a una cirugía conservadora se realiza una incisión independiente siguiendo las líneas de Langer, sin sobrepasar los pliegues axilares anterior y posterior [14, 21]. Si la LA se realiza durante una mastectomía radical modificada o en tumores en la cola de la mama, entonces la incisión será la misma que la utilizada para la cirugía mamaria. A continuación se realiza la apertura de la fascia axilar, que permite acceder a la grasa axilar y establecer los límites de la disección: la vena axilar superiormente, el músculo serrato anterior medialmente y el músculo dorsal ancho lateralmente. Durante la disección axilar debe retraerse el músculo pectoral mayor medialmente para exponer el pectoral menor, visualizar la vena axilar y acceder a los ganglios linfáticos de Rotter. La vena axilar no debe esqueletizarse y en lo posible debe evitarse la ligadura de las venas tributarias.

La apertura de la fascia clavipectoral se realiza anterior a la vena axilar y lateral al pectoral menor, permitiendo la movilización del contenido axilar inferolateralmente, lo cual completa la exposición de la vena axilar y el paquete neurovascular del pectoral medialmente [14]. Los nervios sensoriales intercostobraquiales son identificaos durante la disección lateral del dorsal ancho. Normalmente deberían conservarse, sin embargo, cuando se encuentran muy distales a la vena axilar, la disección es imposible sin seccionarlos. De ser necesaria esta acción, debe evitarse el electrocauterio, siendo preferible su ligadura. El nervio torácico largo corre en la pared lateral del tórax adherido al músculo serrato anterior por la fascia de este músculo. Debe evitarse abrir la fascia del serrato mayor y desplazar medialmente la grasa axilar, protegiendo el nervio torácico largo, que reposa sobre la pared torácica. El paquete neurovascular toracodorsal se

evidencia en el medio de la axila justo por debajo de la vena axilar, normalmente está cubierto por una vena tributaria de la vena axilar conocida como vena toracoepigástrica.

El nivel de la disección axilar será acorde a la posibilidad de afectación axilar. Normalmente se realiza una disección de los niveles I y II de Berg, que proporciona 10 o más ganglios linfáticos. La disección del nivel III incrementa la morbilidad y sólo mejora la supervivencia en casos de afectación grosera de la axila o tumores localmente avanzados. Adicionalmente, la incidencia de metástasis en el nivel III en ausencia de afectación metastásica en el nivel I o II es menor del 1% [(193)]. Antes del cierre puede colocarse un drenaje aspirativo [(14, 21, 179)], que disminuye la incidencia de seroma postoperatorio, pero aumenta la estancia hospitalaria [(21)]. En caso de colocar un drenaje, éste debe ser retirado cuando produzca menos de 30mL al día [(14, 21)].

Biopsia de Ganglio Centinela

La BGC plantea que las células tumorales migran desde el tumor primario hasta uno o unos pocos ganglios linfáticos, denominados "centinelas", antes de la participación de otros ganglios [180]. Esta técnica fue introducida como un método mínimamente invasivo para investigar el estado de la axila en el cáncer de mama, con la finalidad de evitar la LA si el GC era negativo. Se define como GC el primer ganglio de una cadena linfática que recibe el flujo linfático desde el tumor primario y, por lo tanto, el primero en acoger las células tumorales diseminadas por el sistema linfático. El valor clínico del GC reside en su valor predictivo sobre el estado ganglionar [181].

La primera descripción de GC en el cáncer de mama fue hecha por Kett y col [182] en la década de los 70, pero para esto era necesario una LA y posteriormente se procedía a la identificación del ganglio mediante radiografía. Más tarde surgieron diversas publicaciones acerca de la BGC en tumores no mamarios, entre ellas la de Morton y col [183] que demostró la eficacia de la técnica en 500 caso de melanoma cutáneo con un 1% de FN.

En 1994, Giuliano y col [1] publicaron los resultados del estudio de 174 BGC realizadas con tinta azul, evidenciando un 4,3% de FN, una sensibilidad del 88% y especificidad del 100%. A partir de esta publicación surgen numerosos estudios que demuestran la fiabilidad, sensibilidad y especificidad de la técnica, incluso utilizando otros métodos de marcaje del GC. Así, por ejemplo, Krag y col [184] estudiaron 22 pacientes con cáncer de mama precoz, identificando el GC con gammasonda, previo marcaje con tecnecio radioactivo, y concluyeron que la radiolocalización era un método eficaz para la caracterización del GC en el cáncer de mama. Igualmente, Albertini y col [185] identificaron el GC en 92% de pacientes marcadas con tinta azul y radiocoloide de tecnecio, y comprobaron con una LA que no existía afectación de ganglios no centinelas cuando éste era negativo. Resultados similares presentó Veronesi y col [186] en el año 1997, donde a partir del estudio de 163 pacientes marcadas con radiocoloide de tecnecio la tasa de FN fue del 5% y una concordancia entre el estado del GC y el resto de la axila de un 97,5%.

En los años siguientes, surgieron controversias sobre el drenaje extraxilar y la detección del GC. Sin embargo, 76-95% del drenaje linfático del cáncer de mama ocurre primero a la axila y sólo 1,3 a 9,9% drenan a la mamaria interna [13, 14, 23, 172]. En concordancia con esto, el estudio NSABP B-32 [187] demostró que la mayoría de los GC afectados vienen del nivel I y II de disección axilar y sólo 1,2% provienen de localizaciones extraxilares. En cualquier caso, el manejo de los ganglios de la mamaria interna continúa siendo controvertido. No es inusual en la práctica clínica

identificar GC extraxilares, sin embargo, la biopsia de estos ganglios no implica un beneficio clínico evidente. En concordancia con esto varios estudios con seguimiento a largo plazo no demostraron beneficios en la supervivencia en la mastectomía extendida (que incluye la cadena mamaria interna) comparado con la mastectomía radical modificada, incluso en ausencia de quimioterapia [241, 242]. Además, el uso de quimioterapia adyuvante en la mayoría de las pacientes independientemente de la afectación o no del GC ha disminuido la importancia de la BGC en ganglios extraxilares. Sin embargo, otros grupos [243] defienden la biopsia de estos ganglios en la cadena mamaria interna al identificar un pequeño grupo de pacientes cuyos tratamientos adyuvantes se verán modificados por presentar afectación metastásica del GC de la mamaria interna y no así del GC axilar. A pesar de esto, no se realiza rutinariamente biopsia de GC en la cadena ganglionar mamaria interna [14].

Experiencia acumulada: Validación de la Técnica.

Diversos estudios multicéntricos alrededor del mundo han confirmado la fiabilidad de la BGC como procedimiento para la estadificación axilar en pacientes con axila clínicamente negativa (Tabla 9). Las tasas de identificación reportadas varían desde un 65,5% a un 100% (media ± desviación típica: 92,16±6,99%; IC95%:90,77-93,56), con tasas de FN entre el 4% y el 16,7% (6,32±4,26; IC95%:5,51-7,14). A pesar de esta tasa de FN, las tasas de recurrencia axilar son mucho más bajas después de un GC negativo en el cáncer de mama en estadio precoz (rango de 0 a 4,5%), lo cual invita a concluir que no toda la enfermedad axilar residual progresará (Tabla 10) [191].

Tabla 9. Estudios de Validación de la Biopsia de ganglio Centinela.

Autor	Año	Tipo de Estudio	Nº Pacientes	TI	FN	Técnica
Giuliano [1]	1994	Prospectivo	107	93,5%	0%	Azul
Krag [192]	1998	Prospectivo	443	93,2%	11%	Radioisótopo
Miltenburg [193]	1999	Metanálisis	912	84%	5%	Azul y/o radioisótopo
Acea [194]	2002	Prospectivo	92	95,6%	2,7%	Radioisótopo +/- azul
ALMANAC [195]	2006	Ensayo clínico	1031	98%	<5%	Azul y radioisótopo
NSABP B-32 [196]	2007	Ensayo clínico	5536	97,2%	9,8%	Azul y radioisótopo
GIVOM [197]	2008	Ensayo clínico	697	95%	16,7%	Radioisótopo
Kim [198]	2006	Metanálisis	10545	96%	7%	Azul y/o radioisótopo
Pesek [199]	2012	Metanálisis	9220	-	7-8,6% (5,9% doble marcaje)	Azul y/o radioisótopo

TI: Tasa de identificación; FN: falsos negativos.

Tabla 10. Estudios publicados sobre recaída axilar.

Autor	Año	Nº Px	Estudio	GC	Seguimiento	Recaída Axilar
Veronesi [200]	2003	516	Ensayo clínico	BGC vs LA	46 meses	BGC: 0%; LA: 2%
Fant [201]	2003	31	Retrospectivo	GC+ no LA	30 meses	0%
Van der Vegt [202]	2004	185	Prospectivo	GC –; GC+ con LA	35 meses	1%
Naik [203]	2004	4008	Prospectivo	GC- y GC+ con y sin LA	31 meses	0,25% (1,4% en GC+ sin LA)
Torrenga [204]	2004	104	Prospectivo	GC-	57 meses	0,96%
Sanjuán [205]	2005	325	Prospectivo	GC –; GC+ con LA	21,2 meses	1,72%
Smidt [206]	2005	696	Prospectivo	GC-	26 meses	0,46%
Jeruss [207]	2005	864	Prospectivo	GC- y GC+ con y sin LA	27,4 meses	0, 32% (en GC-)
Langer [208]	2005	150	Prospectivo	GC- y micromtx sin LA	42 meses	GC-: 0,7%; Micromtx: 0%
Zavagno [209]	2005	479	Prospectio	GC-	35,8 meses	0%
Carcoforo [210]	2006	787	Prospectivo	GC-	32,3 meses	0,5%
Fortunato [211]	2006	1440	Prospectivo	GC –; GC+ con LA	36 meses	0,09%
Hwang [212]	2007	196	Retrospectivo	GC+ no LA	29,5 meses	0%; 0,51% supraclavicular
Takei [213]	2007	1704	Prospectivo	GC-; GC+ con LA	34 meses	GC: 0,4%; LA: 0,6%
Poletti [214]	2008	804	Prospectivo	GC-	38,8 meses	Axila: 0,5%; axila y mama: 0,4%
Van Wely [215]	2008	392	Prospectivo	GC –; GC+ con LA	65 meses	2,8%
Van der Ploeg [216]	2008	1019	Prospectivo	GC-	46 meses	0,25%
Van der Ploeg [217]	2008	14959	Metanálisis	GC -	34 meses	0,3%
Bergvist [218]	2008	2246	Prospectivo	GC-	37 meses	1,2% (axila: 0,6%)
Kim [219]	2009	293	Prospectivo	GC –	40 meses	0,4%
Canavese [220]	2009	115	Ensayo Clínico	BGC vs LA	5,5 años	GC: 0%; LA: 0,87
NSABP B-32 [187]	2010	2011	Ensayo Clínico	GC- sin LA	95,6 meses	0,7%
Sampol [221]	2010	218	Prospectivo	GC –; GC+ con LA	27 meses	0%
Veronesi [222]	2010	259	Ensayo clínico	GC –; GC+ con LA	95 meses	1,2%
Dauphine [223]	2010	139	Retrospectivo	GC – y ITC	52 meses	0,7%
Z0011 [6]	2010	889	Ensayo Clínico	GC+ con y sin LA	6,3 años	0,5%
Pernas [224]	2010	1178	Prospectivo	GC- y micromtx sin LA, GC+ con LA	60 meses	0% en no LA
Kiluk [225]	2011	1530	Prospectivo	GC -	4,92 años	0,26%
Taffurelli [226]	2012	753	Prospectivo	Micromtx y ITC sin LA	32 meses	0,43%
Ruano-Pérez [227]	2012	258	Retrospectivo	GC-	5 años	1,1%
Fancellu [228]	2012	700	Prospectivo	GC –; GC+ con LA	37 meses	0,77%
AlSaif [229]	2015	120	Prospectivo	GC –; GC+ con LA	35,5 meses	1,2%
Malsen [230]	2016	1529	Prospectivo	GC –; GC+ con LA	10,8 años	GC: 0,6%; LA: 0,7%
Canvese [231]	2016	225	Ensayo clínico	BGC vs LA	14,3 años	LA: 1,74%; BGC: 0%
García Novoa [232]	2016	157	Prospectivo	GC+ con y sin LA	5,8 años	0%

Px: pacientes; BGC: biopsia de ganglios centinela; GC: ganglio centinela; LA: linfadenectomía axilar; Micromtx: micrometástasis; ITC: células tumorales aisladas

A continuación, se presentan los estudios más relevantes, que validaron la BGC como técnica para el estadiaje de la axila en pacientes con un carcinoma de mama en estadio temprano.

- *Estudio americano multicéntrico* [192]*:* incluyó 443 pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa, en quienes se identificó el GC con radiocoloide (Tecnecio 99) y posteriormente se realizó una LA de niveles I y II. Se determinó una sensibilidad del 88,6%, especificidad del 100% y un valor predictivo negativo y valor predictivo positivo del 95,7% y 100% respectivamente, con una tasa de FN del 11%. Adicionalmente evidenciaron una relación directa entre el número de GC afectados y la afectación de ganglios no-centinelas.

- *NSABP B-32* [187]*:* Estudio multicéntrico randomizado cuya finalidad era comparar la supervivencia, control regional y morbilidad en las pacientes sometidas a BGC sin LA en caso de GC negativo, frente a la disección axilar completa. Para esto se incluyeron 5611 mujeres de 80 centros de Estados Unidos y Canadá y se randomizaron en un grupo control con BGC y LA y el grupo a estudio, en el cual se realizaba LA sólo en GC positivo. El estudio demostró similar SG, SLE y control locorregional en ambos grupos. Adicionalmente, reportó una tasa de identificación de GC del 97,2% y un 9,8% de FN y se confirmó una menor morbilidad en la BGC frente a la LA.

- *ALMANAC* [195]*:* Estudio multicéntrico randomizado realizado en dos fases. En la primera fase se demostró una tasa de identificación del GC de 90% con un 5% de FN. Posteriormente se realizó un estudio prospectivo con 954 pacientes randomizados en dos grupos: un grupo de pacientes sometidos a BGC seguido de LA y un segundo grupo de pacientes con BGC y en caso de este ser positivo se realizaba LA o radioterapia axilar. Los investigadores concluyeron que la BGC es una alternativa segura con menor morbilidad y mejor calidad de vida que la LA en carcinomas invasores de mama en estadios temprana.

- *Sentinella/GIVOM trial* [197]*:* Estudio prospectivo randomizado y multicéntrico, que incluyó 697 mujeres con carcinoma invasivo de mama menor o igual a 3cm con axila clínicamente negativa. Se comparó un grupo de mujeres con BGC y LA simultánea; y otro grupo con BGC y LA sólo en aquellas pacientes con metástasis en el GC. Los resultados mostraron un valor predictivo negativo de 92,3%, una sensibilidad y especificad de 83,3% y 100% respectivamente, con un porcentaje de FN de 16,7%, siendo este porcentaje muy alto según los investigadores. Sin embargo, asumen que este elevado porcentaje de FN es debido a la falta de entrenamiento entre los cirujanos incluidos. Determinan una peor SG y SLE en el grupo al cual sólo se realizó BGC, pero los autores asumen la necesidad de estudios de mayor tamaño para conclusiones definitivas.

- *Estudio de Validación de nuestra Unidad* [194]*:* En el año 2002, en la Unidad de Mama del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) se diseñó un estudio de validación de GC, en el que se realizó una BGC seguido de una LA a 92 mujeres con carcinoma infiltrante de mama. En una primera fase se utilizó el tecnecio-99 para marcaje y posteriormente se utilizó marcaje combinado con radioisótopo y tinta azul. Se identificó el GC en un 95,6% de las mujeres y la tasa de FN fue del 2,7% en la primera fase y del 0% con el doble marcaje.

- *Metanálisis* [193, 198, 199]*:* Tres metanálisis analizaron los resultados de la BGC. El primero de ellos publicado por Miltenburg y col [193] evidenció una tasa de identificación del 84% y un 5% de FN. El metanálisis realizado por los expertos de ASCO [198] incluyó 69 ensayos clínicos (8059 pacientes); en el que evidenciaron una tasa de identificación de GC del 96% con un 7,3% de FN. El último de los metanálisis, publicado por Pesek y col [199] evidenció un 6% de FN con realizaba doble marcaje.

Controversias relativas a la BGC.

- Carcinoma in situ. Por definición un carcinoma in situ no tiene la capacidad de metastatizar al sistema linfático, por lo que teóricamente no estaría indicado realizar estadiaje axilar. No obstante, alrededor de un 15% [233] de pacientes con diagnóstico inicial de carcinoma in situ presentan al menos una microinfiltración en el estudio anatomopatológico definitivo de la pieza quirúrgica, por lo que la indicación rutinaria de una BGC es controvertida. A pesar de la baja incidencia de afectación metastásica del GC en pacientes con diagnóstico prequirúrgico de carcinoma in situ, la mayoría de los autores defienden su realización, especialmente en casos con alta probabilidad de carcinoma invasivo como aquellos in situ de más de 2cm o alto grado tumoral y en las mastectomías [234-236]. La decisión de realizar la BGC en las pacientes con un carcinoma in situ debe ser discutida y protocolizada en el comité multidisciplinar de cada centro y los resultados del estudio patológico del GC deben ser interpretados en el mismo contexto y está siempre indicada en mastectomías y comedocarcinoma [237].

- Tumores Multicéntricos. Inicialmente los tumores multicéntricos eran considerados una contraindicación para realizar una BGC, sin embargo, en 2006 se publicó un estudio prospectivo con 142 pacientes con tumores multicéntricos a quienes se realizó una BGC seguido de una LA, evidenciando una tasa de identificación del 91,5% y un 4% de FN (238). Desde entonces, surgieron varios estudios que apoyan la viabilidad de la BGC en estos tumores y actualmente aparece reflejado en la guía de ASCO de 2014 [176].

- Tumores T3 y T4. La mayoría de los estudios de validación de GC se han restringido a tumores T1 y T2 (<5cm), ya que los tumores de mayor tamaño tienen una probabilidad elevada de presentar afectación ganglionar. A pesar de esto, algunos estudios han demostrado que la BGC es fiable en pacientes con tumores T3 y axila clínicamente negativa y, en consecuencia, la mayoría de los grupos no contraindican la BGC en estas pacientes. Los tumores localmente avanzados o inflamatorios no se consideran candidatos para una BGC, por presentar una elevada tasa de FN, probablemente secundaria a la obstrucción de linfáticos subdérmicos [(191)]. Las guías clínicas de ASCO en 2005 [(174)] y su reciente actualización en 2014 [(176)], no recomiendan la BGC en pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado o inflamatorio. No obstante, las guías de la NCCN [(175)] aceptan realizar una BGC en pacientes con tumores localmente avanzados.

- Mastectomía profiláctica. La estadificación axilar en las mastectomías profilácticas es controvertida. Algunos autores defienden la realización de una BGC rutinaria debido a la baja, pero real, incidencia de carcinoma oculto de mama en estas pacientes de alto riesgo (5%). Un metanálisis [(239)] que incluyó 6 estudios con un total de 1251 pacientes evidenció un 1,7% de carcinoma invasivo oculto y un 1,9% de estos presentaba afectación ganglionar. Los autores concluyen que sólo se beneficiarán 2,8% de las pacientes sometidas a una BGC durante una mastectomía profiláctica, por lo cual esta técnica no debe realizarse rutinariamente. No obstante, asumen la necesidad de estudios prospectivos que identifiquen que pacientes se beneficiarían de realizar una BGC en el mismo acto quirúrgico. En la actualidad las indicaciones de BGC en la mastectomía profiláctica son las mujeres sin RM previa a la cirugía, mamas con lesiones no biopsiadas y aquellas con estudio limitados del BRCA.

- Carcinoma de mama en el varón. La mayoría de los estudios de GC se realizaron con mujeres por lo infrecuente del carcinoma de mama en varones. Por esto, no existen estudios prospectivos en el sexo masculino. Únicamente disponemos de un estudio retrospectivo con 30 varones que evidenció una tasa de identificación del GC del 100% [(240)]. Por lo que, asumiendo que los principios de la técnica son iguales, se acepta su realización en el varón.

- Quimioterapia Neoadyuvante. Tradicionalmente, las mujeres sometidas a quimioterapia neoadyuvante tenían indicación de una LA. Sin embargo, cada vez más pacientes reciben quimioterapia preoperatoria y actualmente su indicación puede ser valorar la respuesta al tratamiento sistémico, así como permitir una cirugía conservadora en mujeres con mamas pequeñas y tumores T1-T2 con axila clínicamente negativa. Es por esto, que el tratamiento

sistémico primario ha dejado de ser una indicación absoluta para realizar una LA [14, 172]. De hecho, las guías clínicas de ASCO de 2014 y las guías NCCN de este mismo año recomiendan la realización de BGC en tumores inicialmente operables (no T4/inflamatorios) que se someterán a quimioterapia neoadyuvante. Existen dudas sobre cual es el momento ideal para realizar la BGC [175, 176]. Los estudios muestran una menor tasa de FN si se realiza la BGC previo a la quimioterapia, pero la utilización del doble marcaje y la extracción de al menos 2 GC disminuye la tasa de FN en mujeres con BGC postquimioterapia [241-243].

- Cirugía Mamaria o Axilar previa. Pocos estudios existen en mujeres previamente sometidas a cirugía mamaria o axilar, y ninguno de estos estudios es prospectivo. Las guías clínicas de ASCO de 2014 aceptan la realización de una BGC en mujeres con cirugía de mama previa no oncológica, y rechazan su uso en pacientes con cirugía axilar oncológica [14, 172, 176]. Sin embargo, algunos estudios retrospectivos han confirmado la fiabilidad de la BGC en pacientes con cirugía axilar oncólogica previa (LA o BGC), con la única diferencia de evidenciar mayores tasas de drenaje extraxilar [244, 245]. En consecuencia, en la práctica clínica habitual cada vez es más frecuente intentar una cirugía axilar conservadora. No obstante, son necesarios más estudios para su definitiva aprobación en las guías clínicas internacionales.

- Drenaje extra-axilar. Hasta un 10% de los pacientes sin evidencia de metástasis en ganglios axilares se identifica un GC metastásico en la mamaria interna. Sin embargo, existen ciertas dificultades técnicas para la identificación de GC en la mamaria interna, entre ellos la interferencia de radioactividad con el tumor primario, incisiones visibles en el escote y complicaciones graves como derrame pleural o neumotórax. Además, la afectación de un GC en la mamaria interna no indica exéresis de otros ganglios de esta cadena linfática, sólo podría indicar radioterapia sobre esta región. Tratamiento bastante cuestionable por la irradiación del eje cardiaco, por lo que, el tratamiento quirúrgico de los ganglios de la mamaria interna es controvertido [172].

Técnica Quirúrgica. El trazador se inyecta en la piel o el parénquima mamario, generalmente subareolar o en la vecindad del tumor. Estos marcadores viajan pasivamente a través de canales linfáticos hasta los ganglios regionales. Así, se puede identificar uno o unos pocos ganglios que se encuentran marcados y teóricamente son los primeros en recibir el drenaje del tumor. El GC puede tener ubicación variable, pero por lo general se encuentra en la axila, con un drenaje extraxilar entre el 5-10% [13, 14, 23, 172, 245].

En la actualidad, existe debate sobre el marcador ideal para la identificación del GC [245]. El uso combinado de trazadores parece ser complementaria y reduce la tasa de FN [5, 174]. Sin embargo, cada centro debe elegir el método más accesible.

- *Colorante.* Pueden utilizarse diversos colorantes azules; en Estados Unidos el azul de isosulfan al 1% es el más utilizado y en Europa habitualmente se utiliza el azul patente al 2-2,5%. Otra alternativa de colorante es el azul de metileno, que ha sido propuesto por su bajo coste, sin embargo, se desconocen las tasas de FN con este colorante y se han descrito efectos secundarios como necrosis de la piel, induración y eritema de la mama con dolor asociado, así como reacciones del sistema nervioso central en pacientes que están tomando medicamentos psiquiátricos serotoninérgicos.

  El cirujano en la mesa operatoria, inyecta en el plano subdérmico entre 3 a 5 ml de colorante, en la periferia del tumor, el borde palpable de la cavidad de la biopsia o en el plexo subareolar. A continuación, se masajea la mama durante unos cinco minutos para dilatar los vasos linfáticos mamarios. El tiempo de difusión del colorante es variable, entre 3 a 4 minutos para el cuadrante superoexterno de la mama y 7 a 10 minutos para el cuadrante superointerno [189]. Después de la inyección del colorante azul se procede a la disección del ganglio. Debe realizarse una disección cuidadosa y extirparse solo aquellos ganglios linfáticos teñidos de azul o los que se encuentren al final de un canalículo linfático teñido de azul. También deben extirparse los ganglios linfáticos sospechosos de malignidad a la palpación.

- *Coloide radioactivo.* Puede utilizarse coloide de tecnecio sulfurado filtrado o sin filtrar, o la albúmina humana marcada con tecnecio. Puede inyectarse peritumoral, intradérmico o en el plexo subareolar [181]. Sin embargo, en un ensayo clínico [5] multicéntrico con 3.961 pacientes con carcinoma invasivo de mama estadio clínico I y II describe tasas de identificación del GC mayores con inyección del coloide radiactivo subareolar y periareolar que con la inyección peritumoral, con tasas de FN similares.

  Dos o tres horas después de la inyección del radiocoloide se realiza una linfocintigrafía, que identifica las áreas de mayor radioactividad ("puntos calientes"; “hot-spots”). Si se utiliza una gammasonda manual no es obligatorio realizar la linfocintigrafía y en el quirófano se identifica el área de mayor radioactividad. Se define como GC aquel ganglio con actividad mayor de 25, mantenida por al menos 10 segundos. Para la identificación de GC adicionales, se ha propuesto como guía la regla del 10%, que se refiere a la extirpación de todos los

ganglios linfáticos con radioactividad mayor del 10% de la presentada por el nodo más radiactivo.

- *Marcaje Ferromagnético.* En el año 2012 se desarrolló el sistema de detección del GC mediante una suspensión de partículas de óxido de hierro superparamagnético con recubrimiento orgánico (Sienna®). Al igual que los otros trazadores, se inyecta de forma subcutánea y la sonda Sentimag® permite la localización de los GC. Diversos estudios han comparado este método con los habituales, determinando tasas de identificación del GC entre el 95% y el 97,8%, demostrando la no inferioridad de este trazador [246-248].

Factores que influyen en la detección del Ganglio Centinela [14, 180].

- Técnica. Según la mayoría de los estudios, la utilización de ambos marcadores aumenta la tasa de identificación del GC y disminuye los FN. De igual forma, la inyección subdérmica o subareolar incrementa la tasa de detección frente a la inyección peritumoral.

- Experiencia del cirujano. La técnica requiere una curva de aprendizaje, que varía de acuerdo a la habilidad y experiencia del cirujano. Losdiversos trabajos de validación comprobaron que, a mayor número de procedimientos realizados, menor es la tasa de FN. Es por esto que la guía clínica de ASCO 2005 [174] recomienda un mínimo de 20 BGC en combinación con disección axilar o con tutoría de un cirujano experto, así como, la formación específica a través cursos, tener un mentor experimentado y realizar seguimiento a largo plazo de los resultados individuales.

- Número de Ganglios Centinelas resecados. La efectividad de la técnica aumenta proporcionalmente al número de GC resecados. En el ensayo NSABP-32 [187] la tasa de FN disminuía al extraer más de 5 ganglios (17,7% vs 1%), pero con incremento de la morbilidad.

- Características del paciente y el tumor. Diversas características de los pacientes y del tumor modifican la eficacia de la BGC. Entre ellas, los tumores de pequeño tamaño, la edad avanzada, el alto índice de masa corporal, los tumores localizados en el cuadrante supero externo y las biopsias excisionales incrementan el número de FN en una BGC

Muestreo Axilar

El muestreo axilar es una técnica propuesta en los años ochenta por la Unidad de Mama de Edimburgo. El objetivo de esta técnica era ofrecer un abordaje quirúrgico menos invasivo que la LA y que permitiera evaluar el estado ganglionar en pacientes sin evidencia histológica de compromiso axilar. Diversas nomenclaturas se han descrito en la literatura para procedimientos similares: biopsia de ganglio linfático pectoral, muestreo axilar con 3, 4 y 5 ganglios o muestreo axilar guiado anatómicamente. En todos ellos la intención es extraer entre 3 a 6 ganglios del nivel I axilar, para evitar la LA y/o la RA a las pacientes sin afectación ganglionar [249, 250]. Para esto el cirujano debe palpar la axila y extraer, intentando no lesionar ningún nervio, al menos 3 ó 4 ganglios, seleccionando aquellos que a la palpación presentan características de malignidad.

La técnica ha sido validada en diversos estudios, comparándose con la LA o la BGC, con similar tasa de FN (Inferiores al 10%) [251, 252]. Cserni [253] determinó en un estudio retrospectivo que la exéresis de entre 3 a 6 ganglios axilares permite la detección de 93% a 98% de pacientes con afectación metastásica ganglionar y estadificar correctamente la axila entre un 96% y 99%. Macmillan y col [254] describen que en el 80% de los casos el muestreo axilar contiene el GC y evidencia una menor tasa de FN en el muestreo.

Dos ensayos clínicos de la unidad de Edimburgo valoraron su eficacia frente a la LA y determinaron mayor número de recaídas locorregionales, pero con igual SG que la LA [250, 255]. Bassi y col [249] defienden su utilización en países como la India donde no está comercializado el colorante y no es posible asumir el coste del radioisótopo para una BGC. No obstante, el mayor inconveniente del muestreo axilar es su difícil reproducción y una mayor morbilidad frente a la BGC.

Mapeo Axilar Inverso

El mapeo axilar inverso, conocido como ARM por sus siglas en inglés ("Axillary reverse mapping"), es una técnica que permite identificar simultáneamente los ganglios y vasos linfáticos que provienen del miembro superior y atraviesan la axila y el drenaje linfático de la mama durante la BGC o la LA. Una proporción sustancial de linfa del tejido subcutáneo del brazo drena hacia los ganglios axilares, y hasta un tercio de los ganglios que se encuentran en el área de disección de una LA pertenecen al sistema linfático del miembro superior [(256)]. Teóricamente estos linfáticos, que reciben el drenaje de la extremidad superior, no contienen tumor, por lo que podrían preservarse durante la disección axilar. Así, conservar el sistema linfático del brazo, extirpando únicamente los ganglios que colectan el drenaje de la mama, reducirá la probabilidad de desarrollar un linfedema [(257-262)]. En una revisión bibliográfica [(263)] que incluyó más de 1000 pacientes sometidas un ARM se concluyó que es una técnica factible con una tasa de linfedemas 5 veces menor que la de una LA, atribuido a la preservación de los conductos linfáticos del miembro superior.

Para este procedimiento se inyecta colorante subdérmico en la cara interna del brazo homolateral y posteriormente se masajea durante 5 minutos hacia la axila con el brazo elevado, lo cual permitirá teñir de azul el sistema linfático del miembro superior [(262)]. En las pacientes que se realizará un BGC, el marcaje del GC se hará con radioisótopo. Así, los ganglios linfáticos teñidos de azul, representan el drenaje del miembro superior y deberían ser respetados durante la disección axilar, y los ganglios calientes, con radiotrazador, serán los GC.

Inicialmente, para la validación de la técnica, debía extirparse el ganglio teñido de azul para su análisis anatomopatológico, y descartar la probabilidad de afectación del mismo. Estos estudios determinaron un 3% de ganglios teñidos de azul, y que por tanto drenan el miembro superior, identificados como GC de la mama. Tummel y col [(261)] evidenciaron un 3,5% de ganglios azules y calientes durante la BGC y un 5,6% en caso de LA. Otros estudios describieron la probabilidad de afectación metastásica de los ganglios del brazo. Nos y col [(256)] describen más de un 30% de metástasis en los ganglios que drenan el miembro superior. Por esta razón se ha cuestionado la seguridad oncológica de preservar el sistema linfático que drena el brazo, ya que puede también presentar enfermedad metastásica. Sin embargo, otras propuestas han surgido para solucionar este conflicto. En primer lugar, Nos y col [(256)] describen que la mayor parte de los ganglios que drenan el miembro superior se encuentran en el cuadrante superoexterno de la axila, y que menos de un 10% de estos ganglios presentan afectación metastásica, por lo que se podrían respetar los ganglios de este cuadrante. En segundo lugar, un grupo americano [(262)]

propone resecar estos ganglios en los que confluye el drenaje de la mama y el brazo y volver a anastomosar el conducto linfático en el mismo acto quirúrgico. Sin duda esto aumentaría el tiempo quirúrgico y exigiría al cirujano una preparación en microcirugía. Otros grupos [263] proponen en pacientes con afectación axilar N2 o N3 la posibilidad de dejar enfermedad residual en estos ganglios del miembro superior, ya que estas pacientes recibirán radioterapia de la axila.

Esta técnica parecía prometedora, especialmente en las pacientes con afectación micrometastásica de la axila, donde un gran grupo de pacientes no presentará afectación de otros ganglios no-centinelas, siendo oncológicamente seguro respetar los ganglios que drenan el brazo. Actualmente, con los nuevos criterios de indicación de una LA y la baja incidencia de linfedema en la BGC, esta técnica más laboriosa y costosa no parece estar realmente justificada. No obstante, hay grupos [256, 263] que continúan defendiendo su uso en pacientes que precisan una LA, y muy probablemente RA, para disminuir el alto riesgo de linfedema cuando se asocian ambos tratamientos.

Estudio Patológico del Ganglio Centinela

El estado ganglionar de la axila es uno de los factores pronósticos de mayor importancia en el cáncer de mama y su afectación puede modificar la indicación de tratamientos complementarios como la quimioterapia sistémica o la radioterapia en cadenas ganglionares. Por esta razón el estudio anatomopatológico detallado de los ganglios axilares es de gran interés y aún más desde la introducción de la BGC, que permite el estudio exhaustivo de una menor cantidad de tejido linfático.

El estudio patológico de la grasa axilar extirpada en una LA se limitaba al análisis microscópico de una sección de cada ganglio axilar. No obstante, la BGC modificó el estudio patológico. Inicialmente, el estudio intraoperatorio del GC fue introducido para confirmar la presencia de ganglios linfáticos en el tejido removido marcado con azul patente, pero esta indicación fue pronto reemplazada por la necesidad de conocer el estado del GC durante la cirugía, que evitaría, en la mayoría de las pacientes, una reintervención para una LA [(264)]. Sin embargo, un porcentaje no despreciable de metástasis ganglionares, especialmente las micrometástasis, permanecen ocultas en el estudio intraoperatorio, obligando a un grupo de mujeres a someterse a una segunda intervención, que disminuye la calidad de vida de las pacientes, incrementa el riesgo de complicaciones postoperatorias, puede demorar el inicio de tratamientos complementarios y eleva el gasto hospitalario [(265)].

La tasa de FN del estudio intraoperatorio del GC es muy variable y oscila entre un 0 y un 24% [(266)]. Esta gran variación es secundaria a que el valor predictivo del GC no sólo depende de su correcta identificación, de la focalidad del tumor primario o de la posibilidad de metástasis a otros ganglios no centinela, sino también, al protocolo utilizado para el estudio intraoperatorio del GC. En consecuencia, se han propuesto varias iniciativas que incrementan la sensibilidad del estudio intraoperatorio, entre ellos, los cortes congelados seriados, la IHQ rápida como prueba estándar, entre otros.

Tipos de Estudio Anatomopatológico Intraoperatorio.

Impronta. Es un extendido citológico de las superficies de corte del GC. Puede realizarse por oposición o raspado, y posterior tinción con HE. Existen variaciones en el número de cortes a realizar en el ganglio, de acuerdo a su tamaño y el criterio del patólogo de cada institución. La principal ventaja de este método es su rapidez y bajo coste, así como la posibilidad de preservar el tejido ganglionar para el estudio diferido en parafina. Sin embargo, su principal desventaja es el subdiagnóstico de micrometástasis ganglionares [27].

Cortes por congelación. Si el ganglio linfático recibido mide menos de 5 mm no se secciona y se congela íntegro. Cuando el ganglio es de mayor tamaño se hacen rebanadas de 2 a 3 mm de espesor y se eligen al azar algunas rebanadas para ser cortadas, luego se tiñen con HE. Los resultados varían de acuerdo a la técnica y número de cortes realizados. El principal inconveniente de esta técnica es que demanda entre 45 minutos y 1 hora, es costosa y puede dificultar los estudios diferidos [27, 267].

Inmunohistoquímica. Se realiza inmunomarcación rápida de citoqueratinas. Su sensibilidad es muy alta, por lo que incrementa el diagnóstico de micrometástasis, siendo su mayor desventaja la prolongación del tiempo operatorio y el elevado coste [27].

Comparación de Métodos Histológicos.

La especificidad de cualquiera de las variantes del estudio histológico es cercana al 100%, pero la sensibilidad varía entre el 50% y el 75% [268, 269]. Un metanálisis que incluyó 31 estudios, evidenció una sensibilidad para la impronta citológica del 63% y una especificidad del 99% [270]. Los autores destacan una sensibilidad muy variable, siendo tan alta como el 81% para la detección de macrometástasis y sólo de un 22% para las micrometástasis [270]. Resultados similares publicaron Krishnamurthy y col [271] en un estudio prospectivo donde se evidenció una sensibilidad y especificidad del 50% y 100% respectivamente, con una sensibilidad de tan sólo el 13% para las micrometástasis. Este mismo estudio evidenció mayor sensibilidad (72-78%) en el estudio del GC con cortes congelados o IHQ y hasta de un 83% si se combinan ambos procedimientos [271].

Aunque el estudio por congelación presenta una mayor sensibilidad para las micrometástasis que la impronta, ésta aún es baja. El metanálisis de Liu y col [272] que incluyó 47

series encontró una sensibilidad del 78% para la detección de metástasis ganglionares en el GC, que desciende a un 40% para las micrometástasis. Esta técnica, de corte por congelación, disminuye la tasa de FN frente a la impronta citológica [(273)], no obstante, supone una gran carga de trabajo para el patólogo, con prolongación del tiempo intraoperatorio y con aún una baja sensibilidad para las micrometástasis.

Por esta razón, surge como alternativa el estudio molecular del GC, que permiten el análisis intraopertaorio con un tiempo medio aceptable (30 min). Sin embargo, estos métodos han generado otra problemática, que es el incremento en el número de GC micrometastásicos (células tumorales aisladas y micrometástasis) con su consecuente aumento en la indicación de una LA [(274)]. Alrededor de estás problemáticas ha sido complejo consensuar y estandarizar el estudio patológico del GC [(275)].

A pesar de esto, diferentes sociedades establecen sus recomendaciones. Así, la última guía clínica de ASCO [(178)] postula que el estudio intraoperatorio del GC tiene igual validez que el diferido y acepta la evaluación intraoperatoria del GC mediante inspección macroscópica, impronta citológica o evaluación de las células desprendidas de la superficie de corte ganglionar. A diferencia, la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria en el consenso de 2013 defiende que el diagnóstico del GC debe ser intraoperatorio siempre que sea posible y recomienda estudiar el GC en su totalidad, considerando el método OSNA (one-step nucleic Acid-amplification) el procedimiento de elección. Sin embargo, de no estar disponible este método acepta el estudio intraoepratorio mediante cortes por congelación, citología por raspado o impronta y en caso de dudas completar el estudio con IHQ [(276)].

El consenso virtual de la mayoría de los grupos es realizar cortes cada 2mm en el GC para la evaluación patológica y esto consigue visualizar la gran mayoría de macrometástasis (>2mm), aunque puede infraclasificar alguna de ellas (Efecto iceberg).

Diagnóstico Molecular.

Actualmente, existen dos test moleculares para el análisis intraoperatorio del GC: el método GeneSearch BLN (Veridex, Warren, New Jersey, USA) y el método OSNA, (Sysmex, Kobe, Japan). Ambos métodos funcionan amplificando y detectando el ARN de células metastásicas en el ganglio linfático.

El ensayo GeneSearch BLN está diseñado para detectar intraoperatorio las metástasis ganglionares mayores de 0,2mm. El ensayo determina estas metástasis midiendo la expresión de mamaglobina (MG) y citoqueratina 19 (CK19) en tejido ganglionar. Esta citoqueratina es un marcador de células epiteliales que en condiciones normales no se expresa en el tejido linfático. El método presenta una sensibilidad alrededor del 85%, especificidad del 95%, con un valor predictivo negativo del 94,9% y concordancia general del 91,8% al 92,3% [277, 278]. Por lo que método GeneSearch BLN obtiene resultados similares al estudio histológico convencional y superior a la impronta citológica.

El método OSNA consiste en la transcripción reversa mediada por amplificación isotérmica (65ºC) de una secuencia de ARN. Es un ensayo de diagnóstico molecular automatizado para la detección de metástasis en los ganglios linfáticos, a partir de la amplificación de ácidos nucléicos de ARN mensajero (ARNm) como expresión del gen que codifica la CK19 [265, 273].

Para el análisis del ganglio primero se retira el tejido extraganglionar (grasa y tejido circundante), a continuación, se homogeniza con una solución buffer y posteriormente se centrifuga. En cada ensayo se utiliza una muestra estándar de control positivo que contiene 5.000 copias/lL de ARNm de CK19 y una muestra de control negativo que no contiene este ARN de CK19. Aquellos ganglios con peso mayor a 600 mg son cortados en 2 piezas y procesados como ganglios separados. Hasta 4 ganglios pueden ser analizados en 1 mismo ciclo, cuyos resultados están disponibles en aproximadamente 30–45 minutos después de la llegada de la muestra, lo cual es similar al tiempo invertido en el corte congelado [273, 279].

El ensayo OSNA muestra los resultados de forma semicuantitativa, clasificando un ganglio linfático positivo en 3 categorías:

(++) dos cruces, que representan más de 5000 copias y equivale a una macrometástasis.

(+) una cruz, que se refiere a entre 250 y 5000 copias, lo cual equivale a una micrometástasis

(+I) representan menos de 250 copias o células tumorales aisladas.

Se han realizado diversos estudios multicéntricos y prospectivos para la validación del método OSNA, en los cuales se compara este método molecular con el estudio histopatológico de referencia, determinándose una sensibilidad mayor del 90% [264, 268, 280] y una especificidad y concordancia con el estudio patológico cercana al 95% [266, 268, 280], siendo las discrepancias, en su mayoría, en relación a las cargas tumorales muy bajas.

El método OSNA incrementa un 30% la detección de metástasis en el GC [273], en comparación con el corte congelado. Sin embargo, la mayoría de estos ganglios positivos en el que no detecta el corte congelado son micrometástasis, cuyo significado clínico continúa siendo tema de debate. También se han descrito falsos positivos en el ensayo OSNA. Por ejemplo, el examen no es capaz de discriminar entre células epiteliales malignas y benignas que expresan CK19. Por esto, es posible que algún GC se contamine con células epiteliales benignas o éste presente inclusiones benignas que generen un falso positivo [267, 273, 281]. Este método puede obviar las metástasis de aquellos tumores que no expresen CK19. Sin embargo, el 98% del tejido tumoral de la mama expresa esta citoqueratina, por lo que aproximadamente sólo un 0,5% de los pacientes sometidos a una biopsia de GC presentarán un resultado FN. De todos modos, es recomendable la determinación de esta citoqueratina en el estudio IHQ de la biopsia prequirúrgica, y en aquellos casos que no se exprese la CK19 no utilizar el OSNA.

Las principales ventajas que presenta el estudio del GC a través del método OSNA son su elevada sensibilidad y especificidad, su rapidez y su facilidad de realización ya que no necesita altas temperaturas ni un lugar especial de trabajo. Otra de sus ventajas es la disminución del coste sanitario al reducir el número de intervenciones diferidas y en consecuencia el tiempo de ocupación del quirófano y la estancia hospitalaria [282]. Además, disminuye la demora para el inicio de tratamientos adyuvantes, incluidos en estos la hormonoterapia, la quimioterapia sistémica y/o la radioterapia [279]. La principal ventaja del OSNA es la homogeneización del estudio patológico, no estando supeditado al criterio individualizado del patólogo [268].

Recientemente se ha publicado un metanálisis que incluye 12 estudios con más de 5000 ganglios estudiados y concluye que el método OSNA no es adecuado para el estudio intraoperatorio del GC en el cáncer de mama, ya que detecta un mayor número de macrometástasis que obligan a una LA, y muchas de estas se habrían evitado con el estudio histopatológico convencional, sin afectar el curso clínico de las pacientes [283]. De igual forma, otro metanálisis de Huxley y col [284] publicado en 2015 concluye que el método OSNA es menos preciso que la histología para el estudio del GC, no permite obtener cierta información de la metástasis ganglionar (como la extensión extraganglionar) y que no presenta beneficios en la relación coste/efectividad.

D. **Complicaciones y Secuelas de la Cirugía Axilar.**

Como cualquier procedimiento quirúrgico, la cirugía axilar presenta cierta morbilidad. Aquellas que ocurren en el postoperatorio inmediato, inherentes al acto quirúrgico, que denominamos complicaciones agudas; y las secuelas o complicaciones crónicas, que en muchas ocasiones aparecen meses después de la cirugía y no desaparecen con el tiempo. Estos eventos pueden presentarse en cualquier tipo de intervención axilar, sin embargo, su incidencia es mucho más alta en la LA; en donde aproximadamente un 75% de las pacientes puede presentar una complicación postoperatoria, frente a un 25% en la BGC [195, 200, 285]. Este porcentaje de complicaciones es alto, pero en más del 50% de las pacientes esto no modificará la estancia hospitalaria ni retrasará el inicio de los tratamientos adyuvantes.

Complicaciones de la Cirugía Axilar.

- *Hematoma postquirúrgico.* Presenta una incidencia entre el 2 y el 10%. Esta complicación se ha asociado con incremento de lesiones nerviosas por hematomas axilares expansivos, así como a dolor crónico en las pacientes mastectomizadas [286, 287].

- *Infección del lecho quirúrgico.* La incidencia varía entre un 3 y un 15%, y su incidencia se ha reducido desde la instauración de la profilaxis antibiótica en la cirugía de mama. Habitualmente está producida por bacterias grampositivas saprófitas de la piel y el tratamiento antibiótico suele resolverla sin necesidad de drenaje.

- *Seroma axilar.* Es la complicación más frecuente en la cirugía axilar, y su incidencia es mucho mayor en la LA que en la BGC. Algunas series describen hasta un 60% de seroma postoperatorio a pesar del drenaje aspirativo [288]. El estudio de Cortadellas y col [289] evidenció una reducción en los días de drenaje axilar en pacientes en las que se utilizó LigaSure ® (4,3 días vs 5,7días; p=0,012). Distintas variables han sido estudiadas para disminuir el riesgo de seroma después de una LA, sin embargo, ni el drenaje aspirativo ni la movilización precoz del brazo han demostrado modificar su incidencia [263, 290].

- Síndrome de Red Axilar ("Axillary Web Syndrome"). Es una complicación menos conocida, descrita por primera vez por Moskovitz y col [291], se caracteriza por la aparición de cordones subcutáneos en la axila entre la primera y la octava semana de la LA, asociando dolor y limitación funcional del brazo. Se observa en aproximadamente el 6% de las pacientes y la

causa puede ser la disrupción de linfáticos y venas superficiales. Es una patología benigna y autolimitada.

- *Celulitis en brazo, pared torácica y mama.* Puede ocurrir celulitis del miembro superior ipsilateral o de la pared torácica de pacientes sometidas a una LA. Su incidencia es desconocida, pero se estima cercana al 5,5% en 1 año. Por esta razón, las pacientes con una LA son advertidas para evitar venopunciones o procedimientos en el brazo ipsilateral, pero no existe evidencia científica de que las punciones estériles de la piel prevengan celulitis, ni que esto disminuya el riesgo de linfedema [14].

Secuelas de la Cirugía Axilar

Linfedema.

El linfedema del miembro superior es la secuela más importante de la cirugía axilar en el cáncer de mama. Su aparición habitualmente causa distrés físico y psicológico, reduce la capacidad funcional del brazo y produce dolor, limitando las actividades de la vida diaria.

El linfedema es un edema crónico de origen linfático que se produce por una acumulación en el tejido celular subcutáneo de líquido rico en proteínas, conocido como linfa, consecuencia de la dificultad o incapacidad del sistema linfático para el drenaje de la misma. Se trata de un aumento de volumen en la extremidad superior, de al menos un ratio del 10%.

Es el resultado de diferentes mecanismos, entre ellos el aumento de la filtración capilar arterio-venosa, la disminución de la absorción del líquido intersticial, el aumento de la presión hidrostática en los capilares, la disminución de la presión del tejido, el aumento de la permeabilidad de las membranas o la reducción de la absorción por disminución de la presión oncótica del plasma o aumento de la presión oncótica del líquido tisular. No obstante, en los pacientes con un carcinoma mamario el edema intersticial ocurre principalmente por dos causas. Por una parte, la lesión directa de conductos linfáticos, y por otro lado por la obstrucción de los vasos linfáticos secundario a la fibrosis que se desarrolla por la cirugía y la RA, resultando en reflujo de linfa [(292)].

La incidencia de linfedema del miembro superior en mujeres tratadas de un carcinoma de mama es muy variable y oscila entre el 6,7% y el 77%, dependiendo del tipo de cirugía y el tratamiento adyuvante recibido, la variabilidad de su definición y el grado que se considere clínicamente relevante. Adicionalmente, esta gran diferencia puede ser debida a un infradiagnóstico y al escaso tiempo de seguimiento en la mayoría de las series [(293)]. La mayoría de las mujeres (80%) experimentan su aparición en un plazo de tres años a partir de la cirugía, particularmente en los primeros 6 meses (28,3%); presentando el resto de las pacientes una tasa de incidencia anual del 1% [(294)]. En una revisión sistemática que incluyó 72 estudios, con un total de 29,612 mujeres, la incidencia combinada de linfedema de las extremidades superiores en mujeres tratadas de cáncer de mama fue un 17%, identificándose la mayor incidencia durante los dos primeros años desde el diagnóstico del cáncer [(239)].

Etiopatogenia. El linfedema es secundario al tratamiento axilar, ya que no existe patología previa del sistema linfático. Se genera por una ruptura mecánica de vasos y ganglios linfáticos, como consecuencia de la exéresis de ganglios axilares y/o de la fibrosis de los canales linfáticos debido a la radiación postquirúrgica.

En el linfedema por obstrucción o sección quirúrgica el fenómeno resultante es el bloqueo del flujo linfático, que produce un aumento de la presión linfática que puede llegar a los 40mmHg. Este fenómeno favorece progresivamente la dilatación del árbol linfático que asiste a la dilatación de los colectores y fomenta la aparición de varices linfáticas.

En todas las mujeres con una cirugía de mama y estadificación axilar el retorno linfático está afectado, presentando una disminución en la capacidad anatómica del transporte de la linfa. En ocasiones, esta disminución se acompaña de una compensación funcional variable, como pueden ser la apertura de una serie de vías compensatorias colaterales, redes subcutáneas, apertura espontánea de anastomosis linfovenosas, la vía linfática satélite de la vena cefálica; los canales linfáticos satélites de la vena axilar, entre otros. Estas vías de suplencia pueden mantener el miembro en una situación de linfostasis compensada, tanto más estable cuanto más eficaces sean las vías de compensación, con un margen variable entre la capacidad y la necesidad de transporte de la linfa. Esta compensación puede alterarse por pequeños traumatismos o afecciones inflamatorias, conduciendo a la presencia de linfedema, el cual, una vez iniciado, sigue habitualmente una evolución progresiva.

Manifestaciones Clínicas. El linfedema se manifiesta como el edema sin fóvea y por lo general comienza en los dedos después de la LA o radioterapia de las cadenas ganglionares. Los pacientes con linfedema pueden expresar una amplia gama de molestias, como pesadez o sensación de llenura relacionada con el peso de la extremidad, sensación de piel ajustada o disminución de la flexibilidad de la articulación afectada. La textura de la piel se puede volver hiperqueratósica, con lesiones cutáneas verrugosas y vesiculares. Clínicamente el edema del linfedema es duro, asimétrico y con signo de Stemmer positivo.

Adicionalmente, el linfedema conlleva un incremento de la discapacidad, alteraciones funcionales por pérdida de fuerza, dolor y pesadez, produciendo alteración de la imagen corporal, peor adaptación a la enfermedad, dificultades en su entorno familiar, pérdida de la autoestima, aislamiento social y dificultades laborales, alterando considerablemente la calidad

de vida de la mujer. El linfedema puede producir otras complicaciones como linfangitis, erisipela e incluso linfangiosarcoma.

Diagnóstico. La definición clínica de linfedema es controvertida lo cual dificulta su diagnóstico. Se han utilizado diversas estrategias para determinar un linfedema, sin embargo, no existe un criterio consensuado para el diagnóstico del mismo. Habitualmente, el diagnóstico se realiza en los dos primeros meses después del inicio de los síntomas o molestias en el brazo (51,8%).

Por lo general el diagnóstico es clínico y en caso de considerarse necesario se realizan los estudios complementarios apropiados. Inicialmente deben plantearse diagnósticos diferenciales y excluirse otras causas de inflamación de las extremidades como la trombosis venosa profunda o las infecciones.

Las variaciones de volumen pueden obtenerse de una manera práctica mediante la medición de la circunferencia del miembro en dos o tres puntos constantes, comparándolo con el miembro contralateral. También se considera como diagnóstico el incremento de 200 ml o el 10% del volumen del miembro superior [(296)]. Esto ocurrirá cuando el volumen acumulado de linfa en el intersticio supere aproximadamente el 10-20% del normal. El "gold standard" es la volumetría directa por desplazamiento de agua, no obstante, el método de diagnóstico clínico más ampliamente utilizado es la medición de la circunferencia de la extremidad superior en puntos anatómicos específicos [(298-300)]. La primera de las técnicas es de difícil aplicación y la segunda presenta una alta probabilidad de errores.

Las medidas en secuencia se toman en cuatro puntos de ambos brazos: las articulaciones metacarpofalángicas, la muñeca, los 10 cm distales de los epicóndilos laterales y los 15 cm proximales de los epicóndilos laterales. Según algunos expertos, la diferencia de 2 cm o más con el brazo contralateral en cualquier punto se considera clínicamente significativo. No obstante, las diferencias de las mediciones específicas entre ambos brazos pueden tener limitaciones por ejemplo en mujeres muy obesas o la extremidad dominante. Probablemente una medición secuencial a lo largo del tiempo, que incluya las mediciones pretratamiento, puede ser más adecuada desde el punto de vista clínico [(298)].

Más recientemente, se ha utilizado un método diagnóstico conocido como impedancia bioeléctrica multifrecuencia, que mide la tasa de resistencia de fluido extracelular e intracelular a diferentes frecuencias eléctricas [(299)]. Este método requiere mucho tiempo, por lo que no se

utiliza habitualmente en investigación y menos aún en la práctica clínica, a pesar de que tiene una tasa de falsos positivos cercana a cero.

También pueden utilizarse pruebas de imagen. Entre ellas la linfoescintigrafía que mide la función linfática periférica, muy poco utilizada, por la necesidad de un radiotrazador. Igualmente, la TAC, la resonancia magnética (RM) y el ultrasonido pueden confirmar el diagnóstico, pero se usa con menos frecuencia que las medidas antropométricas.

Clasificación. Habitualmente el linfedema puede clasificarse según su gravedad en tres estadios, que se presentan a continuación:

- Estadio I: es espontáneamente reversible y normalmente se caracteriza por edema con fóvea, aumento en la circunferencia de la extremidad superior y sensación de pesadez.
- Estadio II: se caracteriza por una consistencia esponjosa del tejido, sin signos de edema con fóvea. La fibrosis tisular puede causar luego el endurecimiento de las extremidades y un aumento de tamaño.
- Estadio III: también conocido como elefantiasis linfostática, es el estadio más avanzado, pero se observa con poca frecuencia.

La clasificación de "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE) [300] incluye parámetros objetivos, como la medida del brazo, y parámetros subjetivos; y lo estratifica en cuatro grados:

- Grado 1: existe entre un 5 y un 10% de discrepancia en volumen o circunferencias entre los miembros. En este grado de linfedema se evidencia inflamación u oscurecimiento de la arquitectura anatómica bajo inspección cercana y/o edema con fóvea.
- Grado 2: se caracteriza por discrepancia en volumen o circunferencia del brazo entre un 10 a un 30% y aparece oscurecimiento evidente de la anatomía arquitectónica, obliteración de los colgajos de la piel y/o desviación obvia del contorno anatómico normal.
- Grado 3: en este grado existe más de un 30% de discrepancia en volumen, linforrea o desviación desproporcionada del contorno anatómico normal, que interfieren con la vida cotidiana.
- Grado 4: este grado sería la evolución hacia una neoplasia (por ejemplo, linfangiosarcoma o síndrome de Stewart-Treves); debe indicarse la amputación.

Factores de Riesgo. Diversos estudios han analizado los factores de riesgo implicados en el desarrollo de un linfedema en los pacientes tratados de un carcinoma mamario. Los factores determinantes son la extensión de la afectación ganglionar y el tratamiento axilar (Tabla 11). Para facilitar su comprensión, las causas se dividen según su relación con el tratamiento, el tumor o las características del paciente.

A. Factores relacionados con el tratamiento.

- Linfadenectomía Axilar. La LA es un factor determinante en el desarrollo de un linfedema en el miembro superior. La mayoría de los estudios diseñados para la validación de la BGC han planteado como objetivo secundario el análisis del linfedema y sus factores de riesgo, determinando una importante reducción del riesgo de linfedema en la BGC frente a la LA [173, 195, 301, 304-307, 309]. Las tasas de linfedema entre mujeres que se someten a BGC oscilan entre el 5 y el 17%, dependiendo del umbral de diagnóstico y la duración de seguimiento [298, 311, 312]. El estudio ALMANAC [195] determinó una incidencia de linfedema de moderado a severo a los 12 meses de la cirugía del 5% en la BGC, ascendiendo a un 13% en las pacientes con LA.

- Número de Ganglios Axilares Extirpados. En el ensayo clínico ALMANAC [195] se determinó que la extirpación de un mayor número de ganglios axilares, así como la afectación masiva de estos, aumenta el riesgo de linfedema. En consonancia con esto, Siegel y col reportaron una incidencia de linfedema del 37% en mujeres con una LA de tres niveles frente a un 8% en LA de niveles I y II [313]. Los hallazgos de diversos estudios [289, 301, 303, 308, 310] apoyan que el incremento de riesgo de linfedema es proporcional al número de ganglios extirpados.

- Radioterapia Axilar. Diversos estudios proponen que la fibrosis inducida por la RA es otro factor predisponente para desarrollar un linfedema en mujeres [310, 314, 315], y el riesgo se incrementa en las mujeres que asocian ambos tratamientos axilares (8,3% vs 38,3%) [310, 316].

- Mastectomía. Se ha descrito que la mastectomía podría ser un factor de riesgo para desarrollar un linfedema [305]. No obstante, La mayoría de las mujeres con una mastectomía presentan tumores en estadios avanzados, con afectación axilar extensa, que conlleva una LA y en ocasiones RA, que explicaría el aumento en la incidencia de linfedema en este grupo de pacientes.

- Otros factores de riesgo. Las complicaciones inmediatas de la cirugía axilar (hematoma, seroma o infección) se han descrito como predisponentes para el desarrollo de un linfedema [302, 303, 316]. La mayoría de los estudios no encontraron diferencias significativas en los diferentes tratamientos sistémicos utilizados (quimioterapia y TH) [305, 310].

Tabla 11. Factores de Riesgo para el desarrollo de un Linfedema en pacientes con un carcinoma de mama.

Autor	Año	Tipo de Estudio	Nº de Pacientes	% Linfedema	Factores de Riesgo	No Factores de Riesgo
Roses [285]	1999	Prospectivo	200	13,5%	En el estudio univariante la infección en el brazo, la obesidad y el número de ganglios resecados son FR. En el estudio multivariante la obesidad y los esfuerzos con la mano	No descritos
Purushotham [298]	2005	Ensayo clínico	298	-	LA vs BGC: 70% de reducción en el grupo de BGC	No descritos
Soran [299]	2006	Casos y controles	156	1,74%	Trabajos que utilizan las manos Infecciones en el brazo en el postoperatorio Hipotiroidismo Obesidad	Estadio TNM Ganglios disecados/positivos Tamaño Tumoral
ALMANAC [195]	2006	Ensayo Clínico	1031	BGC:5% LA:13%	Mayor riesgo en LA que en BGC (RR en BGC: 0.37; IC95%: 0,23 - 0,60)	No descritos
Purushotham [300]	2007	Ensayo clínico	212	-	El IMC y las infecciones aumentaron (no significativo)	No descritos
GIVOM [301]	2008	Ensayo clínico	677	Aprox 12%	LA	No descritos
Crane-Okada [173]	2008	Retrospectivo	187	BGC: 1,9% LA: 12,3%	LA	No descritos
Tsai [302]	2009	Metanálisis	98 estudios	-	LA vs BGC (RR:3,07) Mastectomía vs Cirugía conservadora (RR:1,42) Rt (RR: 1,92), especialmente axilar Ganglios Axilares + (RR: 1,54)	Qt
SNAC [303]	2009	Ensayo clínico	188	BGC: 2,8% LA: 4,2%	Incremento en 1,4 veces con LA vs BGC (p = 0,002)	No descritos
Ashikaga [304]	2010	Ensayo Clínico	1975 con LA y 2008 con BGC	BGC: 7% LA: 14%	Aumento del brazo >10% en LA (14%) frente a BGC (8%) RA (OR = 3.47, p = 0.007).	No descritos
Goldberg [305]	2011	Prospectivo	600 (Sólo BGC)	3%	Número de ganglios extirpados (OR:1.19) Obesidad Infección de miembro superior	No descritos
DiSipio [306]	2013	Metanálisis	17933 (79 estudios)	16,6%	LA aumenta 4 veces el riesgo Alto nivel de evidencia: Mastectomía, Número de ganglios disecados, IMC Moderado nivel de evidencia: Ganglios metastásicos, Qt, Rt o no realizar actividad física	No descritos
Rebegea [307]	2015	Prospectivo	305	5,9%	RA (RR = 1,87); Resección >25 ganglios (RR 1,95) 16-25 ganglios (RR: 1,78)	Qt, Ht, IMC, Diabetes, HTA

BGC: biopsia de ganglio centinela; LA: Linfadenectomía axilar; Qt: quimioterapia; Ht: hormonoterapia; Rt: radioterapia; IMC: índice de masa corporal

B. Factores relacionados con la Enfermedad. El estadio tumoral avanzado, así como tumores de gran tamaño y aquellos localizados en el cuadrante supero externo de la mama, así como, la afectación de ganglios linfáticos, la presencia de invasión extracapsular o los tumores de grado intermedio o alto son considerados de mayor riesgo para el desarrollo de un linfedema [293].

C. Factores relacionados con la paciente. Las pacientes obesas, definido como un IMC mayor o igual a 30kg/m^2 al momento del diagnóstico presentan un alto riesgo de desarrollar linfedema. De igual forma, si la paciente aumenta de peso después del diagnóstico, se incrementa casi 3 veces el riesgo de linfedema (OR: 2,93; IC95% 1,03-8,31) [317]. Por el contrario, existe evidencia de que un IMC menor a 25 kg/m2 y una dieta pobre en grasas previene el desarrollo del mismo [293, 302, 303, 309, 310].

Tratamiento. El único tratamiento que ha demostrado ser eficaz para controlar y reducir el linfedema es la fisioterapia, consiguiendo respuesta en el 80% de los casos. Este debe constar de dos fases; la primera de ataque o choque que dura entre dos y tres semanas; en la que el tratamiento debe ser diario con drenaje linfático manual y vendajes, consiguiendo la mayor reducción de volumen. En la segunda fase, de mantenimiento, se realizan drenajes manuales y vendajes días alternos hasta que se confecciona el manguito o media de compresión [318].

Más recientemente se ha propuesto un tratamiento quirúrgico. Las técnicas de microcirugía han supuesto un avance, aunque sus indicaciones son mínimas. Se trata de derivar el flujo linfático al sistema venoso, por debajo del stop provocado por la cirugía. Estas intervenciones consisten en anastomosis linfático-venosas [319, 320], el trasplante autólogo de ganglios linfáticos [318] y actualmente, la utilización de ambos tratamientos [322, 323]. Sin embargo, estas intervenciones son muy costosas, requieren una gran cantidad de personal entrenado en microcirugía y una disponibilidad amplia de quirófano, presenta una alta tasa de fracasos y su beneficio real aún está por demostrar.

Prevención. El difícil tratamiento del linfedema obliga a prevenir su aparición. Para esto es fundamental una técnica quirúrgica depurada, con prevención en el postoperatorio inmediato de infección, seromas, flebitis del brazo, etc. Durante la convalecencia es necesaria la realización de movimientos mediante ejercicios sencillos, iniciados precozmente tras la cirugía, que tratarán de evitar, también, la fibrosis articular del hombro.

La profilaxis incluye medidas generales como el tratamiento y prevención de cualquier patología concomitante (obesidad, diabetes, etc.). Igualmente, medidas locales evitando la compresión del miembro, la toma de tensión, alergias de contacto, calor, sobreesfuerzo, extracciones de sangre, acupuntura y cualquier gesto agresivo sobre el miembro.

Evidentemente, si el mayor factor de riesgo asociado a la aparición de un linfedema es la LA, el equipo multidisciplinar deberá evitar una LA diagnóstica, si la misma no proporciona aumento de la SG. Aunque la RA tiene menor riesgo de linfedema, su uso no debe ser indiscriminado, y debería restringirse a pacientes con factores de riesgo de recidiva [(232)]. De este modo, un tratamiento minimalista de la axila será la mejor prevención de esta complicación.

Neuralgia.

Las mujeres intervenidas de un cáncer de mama pueden presentar dolor crónico postquirúrgico en la pared torácica, mama o axila, con una incidencia que varía entre el 11% y el 60% [321-332]. El dolor crónico postquirúrgico se define como el dolor neuropático que persiste por más de 3 meses después de la cirugía y es asociado a lesión nerviosa directa durante la cirugía o a la inflación de neuronas sensitivas. Husted [324] describe que alrededor del 45% de las mujeres sometidas a una mastectomía con LA presentan dolor en la cicatriz, el hombro, cuello o brazo y sólo el 25% se encuentran libres de síntomas (dolor, parestesia, linfedema y disfunción del hombro) entre el primero y el quinto año después de la cirugía. La mayoría de las series describen mejoría de las neuralgias e hiperestesias sin tratamiento, disminuyendo de un 35% y 38%, respectivamente, a las 3 semanas de la cirugía, al 23% y 13%, respectivamente al año de la intervención [253].

Factores de Riesgo. Existen distintos factores que se asocian con el desarrollo de una neuralgia después del tratamiento de un cáncer de mama, entre ellos:

*A. Factores Preoperatorios***.** En un estudio con 120 pacientes, Krøner y col [328] reportaron que las pacientes con mastalgia preoperatoria son más subsidiarias de presentar dolor de mama fantasma que aquellas asintomáticas antes de la cirugía. En contraste, Tasmuth [329, 330] en un estudio prospectivo no demostró relación entre el dolor preoperatorio y la neuralgia postquirúrgica. En las mujeres que desarrollan dolor crónico postoperatorio es frecuente la depresión y ansiedad preoperatoria, pero no se ha evidenciado relación estadísticamente significativa.

B. Factores Intraoperatorios. El tipo de cirugía indiscutiblemente influye en la aparición de neuralgias en el postoperatorio. En un estudio retrospectivo [331] se evidenció que el dolor crónico es más habitual en la cirugía conservadora de mama que en la mastectomía. No obstante, en los estudios prospectivos realizados por el mismo grupo no se evidenció esta tendencia [329, 330]. Otro estudio de Wallace y col [332] determinó mayor incidencia de dolor crónico en mujeres con una mastectomía y reconstrucción inmediata con expansor/prótesis (53%) que aquellas con una mastectomía simple sin reconstrucción (31%).

El tipo de intervención quirúrgica realizada en la axila también modifica la incidencia de neuralgias en el postoperatorio. Así, diversos autores demostraron aumento en la incidencia de

dolor en la extremidad superior y mayores niveles de alteraciones psicológicas en mujeres con una disección axilar [326, 333, 334]. Igualmente, la sección del nervio intercostobraquial, que ocurre con mayor frecuencia en una LA, incrementa a un 80% las hipostesias y parestesias al menos los tres (3) primeros meses después de la cirugía y el 25% al 50% de estos desarrollan una neuralgia [335, 336].

C. Factores Postoperatorios. La ausencia de dolor en el postoperatorio inmediato y las dosis de analgésicos son el predictor más importante de dolor crónico en la mama o el brazo ipsilateral [337]. Adicionalmente, la radioterapia postoperatoria, principalmente la RA, así como la quimioterapia son factores de riesgo para las neuralgias postquirúrgicas, así como para el síndrome de mama fantasma [326, 328, 334, 337, 338]. Recientemente, se ha propuesto el bloqueo de los nervios intercostales para prevenir dolor en el postoperatorio inmediato, e incluso para tratarlo.

Lesiones Nerviosas.

A. *Parestesias.* Las parestesias o hipostesias son secundarias a lesiones del o los nervios intercostobraquiales y habitualmente mejoran con el tiempo, por lo que no requieren ningún tratamiento [14, 288]. Al igual que el linfedema, esta secuela es menos frecuente en la BGC que en la LA (11 vs 31%) [195].

B. *Escapulada alada.* La lesión de otros nervios durante la disección axilar es infrecuente (menos del 1% de las LA). La sección del nervio torácico largo produce parálisis del músculo serrato anterior, y en consecuencia la escápula se vuelve inestable y aparece desplazada hacia atrás y hacia arriba, causando dolor, trastornos musculares o tendinitis en la articulación del hombro, dolor de cuello y espalda superior, entidad conocida como escapula alada [339]. La incidencia de este evento es variable según la serie consultada, con rangos entre 0,6 a 74,7%, siendo casi 6 veces más frecuente en la LA que en la BGC. Entre otros factores de riesgo para lesión del nervio torácico largo encontramos: el bajo índice de masa corporal, la hiperabducción del brazo durante la intervención quirúrgica y el uso de drenaje en la pared torácica [339].

C. *Lesión del nervio toracodorsal.* Durante la LA, y casi anecdóticamente en la BGC, puede lesionarse el nervio toracodorsal, o incluso todo el paquete vasculonervioso del dorsal ancho. Esta lesión generará debilidad en la abducción y rotación interna del miembro superior ipsilateral, que habitualmente es compensada por otros grupos musculares [21]. La preservación de estos elementos vasculares es fundamental para la cirugía reconstructiva con colgajo de músculo dorsal ancho, y en ocasiones en reconstrucciones DIEP donde las anastomosis vasculares pueden realizarse a este pedículo.

D. *Funcionalidad del hombro*. En paciente con una cirugía axilar, y principalmente una LA presentan dificultad para la flexión y abducción del hombro durante el primer mes postoperatorio, que mejora con el tiempo, y al año no existen diferencias significativas entre las pacientes con una LA y aquellas con una BGC [195].

E. Estrategias actuales para la estadificación y el tratamiento de la axila en la mujer con cáncer de mama

En la actualidad, la mayoría de las guías clínicas [135, 174-176] coinciden en dos recomendaciones sobre la estadificación de la mujer con cáncer de mama. La primera, se recomienda realizar una estadificación ganglionar en las pacientes con un carcinoma de mama para conocer su estado ganglionar (N). Se pueden excluir aquellas pacientes en quienes el resultado del estudio axilar no modifique el pronóstico ni tratamiento, por ejemplo, ancianas o mujeres con tumores de muy buen pronóstico. La segunda recomendación, indica que la BGC es el procedimiento de elección para la estadificación ganglionar en las pacientes sin afectación clínica de la axila.

Sin embargo, existen controversias sobre el manejo de las pacientes con afectación ganglionar. Especialmente aquellas que presentan afectación metastásica del GC, ya que el tratamiento dependerá del tipo de cirugía mamaria realizada (cirugía conservadora o mastectomía) y de la indicación o no de tratmiento neoadyuvante. Con estos criterios se establecen tres escenarios clínicos con algoritmos propios para la toma de decisiones: cirugía primaria conservadora, mastectomía primaria y irugía secundaria con neoadyuvancia.

Estrategia de Tratamiento Axilar en Mujeres con Cirugía Primaria Conservadora.

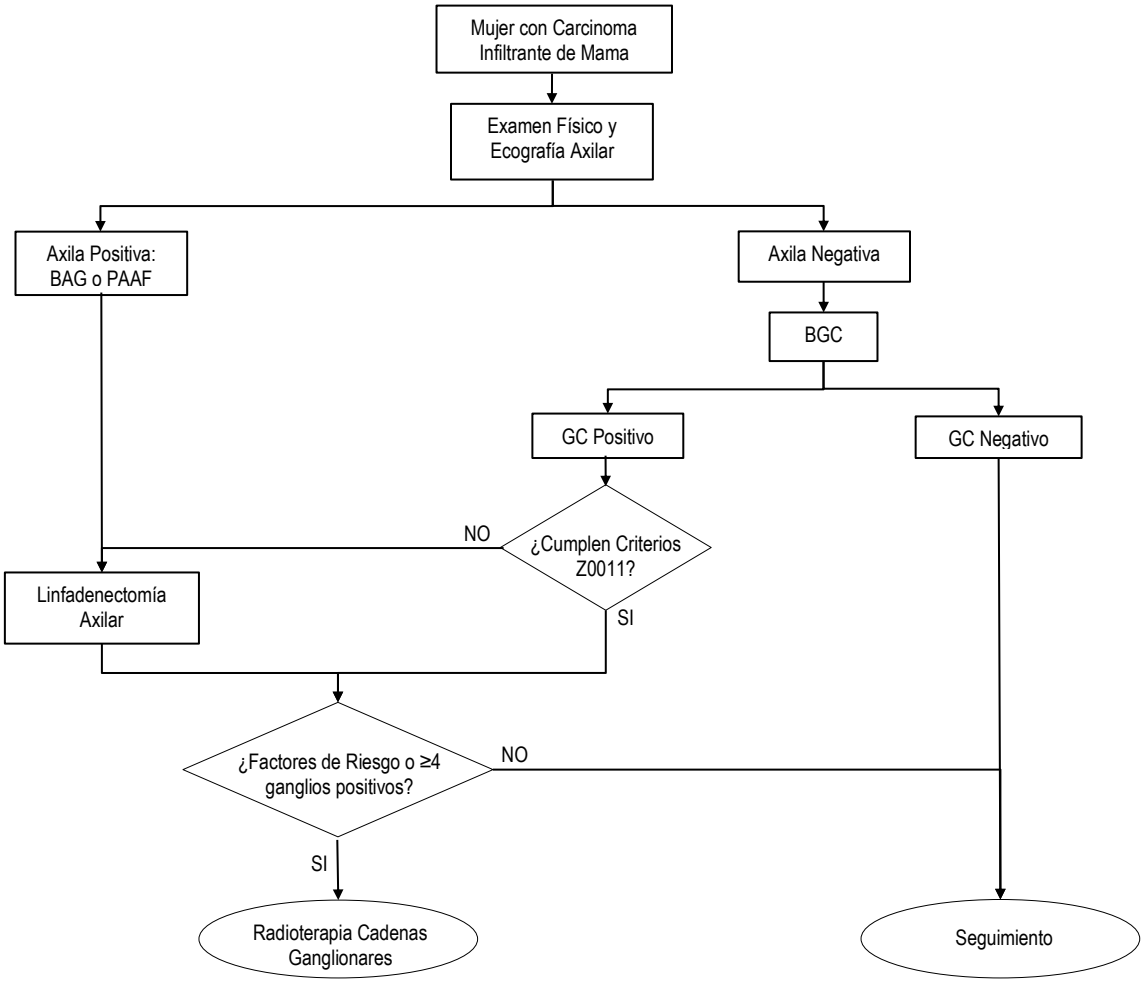
La figura 12 expone el manejo axilar en la mujer con cirugía primeria conservadora. En estas pacientes será necesaria la exploración física por parte de un cirujano, que descarta´ra la presencia de afectación ganglionar. Igualmente, el radiólogo debe realizar una biopsia en aquellos ganglios con sospecha de metástasis [340]. En aquellas mujeres con comprobación histológica de afectación axilar, el día de la intervención quirúrgica se debe efectuar una LA [135, 174-176].

Las pacientes con axila clínica y ecográfica negativa, son tributarias de una BGC. Aquellas con GC negativo no precisarán ningún tratamiento axilar (ni RA ni LA) y serán discutidas en el comité multidisciplinar para valorar el resto de tratamiento adyuvantes (quimioterapia y hormonoterapia) y posteriormente realizarán el seguimiento correspondiente. En las pacientes con GC positivo se diferenciarán dos grupos: aquellas mujeres que cumplen los criterios del Ensayo Clínico Z0011 y las que no. En los criterios Z0011 se incluyen: Tumores T1 o T2 (<5cm), con afectación de hasta 2 GC y cirugía conservadora y radioterapia externa de la mama. Si no se

cumplen todos estos criterios, el cirujano deberá realizar una LA. Por el contrario, las pacientes que cumplen los criterios Z0011, no precisarán un vaciamiento ganglionar.

En las pacientes con una LA, o aquellas sin LA, pero con GC positivo, se deberá discutir en el comité multidisciplinar la necesidad de RA. La afectación de 4 o más ganglios axilares es indicación para la irradiación de las cadenas ganglionares. Sin embargo, en enfermas con afectación entre 1 a 3 ganglios sólo se debe prescribir radioterapia ganglionar a aquellas que presenten otros factores de riesgo de recaída locorregional como alto grado tumoral, edad menor de 50 años o subtipos histológicos de mal pronóstico.

Figura 12. Algoritmo de la estrategia terapéutica de la axila en mujeres con cirugía primaria conservadora.



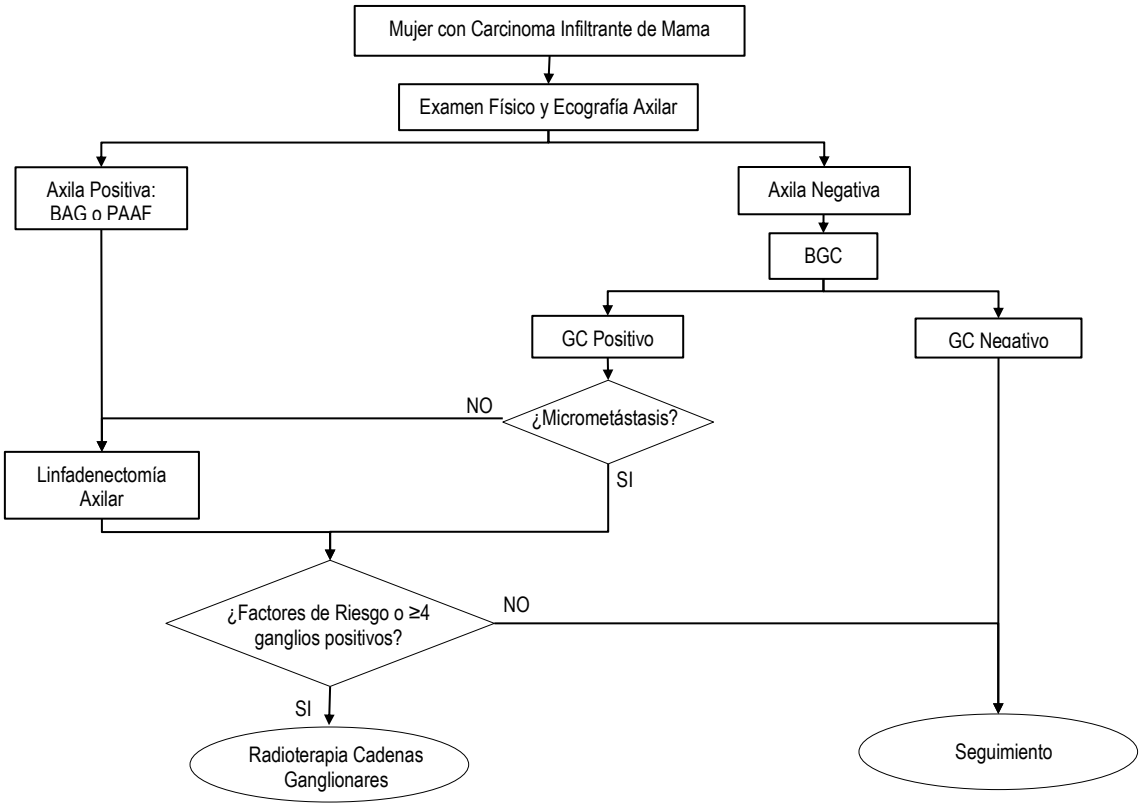
Estrategia de Tratamiento Axilar en Pacientes con una Mastectomía Primaria.

Al igual que el grupo anterior, en todos las pacientes con indicación de una mastectomía el cirujano realizará una exploración física de la axila y el radiólogo una ecografía axilar de estadificación (Figura 13). En caso de adenopatías con alta sospecha de malignidad se realizará una biopsia guiada por ecografía [135, 174-176].

Los pacientes con afectación ganglionar comprobada histológicamente precisarán una LA. A las pacientes N0 se les ofrecerá una BGC. Aquellas enfermas con GC negativo, no precisarán ningún otro tratamiento axilar. A los pacientes con afectación metastásica del GC metastásico se les realizará una LA, excepto aquellos pacientes con afectación micrometastásica de la axila, en quienes se evitará el vaciamiento axilar, ya que los resultados de los ensayos clínicos de Galimberti [7] y Solá [8] demuestran la misma supervivencia con y sin una LA.

Todos los pacientes con afectación de cuatro o más ganglios metastásico deben recibir radioterapia ganglionar. En aquellos con afectación entre 1 y 3 ganglios axilares y con factores de riesgo de mal pronóstico se recomienda la RA. Los pacientes con afectación ganglionar N1 sin factores de riesgo no precisan radioterapia de cadenas ganglionares.

Figura 13. Algoritmo de tratamiento axilar en pacientes con una mastectomía primaria.

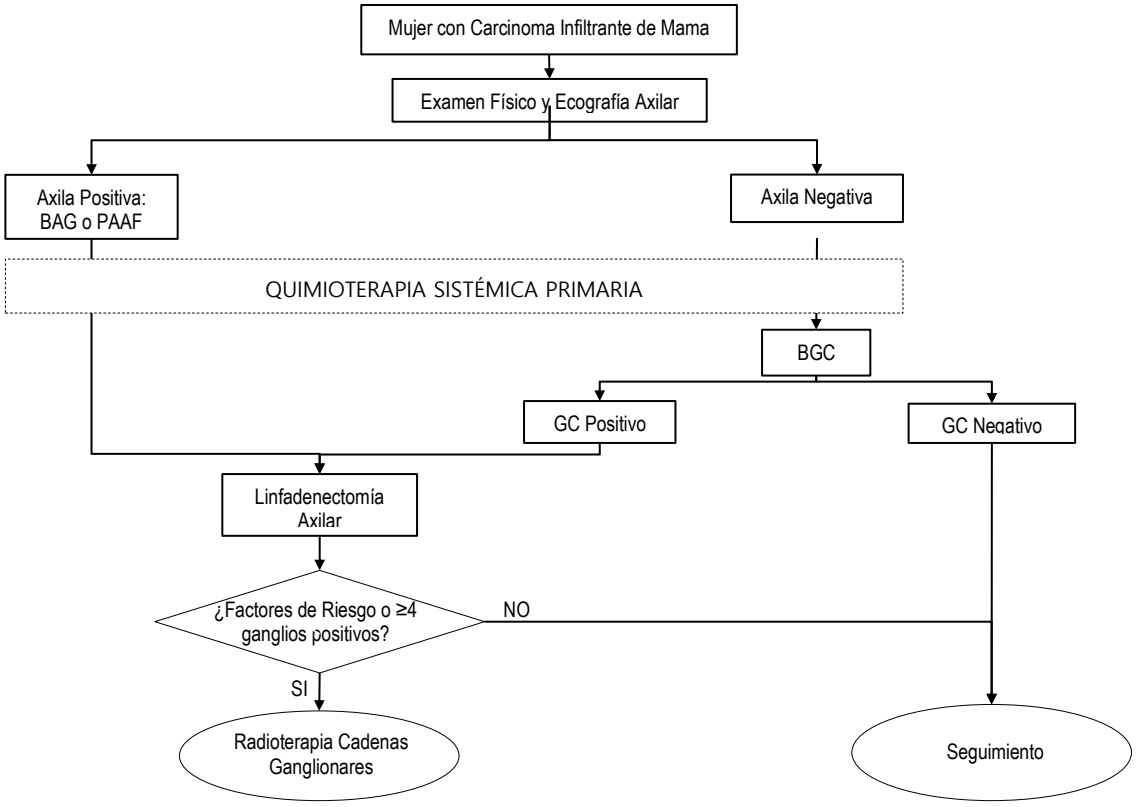


Estrategias del Tratamiento Axilar en Neoadyuvancia.

En este grupo de pacientes existen mayor disparidad en las estrategias de tratamiento axilar en las diferentes unidades de trabajo. Sin embargo, la mayoría de los grupos defienden realizar una ecografía axilar antes del inicio de la QSP y en pacientes con comprobación histológica de afectación metastásica ganglionar realizar una LA el día de la intervención quirúrgica [135, 174-176] (Figura 14). En las pacientes con axila clínica y ecográficamente negativa, puede ofrecerse la BGC una vez finalizado el tratamiento citostático. Si el GC presenta afectación metastásica se realizará una LA. En caso contrario no se realizará la LA.

La indicación de la RA se basa en el estado previo al tratamiento con QSP, de tal forma que si existe afectación metastásica al diagnóstico existe una alta probabilidad de RA, especialmente en aquellas pacientes en quienes persiste la afectación ganglionar tras el tratamiento con citostático, aquellas con cambios histológicos sugestivos de afectación ganglionar previa o en las que existen factores de riesgo.

Figura 14. Algoritmo de decisión de tratamiento axilar en neoadyuvancia.



F. Conflictos emergentes del Tratamiento Axilar en la Cirugía Primaria del Cáncer de Mama.

La mortalidad por cáncer de mama está en descenso en los países desarrollados, debido a un diagnóstico preco y a la creación de tratamientos dianas para los diferentes subtipos moleculares [(341)]. En la era moderna, donde la radioterapia, la quimioterapia sistémica y la hormonoterapia han demostrado un mejor control local y aumento en la supervivencia, la terapia multidisciplinar es el tratamiento estándar para las pacientes con un carcinoma de mama. La selección de este tratamiento debe ser individualizado y la toma de decisiones está condicionada por las características biológicas del tumor y la extensión de la enfermedad al diagnóstico, que incluye el tamaño tumoral y la extensión ganglionar.

A pesar de este cambio en el manejo de los pacientes con cáncer de mama, el estadio ganglionar continúa siendo el factor pronóstico más importante y la afectación metastásica de la axila es un factor determinante en la decisión de los tratamientos adyuvantes. No obstante, la descripción de los subtipos biológicos de tumor y la identificación de tratamientos dianas ha revolucionado las decisiones terapéuticas en el cáncer de mama, siendo en muchos casos prescindible el conocimiento detallado de la afectación axilar.

Repercusión del Tratamiento Axilar en la Supervivencia de la mujer con Cáncer de Mama.

Inicialmente, la estadificación axilar en las pacientes con un cáncer de mama se realizó mediante la exploración clínica, sin estudios de imagen axilares, y se clasificaron las adenopatías palpables según la consistencia del ganglio, en benignas (reactivos) o malignas. Sin embargo, el examen físico como exploración única de la axila es poco sensible e inespecífico con tasas de FN del 44% y falsos positivos entre el 13% y el 67% [(342, 343)]. Por esta razón, el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama incluyó durante esta época la LA de los tres niveles de Berg para estadificar la enfermedad y para consolidar el control locorregional del proceso.

Diversos ensayos clínicos han demostrado un riesgo de recurrencia axilar entre el 19% y el 37% en las axilas clínicamente negativas que no reciben tratamiento (sin disección axilar ni radioterapia), pero puede reducirse al 0-1% mediante una LA o irradiación de la axila (campos tangenciales) [(344-347)]. Estos resultados nos muestran la importancia de la evaluación axilar, ya

sea mediante ecografía o BGC para identificar a las mujeres con afectación ganglionar, pero sin evidencia clínica de la misma.

Actualmente existen tres escenarios en los que se cuestionan la necesidad del tratamiento axilar en las pacientes con un carcinoma mamario: el beneficio real de la LA en la SG en mujeres sin afectación ganglionar, y el impacto de la LA en las pacientes con enfermedad micrometastásica y macrometastásica ganglionar.

Beneficio de la Linfadenectomía Axilar en pacientes sin Afectación Ganglionar (pN0). Diversos estudios demuestran que la LA proporciona un excelente control regional con una baja tasa de recurrencias axilares que oscilan entre el 0 y el 3,5% (Tabla 12). El ensayo NSABP B-04 [348, 349], publicado en 1977, incluyó más de 1600 pacientes y comparó la LA frente a la RA y el seguimiento, concluyendo que la LA proporciona un excelente control de la enfermedad en la axila, con recidivas menores del 2%; sin que este procedimiento quirúrgico modifique la SG en pacientes con axila clínicamente negativa. Johansen y col [350] describen unos resultados similares con supervivencia equivalente en pacientes con una mastectomía y RA o LA. Por su parte, los estudios de Martelli y col [352] y Rudenstam y col (IBCSG 10-93) [353] en los que se aleatorizaron pacientes a LA o seguimiento, no evidenciaron diferencias en la supervivencia en las pacientes sin vaciamiento ganglionar. Estos estudios se han incluido en el metanálisis realizado por Sanghani y col [354] en el que no se demuestra beneficio de la LA en la SG de las pacientes con un carcinoma mamario sin afectación clínica de la axila. Rao y col [355] han descritos resultados similares en otro metanálisis (Tabla 13).

Por el contrario, Cabanes y col [356] en un ensayo clínico evidenciaron de diferencias significativas en la supervivencia entre la LA y el seguimiento en mujeres con una cirugía conservadora de mama. No obstante, los autores concluyen que estas diferencias podrían ser atribuidas a dos hechos; por un lado, la mayor indicación de quimioterapia y radioterapia axilar en mujeres con afectación ganglionar en la LA, mientras que el grupo de observación no recibió dichos tratamientos adyuvantes. En cualquier caso, la incidencia de recidiva axilar en el grupo sin una LA fue del 2%, frente a un 1% en el grupo con LA, lo que pone de manifiesto la baja incidencia de este fenómeno en cualquier estadio de la enfermedad incluso sin una LA. Años más tarde Louis-Sylvestre y col [351] publicaron los datos del seguimiento a largo plazo y no encontraron diferencias significativas. El metanálisis de Orr [357] también determinó un aumento del 5% en la supervivencia de mujeres con una LA. Pero este estudio presenta dos limitaciones

importantes; en primer lugar, los seis ensayos analizados incluyen pocos pacientes con tumores T1a, por lo que la extrapolación de estos resultados a este subconjunto de pacientes (y a aquellos con tumores no palpables), que actualmente comprenden la gran mayoría de las pacientes diagnosticadas, puede ser inadecuada. En segundo lugar, y en contraste con la práctica clínica actual, ninguna paciente recibió quimioterapia adyuvante, lo que podría disminuir la reducción del riesgo evidenciada en el metanálisis.

La introducción de la BGC a finales del siglo pasado supuso un elemento crucial para la identificación de pacientes sin afectación ganglionar y constituye en la actualidad el estándar en pacientes sin afectación clínica de la axila. Tres ensayos clínicos [197, 202, 213, 235] han demostrado su menor morbilidad y una incidencia similar de recidivas axilares y SG en comparación con la LA. Un dato relevante en estos estudios es que la presencia de enfermedad residual en la axila debido a los FN de la técnica (hasta un 9,8% en el NSABP 32) no afectó a la SLE ni a la SG a pesar de no haberse realizado LA. Estos 3 ensayos clínicos han comparado la evolución de 7059 pacientes sin afectación ganglionar que fueron asignadas a seguimiento y LA sin que se observen diferencias en la SLE y SG, pero con una menor morbilidad. Estos estudios constituyen la base científica para no tratar la axila en mujeres sin afectación metastásica del GC.

Tabla 12. Ensayos Clínicos que analizan el impacto de la linfadenectomía axilar sobre la supervivencia global.

Ensayo clínico	Año	Estadio Clínico	Afectación Ganglionar	Tratamiento Evaluado	Recidiva axilar	E. residual axillar	TS	SG
NSABP 04 [348, 349]	1977	I	cN0	LA vs RA vs Seguimiento	19%	40%	36 meses	No beneficio
Johansen [350]	1990	I, II y III	cN0 y N1	LA vs RA	-	-	25 años	No beneficio
Cabanes [356]	1992	I	cN0	LA	-	-	54 meses	Beneficio
Milan Trial [213, 235]	2003	I	pN0	LA	0%	4,6%	46 meses/ 10 años	No beneficio
Louis-Sylvestre [351]	2004	I	cN0	LA vs RA	1% vs 3%	21%	15 años	No beneficio
Martelli [352]	2005	I	N0	LA	1,8% vs 0%	23%	60 meses	No beneficio
IBCSG 10-93 [353]	2006	I	cN0	LA	2%	28%	6,6 años	No beneficio
NSABP 32 [202]	2007	I	pN0	LA	0,2%	9,8%	95,6 meses	No beneficio
GIVOM Trial [197]	2008	I	pN0	LA	0,2%	7,3%	56 meses	No concluyente
ACOSOG Z0011 [6]	2010	I	pN1	LA	1,8% vs 3,6%	27,3%	6,3 y 10 años	No beneficio
AATRM 048/13/2000 [8]	2013	IB	pN1mic	LA	2,5% vs 1%	13%	5 años	No beneficio
IBCSG 23-01 [7]	2013	IB	pN1mic	LA	1% vs 0,2%	13%	5 años	No beneficio

TS: tiempo de seguimiento; SG: supervivencia global

Beneficio de la Linfadenectomía Axilar en Pacientes con micrometástasis del Ganglio Centinela (pN1mi). El estudio detallado del GC generó una mayor precisión en el diagnóstico de la enfermedad micrometastásica y este hecho obligó a una reclasificación de la afectación metastásica ganglionar para la inclusión de las células tumorales aisladas, las micrometástasis y las macrometástasis. Diversos estudios [358-362] han cuestionado la relevancia clínica de la afectación micrometastásica del GC y la necesidad de una LA. Así, Mittendorf y col [363] en su estudio de más de 8.000 pacientes con cáncer de mama en estadio IA (pN0) y IB (pN1mi) demostraron la ausencia de diferencias en la SG y la SLE entre ambos estadios. No obstante, este estudio mostró que las características biológicas del tumor, como los RH y el grado tumoral, sí se relacionaban con la supervivencia. Igualmente, Giuliano y col [364] no evidenciaron disminución de la supervivencia en aquellas mujeres con micrometástasis del GC detectadas por IHQ.

Dos ensayos clínicos [7, 8] justifican el seguimiento sin LA en la mujer con micrometástasis del GC. El primero lo constituye el estudio IBCSG 23-01 [7], publicado por el grupo de Milán. Este estudio incluyó pacientes con afectación micrometastásica de la axila y cirugía conservadora (91%) o mastectomía (9%), randomizadas a observación o LA. El seguimiento medio de 5 años no mostró diferencias significativas en la SLE (87,8% en BGC y 84,4% en LA; p=0,16) ni en la SG (97,5% en BGC y 97,6% en LA). Los autores concluyen que la LA puede ser omitida en pacientes con afectación micrometastásica de la axila, incluso en las mastectomías. El segundo estudio es el ensayo español AATRM [8] que analizó el impacto de la LA en la mujer con micrometástasis del GC. El estudio no evidenció diferencias significativas en la SLE ni en la SG entre las pacientes con y sin LA. Los autores concluyen que la LA puede ser omitida en mujeres con afectación micrometastásica del GC. Los resultados de estos dos estudios, que evalúan específicamente el beneficio de la LA en la paciente con afectación micrometastásica del GC, permiten recomendar la observación sin LA en este grupo de pacientes, ya sea en cirugía conservadora como en mastectomía.

Diversos metanálisis [370-374] han analizado el impacto de la LA en mujeres con macrometástasis del GC y han mostrado resultados similares (Tabla 13). El metanálisis de Glechner y col [370] describe una mayor incidencia de infecciones de partes blandas, seromas axilares, linfedemas y neuralgias en el grupo con una LA. Los autores de este metanálisis concluyen que en los pacientes con axila clínicamente negativa y afectación micrometastásica del GC, la supresión de la LA permite un control adecuado de la enfermedad, con menor morbilidad. Por el contrario, el metanálisis de Joyce y col [375] determina que la LA genera un

beneficio en la SLE y SG. Este metanálisis incluye ensayos clínicos randomizados metodológicamente dispares; como la inclusión de estudios que comparan la LA con la RA previa a la introducción de la BGC.

Tabla 13. Metanálisis sobre el tratamiento de la axila en pacientes con afectación metastásica del GC.

Autor	Año	Pacientes incluidos	Tratamiento Evaluado	Estudios Incluidos	Recaída Axilar	Impacto en SG
Sanghani [354]	2009	cN0	LA vs Seguimiento LA vs RA	Martelli, IBSCG 10-93, Louis-Sylvestre, Veronesi/Zurrida	OR:0,27 OR:0,28	No beneficio
Glechner [370]	2013	BGC +	BGC vs LA	Z0011, IBSCG 23-01, AATRM	Similares	No beneficio
Rao [355]	2013	cN0, cN+	LA vs RA vs Seguimiento	17 estudios	Similar	No Beneficio en cN0
Ram [372]	2014	BGC +	BGC vs LA	Z0011, IBSCG 23-01, AATRM	Sin diferencias	No beneficio
McGale [379]	2014	pN0, N1, N2 y N3	RA	22 ensayos clínicos	Beneficio	Beneficio
Budach [387]	2015	N0, N1, N2 y N3	RA	MA.20, Poortmans, Hennequin	-	Beneficio (p=0,03) Mayor beneficio para pN0
Li [371]	2015	cN0/pN1	BGC vs LA	5 Ensayos clínicos, 7 estudios observacionales	NS (p=0,73)	No Beneficio (p=0,35)
Joyce [375]	2015		BGC vs LA	8 ensayos clínicos (Z0011, AATRM, Louis-Sylvestre, IBCSG 10-93, Canavese, GIVOM, Martelli, NSABP B-32)	Menor en LA	Beneficio (p=0,02)
Schmidt-Hansen [373]	2016	BGC +	BGC vs LA LA vs RA	Z0011, IBSCG 23-01, AATRM, AMAROS, OTOASOR	No significativo	No beneficio
Huang [374]	2016	BGC +	BGC vs LA		No diferencia	No beneficio
Headon [389]	2016	Mastectomía + pN1	RA		Disminuye recidivas	No beneficio
Zhang [384]	2016	cN0	LA vs RA	NSABP 04, Louis-Sylvestre, OTOASOR, AMAROS	No diferencias	No beneficio

LA: Linfadenectomía Axilar; RA: Radioterapia Axilar; BGC: Biopsia Ganglio Centinela

Beneficio de la Linfadenectomía Axilar en pacientes con macrometástasis en el Ganglio Centinela (pN1). El único ensayo clínico que analiza de forma específica el beneficio de la LA en mujeres con macrometástasis del GC es el ensayo clínico americano ACOSOG Z0011 [6]. Este estudio incluyó mujeres con GC metastásico sometidas a cirugía conservadora y radioterapia, randomizadas a seguimiento o una LA. Con un seguimiento medio de 6,3 años no se evidenciaron diferencias significativas en la SG a los 5 años entre el grupo con una LA (91,8%) y el grupo en seguimiento (92,5%); ni tampoco en la SLE a 5 años (82,2% en LA y 83,9% en BGC). Este ensayo ha recibido diversas críticas: el cierre precoz del estudio, el desconocimiento de los campos de radioterapia utilizados, la gran cantidad de pacientes con subtipos luminales, la baja incidencia de recaídas locorregionales y el escaso tiempo de seguimiento. Sin embargo, cada una de estas críticas han sido contestadas por los autores. Por una parte, la baja tasa de recaídas axilares detectada durante el ensayo clínico, está en consonancia con la mayoría de los estudios

contemporáneos que incluyen pacientes con tratamiento sistémico (quimioterapia y hormonoterapia), en quienes la recaída axilar se ha convertido en un evento poco frecuente [6, 213-245]. De igual forma, el alto porcentaje de pacientes con subtipo luminal en el ensayo Z0011 está en concordancia con la práctica clínica, donde alrededor del 80% de los tumores corresponden a subtipos luminales [365-367]. En respuesta a las críticas sobre los campos de irradiación, los autores han publicado un artículo en 2014 con la revisión de los campos de radioterapia utilizados en el 30% de las pacientes incluidas en el ensayo clínico. El 81,1% de las mujeres sólo recibió campos tangenciales en la axila, 51% de ellos fueron campos tangenciales altos y 15% recibió radioterapia supraclavicular, sin diferencias entre los grupos [368]. Recientemente, se han publicado los datos actualizados de este ensayo clínico y con un seguimiento medio de 10 años [369] muestran una incidencia similar de recaídas axilares (1,5% en BGC y 0,5% en LA) y SG en ambos grupos. Tampoco han demostrado diferencias en las recaídas regionales entre las pacientes con radioterapia de los tres niveles ganglionares y las que sólo recibieron campos tangenciales. Los autores concluyen, que un grupo de mujeres con carcinoma de mama en estadio precoz y afectación del GC se puede omitir la LA con un buen control locorregional.

Bonneau y col [376] en un estudio retrospectivo analizaron las pacientes que no cumplían los criterios Z0011 por presentar 3 o más GC metastásico y no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la SG y la SLE entre las pacientes con una LA o una BGC, apoyando la teoría de que el vaciamiento ganglionar no modifica la supervivencia.

La dificultad para una recomendación en este grupo de pacientes N1 es que se trata de un grupo heterogéneo ya que en el mismo podemos encontrar enfermas con uno o tres ganglios afectados, con y sin afectación extracapsular o tumores con una biología tumoral adversa. Esta variedad de pacientes no ha sido analizada en los ensayos clínicos antes mencionados y por ello carecemos de un criterio que nos permita identificar qué pacientes N1 son de elevado riesgo para una recaída axilar. El estudio ACOSOG Z0011 [6] se realiza sobre una muestra de pacientes con predominancia de tumores luminares y parece indicar que en este grupo de pacientes la omisión de la LA en la cirugía conservadora es segura. Por ello, es importante la discusión multidisciplinar de estas pacientes para indicar un tratamiento axilar adaptado al perfil de la paciente. El futuro de esta discusión debería pasar por la introducción de criterios biológicos en la toma de decisión como el realizado con plataformas génicas para la indicación del tratamiento sistémico.

El papel de la Radioterapia Axilar en la Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Enfermedad.

La irradiación de cadenas ganglionares es otra opción para el tratamiento regional de la axila. Diversos ensayos clínicos han analizado el papel de la irradiación axilar en la evolución del cáncer de mama (Tabla 14). Así, el estudio DBCG 82 [(377)] y el de Ragaz y col [(378)], publicados en el año 1997, analizaron el impacto de la RA en la supervivencia de pacientes con un carcinoma mamario y encontraron una disminución significativa de las recaídas locorregionales y las metástasis a distancia, lo que significó un incremento en la SG del grupo de pacientes con radioterapia regional. Sin embargo, la inclusión de mujeres con tumores localmente avanzados (más de 4 ganglios afectados) y una tasa elevada de recaídas regionales en ambos grupos no permite superponer estos resultados a la mayoría de mujeres diagnosticadas actualmente con axila negativa o afectación micrometastásica de la misma. En consonancia, McGale y col [(379)] en su metanálisis evidenciaron beneficio en la supervivencia de los pacientes con afectación axilar (N1, N2 y N3) que asociaron radioterapia postmastectomía, pero este efecto no fue patente en pacientes N0. Los autores discuten que la mayoría de las pacientes diagnosticadas actualmente con afectación axilar (N1mic y N1) son consecuencia de un estudio minucioso del GC, el cual no se realizaba en las pacientes de los años noventa incluidos en el metanálisis, por lo que es probable que en antaño estas pacientes se clasificaran como N0, en quienes la RA no mostró beneficio en la supervivencia.

Estos resultados son contrarios a los observados en dos ensayos clínicos. El primero de ellos el ensayo clínico NSABP B-04 [(349)] que después de 25 años de seguimiento, no evidenció diferencias significativas en SG entre mujeres con axila clínicamente negativa con o sin tratamiento axilar. El otro estudio de Zurrida y col [(380)] incluyó 435 mujeres con tumores T1 y axila clínicamente negativa, sin cirugía axilar, randomizadas a seguimiento o RA y sólo evidenció un discreto incrementó de las recaídas axilares en el grupo sin tratamiento axilar (1% vs 0,5%), pero esto no impactó en la supervivencia. De igual forma, en 2016, Shi y col [(381)] publicaron una revisión de más de 38000 pacientes con cáncer de mama y afectación ganglionar N2/N3 que fueron sometidas a una mastectomía en la que no evidenciaron un impacto significativo en la supervivencia de las pacientes tratadas con radioterapia.

Recientemente, en respuesta a los ensayos clínicos que plantean la omisión de la LA en pacientes con afectación micrometastásica de la axila, diversos grupos vuelven a proponer la radioterapia ganglionar como una alternativa a la LA. No obstante, hasta la fecha, ningún estudio ha demostrado que la RA en pacientes sin una LA incremente la supervivencia. El primero de los

ensayos clínicos, el AMAROS [382] estudió la no inferioridad de la radioterapia ganglionar frente a la LA en pacientes con tumores T1-T2, axila clínicamente negativa y afectación metastásica del GC. En el estudio se describe un 33% de pacientes con afectación de ganglios no-centinelas y un 8% con 4 ó más ganglios afectados en el grupo con una LA. A pesar de esta enfermedad residual no se evidenciaron diferencias significativas en las recidivas axilares (0,43% en las mujeres con LA y de 1,19% en las pacientes irradiadas) ni en la SG a 5 años (93,3% en el grupo de LA y 92,5% en el grupo de radioterapia) entre ambos grupos, con una menor tasa de linfedemas en las mujeres sin una LA. Por lo que los autores concluyen que la radioterapia ganglionar es una alternativa válida frente a la LA en este grupo de pacientes. Otro ensayo clínico, el OTOASOR [383, 384] realizado en Hungría y con diseño similar al AMAROS, demostró igualmente la no inferioridad de la RA para el tratamiento axilar. No obstante, en ambos ensayos no se incluyó un grupo control sin tratamiento en la axila, lo cual obliga a cuestionar la necesidad de irradiar los tres niveles axilares y el área supraclavicular en todos los pacientes con GC positivo sin una LA. Zhang y col [385] en su metanálisis que incluye estos dos ensayos clínicos no evidenciaron diferencias en recaídas de enfermedad ni SG.

Dos ensayos clínicos han evaluado los factores de riesgo para la eficacia de la [386, 387]. El ensayo clínico MA.20 [386] incluyó pacientes con cirugía conservadora, con escasa afectación axilar (N1) o sin afectación ganglionar y factores de riesgo de recaída local, las cuales aleatorizó a RA o seguimiento. La mayoría de las pacientes del grupo con RA (80%) sólo recibieron campos tangenciales altos. No se evidenciaron diferencias significativas en la SG a los 10 años entre ambos grupos. No obstante, las pacientes con RH negativos y RA mostraron mejor SG que le grupo sin RA y esta diferencia fue cercana a la significación estadística. La conclusión del estudio es que la RA no mejora la supervivencia, pero disminuye las tasas de recidiva de la enfermedad (HR: 0,76; IC95%: 0,61-0,94; P=0,01).

El impacto de la irradiación de la mamaria interna ha sido analizado recientemente por Poortmans y col [387]. En este estudio se incluyeron más de 4000 pacientes con tumores centrales o mediales de mama en estadio I, II ó III, con LA en caso de afectación ganglionar. Las pacientes fueron randomizadas a seguimiento frente a radioterapia de mamaria interna y supraclavicular. Los autores evidenciaron disminución de las recaídas locorregionales (p=0,04) y de metástasis a distancia (p=0,02) en el grupo con radioterapia ganglionar, y un discreto incremento de la SG a los 10 años en este grupo, pero esto no fue estadísticamente significativo. Ambos estudios concluyen que la selección individualizada del esquema terapéutico es la clave para mejorar la supervivencia.

El metanálisis de Budach y col [388] que incluyó estos dos estudios y el ensayo clínico de Hennequin y col [389], describieron que la irradiación de cadenas ganglionares genera cierto beneficio en la SG, sin embargo, este beneficio a los 10 años es mínimo (1% vs 3,3%). Unas conclusiones similares obtuvieron Headon y col [390] en un metanálisis que valoró la irradiación de pacientes con afectación ganglionar N1 y una mastectomía.

La mayoría de estos estudios muestran disminución de las recaídas locorregionales en las pacientes tratadas con radioterapia de cadenas ganglionares, independientemente del número de ganglios axilares positivos, aunque este hecho no se traduce en un impacto significativo en la SG. Actualmente la mayoría de las guías de oncología postulan como opcional la irradiación ganglionar en pacientes con 1-3 ganglios axilares positivos y lo recomiendan claramente en pacientes con 4 o más ganglios axilares positivos [135, 175].

Tabla 14. Ensayos clínicos que analizan el impacto de la radioterapia axilar sobre la supervivencia global y libre de enfermedad.

Ensayo clínico	Año	Estadio clínico	Afectación Ganglionar	Tratamiento Evaluado	Recidiva Axillar	E. residual axillar	TS	SG
Ragaz [378]	1997	II, III	N1, N2, N3	RA	22% vs 12%	-	15a	Cercano a la significación (p=0,05)
DBCG 82 [377]	1997	II, III	N1, N2, N3	RA	26% vs 5%	-	114m	Beneficio
Zurrida [383]	2002	I	cN0	RA vs Seguimiento	1%	-	46m	No beneficio
Ragaz [391]	2005	II, III	N1, N2, N3	RA	22% vs 12%		20a	Beneficio
OTOASOR [383, 384]	2013	I y II	pN1	LA vs RA	2% vs 1,7% (NS)	38,5%	43m; 8a	No beneficio
AMAROS [382]	2014	II	pN1	LA vs RA	0,5% vs 0,1	33%	6,1a	No beneficio
MA.20 [385]	2015	I, II, III	N0, N1, N2	RA	2,5% vs 0,5%	-	9,5a	No beneficio
Poortmans [386]	2015	I, II, III	N0, N1, N2, N3	RA	1,9% vs 1,3%	-	10,9a	No beneficio

TS: tiempo de seguimiento; SG: supervivencia global; RA: radioterapia axilar

En conclusión, los resultados de los ensayos clínicos publicados hasta la actualidad demuestran que la mujer con cáncer de mama y axila clínicamente negativa al diagnóstico no se beneficia del tratamiento axilar, LA o RA, para mejorar la SLE y SG. Por el contrario, la paciente con enfermedad axilar extensa (N2 y N3) se beneficia de ambos tratamientos para mejorar la SG y SLE. Finalmente, la paciente con enfermedad limitada de la axila (N1) constituye un grupo heterogéneo que precisa de un análisis individualizado de sus factores de riesgo. Así, los resultados de varios ensayos clínicos no justifican el tratamiento axilar, RA o LA, en aquellas pacientes con afectación micrometastásica de la axila, ya que no mejora la SG ni la SLE. Por el contrario, la mujer con afectación ganglionar N1 sin factores de riesgo de recaída de la enfermedad, como edad joven, alto grado histológico, HER2+, entre otros, puede disminuir las

recidivas locorregionales con el tratamiento local de la axila (LA o RA), sin que el mismo impacte en la SG. Finalmente, en la mujer con afectación ganglionar N1 y factores de riesgo, en las que se recomienda tratamiento axilar, la RA ofrece una tasa similar de recaídas locorregionales que la LA, pero con menor incidencia de linfedema (Tabla 15).

Tabla 15. Tratamiento axilar indicado según afectación ganglionar.

Afectación Ganglionar		**Recomendación**	**Estudios que avalan la recomendación**
N0		Observación – Seguimiento	Milán [213, 235], NSABP B32 [202], GIVOM [197]
N1	N1mi	Observación – Seguimiento	IBCSG 23-01 [7], AATRM [8]
	N1 sin factores de riesgo	Observación – Seguimiento	ACOSOG Z0011 [6]
	N1 con factores de riesgo	Radioterapia Axilar o Linfadenectomía Axilar. La radioterapia axilar presenta menor tasa de linfedema.	MA20 [386], Poortmans [387], AMAROS [382], OTOASOR [383, 384]
N2-N3		Linfadenectomía Axilar + Radioterapia Axilar	Ragaz [378], DBCG [377]

Implicaciones de la Estadificación ganglionar en la Planificación Terapéutica.

El estadio ganglionar continúa siendo el factor pronóstico más importante en el carcinoma invasivo de mama y ha sido considerado durante años uno de los factores más importantes para la decisión de la terapia adyuvante. La afectación tumoral extensa del sistema linfático refleja la capacidad de invasión y metástasis a distancia del carcinoma mamario y es tan sólo una prueba de enfermedad extramamaria. A pesar de la importante información pronóstica que suministra el estadio ganglionar, en la era genética del cáncer de mama, la decisión de los tratamientos adyuvantes, como la quimioterapia sistémica y los anticuerpos, se basa principalmente en las características biológicas del tumor.

Actualmente la elección de la terapia sistémica adyuvante depende principalmente de dos factores. En primer lugar, los posibles predictores de su eficacia como la proliferación y el grado tumoral. En segundo lugar, la identificación de dianas terapéuticas como los RH o el HER2, que permiten la elección de terapias dirigidas. Este cambio en las bases de elección del esquema terapéutico cuestiona la necesidad de conocer con precisión el número de ganglios metastásicos. Así, los diferentes estadios de afectación ganglionar establecidos a partir de una LA, proporcionan información pronóstica y habitualmente no modifican los criterios para la elección del tratamiento adyuvante. La mera afectación de algún ganglio, más que la extensión total de la enfermedad en la axila, podría ser suficiente para prescribir u omitir la quimioterapia adyuvante. Esto explica porque en los ensayos clínicos ACOSOG Z0011 [(6)] e IBCSG 23-01 [(7)] hubo la misma proporción de pacientes con quimioterapia en los grupos con y sin una LA. La única terapia que puede estar condicionada por el número de ganglios axilares afectados es la radioterapia axilar, aunque hoy en día cada vez con más frecuencia este tratamiento queda indicado por la afectación del GC y/o por los factores de riesgo de la paciente.

Diversos estudios han analizado el impacto de la supresión de la LA para la prescripción del tratamiento adyuvante. Aigner y col [(392)] realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 170 pacientes que cumplirían los criterios del ensayo clínico ACOSOG Z0011, y a las que se les practicó una LA. Compararon el tratamiento que recibirían sólo con la información del GC frente al tratamiento que se indicó al completar la LA. Evidenciaron que con la información de la LA el 18,2% de las pacientes cambió el tratamiento quimioterápico indicado: 4,5% recibiría quimioterapia adyuvante por los hallazgos de la LA, un 12,1% cambiaría a un esquema intensivo de quimioterapia y a un 1,5% de las pacientes no se prescribiría quimioterapia. De igual forma, en 5,4% de las pacientes se cambió el esquema de radioterapia, anexando la irradiación de cadenas ganglionares. Otro estudio similar de Montemurro y col [(393)] obtuvo resultados

equivalentes, con un 16% de las pacientes que modificarían su esquema de tratamientos adyuvantes. A pesar de estos hallazgos, los autores cuestionan el impacto en la supervivencia de este cambio en el esquema terapéutico, ya que en el Z0011 no se evidenció tal beneficio.

En los últimos años, se ha hecho evidente que la biología del tumor es fundamental para predecir el comportamiento clínico del cáncer de mama y, en consecuencia, los oncólogos médicos han asignado progresivamente más peso a esos datos para la decisión del tratamiento sistémico. Así, por ejemplo, en la mayoría de las pacientes con un tumor triple negativo o HER2 positivo se indicará quimioterapia adyuvante independientemente del estado ganglionar. No obstante, la decisión es más compleja si nos referimos a subtipos luminales, que representan la mayoría de los carcinomas mamarios y abarcan un gran espectro de entidades clínicas con comportamiento heterogéneo, que incluye tumores con RH, baja proliferación tumoral y buena respuesta a la TH (Luminal A), así como, tumores que a pesar de la sobreexpresión de RH el beneficio de la hormonoterapia es moderado y muestran un comportamiento más agresivo (Luminal B).

Para estos subtipos tumorales, donde la decisión terapéutica es debatida, se han desarrollado las plataformas genéticas (Mamaprint ® u OncotypeDX ®) que permiten establecer pronóstico y probabilidad de respuesta al tratamiento; y generan grupos de pacientes, donde aquellas con bajo riesgo, la quimioterapia adyuvante no aportará beneficio, y grupos de moderado y alto riesgo donde se valorará la prescripción de tratamiento sistémico. Recientemente ASCO publicó una guía sobre las recomendaciones para el uso de estas plataformas genéticas en los diferentes escenarios clínicos [(394)]. Y justifica su utilización en pacientes con afectación de 1 a 3 ganglios axilares. Sin embargo, en aquellas mujeres con 4 o más ganglios metastásicos las guías clínicas recomiendan la prescripción de quimioterapia sistémica y terapia endocrina más agresiva, que suprima la función ovárica, así como radioterapia de cadenas ganglionares, por lo que no se justifica la utilización de estas plataformas [(175)].

En estas pacientes, con afectación ganglionar N2, el número total de ganglios axilares afectos continúa siendo una información fundamental para las decisiones del oncólogo. La mayoría de estas pacientes presentarán hallazgos clínicos, ecográficos o quirúrgicos que sugieren afectación axilar extensa sin necesidad de completar una LA. Adicionalmente, varios factores clínicos y biológicos pueden subrogarse al valor pronóstico del número total de ganglios axilares metastásicos; entre ellos encontramos la extensión extranodal, la edad joven, el alto grado tumoral, la ILV y los tumores triple negativos o con sobreexpresión de HER2. La asociación

de enfermedad axilar y estos factores de riesgo justificaría indicar la RA independientemente del número de ganglios que podrían estar afectados si se realizase una LA.

El futuro podría estar en la utilización de plataformas génicas que, al igual que el tratamiento quimioterápico, permitirán identificar las pacientes con alto riesgo de recaída locorregional. Recientemente se publicó el estudio MINDACT [143] en el que se determina similar SG a los 5 de las pacientes con y sin quimioterapia que presentaban alto riesgo de recaída clinicopatológico, pero bajo riesgo según la plataforma genética.

Otra alternativa para predecir la probabilidad de afectación de ganglios no-centinelas es la utilización de nomogramas que diferentes centros han validado para su utilización clínica. Los nomogramas son modelos matemáticos que incluyen características del tumor para predecir la probabilidad de otros ganglios no-centinelas afectos. Los principales parámetros patológicos incluidos son el tamaño del tumor primario, el tipo de afectación metastásica del GC y la extensión extracapsular. El nomograma más ampliamente utilizado es el confeccionado por el Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Este nomograma, validado por diversos estudios [395, 396], incluye el tamaño tumoral, el grado y tipo histológico, el número de ganglios positivos y negativos, así como la expresión de receptores de estrógenos, la multifocalidad y la ILV. El acceso a esta herramienta es abierto a través de internet [397].

En Europa, con la difusión del método OSNA se despertó interés por la carga tumoral total como un nuevo factor predictivo de metástasis axilar, incluyéndose en algunos nomogramas [398-400]. El primero de ellos, de Espinosa-Bravo y col [398] determinó que la carga tumoral total igual o menor de 1,2 $x10^5$ copias/uL tiene un valor predictivo negativo del 80% de presentar ganglios no-centinelas metastásicos. En pacientes con RH proponen el corte en 5 $x10^5$ copias/uL con un valor predictivo negativo del 84%. Piñero-Madrona y col [400] proponen que más de 10 x105 copias/uL incrementa el riesgo de presentar afectación metastásica de ganglios no-centinelas. La elección se justifica en la representación de dos ganglios centinelas con macrometástasis (5000 copias/uL). Aunque la carga tumoral total parece atractiva como herramienta para indicar o no una LA, es evidente el número de copias que establece cada grupo es muy variable.

Estos nomogramas deben considerarse una herramienta más para la decisión clínica sobre el tratamiento de la axila y no para la indicación de una LA o RA. Los resultados deben adaptarse e individualizarse cada caso.

G. Estadificación y Tratamiento Axilar en Pacientes con Quimioterapia Neoadyuvante.

La LA ha sido el procedimiento estándar para la estadificación ganglionar en mujeres con cáncer de mama infiltrante sometidas a quimioterapia neoadyuvante. La BGC se contraindicó inicialmente como técnica de estadificación en tumores localmente avanzados y/o tratados con QSP. Actualmente se admite la realización de una BGC en mujeres con tumores localmente avanzados y axila clínicamente negativa, así como en aquellas pacientes que han sido tratadas previamente con quimioterapia primaria y no presentan afectación clínica ganglionar tras la misma.

Diversos estudios han validado la BGC en pacientes con QSP (Tabla 16). En dichos estudios se determinó una tasa de identificación del GC entre el 89% y el 96% y tasas de FN entre el 6% y el 15% [241-243, 401-437] con similar SLE y SG entre las pacientes con BGC o LA [438, 439]. De igual forma algunos metanálisis recogen estos datos (Tabla 17). Así, Xing y col [440] determinaron una tasa de identificación del GC del 90% con una precisión del 94% y concluyó que la BGC es una técnica válida en pacientes con axila clínicamente negativa tras QSP. Van Deurzen y col [439] llegaron a conclusiones similares al describir una tasa de identificación del 90,9% y cifras de FN del 10,5%. De igual forma, Kelly y col [440] concluyeron que la BGC era una alternativa en carcinoma de mama precoz. Tan y col [441] determinaron una tasa de identificación del GC del 94% y un 7% de FN, por lo que concluye que la precisión de la BGC para la estadificación ganglionar en pacientes tratadas con QSP es similar a la de las mujeres con cirugía primaria.

No obstante, existen controversias sobre el momento óptimo para realizar la BGC; antes o después del inicio del tratamiento sistémico. Algunos autores defienden la realización de la BGC antes de iniciar la quimioterapia, ya que esta puede producir fibrosis o inflamación del sistema linfático, impidiendo el flujo adecuado del marcador y disminuyendo la seguridad de la prueba [449, 450]. Adicionalmente la respuesta a la QSP en los ganglios linfáticos puede ser variable, con la posibilidad de regresión de la enfermedad en el GC, pero no el resto de ganglios axilares. Por tanto, la QSP podría disminuir el porcentaje de identificación del GC e incrementar el porcentaje de FN. No obstante, otros estudios, describen una tasa adecuada de identificación del GC después de la quimioterapia, y defienden la factibilidad y precisión de la BGC después de finalizar el tratamiento sistémico (Tabla 16).

La principal ventaja de la BGC pre-quimioterapia es su precisión para la estadificación regional durante el diagnóstico del proceso. Sin embargo, esto podría retrasar el inicio del tratamiento sistémico y requiere al menos dos intervenciones quirúrgicas, lo que se traduce en mayor estrés para la paciente incrementando el gasto sanitario y la ocupación de quirófano. Igualmente, este esquema terapéutico obliga a una LA innecesaria en mujeres con respuesta axilar completa tras la quimioterapia.

En contraposición, la BGC después de la QSP disminuye el número de intervenciones quirúrgicas y de LA innecesarias, y a su vez permite conocer la respuesta tumoral ganglionar a la quimioterapia. Sin embargo, con esta secuencia terapéutica se han descrito altas tasas de FN, particularmente en mujeres con afectación ganglionar inicial [405, 408, 425, 432]. Por ello, existen controversias sobre la indicación de la BGC después de QSP en pacientes con axila positiva al diagnóstico. Los estudios iniciales [408, 409] detectan tasas de identificación adecuadas (>90%), pero con una alta tasa de FN.

Se han publicado un ensayo clínico y dos estudios prospectivos multicéntricos para analizar este contexto clínico. El estudio SENTINA [241] incluyó 103 instituciones de Alemania y Austria, se reclutaron 1737 pacientes y el objetivo principal fue determinar fiabilidad de la BGC en las pacientes con afectación clínica ganglionar que respondían a QSP. Para ello se analizaron cuatro grupos de pacientes. El primer grupo formado por pacientes con axila clínicamente negativa a quienes se les realizó una BGC antes de la QSP. Aquellas con GC metastásico (pN1) pasaron a formar el segundo grupo y se les realizó un segundo GC al finalizar la quimioterapia. Las pacientes con afectación clínica de la axila recibieron quimioterapia neoadyuvante y aquellas en quienes se negativizó la axila formaron el tercer grupo y se les realizó un GC postquimioterapia seguido de una LA. El último grupo lo formaron las pacientes que después de QSP continuaron con enfermedad clínica ganglionar y se les practicó una LA. Los autores concluyen que en las pacientes con axila clínicamente positiva que tras el tratamiento neoadyuvante negativizan el estatus clínico de la axila, la tasa de identificación del GC es menor (80,1% vs 99,1%) y se incrementan los FN (14,2%). El análisis multivariante mostró que el número de GC resecados es un importante predictor de FN, disminuyendo de 24,3% de FN cuando se reseca 1 sólo GC a 9,6% si existen más de tres GC.

Tabla 16. Estudios de validación de la BGC en pacientes con quimioterapia neoadyuvante.

Autor	Año	Pre/Post QT	Tipo de Estudio	TI	FN	Comentario
Mamounas [401]	2005	Post-Qt	Retrospectivo	84,8%	10,7%	Mejor con radioisótopo
Jones [402]	2005	Post-Qt	Retrospectivo	80,6%	11%	
Tanaka [403]	2006	Post-Qt	Prospectivo	90%	5%	FN son N1/N2 pre-Qt
Kinoshita [404]	2006	Post-Qt	Prospectivo	93,5%	11,1%	
Le Bouêdec [405]	2006	Post-Qt	Prospectivo	92%	14%	0% de FN en cN0 pre-Qt
Péley [406]	2006	Post-Qt	Prospectivo	58,8%	0%	
Lee [407]	2007	Post-Qt	Casos-Controles	77,6%	5,6%	
Shen [408]	2007	Post-Qt	Prospectivo	92,8%	25%	>FN en citología + pre-Qt
Newman [409]	2007	Post-Qt	Prospectivo	98%	8,6%	
Gimbergues [410]	2008	Post-Qt	Prospectivo	93,8%	14,3%	FN 0% en pacientes cN0
Papa [411]	2008	Pre y post-Qt	Prospectivo	87% postQt 98,8% preQt	15,8% postQt 0% preQt	
Hino [412]	2008	Post-Qt	Prospectivo	71%	0%	TI en tumores <3cm: 93%
Taush [413]	2008	Post-Qt	Prospectivo	85%	8%	
Medina-Franco [414]	2009	Post-Qt	Prospectivo	83,3%	18%	
Menard [415]	2009	Pre-Qt		100%	0%	
Classe [416]	2009	Post-Qt	Prospectivo multicéntrico	90,1%	11,5%	
Hunt [417]	2009	Post-Qt	Prospectivo	97,4%	5,9%	
Ozmen [418]	2010	Post-Qt	Prospectivo	92%	13,7%	
Reitsamer [419]	2010	Post-Qt	Prospectivo	81,1%	8,3%	
Pecha [420]	2011	Post-Qt	Retrospectivo	80,8%	19,5%	
Kang [421]	2011	Post-Qt	Retrospectivo	87,9%	17,1%	
Canavese [422]	2011	Post-Qt	Prospectivo	93,8%	5,1%	Tu avanzados y axila +
Shaji [423]	2011	Post-Qt	Prospectivo	86,67%	20%	
Rebollo-Aguirre [424]	2012	Post-Qt	Prospectivo	92%	8,3%	
Takahashi [425]	2012	Post-Qt	Prospectivo	87,5%	24,5%	5,5% FN en cN0
Alvarado [426]	2012	Post-Qt	Prospectivo	93%	20,8%	16% FN en pacientes con negativización de la axila
Gatek [427]	2012	Post-Qt		95,9%	7,14%	
Takei [428]	2013	Post-Qt	Retrospectivo		6,3%	En axila + pre-Qt
Aguiar [429]	2012	Post-Qt	Transversal	85,3%	12.01%	
Rebollo-Aguirre [430]	2013	Post-Qt	Prospectivo	84,9%	8,3%	BGC es posible en paciente con axila negativa post-Qt
SENTINA [241]	2013	Pre y post-Qt	Ensayo clínico	80,1%-60,8%	14,2%-51,6%	Es más fiable pre-Qt
Park [431]	2013	Post-Qt	Prospectivo	94,9%	22%	Pacientes con citología +. No recomendable en localmente avanzados post-Qt
Yagata [432]	2013	Post-Qt	Prospectivo	85,3%	15,7%	En axila + la identificación depende de las características biológicas el tumor
ACOSOG Z1071 [243]	2013	Post-Qt	Ensayo clínico	92,7%	12,6%	Los FN disminuyen con doble marcaje y 3 ganglios
Han [433]	2013	Post-Qt	Prospectivo	93,6%	10,4%	>FN en RP - y triples negativos
Koslow [434]	2014	Post-Qt	Retrospectivo	98%	8,3%	
Ruano [435]	2014	Post-Qt	Prospectivo	98,6%	2%	Los subtipos no afectan la detección del GC
Boileau [242]	2014	PostQt	Prospectivo multicéntrico	87,6% (≥2 GC: 96,8%)	8,4% (≥2 GC: 4,9%)	Recomiendan IHQ para el estudio de los GC
Piñero [436]	2015	Post-Qt	Prospectivo	87%	35%	
Kim [437]	2015	Post-Qt	Retrospectivo multicéntrico	95,8%	10%	

TI: tasa de identificación; FN: falsos negativos; RP: receptores de progesterona

El SN FNAC [242], es un estudio prospectivo multicéntrico canadiense que evalúa la precisión de la BGC después de QSP en pacientes con biopsia ganglionar positiva. El estudio evidenció una tasa de identificación del GC del 87% y un 8,4% de FN, que disminuye a un 4,9% si se incluyen dos o más GC. Los autores concluyen la factibilidad de la BGC después de quimioterapia neoadyuvante en mujeres con axila positiva y sugieren obtener al menos 2 GC. De igual forman, recomiendan el estudio IHQ del GC, ya que la identificación de cualquier tipo de enfermedad residual axilar después de quimioterapia es fundamental para el pronóstico, así como para la indicación de radioterapia ganglionar.

El último de los estudios, el ensayo clínico multicéntrico ACOSOG Z1071 [190] evalúa la tasa de FN en pacientes con afectaicón metastásica ganglionar y QSP. Se incluyeron 701 mujeres, de las cuales, 663 presentaban afectación ganglionar N1 y una tasa de FN del 12,6%; que descendía significativamente si se utilizaba doble marcaje (colorante azul y radiocoloide) y se extirpaban al menos 3 GC.

Los hallazgos de estos tres estudios indican que para pacientes con axila positiva al diagnóstico y tratamiento con QSP, el uso de doble trazador y obtener al menos dos GC incrementa la precisión de la BGC, disminuyendo los FN a un 10-11% [452]. Estos hallazgos son apoyados por cuatro metanálisis (Tabla 17). En los que se determinan tasas de identificación del GC del 89%-92% con un 13%-15% de FN. El metanálisis de Fu y col [444] describe una tasa de FN de 8,7% si se utiliza IHQ en el estudio del GC.

El un estudio prospectivo publicado por la MD Anderson en 2016, incluyó 208 pacientes con metástasis ganglionar identificada por biopsia, en quienes se marcó el ganglio biopsiado con radiotrazador. Se evidenció un 25% de discordancia entre el ganglio biopsiado y el GC, disminuyendo la tasa de FN del 10,1% al 2% cuando se incluyó el análisis del ganglio marcado. Los autores concluyen que el marcaje de los ganglios con enfermedad metastásica mejora la evaluación de la enfermedad residual en la axila [453, 454]. Hallazgos similares evidenciaron Diego y col [452] en un estudio retrospectivo con similar metodología clínica.

En resumen, la BGC parece un procedimiento adecuado para la estadificación ganglionar de mujeres tratadas con quimioterapia neoadyuvante, incluso en aquellas con afectación ganglionar al diagnóstico, aunque la tasa de FN es mayor en este último grupo. Los ensayos clínicos [241, 242, 453] aconsejan la utilización del doble marcaje, la obtención de más de 2 GC y extraer el ganglio metastásico biopsiado y marcado durante la biopsia, para disminuir la tasa de FN.

Tabla 17. Metanálisis sobre la BGC en pacientes con quimioterapia neoadyuvante**.**

Autor	Año	Nº Pacientes	TI (%)	FN (%)	VPN (%)	Precisión (%)	Comentario
Xing [440]	2006	1273	90	ND	90	94	Se excluye el Carcinoma Inflamatorio
Kelly [442]	2009	1799	89,6	8,4	-	-	Se excluyen pacientes con Metástasis a distancia
van Deurzen [441]	2009	2148	90,9	10,5	89	94,4	Se incluyen estudios pre y post-Qt
Tan VK [443]	2011	448	94	7	94	95	Se excluyen pacientes con Axila clínicamente positiva pos-Qt
Fu [444]	2014	2431	89	14	83	92	Axila positiva al diagnóstico Se excluye el Carcinoma inflamatorio.
van Nijnattem [445]	2015	1395	92,3	15,1	-	-	Biopsia ganglionar positiva al diagnóstico
Mocellin [446]	2016	7451	89,6	14,2	-	-	Carcinoma localmente avanzado
Geng [447]	2016	1456	96	6	98	99	Axila negativa al diagnóstico
Chehade [448]	2016	3398	91	13	-	-	Axila clínicamente positiva al diagnóstico

TI: tasa de identificación; FN: Falsos negativos; VPN: Valor predictivo negativo

Radioterapia ganglionar después de Quimioterapia Neoadyuvante.

Las guías clínicas establecen que la indicación de la irradiación axilar debe sustentarse en los datos clínicos prequimioterapia independientemente de la respuesta de la enfermedad al tratamiento sistémico. En la actualidad existe controversia sobre la indicación de la radioterapia ganglionar en pacientes tratadas inicialmente con quimioterapia neoadyuvante en dos contextos clínicos: pacientes con tumores mayores de 5cm al diagnóstico que presentan una respuesta completa o casi completa; pacientes con afectación ganglionar al diagnóstico y respuesta patológica de la axila.

Diversos estudios han analizado esto. Así, por ejemplo, el estudio de la MD Anderson con más de 700 pacientes tratadas con QSP concluyó que el uso de radioterapia postoperatoria en pacientes con tumores T3-T4, afectación de ganglios supraclaviculares o más de tres ganglios afectados proporciona un excelente control locorregional y mejora la supervivencia [456]. Por el contrario, Mamounas [452] en un metanálisis analizó las recurrencias regionales tras QSP sin irradiación de la axila y evidenció una incidencia acumulada de recaídas regionales del 3,4% para las pacientes con una mastectomía y de 2,2% en cirugía conservadora. Por tanto, concluye que la radioterapia regional no mejorará la SG en estas pacientes con baja incidencia de recurrencias regionales.

McGuire y col [457] encontraron recurrencias locorregionales del 33,3% en mujeres con cáncer de mama en estadio III sin radioterapia frente a un 7,3% de recaídas en mujeres

irradiadas. Sin embargo, no evidenciaron diferencias en mujeres con estadio clínico I o II antes del inicio de la QSP.

En una revisión de la literatura realizada por la Universidad de California [458] se determinó que existe consenso para omitir la radioterapia en casos de estadios IIA y IIB con respuesta patológica a la QSP o sin afectación ganglionar. Igualmente, existe consenso de irradiar a las pacientes con estadio IIIC o pacientes en quienes persiste afectación ganglionar postquimioterapia. Sin embargo, existe aún controversias sobre la indicación de radioterapia en el área supraclavicular, así como en pacientes con negativización de la axila, pero otros factores de riesgo de recaída local. Como se comentó anteriormente, las guías clínicas de la NCCN recomiendan tomar la decisión de la radioterapia ganglionar de acuerdo al estadio tumoral antes del inicio de la quimioterapia neoadyuvante. No obstante, diversos estudios están en marcha para intentar determinar el impacto de la radioterapia ganglionar después de neoadyuvancia [459-461].

H. El Futuro de la Estadificación Axilar

La cirugía del cáncer de mama tradicionalmente ha incluido el tratamiento quirúrgico axilar. Inicialmente, en la era mecanicista de Halsted, la cirugía axilar estaba indicada por la elevada frecuencia de tumores diagnosticados en fases avanzadas de la enfermedad, donde la afectación axilar era la norma. En la era moderna del cáncer de mama, la cirugía axilar se limitó a la BGC con extensión o no a la LA según resultados del GC. Sin embargo, con el creciente número de pacientes diagnosticadas con un carcinoma de mama en estadio precoz, así como, la descripción de los perfiles genómicos del cáncer de mama y el desarrollo de terapias sistémicas dianas para los diferentes subtipos tumorales, el tratamiento del cáncer de mama es cada vez más personalizado y conservador. Por lo que la información suministrada por la LA parece cada vez menos necesaria y su impacto en la supervivencia es escaso en las pacientes con estadios precoces de la enfermedad. Basados en estas premisas, surgen diversas incógnitas que deberán responderse en el futuro.

Estadificación ganglionar en las pacientes con axila clínicamente negativa al diagnóstico. En la actualidad, se cuestiona la necesidad de una BGC en las pacientes con axila clínicamente negativa al diagnóstico. Esta interrogante surge de dos premisas. La primera que, según los últimos ensayos clínicos, la mayoría de las pacientes sin afectación ganglionar o con enfermedad micrometastásica de la axila no precisan una LA. En segundo lugar, las pacientes con enfermedad macrometastásica de la axila presentarán hallazgos clínicos o ecográficos que justificarán la BGC o una LA.

Para intentar responder a esta pregunta el grupo de Milán ha desarrollado un ensayo clínico denominado SOUND [(462)], en el cual realizan ecografía axilar a todas las pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama, y aquellas sin afectación clínica ni ecográfica de la axila son randomizadas a observación o BGC. El objetivo principal de este estudio es comprar la supervivencia libre de enfermedad a distancia en ambos grupos, y como objetivos secundarios evaluar la incidencia de recaídas locorregionales y a distancia, la SLE y la SG. Los primeros resultados de este estudio estarán disponibles a partir de enero del 2017. De igual forma, el Colegio Americano de Cirujanos ("ACS"), el grupo holandés y un grupo alemán han puesto en marcha sus ensayos clínicos con diseño metodológico similar, cuyos resultados estarán disponibles a partir del 2020, 2027 y 2024 respectivamente (Tabla 18) [(463-465)].

Tabla 18. Ensayos clínicos en marcha sobre la omisión de la BGC en pacientes con axila clínicamente negativa.

Nombre del Ensayo	Localización	Finaliza	Tiempo de Seguimiento	Pacientes a Estudio	Tratamiento que Evalúa
BOOG 2013-08 NCT02271828 [464]	Holandés	2027	10 años	Cirugía Conservadora + cN0	BGC vs Seguimiento
SOUND (NCT02167490) [462]	Italiano	2017	5 años	cN0	Ecografía Axilar vs BGC
ACS Ultrasound NCT01821768 [463]	Americano	2020	-	cN0	Ecografía Axilar vs BGC
INSEMA (NCT02466737) [465]	Alemán	2024	-	Cirugía Conservadora + cN0	BGC vs Seguimiento y LA vs Seguimiento en pN1

Indicación de la LA en pacientes con ganglio centinela metastásico y mastectomía. El estudio de Galimberti [7] demostró la seguridad de omitir la LA en las pacientes con una mastectomía y micrometástasis del GC. En la actualidad, está en marcha el ensayo clínico SENOMIC [466], de diseño similar al IBCSG 23-01, y cuyos resultados deben publicarse en agosto de 2017 y aportará más evidencia sobre la omisión de la LA en este grupo de enfermas. Adicionalmente, tres ensayos clínicos estudiarán el impacto de omitir la LA en pacientes con una mastectomía y afectación macrometastásica del GC. El grupo holandés [467] tiene en marcha un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama sometidas a una mastectomía que presentan micro o macrometástasis del GC (pN1mic o pN1) y son randomizadas a observación o LA. Estos resultados estarán disponibles a partir de junio de 2027. Igualmente, el grupo sueco y el francés han desarrollado dos estudios que incluyen pacientes con cirugía conservadora o mastectomía y afectación ganglionar pN1 randomizadas a seguimiento o LA [468, 469]. Los resultados de estos estudios estarán disponibles en el 2025 y 2029, respectivamente (Tabla 19).

Tabla 19. Ensayos clínicos en marcha sobre la omisión de la LA en pacientes con una mastectomía y afectación ganglionar.

Nombre del Ensayo	Localización	Finalización	Tiempo de Seguimiento	Pacientes a Estudio	Tratamiento Evaluado
SENOMIC (NCT02049632) [469]	Sueco	2017	5 años	Cirugía Conservadora o Mastectomía + pN1mic	LA vs seguimiento
BOOG 2013-07 NCT02112682 [467]	Holandés	2027	10 años	Mastectomía + pN1	LA vs Seguimiento
NCT01717131 [468]	Francés	2025	10 años	Cirugía Conservadora o Mastectomía + pN1	LA vs Seguimiento
NCT02240472 [469]	Sueco	2029	15 años	Cirugía Conservadora o Mastectomía + pN1	LA vs seguimiento

Indicación de la RA en pacientes con ganglio centinela metastásico sin LA. Otro punto controvertido es la necesidad de radioterapia ganglionar en las pacientes con afectación ganglionar sin una LA. Para ello un grupo español tiene en marcha un ensayo clínico de pacientes pN1 sin LA randomizadas a RA o seguimiento. Los resultados de este ensayo clínico estarán disponibles en el año 2022 [470]. De igual forma, el Reino Unido coordina el ensayo clínico POSNOC [471] que informará el valor de la LA y la RA en mujeres con afectación macrometastásica del GC. En este estudio se randomizan las mujeres con enfermedad axilar a observación, LA ó RA; y sus resultados serán presentados en el año 2024 (Tabla 20).

Tabla 20. Ensayos clínicos en marcha sobre la radioterapia axilar en pacientes con afectación ganglionar sin una linfadenectomía axilar.

Nombre del Ensayo	Localización	Finaliza	Tiempo de Seguimiento	Pacientes a Estudio	Tratamiento que Evalúa
OPTIMAL NCT02335957 [470]	Español	2022	5 años	Cirugía Conservadora + pN1 sin LA	RA vs seguimiento
POSNOC NCT02401685 [471]	Multicéntrico; Reino Unido	2024	5 años	Cirugía Conservadora o Mastectomía + 1 ó 2 GC con macrometástasis	LA vs RA vs Seguimiento

Tratamiento axilar en pacientes con afectación ganglionar al diagnóstico tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Recientemente diversos estudios defienden la factibilidad de la BGC en pacientes con axila clínicamente positiva al diagnóstico tratadas con neoadyuvancia. No obstante, existe controversia sobre el tratamiento axilar idóneo en estas pacientes; particularmente si presentan respuesta clínica y patológica en la axila. En la actualidad, tres estudios que incluyen pacientes con quimioterapia neoadyuvante analizan este hecho (Tabla 21). El grupo holandés [459] realiza un estudio observacional que incluye pacientes con axila clínicamente positiva (cT1-2N1M0) tratadas con QSP. El objetivo principal del estudio es evaluar la tasa de recurrencia locorregional a los 5 años indicando la RA según el estadiaje patológico tras neoadyuvancia (ypTNM). Los primeros resultados de este estudio deberían ser publicados en 2016, pero aún no se han presentado datos.

Los otros dos estudios en marcha, son ensayos clínicos americanos que valorarán el beneficio de la radioterapia ganglionar en pacientes con axila positiva al diagnóstico que han respondido o no a la QSP [424, 425]. El primero de ellos [461] incluyen pacientes con afectación axilar al diagnóstico, que tras neoadyuvancia no presentan afectación (LA o BGC) y son randomizadas a observación o radioterapia ganglionar. El otro ensayo clínico [460] incluye pacientes con

persistencia de enfermedad axilar tras neoadyuvancia y estas son randomizadas a RA o LA. Los resultados de estos estudios estarán disponibles a partir del 203 y 2024 respectivamente.

Tabla 21. Ensayos clínicos pendiente de publicación sobre tratamiento de la axila en pacientes con quimioterapia neoadyuvante.

Nombre del Ensayo	Localización	Finaliza	Tiempo de Seguimiento	Pacientes a Estudio	Tratamiento que Evalúa
RAPCHEM NCT01279304 (459)	Multicéntrico; Holandés	2016	5 años	N1 + Neoadyuvancia	Radioterapia ganglionar
NSABP-51/RTOG 1304 trial NCT01872975 (461)	Americano	2023	10 años	cN1 + Neoadyuvancia + ypN0	RA vs seguimiento
NCT01901094 (460)	Americano	2024	5 años	cT1-3N1 + Neoadyuvancia + ypN1	LA vs RA

CAPÍTULO II

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

A. La introducción de la BGC como método de estadificación ganglionar ha permitido una reducción en la indicación de la LA, una disminución de sus secuelas, con control locorregional y sistémico similar.

B. La introducción de los criterios ACOSOG Z0011 ha condicionado una disminución en la indicación de la LA en la mujer con una cirugía conservadora.

Objetivos

Objetivo General

Analizar la evolución de los procedimientos quirúrgicos para la estadificación ganglionar y tratamiento axilar y su repercusión en la calidad de vida, control locorregional y supervivencia durante el periodo 1999-2015.

Objetivos Específicos

Estudio 1: Análisis de la evolución de los procedimientos para la estadificación ganglionar de la mujer con cáncer de mama en cirugía conservadora, mastectomía y neoadyuvancia.

- Evaluar el impacto de la BGC y los criterios ACOSOG Z0011 y del IBCSG 23-01 en la indicación de la LA en términos de incidencia de este procedimiento.

- Evaluar la eficacia de la LA en mujeres con afectación metastásica del GC en términos de afectación de ganglios no-centinelas.

Estudio 2: Análisis de la SG, SLE y supervivencia específica durante el periodo 1999-2015. Evaluar los factores de riesgo para recaída locorregional, muerte y muerte específica por cáncer de mama.

Estudio 3. Analizar los factores que modifican la supervivencia y el impacto de los diferentes tratamientos axilares en las pacientes con afectación axilar N1.

- Determinar la necesidad de realizar una LA en este grupo de pacientes.

- Valorar la eficacia de la RA como alternativa de tratamiento axilar en mujeres con afectación axilar N1 y factores de riesgo.

Estudio 4: Determinar los factores de riesgo asociados con la afectación axilar y de ganglios no-centinelas.

- Identificar las pacientes que no cumplen criterios Z0011 ni IBCSG 23-01 que podrían beneficiarse de la observación.

- Identificar el grupo de pacientes con afectación de la axila previo a la administración de quimioterapia neoadyuvante que podría beneficiarse de la omisión de la LA.

Estudio 5: Determinar la incidencia de Linfedema en nuestra seria y los factores de riesgo asociados para su aparición.

- Identificar los factores de riesgo que determinan el desarrollo de un linfedema.

CAPÍTULO III

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de pacientes con el diagnóstico histopatológico de carcinoma infiltrante de mama intervenidas quirúrgicamente, en el Servicio de Cirugía General A y en la Unidad de Mama del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2015.

A. Pacientes.

Las pacientes corresponden al Área Sanitaria de La Coruña, una demarcación que comprende, aproximadamente, 550.000 habitantes, si bien algunas de ellas corresponden a otras áreas sanitarias de Galicia al tratarse de segundas opiniones realizadas en la Unidad de Mama. Todos los datos correspondientes se recogieron en una base informática de datos a partir del programa estadístico SPSS.

Las pacientes a estudio fueron derivadas a la Unidad de Mama desde las Consultas de Atención Primaria, del Programa Gallego de Detección Precoz para el Cáncer de Mama (PGDPCM), promovido por la Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia. En ambas situaciones el primer contacto de las pacientes con la Unidad se estableció a través del Servicio de Radiología, en donde se realizan las pruebas pertinentes en cada caso y posteriormente fueron derivadas a la consulta con el cirujano de mama (Figuras 15 y 16). Algunas pacientes fueron derivadas desde el servicio de admisión a través de la segunda opinión según lo establecido en el decreto 54/2015 del 12 de marzo. En la consulta de cirugía se realizó una historia clínica detallada enfocándose principalmente a los antecedentes gineco-obstétricos (edad de la menarquía y la menopausia, ciclo menstrual, número de hijos, fecha del primer embarazo, duración de la lactancia, tratamiento anovulatorio, tratamiento hormonal, intervenciones ginecológicas), así como los antecedentes familiares, fundamentalmente neoplásicos. Posteriormente, se hizo un examen físico dirigido a la exploración mamaria bilateral, axilas, cuello y ambas fosas supraclaviculares. Se inspeccionaron y palparon las mamas para determinar su tamaño, ptosis y simetría, así como retracciones, eczema, secreción o ulceración en el CAP o la piel de la mama, y localización, tamaño, consistencia y fijación de los nódulos mamarios, para establecer la relación mama/tumor.

Con los hallazgos clínicos, radiológicos y patológicos cada paciente se presentó en el Comité Multidisciplinar de la Unidad de Mama donde se decidió el esquema de tratamiento idóneo para cada una de ellas. En caso de indicarse quimioterapia sistémica primaria la paciente fue derivada

a las Consultas de Oncología Médica. Por el contrario, si el primer abordaje era la cirugía, la paciente acudió nuevamente a la consulta del cirujano donde se explicó el tratamiento propuesto por el comité.

Figura 15. Algoritmo del circuito asistencial de las pacientes a estudio con cirugía primaria. A la izquierda se indican las demoras medias asistenciales (días).

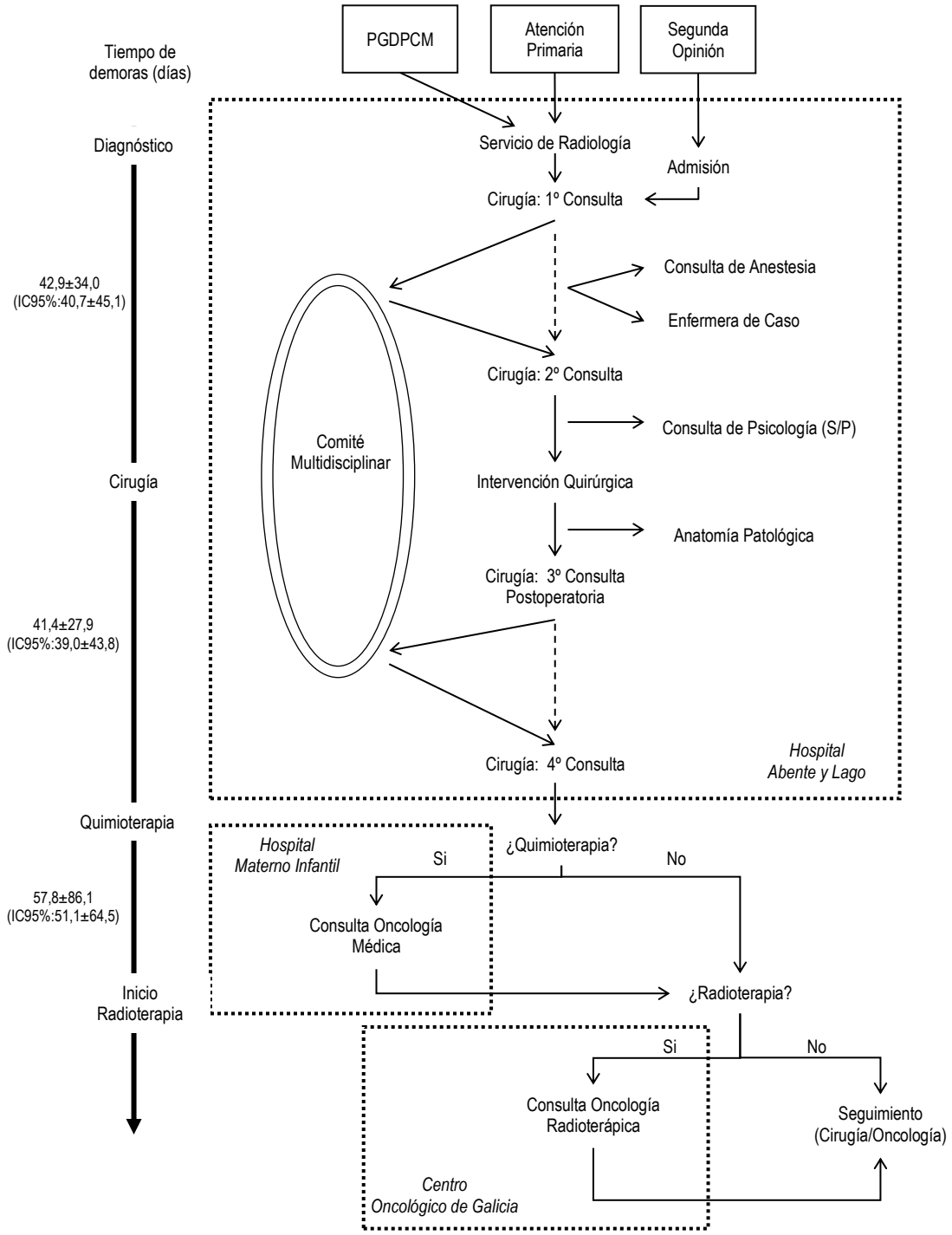
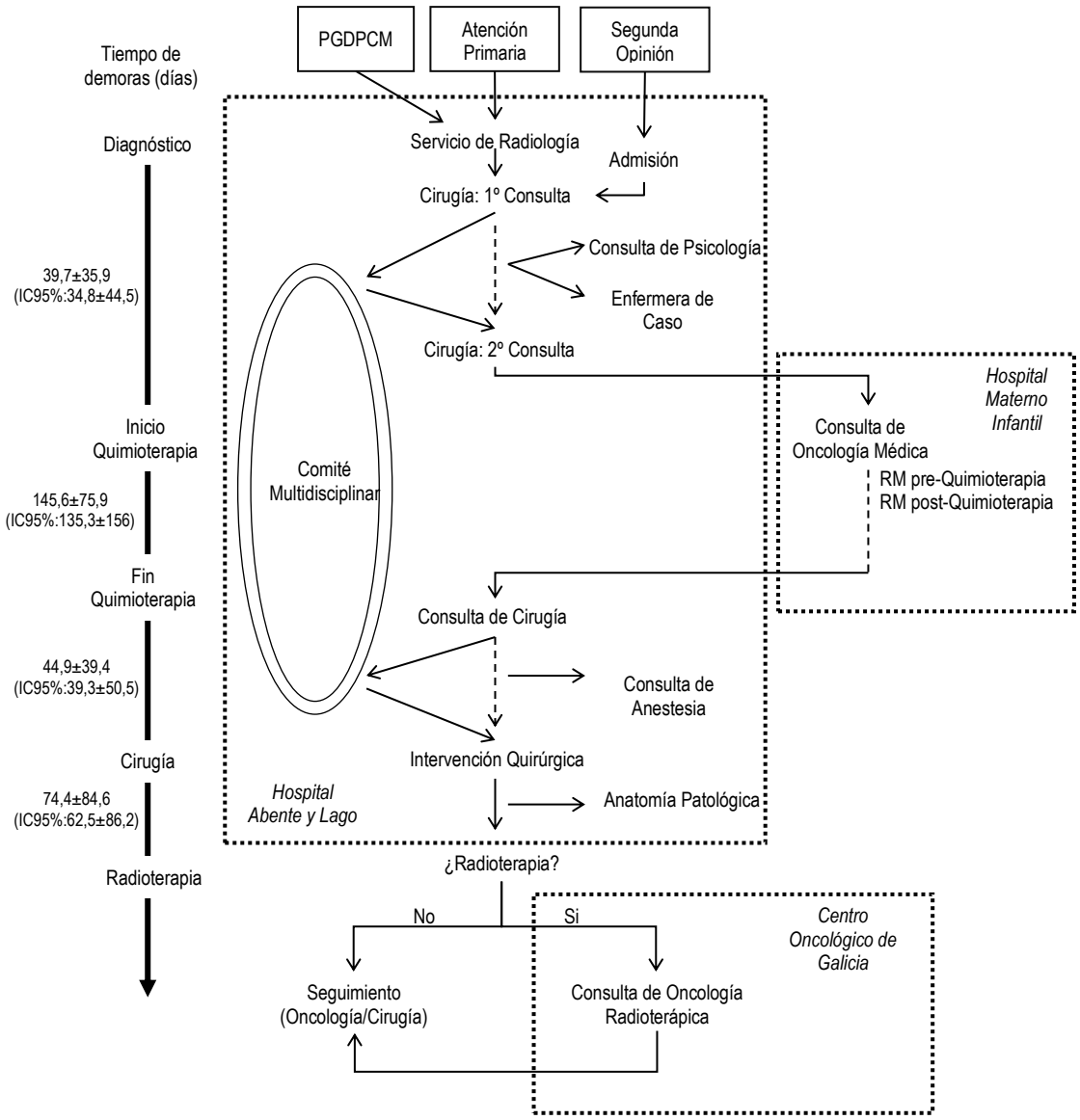


Figura 16. Algoritmo del circuito asistencial de las pacientes a estudio con quimioterapia neoadyuvante. A la izquierda se indican las demoras medias asistenciales (días).



Una vez realizada la cirugía, los resultados anatomopatológicos definitivos fueron comentados nuevamente en la reunión multidisciplinar para determinar el esquema de los tratamientos adyuvantes. Igualmente, en caso de haberse indicado quimioterapia neoadyuvante, una vez finalizado el tratamiento las pacientes fueron presentadas en el comité de mama donde se decidió el tipo de cirugía según la respuesta tumoral evidenciada en la clínica (exploración física) y en la radiología (mamografía, ecografía y RM post-neoadyuvancia). Posteriormente acudieron a la consulta de cirugía donde se explicó la intervención quirúrgica indicada.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Se incluyeron todas las mujeres con diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante de mama, intervenidas entre enero de 1999 y diciembre de 2015. Se excluyeron los hombres, las pacientes diagnosticadas de un carcinoma in situ, aquellas a quienes no se practicó ninguna intervención quirúrgica, las pacientes con metástasis a distancia al diagnóstico, sin estadificación axilar (LA previa o ancianas en quienes no se realizó ninguna cirugía axilar) (Tabla 22). Igualmente se excluyeron las pacientes con cirugía conservadora que no recibieron radioterapia en la mama o aquellas en quienes se desconoce el esquema de radioterapia o quimioterapia. No se incluyeron las enfermas perdidas durante el seguimiento.

Tabla 22. Criterios de inclusión y exclusión de las pacientes a estudio.

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
- Mujeres - Carcinoma infiltrante de mama - Información sobre el tratamiento con Radioterapia en Mama - Información sobre el esquema de Quimioterapia - Seguimiento hasta la fecha de actualización de Datos: 31/12/2015	- Varones - Patología Benigna de Mama - Carcinoma in situ como único diagnóstico - No haber completado los tratamientos adyuvantes - No estadificación axilar - No cirugía mamaria - Tumores Phyllodes y sarcomas - Metástasis a distancia al diagnóstico - Metacrónico de mama o recaída en colgajo de mastectomía

Grupos y Periodos a Estudio.

Se establecieron cuatro grupos a estudio según el esquema de tratamiento utilizado (Figura 17). Los Grupo 1 y 2 están formados por pacientes con cirugía primaria y los grupos 3 y 4 por pacientes con quimioterapia sistémica primaria.

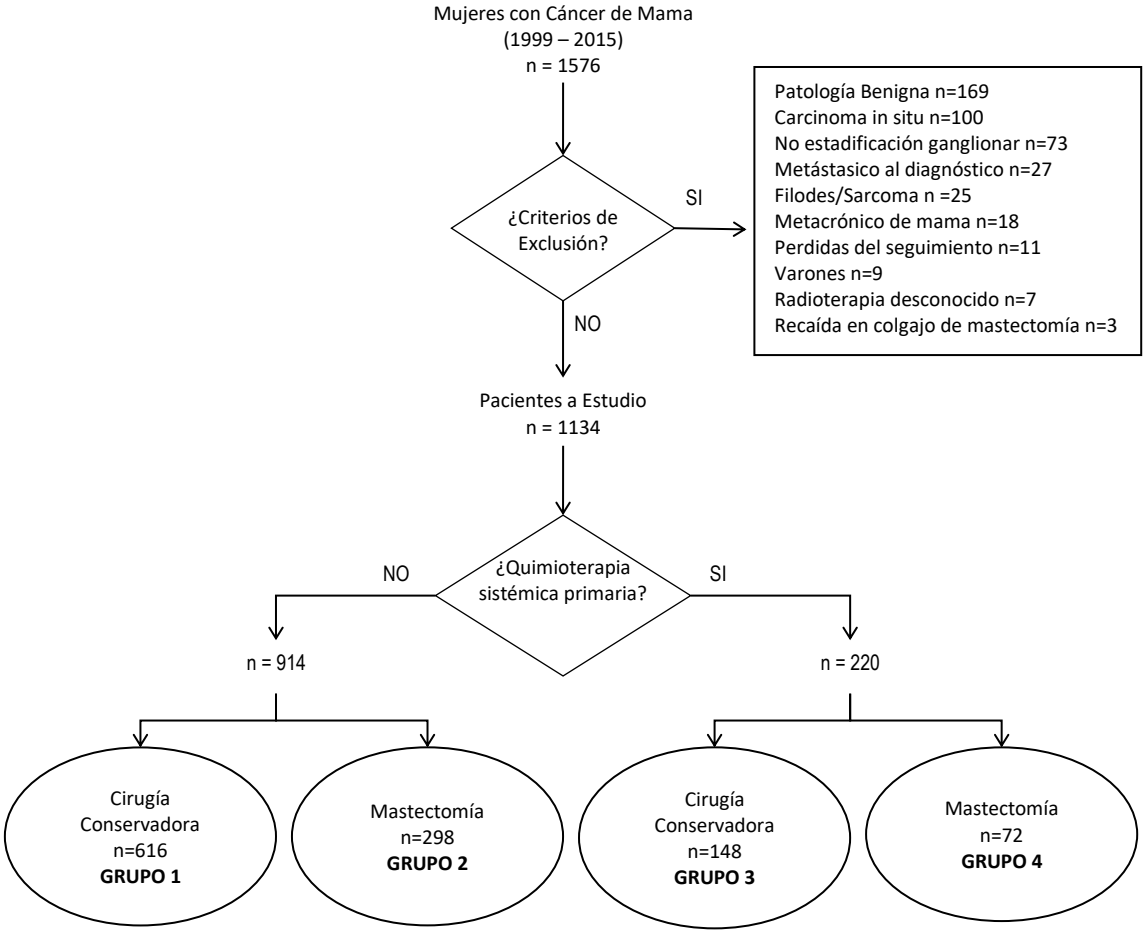
- Grupo 1: formado por las pacientes con un carcinoma infiltrante que fueron intervenidas mediante una técnica conservadora primaria de forma primaria. Todas estas pacientes recibieron radioterapia de mama posterior a la cirugía y la decisión de quimioterapia adyuvante fue tomada por el Comité de Mama de acuerdo a las guías clínicas de cada período [175].
- Grupo 2: este grupo está constituido por las pacientes a quienes se les realizó una mastectomía primaria. La decisión de quimioterapia y radioterapia adyuvante, al igual que en el grupo anterior, fue decisión del equipo multidisciplinar de acuerdo a las guías clínicas de cada periodo.

- Grupo 3: este grupo está compuesto por las pacientes que recibieron quimioterapia primaria y posteriormente se intervinieron mediante una técnica conservadora. Esta modalidad terapéutica se inició a partir del año 2002, e inicialmente sus indicaciones fueron la priorización del tratamiento sistémico en mujeres con tumores localmente avanzados (T3-4, N2-3, estadios clínicos III) y la mejora en la relación del tamaño mama/tumor para incrementar las posibilidades de una cirugía conservadora. Posteriormente se indicó quimioterapia primaria en tumores con un perfil IHQ con alta probabilidad de respuesta patológica completa (triple negativo, sobre-expresión HER2, índice de proliferación elevado) así como tumores localizados en áreas de alto riesgo para la deformidad (cuadrantes mamarios internos, yuxtareolares) en los cuales una reducción previa de tamaño permitía disminuir la incidencia de deformidad después del tratamiento radioterápico.
- Grupo 4: está formado por pacientes con tratamiento quimioterápico primario y posteriormente una mastectomía. El perfil de este grupo de pacientes se corresponde con tumores localmente avanzados, de gran tamaño en mamas pequeñas, tumores multifocales o tumores que no respondieron o progresaron durante el tratamiento con quimioterapia.

Se establecieron tres periodos a estudio, determinados por el método de estadificación ganglionar utilizado en cada uno de ellos:

- Pre-BGC. Periodo de tiempo comprendido desde enero 1999 hasta agosto de 2001, en el cual la estadificación ganglionar se realizó mediante LA.
- BGC. Espacio de tiempo comprendido entre agosto 2001 y febrero de 2010 en el cual se realizó una BGC a las mujeres con carcinoma infiltrante de mama sin afectación clínica de a axilar y sólo se completó una LA si el GC era positivo.
- Post-Z0011. Este periodo inicia en febrero de 2010 con la aplicación de los criterios del ensayo clínico ACOSOG-Z0011. Se modifican los criterios de LA, excluyendo de este procedimiento a las mujeres con cirugía conservadora y afectación de hasta dos GC, con tumores menores de 5 cm y que recibirán radioterapia externa.

Figura 17. Selección de pacientes y grupos a estudio.

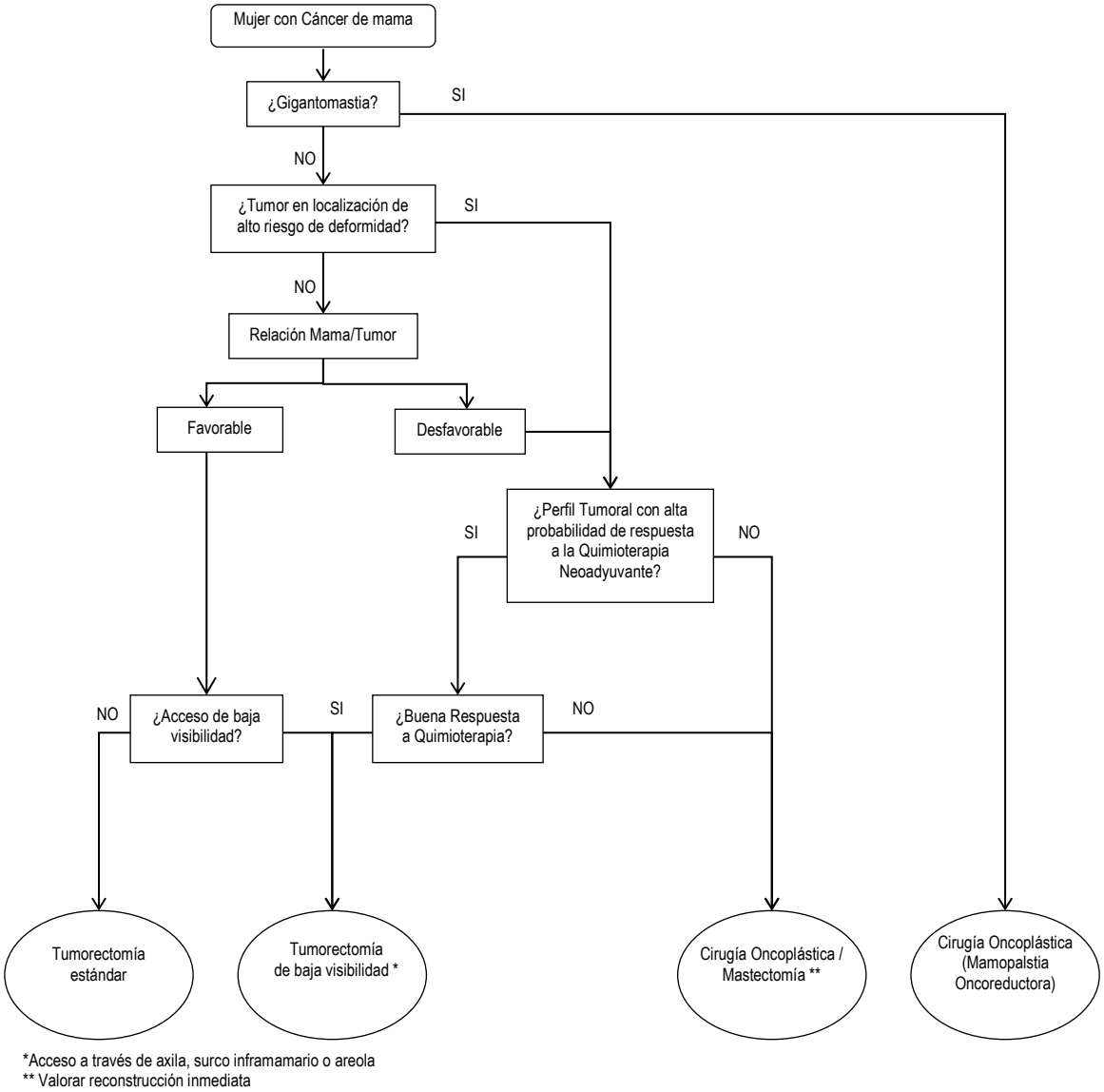


B. Método Quirúrgico.

Cirugía Mamaria.

La decisión del tipo de cirugía mamaria se consensuó en el comité multidisciplinar de la unidad tomando en cuenta las características de la mama, localización y biología del tumor, y la relación mama/tumor, siguiendo los criterios de resección oncológica y las bases de cirugía oncoplástica para conseguir el mejor resultado cosmético posible (Figura 18).

Figura 18. Algoritmo de decisión quirúrgica.



Cirugía Conservadora: tumorectomía/cuadrantectomía.

Se indicó una tumorectomía en aquellas pacientes con un tumor menor de 3-4 cm, unifocal o procesos multifocales que fuesen englobados dentro de este diámetro de resección, con una relación mama/tumor adecuada. En la consulta prequirúrgica se confirmó la posibilidad y autorización de la paciente para recibir tratamiento radioterápico.

En tumores palpables se realizó la resección guiada por la palpación del cirujano consiguiendo un margen macroscópico de 1 cm. En tumores no palpables el servicio de radiología colocó un arpón que sirvió de guía al cirujano. En caso de procesos multifocales no palpables se localizó individualmente las masas dominantes o se delimitó la zona a extirpar con varios arpones, fundamentalmente en el caso de microcalcificaciones.

En la mayoría de las pacientes se realizó un abordaje de baja visibilidad mediante tunelización desde el límite de la areola, el surco inframamario o la axila. En todas las pacientes se colocaron clips de titanio en el lecho quirúrgico, que permitieron la identificación del lecho durante la planificación del tratamiento radioterápico. Todas las piezas fueron marcadas con grapas según el protocolo de la unidad, para la correcta identificación de los bordes en el estudio patológico (1 grapa: borde superior; 2 grapas: borde inferior; 3 grapas: borde medial; 4 grapas: borde lateral). En la mayoría de los casos se realizaron ampliaciones de pequeño volumen ("shaving") de todos los bordes de la cavidad [(472)].

Cirugía Oncoplástica.

A partir del año 2003 se introdujeron en la Unidad procedimientos de remodelación oncoplástica para optimizar la resección oncológica y mejorar el resultado cosmético de la conservación mamaria. Al igual que en las tumorectomías, durante el procedimiento oncoplástico se colocaron clips de titanio en el lecho quirúrgico para la identificación del mismo en la TAC de planificación radioterápica de la mama. Los criterios para la indicación de un procedimiento oncoplástico fueron los siguientes:

- Tumores en localizaciones de alto riesgo. Los procedimientos oncoplásticos facilitan la prevención de secuelas cosméticas en las localizaciones mamarias con mayor riesgo de una deformidad como son el polo inferior mamario, el cuadrante superointerno, el segmento lateral de la mama y las áreas yuxtareolares.

- Resecciones tumorales de gran tamaño. Se indicó un procedimiento oncoplástico en mujeres que precisaron resecciones de un volumen mayor del 20% de la mama, en las que una resección local condicionaría una deformidad y precisan una amplia remodelación local se indicó una oncoplastia. Igualmente, se realizó una técnica oncoplástica en pacientes que precisaron una reintervención por márgenes afectos, y en quienes la misma ocasionaría una importante deformidad.

- Tumores multifocales y multicéntricos. El grado de dispersión tumoral constituye un elemento decisivo para la planificación de un procedimiento conservador porque precisa un volumen de extirpación mayor para obtener márgenes libres. Por esta razón, en las mujeres con procesos neoplásicos multifocales/multicéntricos se indicaron técnicas oncoplásticas que facilitaron la extirpación amplia y la remodelación del defecto mediante el aporte de tejido de otros cuadrantes.

- Gigantomastia. Las mujeres con mamas voluminosas y péndulas presentan una mayor complejidad para la planificación radioterápica, debido a la extensión del campo a irradiar y la imposibilidad de colocar la mama en la misma posición durante todas las sesiones. Por este motivo, a las mujeres con una gigantomastia se les indicó una oncoplastia vertical para la reducción bilateral de la mama.

- Asimetría Mamaria. En las mujeres con una asimetría de volumen mamario previo al diagnóstico del proceso se indicó un procedimiento oncoplástico con la finalidad de realizar una extirpación tumoral óptima y, al mismo tiempo, facilitar la calidad de vida de la paciente mediante la corrección de la asimetría con un patrón vertical de reducción mamaria.

Los criterios para la selección de la técnica quirúrgica se basaron en la localización del tumor y las características de la mama (Tabla 23) [(473)].

- Mamoplastia Horizontal. Esta técnica se indicó principalmente en tumores localizados en el polo superior de la mama, en la proximidad del CAP. El resultado de este patrón es una mama plana y sin proyección, por lo que es ideal en mujeres posmenopáusicas con mamas de tamaño medio y ptosis moderada.

- Mamoplastia Vertical de rama única. La principal indicación de esta técnica es la resección de tumores en el polo inferior, para prevenir la retracción del CAP en sentido caudal. Sin embargo, también se utilizó para resecciones tumorales del polo superior

diseñando un pedículo inferior. Este procedimiento es ideal para mujeres jóvenes con mamas de tamaño y ptosis moderada, ya que genera proyección de la mama y elevación del CAP.

- Mamoplastia Vertical de doble rama. Esta técnica es ideal en mujeres con mamas de gran tamaño y ptosis importante, ya que provoca una reducción importante del volumen mamario y una elevación significativa del CAP. Es la técnica ideal para mujeres con gigantomastia para optimizar la radioterapia postoperatoria, y puede indicarse en tumores de cualquier localización eligiendo el pedículo adecuado. Finalmente, este procedimiento se realizó en todas las mujeres con gigantomastia mediante la utilización de un doble pedículo (superior e inferior).

- Mamoplastia Lateral. Esta técnica oncoplástica se indicó en mujeres con tumores en la región intercuadrantérea externa en mamas de volumen medio y escasa ptosis. Su utilización previno la deformidad lateral de la mama y la distorsión del CAP.

- Mamoplastia de Rotación Inferior. Se indicó en mujeres con tumores en la región intercuadrantérea interna y cuadrante inferointerno y mamas con escasa ptosis.

- Mamoplastia Circular o Round-Block. Se indicó en tumores yuxtareolares, a una distancia del CAP inferior a los 2-3 cm, en mujeres con mamas de tamaño medio, escasa ptosis y buena proyección.

Mastectomía y Reconstrucción Mamaria Inmediata.

Las principales indicaciones de una mastectomía fueron la mala relación entre el tamaño de la mama y el tumor, la multifocalidad y la multicentricidad. Otras indicaciones de mastectomía han sido la imposibilidad para recibir radioterapia de la mama, el carcinoma inflamatorio (T4), la progresión tumoral durante la neoadyuvancia o el deseo expreso de la paciente. Se realizó la extirpación de la glándula mamaria desde el borde inferior de la clavícula hasta el surco inframamario, incluyendo la aponeurosis del pectoral mayor y preservando en todos los casos ambos músculos pectorales. En aquellos casos con afectación muscular macroscópica se realizó una extirpación local de las fibras musculares afectadas. Se indicó una mastectomía preservadora de piel en aquellas mujeres en las que se planificó una reconstrucción inmediata y en las que no se evidenciaba afectación tumoral del envoltorio

cutáneo. La indicación de una mastectomía preservadora de piel y pezón se realizó en mujeres con mamas de pequeño tamaño (150-200 g) y sin afectación tumoral del tejido retroareolar comprobado mediante estudio anatomopatológico. Si el proceso oncológico contraindicaba la preservación del envoltorio cutáneo, se intentó conservar el colgajo superior realizando una incisión de Stewart orientada al polo inferior.

Desde el año 2004 a las mujeres con una mastectomía se les ofreció la reconstrucción mamaria inmediata. Inicialmente (2004-2010) sólo se realizó la reconstrucción mamaria mediante un colgajo de músculo dorsal ancho y posteriormente, desde el año 2010, en la mayoría de los casos la reconstrucción mamaria se efectúo a través de un expansor/prótesis.

Las principales contraindicaciones para una reconstrucción inmediata fueron: mujeres ancianas, negativa de la enferma o aquellas situaciones en las cuales se priorizó el control oncológico del proceso o la progresión de la enfermedad durante la quimioterapia neoadyuvante.

Tabla 23. Indicaciones de las principales técnicas oncoplásticas conservadoras [263]

Técnica Oncoplástica	Localización Tumoral	Características de la mama
Mamoplastia vertical de rama única	Unión de cuadrantes inferiores	Tamaño moderado Ptosis leve/moderada
Mamoplastia vertical de doble rama	Cuadrantes inferiores	Tamaño moderado/grande Ptosis moderada
Mamoplastia vertical de pedículo inferior	Tumores Laterales (7-10h) Tumores mediales (2-4h) Tumores en unión de cuadrantes superiores (<2-4 cm del CAP)	Tamaño moderado/grande Ptosis moderado/grande Movilización del CAP >5cm
Mamoplastia rotación inferior	Unión de cuadrante internos Cuadrante inferointerno	Tamaño moderado Ptosis leve/moderada
Mamoplastia horizontal	Tumores del polo superior (8-4h)	Tamaño pequeño/moderado Ptosis leve/moderada
Mamoplastia lateral	Tumores laterales (8-10h) >5 cm del CAP	Tamaño moderado Ptosis leve/moderada
Mamoplastia circular	Tumores próximos al CAP	Tamaño moderado Ptosis leve/moderada

Estadificación Axilar.

En todas las pacientes se realizó la estadificación axilar según el protocolo aprobado por la Unidad de Mama en cada periodo (Figura 19). Durante la primera etapa (Pre-BGC) se realizó en todos los casos una LA como método de estadificación ganglionar. Este periodo contiene la fase de validación de la BGC, en la que se incluyeron 72 mujeres a quienes se realizó una BGC seguido de una LA identificando una tasa de FN de 2,7% [194]. El segundo periodo (BGC) está comprendido desde agosto de 2001 hasta febrero de 2010. En esta fase se practicó una BGC en pacientes sin afectación clínica de la axila y en aquellas pacientes con afectación del GC se realizó una LA. El último periodo está comprendido desde febrero de 2010 hasta diciembre de 2015, en el cual por consenso del Comité Multidisciplinar se modificaron los criterios de indicación de LA en pacientes con afectación metastásica del GC [474]. En la primera fase de este período se aplicaron los Criterios del ACOSOG Z0011 modificados, excluyendo a las pacientes con tumores T2 y triple negativo. Posteriormente, según decisión del comité, se ampliaron los criterios de inclusión, de acuerdo a los siguientes grupos:

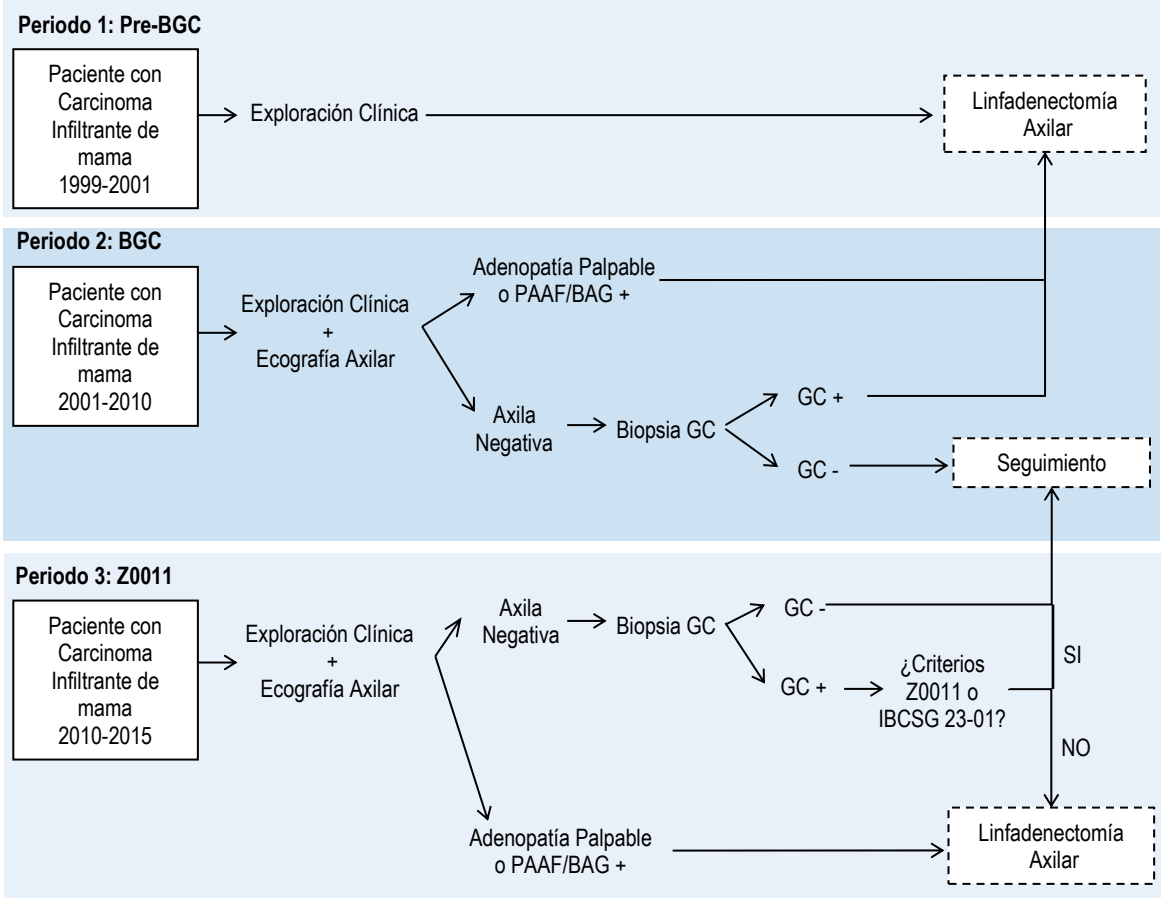
- *Cirugía Conservadora de Mama.* En este grupo de pacientes se aplicaron los criterios del ensayo clínico ACOSOG Z0011 [6] y sólo se realizó una LA a las mujeres con afectación metastásica de 3 o más GC y/o rotura capsular del mismo.

- *Mastectomía.* En las pacientes con indicación de una mastectomía se utilizaron los criterios del ensayo clínico IBCSG 23-01 [7], omitiendo la LA en el grupo de pacientes con afectación micrometastásica del ganglio centinela.

- *Neoadyuvancia y Cirugía Conservadora.* En este grupo de pacientes se introdujo la BGC a partir de 2008, realizándose hasta 2011 antes del inicio de la quimioterapia. A partir de 2011 la BGC se indicó al finalizar el tratamiento quimioterápico, completándose con una LA si había evidencia de afectación del GC. Desde el 2015 se indicó una LA cuando se evidenciaron 2 o más GC afectos o en ausencia de cambios post-quimioterapia en la axila.

En este último período, se valoró individualmente el tratamiento axilar de las mujeres con afectación del GC, consensuado la decisión de LA y/o radioterapia de la axila en la reunión semanal del comité de la Unidad de Mama del Hospital.

Figura 19. Procedimiento de estadificación axilar en pacientes con cirugía primaria según cada período.



Cirugía Axilar.

Linfadenectomía Axilar. En las pacientes con indicación de una LA se realizó una incisión semicircular en el pliegue axilar y posterior a la apertura de la fascia axilar se realizó una disección del tejido linfograso axilar, preservando el músculo pectoral menor, el pedículo neurovascular del músculo dorsal ancho y del nervio torácico largo. Inicialmente la LA se realizó de los niveles I, II y III de Berg. A partir del 2002 sólo se disecaron los niveles I y II; y desde el 2009 la disección axilar se realizó únicamente del Nivel I, excepto si se evidenciaba afectación macroscópica de los niveles II y III. Se utilizó el término linfadenectomía axilar fútil para aquellas LA en las que no se evidenciaron ganglios no centinelas afectados.

Biopsia de Ganglio Centinela. Para el marcaje del GC se utilizó como trazador la albúmina microcoloide marcada con tecnecio 99, con un tamaño de partícula superior a 1000 nanómetros. El día anterior a la intervención en el Unidad de Medicina Nuclear del Centro Oncológico de Galicia, se administró 1mCi en la región peritumoral, o en el lecho quirúrgico de la herida cuando se realizó una biopsia previa. Posteriormente se efectuó una linfogammagrafía a los 60-90

minutos para visualizar el o los GC. Durante la fase de validación y en los GC realizados posterior a quimioterapia neoadyuvante [241, 243] se realizó marcaje combinado, isotópico y colorante, mediante la administración de 2-3 cm^3 de azul patente o azul de isosulfán en la región periareolar 20 minutos antes de la intervención quirúrgica y posterior masaje local durante 5 minutos.

En todos los casos se realizó una incisión en el pliegue cutáneo del hueco axilar y posterior apertura de la fascia axilar y, a continuación, se procedía a la identificación del GC mediante una sonda Neoprobe 2000® (Neoprobe Corporation, Dublín, Irlanda). Se definió como GC aquel con un recuento isotópico 10 veces superior a la base y/o aquellos coloreados con azul patente o con un conducto linfático azulado. Sólo se biopsió un GC en la cadena mamaria interna cuando no existía evidencia de GC en la axila.

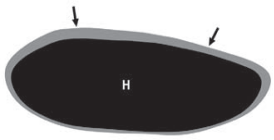
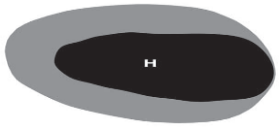
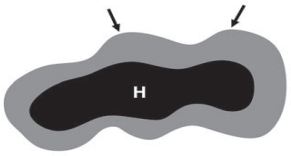
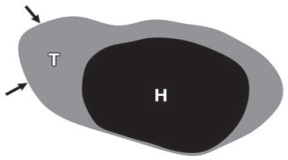
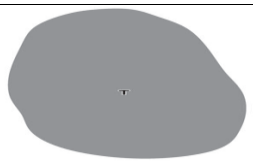
C. Método Radiológico.

Diagnóstico en Mama. A todas las mujeres se les realizó una mamografía y una ecografía bilateral de mama. Se completó el estudio de la mama con una RM en pacientes con un carcinoma oculto de mama, mamas muy densas, en pacientes con carcinoma familiar asociado a mutaciones del BRCA, mujeres con implantes mamarios y en mujeres con indicación de quimioterapia neoadyuvante. En estas últimas se realizó la RM antes de iniciar el esquema de quimioterapia y al finalizarlo para valorar la respuesta tumoral. En todas las mujeres se determinó el Bi-RADS y se realizó biopsia de las lesiones BiRADS 4, 5 y 6 [(475)].

En las lesiones visibles por ecografía se realizó una biopsia con aguja gruesa (BAG), obteniendo entre 2 a 4 cilindros según el grosor de la aguja utilizado. Hasta el año 2007 a las lesiones no visibles en la ecografía se les realizó una biopsia excisional y a partir de entonces se realizó una biopsia asistida por vacío (BAV) obteniendo al menos 12 cilindros para el estudio anatomopatológico. A partir de este año sólo la cicatriz radial, las lesiones papilares y la hiperplasia ductal con atipia fueron indicación de biopsia quirúrgica.

Diagnóstico Axilar. Inicialmente la estadificación prequirúrgica de la axila se realizó únicamente con la exploración clínica. A partir del año 2003 se realizó ecografía axilar a todas las pacientes diagnosticadas de un carcinoma mamario. Cada ganglio linfático se clasificó por sus características morfológicas en la cortical y el hilio ganglionar; desde 2008 se utilizó la clasificación de Bedi y col [(340)] (Tabla 24). Se realizó una BAG o una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) según decisión del radiólogo en las pacientes que presentaban ganglios con cortical >3mm, engrosamiento focal y con pérdida del hilio graso; o los tipos 5 y 6 de Bedi.

Tabla 24. Clasificación ecográfica de los Ganglios Linfáticos de Bedi [340].

Tipo	Descripción	Imagen
Tipo 1	Ganglio hiperecóico, prácticamente sin corteza visible. El hilio presenta áreas paradójicamente hipoecóicas correspondientes a vasos y células grasas.	
Tipo2	Corteza uniforme, hipooecóica fina (<3mm).	
Tipo3	Corteza hipoecóica >3mm.	
Tipo4	Corteza hipoecóica con lóbulos generalizados y siguen el contorno ecogénico del hilio	
Tipo 5	Corteza hipoecóica focalmente lobulada correspondiente a depósitos metastásicos.	
Tipo 6	Ganglio linfático totalmente hipoecóico, sin hilio, q ue se encuentra reemplazado por tumor.	

H: hilio linfático; T: depósitos tumorales

D. Método Anestésico.

Las pacientes intervenidas acudieron a una consulta preanestésica, en la que se realizó una historia clínica detallada incluyendo antecedentes personales de alergias, hábitos tóxicos, enfermedades previas y tratamiento actual, y se realizó una exploración física completa incluyendo peso, altura, frecuencia cardíaca y tensión arterial. Igualmente, en esta consulta se revisaron el electrocardiograma, la anlítica y radiología de tórax, y se estableció el riesgo anestésico-quirúrgico según la clasificación ASA, así como la pauta de medicación previa a la intervención quirúrgica. En caso de precisarlo, la paciente fue derivada a otros especialistas (cardiología, endocrinología, neurología, etc.) desde la consulta de anestesia.

El día de la intervención quirúrgica se verificó el correcto funcionamiento de los equipos de anestesia. Se confirmaron los datos de la historia preanestésica, el cumplimiento del periodo de ayuno y la premedicación. En quirófano se realizó una monitorización continua con tensión arterial, pulsioximetría, electrocardiograma y capnografía. La paciente se colocó en la mesa de quirófano en decúbito supino, con fijación de miembros superiores y la cabeza, lo cual permitió sentar a la enferma durante la remodelación de la mama. Se canalizó una vía venosa periférica en el brazo contralateral al de la mama a intervenir y se realizó la inducción anestésica con Dormicum® (0,05 mg/Kg) y/o Fentanest® (3-5 µg/Kg) por vía intravenosa. Se proporcionó oxígeno al 100% mediante mascarilla facial y fármacos inductores del sueño como Pentotal® al 2,5% (4-5 mg/Kg), Propofol® (2 mg/Kg) o Etomidato® (0,2 mg/Kg). La decisión de intubación orotraqueal o mascarilla laríngea fue tomada por el anestesista.

En las pacientes con cirugía reconstructiva y/o LA se realizaron técnicas regionales para prevenir el dolor agudo postoperatorio (Tabla 25). La técnica fue decisión del anestesista del quirófano y principalmente se realizaron: epidural torácica con nivel entre T3-T5, el bloqueo paravertebral ecoguiado y/o el bloqueo ecoguiado de los nervios pectorales o ramas cutáneas de nervios intercostales en línea media axilar (BRILMA) [263, 433].

Tabla 25. Técnicas anestésicas regionales según procedimiento quirúrgico [263].

Técnica Regional	Procedimientos Subsidiarios
Epidural torácica	Cirugía reconstructiva de mama bilateral ± Linfadenectomía axilar
Paravertebral unilateral Bloqueo pectoral/intercostal uni/bilateral	Cirugía reconstructiva de mama unilateral ± Linfadenectomía axilar ± simetrización
Pectoral uni/bilateral Bloqueo intercostal	Linfadenectomía axilar ± tumorectomía

E. Método de Anatomía Patológica.

Biopsia Mamaria. Desde el Servicio de Radiología se remitieron los cilindros de tejido mamario al Servicio de Anatomía Patológica, en donde se realizó el estudio diferido mediante fijación en formol, inclusión en parafina y tinción con Hematoxilina-Eosina (H-E). En cada biopsia se determinó:

- Tipo histológico según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud [(477)].
- Grado Histológico de acuerdo al Sistema de Nottingham para los carcinomas ductales infiltrantes [(138)] (Tabla 26).
- Subtipo tumoral según las recomendaciones de las guías de consenso de St. Gallen [(120, 130, 133, 478, 479)] (Tabla 27). El estudio se realizó a través de IHQ y se determinó la positividad para receptores de estrógeno y progesterona, la proliferación tumoral mediante el Ki67 y a partir del año 2004 la expresión del Her2. Se definió como cáncer de mama Her2 positivo si ≥ 30 % de las células tumorales probadas se teñían para HER2 (IHC3+). En caso de una expresión dudosa de HER2, > 10 % pero < 30 % (IHC2+), se realizó un análisis de hibridación in situ por fluorescencia (FISH). Desde el año 2011, se determinó el CK19 por la posibilidad del estudio del GC por método OSNA [(270)].

Tabla 26. Clasificación Nottingham para el Grado histológico [(138)]

	Diferenciación Glandular	**Pleomorfismo nuclear**	**Mitosis**
Puntuación 1	>75% del tumor presenta estructuras glandulares/tubulares	Núcleos ligeramente aumentados de tamaño, con cromatina nuclear uniforme	<7 mitosis por campo
Puntuación 2	10-75% del tumor presenta estructuras glandulares/tubulares	Células más largo de lo normal con vesículas nucleares abiertas y variabilidad en el tamaño del nucléolo	8-14 mitosis por campo
Puntuación 3	<10% del tumor tiene áreas glandulares/tubulares	Nucléolo muy prominente con marcada variación de tamaño y formas bizarras	>15 mitosis por campo

⇩

Grado 1	3,4 ó 5 puntos
Grado 2	6 ó 7 puntos
Grado 3	8 ó 9 puntos

Tabla 27. Subtipos tumorales según St Gallen 2013 [130]

Subtipo Tumoral	Definición Clínico-Patológica
Luminal A	- Receptor de Estrógeno positivo - Receptor de Progesterona positivo - HER2 negativo - Ki-67 bajo (<20%)*
Luminal B	**Luminal B HER2 negativo:** - Receptor de Estrógeno - HER2 negativo - Al menos uno de: Receptores de Progesterona negativo o bajo Ki67 alto (>20%) **Luminal B HER2 positivo:** - Receptor de Estrógeno positivo - HER2 positivo - Cualquier Ki-67 y cualquier expresión de receptores de progesterona
HER2 +	- Receptor de Estrógeno y Progesterona negativo - HER2 positivo
Triple Negativo	- Receptor de Estrógeno y Progesterona negativo - HER2 negativo

*Antes del 2013 se utilizaba 14% como punto de corte en el Ki67.

Pieza Mamaria. Se realizó estudio intraoperatorio macroscópico de los bordes a las tumorectomías de lesiones palpables. Por el contrario, no se realizó estudio intraoperatorio a las tumorectomías tras finalizar la neoadyuvancia, tumores papilares y microcalcificaciones. La única indicación de estudio microscópico intraoperatorio por congelación fue la valoración del tejido retroareolar en caso de mastectomías preservadoras de pezón o en la cirugía conservadora próxima al CAP.

Para el estudio diferido la pieza se fijó con formol. En caso de biopsias radioquirúrgicas de tumores no palpables y/o microcalcificaciones se realizó un estudio mamográfico y/o ecográfico para certificar la inclusión del tumor en la pieza. El estudio de la pieza se realizó con tinción de H-E y se informó: distancia del tumor a cada borde (superior, inferior, lateral, medial, profundo y superficial), así como la presencia de invasión linfovascular y nerviosa.

Inicialmente se consideró como margen libre distancias mayores de 5mm. Posteriormente, a partir del año 2009 según decisión del comité multidisciplinar, distancias entre 2-3 mm fueron aceptadas como adecuadas. Desde el año 2014 se consideró como margen negativo cuando el tumor no contactaba con la tinta (“no ink”) [480].

Estudio Axilar. Desde el año 2001, con la introducción de la BGC se realizó el estudio intraoperatorio del GC. En los GC menores de 0,5 cm se incluía su totalidad; si su tamaño

oscilaba entre 0,5 y 1 cm, se cortaba por la mitad, y si sus dimensiones eran mayores de 1 cm se cortaba en secciones de 0,3 cm de grosor, aproximadamente. Luego se procedió a un estudio protocolizado del GC. Una primera sección se teñía con H-E y otra, al mismo nivel, se dejaba sin teñir. Esta sección teñida con H-E era analizada por el patólogo y, si era positiva, no se continuaba con el estudio histológico. En caso contrario se procedía a cortar 5 secciones más a intervalos de 250 mm y se teñían con H-E. En casos de dudosos o carcinomas lobulillares se incluyó el estudio con IHQ. Se realizó con el anticuerpo AE1-AE3, un anticuerpo constituido por un pool de queratinas tras tratamiento con calor y a una dilución de 1:50.

Desde enero de 2011 se instauró el estudio intraoperatorio del GC mediante el método OSNA, exceptuando los pacientes con tumores CK19 negativo, carcinoma ductal in situ y las mujeres tratadas con neoadyuvancia. Sólo se realizó estudio de la grasa periganglionar en los GC estudiados por OSNA, para valorar afectación extracapsular.

Se definió como micrometástasis aquellas inclusiones tumorales entre 0,2 y 2 mm, equivalente en el método OSNA a un número de copias entre 250 y 5000. Las macrometástasis son aquellas metástasis >2 mm o más de 5000 copias por OSNA. Finalmente, las células tumorales aisladas son metástasis menores de 0,2 mm y se corresponden con <250 copias por OSNA.

El estudio de la LA se realizó siempre diferido con inclusión en parafina y posterior tinción con H-E. A cada ganglio se le realizó 1 sólo corte estudiando ambos lados. En ningún caso se realizó estudio de la grasa periganglionar.

En los casos de punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de adenopatías ecográficamente sospechosas se valoró que la muestra fuera representativa y se categorizó el extendido en uno de los siguientes:

- Benigno: ausencia de características citológicas de malignidad.
- Indeterminado: las características citológicas no permiten una conclusión diagnóstica.
- Sospechoso: las características citológicas son altamente sugestivas de malignidad.
- Maligno: las características citológicas son francamente malignas.
- Insatisfactorio: escasa celularidad.

El estudio definitivo de las piezas incluyó un informe final con el estadio tumoral (pTNM) según la clasificación de la AJCC [(152)].

F. Tratamiento Radioterápico.

La radioterapia se realizó en el Centro Oncológico de Galicia "José Antonio Quiroga Pineyro". Las pacientes con cirugía conservadora incluidas en el estudio recibieron radioterapia de la mama entre la cuarta y la sexta semana después de la cirugía o de finalizar el esquema de quimioterapia. Se realizó mediante campos tangenciales a dosis de 50 Gy en 25 fracciones de 2 Gy, 5 veces por semana. En caso de realizar una sobreimpresión del lecho tumoral ("Boost") se aplicaron dosis entre 8-10 Gy adicionales, repartidos en 4 ó 5 sesiones. Las principales indicaciones de un Boost fueron una edad menor de 50 años, invasión perineural o linfovascular, margen próximo afecto, tumores mayores de 3 cm, Grado 3 o extenso componente intraductal [134]. Aquellas pacientes con una mastectomía y tumores T3-T4 recibieron radioterapia de la pared torácica a dosis de 45-50 Gy en 25 fracciones de 1,8-2 Gy/día. En caso de margen afecto que no puede ser ampliado se indicó una sobreimpresión del lecho tumoral.

Se indicó radioterapia de cadenas ganglionares en aquellas pacientes con rotura de la cápsula ganglionar, invasión linfovascular, grado 3 del sistema de gradación de Nottingham, afectación de 3 o más ganglios y/o ausencia de expresión de receptores hormonales. En ningún caso se irradió la cadena mamaria interna. Las mujeres que recibieron radioterapia de la axila y en región supraclavicular recibieron dosis de 50 Gy en 25 sesiones, con una profundidad de 3cm. En todas las pacientes se realizó una revisión retrospectiva de su tratamiento radioterápico. Las pacientes con afectación del GC sin una LA ni factores de riesgo recibieron irradiación de la axila mediante campos tangenciales altos (Tabla 28).

Tabla 28. Indicaciones de Radioterapia [134]

	Indicaciones de Radioterapia Externa
Mama	- Todas las mujeres con Cirugía Conservadora
Sobreimpresión en Lecho Tumoral	- Mujeres menores de 50 años - Grado 3 - Invasión linfovascular o perineural - Márgenes próximos - Tumores >3 cm - Abundante componente intraductal
Pared Costal	- Tumores T3-T4 - Afectación del margen de mastectomía que no puede ampliarse - >4 ganglios afectados
Cadenas Ganglionares	- Rotura de Cápsula Ganglionar - Afectación de 3 o más ganglios - Invasión linfovascular - Grado 3 - No expresión de receptores hormonales

G. Tratamiento Sistémico.

La decisión del tratamiento adyuvante fue consensuada en el comité de tumores del centro hospitalario, utilizando las guías clínicas correspondientes a cada periodo [134, 175]. Las pacientes con tumores con expresión de receptores hormonales recibieron terapia hormonal. En mujeres premenopáusicas se prescribió tamoxifeno a dosis de 20 mg/día y en mujeres postmenopáusicas se indicó inhibidores de la aromatasa (letrozol 2,5 mg/día), durante 5 o 10 años a criterio del médico responsable (cirujano/oncólogo).

En caso de terapia adyuvante con quimioterapia, se inició el esquema entre la segunda y la sexta semana postoperatoria y no más tarde la 12º semana [134]. Principalmente se utilizaron esquemas basados en antraciclinas (AC) y taxanos. Se prescribieron dosis de 60 mg/m^2 de doxorrubicina en inyección intravenosa en 30-60 minutos + 600 mg/m^2 de Ciclofosfamida en inyección intravenosa en 30-60 minutos el día 1 cada 21 días por cuatro ciclos. Veintiún días después del último ciclo de AC se administró Paclitaxel 80 mg/m^2 en infusión intravenosa lenta (1 hora) semanal durante 12 ciclos. En caso de toxicidad inaceptable, progresión tumoral o negación de la paciente se suspendió el tratamiento.

En octubre de 2002 se inició la prescripción de trastuzumab para las pacientes con tumores con sobre-expresión de HER2. La primera dosis de trastuzumab de 4mg/Kg intravenoso se inició con el taxano y posteriormente se pautó a 6mg/Kg cada 21 días hasta completar 1 año de tratamiento. En las pacientes con trastuzumab se solicitó ecocardiograma de control para medir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Como premedicación del esquema AC se administraron 20 mg de dexametasona o 125 mg de hidrocortisona más 8 mg de ondansetrón, ambos en inyección intravenosa de 15 minutos. El ondansetrón se indicaba asimismo vía oral cada 8 horas.

El Taxol fue premedicado con antihistamínicos anti-H1 y –H2, así como con corticoides, utilizando habitualmente 5 mg de dexclorfeniramina + 50 mg de ranitidina + 125 mg de hidrocortisona + 8 mg de ondansetrón. Posteriormente se mantuvieron 4 mg de ondansetrón cada 8 horas durante 2 días. Para prevenir las mialgias, efecto secundario presente en el 30%-50% de los casos en que se administra Taxol y que en función de la tolerancia individual puede motivar la interrupción del tratamiento, se pautó ibuprofeno (o similar) a dosis de 400-600 mg cada 8 horas.

H. Seguimiento.

El seguimiento se realizó durante los primeros 5 años en la Unidad de Mama y posteriormente en el médico de cabecera. Se siguieron las recomendaciones de las guías clínicas con exploración clínica y analíticas con marcadores tumorales cada 6 meses y una mamografía anual. En mamas con abundante componente glandular se realizó ecografía o RM de mama completando la mamografía. Sólo se realizaron gammagrafía ósea o TAC toracoabdominal y/o cerebral en caso de signos o síntomas sospechosos de metástasis [134, 175].

En las consultas se interrogaron síntomas de neuralgia y linfedema y se realizó mediciones de brazo y antebrazo de ambos miembros superiores en aquellas pacientes que presentaron síntomas.

Conceptos.

- Supervivencia Libre de Enfermedad. Se define como tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el primer evento relacionado con cáncer de mama: recaída en mama, recaída axilar, metacrónico contralateral o metástasis a distancia. Todas las recaídas se confirmaron con histología.

- Supervivencia Global. Es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el fallecimiento por cualquier causa. En caso de estar vivas, fue el tiempo transcurrido hasta la fecha del final de seguimiento (15/06/2016).

- Linfadenectomía Axilar fútil. Etimológicamente la palabra fútil proviene del latín “futilis” que significa vasija rota, que no se sirve y se tira. Según el diccionario Oxford, el adjetivo fútil se refiere a algo que carece de importancia por falta de fundamento. En este estudio una LA fútil hace referencia a la LA sin afectación metastásica de la axila, que no presenta beneficio oncológico, pero sí puede generar daño y por lo tanto, debería evitarse.

- Linfedema. Incremento de al menos el 10% de la circunferencia del brazo o el antebrazo comparado con el contralateral en el mismo momento.

I. Método Estadístico.

Se realizó un estudio descriptivo de las variables recogidas. Las variables cuantitativas se expresan con su media, desviación estándar, mediana y rango. Las variables cualitativas se describen con porcentajes y sus respectivos intervalos de confianza (IC 95%).

La asociación entre variables cualitativas se contrastó mediante el estadístico Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Las diferencias entre variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba T-Student o ANOVA para grupos independientes. Si, tras realizar la prueba de Kolmogórov-Smirnov, la condición de normalidad no se verifica, se utilizaron las pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney o Krustkal-Wallis según procediera.

Se determinó la SG, la SLE y la incidencia de linfedema de las pacientes, utilizando la metodología de Kaplan-Meier. La comparación de las curvas de supervivencia entre grupos se realizó a través de la prueba de rangos logarítmicos (Test de log-rank). Con el fin de identificar los factores que influyen a la SG de las pacientes se utilizaron modelos univariantes y multivariantes de regresión de Cox.

Se estudió la supervivencia específica de las pacientes utilizando modelos de riesgos competitivos. Esta metodología permite analizar el comportamiento de las pacientes que fallecen por causas distintas, utilizando en cada caso el tiempo de seguimiento hasta el evento. Se estimó la incidencia acumulada de fallecer por cáncer de mama durante el seguimiento según la metodología desarrollada por Kalbfleisch and Prentice [(481)], considerando el exitus por otras causas como un evento competitivo. Se comparó la incidencia acumulada según diferentes variables mediante el test de Grey [(482)]. Con el objetivo de identificar las variables asociadas al riesgo de fallecer por cáncer de mama se implementaron modelos multivariantes según el modelo de Fine & Grey [(483)].

El análisis de los factores de riesgo para la afectación axilar y de ganglios no-centinelas se realizó un análisis univariado y multivariado mediante regresión logística.

Para la estimación de la tendencia a lo largo del tiempo se utiliza regresión joinpoint. Esta metodología permite describir la incidencia e identificar el momento en el que se producen cambios significativos. El modelo calcula la tasa de cambio porcentual anual para cada periodo o segmento y el número y ubicación de los puntos de inflexión. Para este análisis se utilizó el software Joinpoint Regression Program del National Cancer Institute, versión 3.4.2.

CAPÍTULO IV

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El desarrollo del proyecto se realiza respetando las Normas de Buena Práctica Clínica, los principios éticos fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo, así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación.

Los datos médicos fueron obtenidos a través del Sistema Informático del Sistema Gallego de Salud (SERGAS). Para acceder a dicha información, se requiere ser usuario autorizado y proporcionar la clave respectiva. Adicionalmente el sistema informático registra el usuario que utiliza la información de cada paciente, quien debe especificar la razón por la cual accede a la información y colocar firma electrónica. Los datos clínicos de los pacientes y los cuestionarios cumplimentados serán recogidos en un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) específico del estudio. Cada CRD estará codificado, protegiendo la identidad del participante, identificándose cada paciente con un número asignado por orden de fecha de intervención quirúrgica.

Todas las pacientes incluidas en el estudio firmaron un Consentimiento Informado de la cirugía respectiva previo a la Intervención Quirúrgica (Anexo I y II). Dicho consentimiento fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario de A Coruña, y en éste se especifica la posibilidad de utilizar los datos de la paciente para investigación y trabajos clínicos.

Este estudio tiene un diseño observacional ambispectivo. Así, teniendo en cuenta su parte con carácter retrospectivo, el período de inclusión, el elevado tamaño muestral y la naturaleza de la enfermedad a estudio, la obtención del consentimiento informado específico, supondría un esfuerzo difícilmente asumible, lo que, añadido a las previsibles dificultades de localización de los sujetos, comprometería seriamente la viabilidad del estudio. Por otra parte, existe la posibilidad de que muchos de los sujetos reclutables hayan fallecido, por lo que el intento de comunicación por parte del equipo investigador podría tener un impacto no deseable en los familiares o en el entorno de los sujetos fallecidos.

El estudio fue presentado y aprobado en el Comité Autonómico de Ética de la Investigación con el código de promotor Sentina 00-14 (Anexo III).

CAPÍTULO V

RESULTADOS

A. **Estadística Descriptiva**

Desde enero de 1999 hasta diciembre de 2015 se intervinieron 1576 pacientes, de los cuales 1134 cumplieron los criterios de inclusión del estudio. Se excluyeron 169 mujeres con patología benigna de mama, 100 con un carcinoma in situ, 27 pacientes con metástasis a distancia al momento del diagnóstico, 25 con tumores phyllodes/sarcomas y 9 varones. De igual forma se excluyeron 73 mujeres en las que no se realizó estadificación axilar, 21 intervenidas por recaídas en la misma mama o en el colgajo de la mastectomía, 7 en las que se desconocía el esquema de radioterapia utilizado y 11 pacientes perdidas durante el segumiento.

Los grupos 1 y 2 están formados por pacientes con cirugía primaria: 616 mujeres (54,4%) con una cirugía conservadora y 298 mujeres (26,2%) con una mastectomía. Los grupos 3 y 4 lo constituyen pacientes con QSP: 162 mujeres (13,1%) con cirugía conservadora y 72 pacientes (6,3%) con una mastectomía.

Características clinicopatológicas. La tabla 29 muestra las características clínicas de las mujeres incluidas en el estudio. La edad media de las pacientes fue de 56,7 años (dt: ±13,46), siendo las mujeres con quimioterapia neoadyuvante más jóvenes (58,6±11,85 y 58,2±15,55 en cirugía primaria vs 50,09±11,74 y 47,83±12,92 en neoadyuvancia; p<0,001). La forma de presentación clínica más frecuente fue una masa palpable (61,2%), especialmente en los grupos con quimioterapia neoadyuvante (80%; p<0,001). Los tumores no palpables al diagnóstico constituyen la segunda forma de presentación más frecuente (34,2%). Se evidenció una mayor incidencia de tumores en la mama izquierda (53,6% en mama izquierda; 44,8% mama derecha) y el cuadrante superoexterno (CSE) fue la localización tumoral más frecuente (51,6%) (Figura 20). En el grupo 2 hubo una mayor incidencia de tumores bilaterales, diferencia que fue estadísticamente significativa.

Las técnicas conservadoras fueron más frecuentes que la mastectomía (67,37% vs 22,63%) (Figura 21) y dentro de ellas, la tumorectomía fue la intervención más usual en el grupo 1 (57,4%) y las técnicas oncoplásticas en el grupo 3 (47,3%). Más de un 30% de las pacientes con una mastectomía realizaron un proceso reconstructivo inmediato (31,9% en el grupo 2 y 30,6% en el grupo 4). Sólo una paciente del grupo 4 realizó una reconstrucción diferida

Un total de 576 mujeres (50,8%) realizaron una LA, con variaciones entre los grupos: 32,2% de LA en la cirugía primaria conservadora, 70% en la mastectomía primaria y la cirugía

conservadora tras neoadyuvancia y un 87,5% en la mastectomía tras neoadyuvancia (p<0,001) (Tabla 30). Las causas más frecuentes para una LA en la serie fue un GC metastásico (33%), seguido de los tumores en etapa clínica III (27%). Esta tendencia se mantuvo en el grupo 1 y se invirtió en el grupo 2. Sin embargo, en los grupos 3 y 4 las principales causas para la indicación de una LA fueron la realización de tratamiento neoadyuvante y la metástasis ganglionar previa al inicio de la quimioterapia primaria (Tabla 31).

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (85,5%) seguido del carcinoma lobulillar (9,8%). Los subtipos Luminales fueron los más frecuentes en todos los grupos, siendo el Luminal B Her2 negativo más frecuente en los grupos con quimioterapia neoadyuvante.

El estudio patológico demostró que en la cirugía conservadora el tamaño tumoral medio fue más reducido (1,6±0,89cm en grupo 1 y 0,94±1,16cm en grupo 3) que en la mastectomía (2,75±2,09cm en grupo 2 y 3,31±3,31cm) (p<0,001). La media de GC resecados fue mayor en los grupos postneoadyuvancia frente a la cirugía primaria (p=0,034) y la media de ganglios resecados y afectados fue mayor en los grupos 2 y 4, diferencias que fueron estadísticamente significativas (Tabla 32).

La tabla 33 muestra los tratamientos adyuvantes administrados según el grupo a estudio. Sólo 2 pacientes de los grupos con neoadyuvancia no recibieron quimioterapia, porque se trataron únicamente con hormonoterapia antes de la cirugía. Igualmente, sólo 12 mujeres de los grupos con cirugía conservadora no recibieron radioterapia de la mama: 5 por ser ancianas, 2 por negación de la paciente, 1 por carcinoma papilar, 1 por carcinoma tubular, 1 por cardiopatía severa, 1 síndrome paraneoplásico y otra paciente por deterioro cognitivo severo. El tratamiento con hormonoterapia fue más frecuente en los grupos 1 y 2 donde se indicó en el 80% de las pacientes, frente a un 62,2% y un 73,6% en los grupos de cirugía conservadora y mastectomía tras neoadyuvancia, respectivamente. Por el contrario, la radioterapia de cadenas ganglionares fue más frecuente en los grupos con quimioterapia neoadyuvante (Figuras 22, 23 y 24).

La tabla 34 muestra las demoras entre los distintos tratamientos. El tiempo medio desde el diagnóstico hasta el inicio de algún tratamiento (cirugía o quimioterapia primaria) fue de 42 días (dt: ±33,92), siendo significativamente menor en el grupo 3 (36,4 ± 22,9 días). La duración de todo el tratamiento fue cercana a los 8 meses, siendo significativamente más prolongado en los grupos con quimioterapia neoadyuvante.

Tabla 29. Características clínicas de las pacientes según grupo a estudio.

Variable	TOTAL N = 1134	Grupo 1 N=616	Grupo 2 N=298	Grupo 3 N=148	Grupo 4 N=72	P
Edad (Media ± Dt)	56,7±13,46	58,6±11,85	58,2±15,55	50,09±11,74	47,83±12,92	<0,001
Estado Menstrual *						
Premenopáusicas	445 (39,6%)	186 (30,3%)	121 (41,8%)	83 (56,1%)	55 (76,4%)	<0,001
Postmenopáusicas	679 (60,4%)	430 (69,7%)	167 (58,2%)	65 (43,9%)	17 (23,6%)	
Lateralidad						
Derecha	508 (44,8%)	267 (43,4%)	140 (46,8%)	68 (45,9%)	33 (45,8%)	
Izquierda	608 (53,6%)	346 (56,1%)	145 (48,8%)	79 (53,4%)	38 (52,8%)	0,001
Bilateral	18 (1,6%)	3 (0,5%)	13 (4,4%)	1 (0,7%)	1 (1,4%)	
Localización Tumoral						
CSI	175 (15,4%)	111 (18%)	42 (14,1%)	19 (12,8%)	3 (4,2%)	
CSE	585 (51,6%)	326 (53%)	140 (46,8%)	84 (56,8%)	35 (48,6%)	
CII	115 (10,1%)	74 (12%)	25 (8,4%)	12 (8,1%)	4 (5,6%)	
CIE	122 (10,8%)	72 (11,7%)	28 (9,4%)	18 (12,2%)	4 (5,6%)	0,001
Retroareolar	86 (7,6%)	28 (4,5%)	42 (14,1%)	12 (8,1%)	4 (5,6%)	
4 Cuadrantes	43 (3,8%)	0 (0%)	21 (7,1%)	0 (0%)	0 (0%)	
Axilar	1 (0,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	22 (30,6%)	
Primario Oculto	7 (0,6%)	4 (0,6%)	0 (0%)	3 (2%)	0 (0%)	
Presentación Clínica						
Mamografía	388 (34,2%)	288 (46,7%)	83 (27,9%)	13 (8,8%)	4 (5,6%)	
Masa	694 (61,2%)	310 (50,4%)	198 (66,3%)	127 (85,8%)	59 (81,9%)	
Inflamación Local	13 (1,1%)	2 (0,3%)	2 (0,7%)	2 (1,4%)	7 (9,7%)	
Adenopatía	9 (0,8%)	6 (1%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Eczema de Pezón	6 (0,5%)	1 (0,2%)	5 (1,7%)	2 (1,4%)	0 (0%)	
Telorragia	6 (0,5%)	2 (0,3%)	3 (1%)	0 (0%)	1 (1,4%)	<0,001
Retracción del CAP	6 (0,5%)	0 (0%)	4 (1,3%)	2 (1,4%)	0 (0%)	
Retracción Cutánea	2 (0,2%)	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	
Mastodinia	2 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Sx Paraneoplásico	6 (0,5%)	4 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,7%)	1 (1,4%)	
Úlcera	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
TAC otra Neoplasia	1 (0,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

*10 Pacientes perimenopáusicas en las que no se concretó el estado menstrual

Dt: desviación típica; CAP: complejo areola pezón

Figura 20. Distribución de pacientes por Localización del tumor en la Mama.

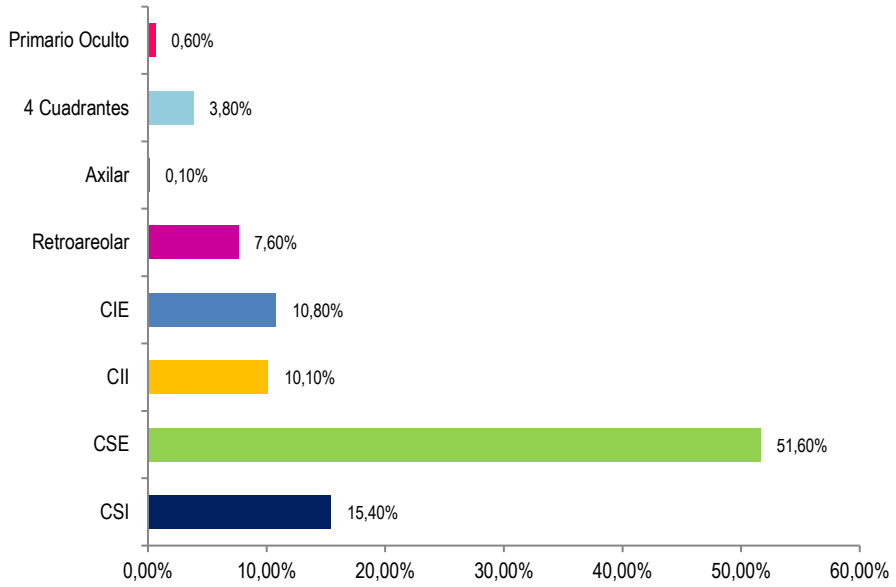


Figura 21. Distribución de pacientes según tipo de Cirugía de Mama.

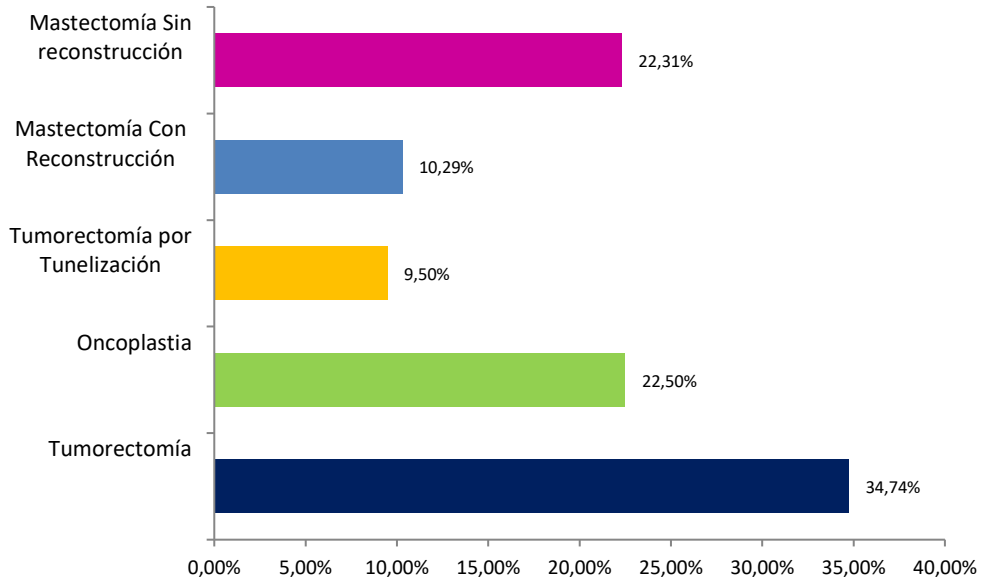


Tabla 30: Características quirúrgicas según grupo a estudio.

Variable	TOTAL	Grupo 1 N = 616	Grupo 2 N=298	Grupo 3 N=148	Grupo 4 N=72	P
Cirugía de Mama *						
Conservadora:	764 (67,37%)	617 (100%)	0 (0%)	148 (100%)	0 (0%)	<0,001
Tumorectomía	394 (34,74%)	351 (57,4%)	-	43 (29,5%)	-	
Oncoplastia	255 (22,5%)	186 (30,4%)	-	69 (47,3%)	-	
T. por tunelización	108 (9,5%)	74 (12,1%)	-	34 (23,3%)	-	
Mastectomía:	370 (32,63%)	0 (0%)	298 (100%)	0 (0%)	72 (100%)	
Con reconstrucción**	117 (10,29%)	-	95 (31,9%)	-	22 (30,6%)	
Sin reconstrucción	253 (22,31%)	-	203 (68,1%)	-	50 (69,4%)	
Tiempo Cirugía						
Media ± Dt	98,89±60,05	81,54±49,93	121,05±71,34	106,36±55,34	139,78±82,65	<0,001
Rango	30-390	30-330	30-380	30-390	50-350	
Peso Resección						
Media ± Dt	234,21±360,9	108,07±247,6	514,4±405,2	86,7±132,1	616,3±492,0	<0,001
Cirugía de La Axila						
BGC	558 (49,2%)	418 (67,9%)	85 (28,5%)	46 (31,1%)	9 (12,5%)	<0,001
LA	576 (50,8%)	198 (32,2%)	213 (71,5%)	102 (68,9%)	63 (87,5%)	
Reintervención	30 (2,7%)	12 (2%)	12 (4,02%)	2 (1,4%)	4 (5,6%)	0,079
Sangrado	22 (1,94%)	10 (1,6%)	9 (3,02%)	1 (0,68%)	2 (2,77%)	
Necrosis cutánea	1 (0,09%)	-	-	1 (0,68%)	-	
Infección	7 (0,62%)	2 (0,32%)	3 (1%)	-	2 (2,77%)	

*7 Pacientes con primario oculto en las que no se realizó cirugía en la mama.

**1 paciente del grupo 4 realizó reconstrucción diferida

T: tumorectomía; Dt: desviación típica; BGC: Biopsia de Ganglio Centinela; LA: linfadenectomía Axilar

Tabla 31. Causas de linfadenectomía axilar.

	TOTAL N =576	Grupo 1 N = 198	Grupo 2 N=213	Grupo 3 N=102	Grupo 4 N = 63	P
PAAF/BAG ganglionar +	81 (14,06%)	11 (5,56%)	16 (7,5%)	34 (33,33%)	20 (31,75%)	<0,001
GC metastásico	191 (33,16%)	98 (49,49%)	75 (35,21%)	10 (9,80%)	8 (12,70%)	
Periodo previo a la BGC	47 (8,16%)	29 (14,65%)	16 (7,5%)	1 (0,98%)	1 (1,59%)	
Edad Avanzada	9 (1,56%)	1 (0,51%)	7 (3,29%)	0 (0%)	1 (1,59%)	
Neoadyuvancia	82 (14,24%)	0 (0%)	0 (0%)	53 (51,96%)	29 (46,03%)	
No identificación del GC	12 (2,08%)	7 (3,54%)	5 (2,35%)	0 (0%)	0 (0%)	
Etapa III (T3 y T4)	154 (26,74%)	52 (26,26%)	94 (44,13%)	4 (3,92%)	4 (6,35%)	

PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina; BAG: Biopsia con Aguja Gruesa; BGC: Biopsia de Ganglio Centinela; GC: Ganglio Centinela

Tabla 32. Características patológicas según grupo a estudio.

Variable	TOTAL	Grupo 1 N = 616	Grupo 2 N=298	Grupo 3 N=148	Grupo 4 N=72	P
Tipo Histológico						
CDI	970 (85,5%)	526 (85,4%)	243 (81,5%)	136 (91,9%)	66 (91,7%)	
CLI	111 (9,8%)	52 (8,4%)	44 (14,8%)	9 (6,1%)	6 (8,3%)	
Papilar	13 (1,1%)	9 (1,5%)	4 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Medular	9 (0,8%)	6 (1%)	1 (0,3%)	2 (1,4%)	0 (0%)	-
Apocrino	2 (0,2%)	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)	
Mucinoso	17 (1,5%)	11 (1,8%)	6 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	
Tubular	11 (1%)	11 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Tamaño Tumoral						
Media ± Dt	1,93±1,71	1,60±0,89	2,75±2,09	0,94±1,16	3,31±3,31	<0,001
Grado Histológico *						
Bajo	195 (18,9%)	134 (22,8%)	35 (12,4%)	15 (14,4%)	11 (20%)	<0,001
Medio	462 (44,9%)	271 (46,1%)	139 (49,1%)	32 (30,8%)	20 (36,4%)	
Alto	373 (36,2%)	183 (31,1%)	109 (38,5%)	57 (54,8%)	24 (43,6%)	
Tamaño Tumoral						
T1mic	25 (2,2%)	18 (2,9%)	5 (1,7%)	1 (0,7%)	1 (1,4%)	
T1	685 (60,4%)	464 (75,3%)	125 (41,9%)	78 (52,7%)	18 (25%)	
T2	309 (27,2%)	127 (20,6%)	138 (46,3%)	22 (14,9%)	22 (30,6%)	<0,001
T3	39 (3,4%)	1 (0,2%)	26 (8,7%)	0 (0%)	12 (16,7%)	
T4	10 (0,9%)	0 (0%)	4 (13%)	0 (0%)	6 (8,4%)	
Tx **	66 (5,9%)	6 (1%)	0 (0%)	47 (31,8%)	13 (18,1%)	
Ganglios resecados						
Media + Dt	9,49±8,74	6,97±8,28	13,09±9,0	11,16±7,66	12,78±6,00	<0,001
Rango	1-49	1-35	1-49	1-41	1-26	
Ganglios Centinela						
Media + Dt	2,03±1,16	1,99±1,11	1,99±1,0	2,27±1,57	2,60±1,76	0,034
Rango	0-7	1-7	0-5	0-7	1-7	
Ganglios Afectados:						
Media ± Dt	1,78±4,29	1,05±2,91	3,13±6,12	1,57±3,7	2,99±4,63	<0,001
Rango	0-45	0-32	0-45	0-36	0-19	
Ganglios Afectados						
N0	646 (57%)	403 (65,4%)	136 (45,6%)	80 (54,1%)	27 (37,5%)	
N1	336 (29,6%)	170 (27,6%)	89 (29,9%)	49 (33,1%)	28 (38,9%)	<0,001
N2	97 (8,6%)	29 (4,7%)	43 (14,4%)	14 (9,5%)	11 (15,3%)	
N3	55 (4,9%)	14 (2,3%)	30 (10,1%)	5 (3,4%)	6 (8,3%)	
R. hormonales						
Estrógenos	873 (77,9%)	503 (82,7%)	234 (79,6%)	87 (59,2%)	49 (68,1%)	<0,001
Progesterona	659 (58,7%)	386 (63,4%)	172 (58,5%)	69 (46,9%)	32 (44,4%)	
Her2 +	202 (17,8%)	80 (13%)	63 (21,1%)	39 (26,3%)	20 27,8%)	0,002
Perfil Molecular						
Luminal A	345 (30,4%)	237 (38,5%)	79 (26,5%)	17 (11,5%)	12 (16,7%)	
Luminal B Her2 –	313 (27,6%)	157 (25,5%)	85 (28,5%)	49 (33,1%)	22 (30,6%)	
Luminal B Her2 +	123 (10,8%)	55 (8,9%)	35 (11,7%)	23 (15,5%)	10 (13,9%)	<0,001
Her2 +	79 (7%)	25 (4,1%)	28 (9,4%)	16 (10,8%)	10 (13,9%)	
Triple Negativo	127 (11,2%)	55 (8,9%)	18 (6%)	41 (27,7%)	13 (18,1%)	
No válido	147 (13%)	87 (14,1%)	53 (17,8%)	2 (1,4%)	5 (6,9%)	

* 102 pacientes: se desconoce el grado tumoral

** Incluye Tumor oculto de mama y aquellos tumores tratados con neoadyuvancia que en el estudio patológico definitivo no se evidenciaba tumor residual

CDI: carcinoma ductal infiltrante; CLI: carcinoma lobulillar infiltrante; Dt: desviación típica; R. receptores

Tabla 33. Tratamientos adyuvantes según grupo a estudio.

Variable	TOTAL N=1134	Grupo 1 N = 616	Grupo 2 N=298	Grupo 3 N=148	Grupo 4 N=72	P
Quimioterapia	740 (65,3%)	343 (55,7%)	182 (61,1%)	148 (100%)	70 (97,2%)*	<0,001
Hormonoterapia	887 (78,2%)	501 (81,3%)	241 (80,9%)	92 (62,2%)	53 (73,6%)	<0,001
Radioterapia Mama/Pared Torácica	898 (79,19%)	604 (98,1%)**	97 (32,6%)	148 (100%)	49 (68,1%)	<0,001
Boost en lecho tumoral	322 (28,4%)	240 (39%)	1 (0,3%)	78 (52,7%)	3 (4,2%)	<0,001
Radioterapia Axilar	303 (26,7%)	89 (14,5%)	77 (25,8%)	87 (58,9%)	50 (69,4%)	<0,001
Radioterapia Supraclavicular	289 (25,5%)	72 (11,7%)	82 (27,5%)	84 (56,8%)	51 (70,8%)	<0,001
Anticuerpos	128 (11,3%)	41 (6,7%)	31 (10,4%)	37 (25%)	19 (16,4%)	<0,001

*2 pacientes realizaron neoadyuvancia con hormonoterapia
**12 pacientes no recibieron radioterapia de mama: 1 por carcinoma papilar, 1 por carcinoma tubular, 5 por edad, 1 por cardiopatía severa, 1 síndrome paraneoplásico, 2 por negación de la paciente, 1 por deterioro cognitivo severo.

Figura 22. Porcentaje de Tratamientos Adyuvantes.

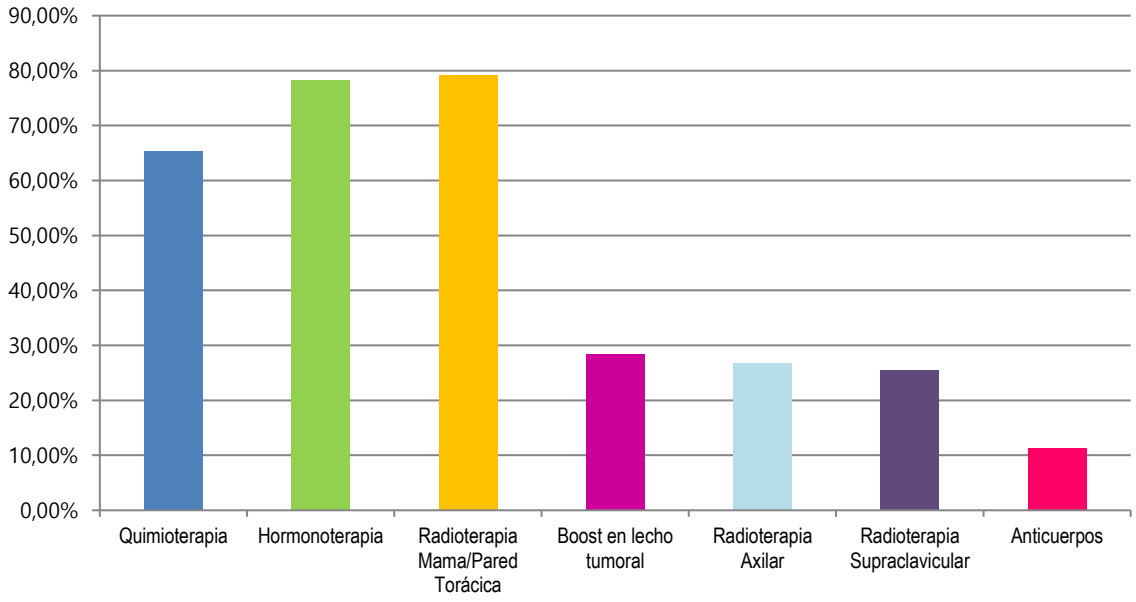


Figura 23. Porcentaje de tratamiento radioterápico según grupo a estudio.

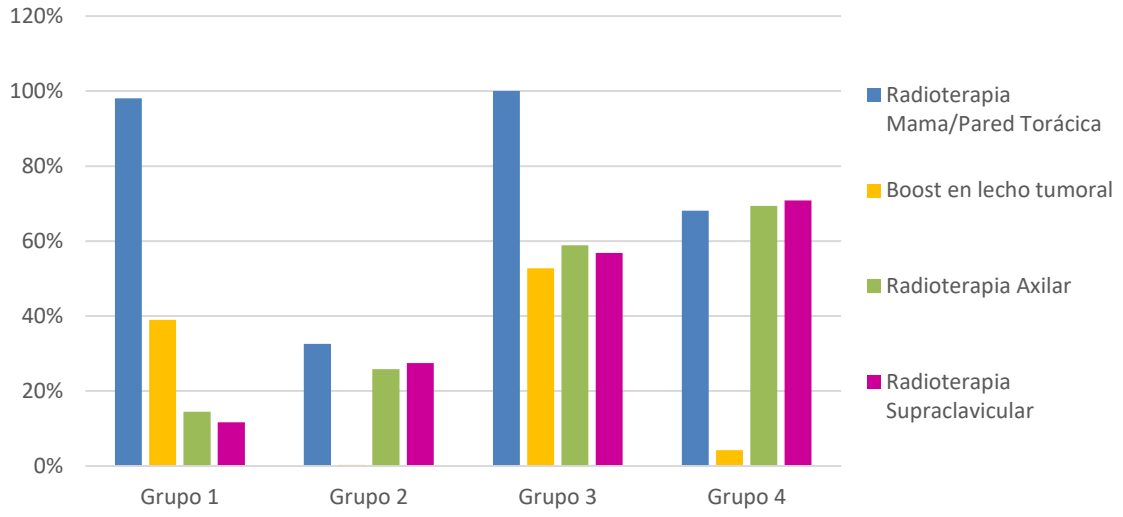


Figura 24. Porcentaje de tratamiento sistémico según grupo a estudio.

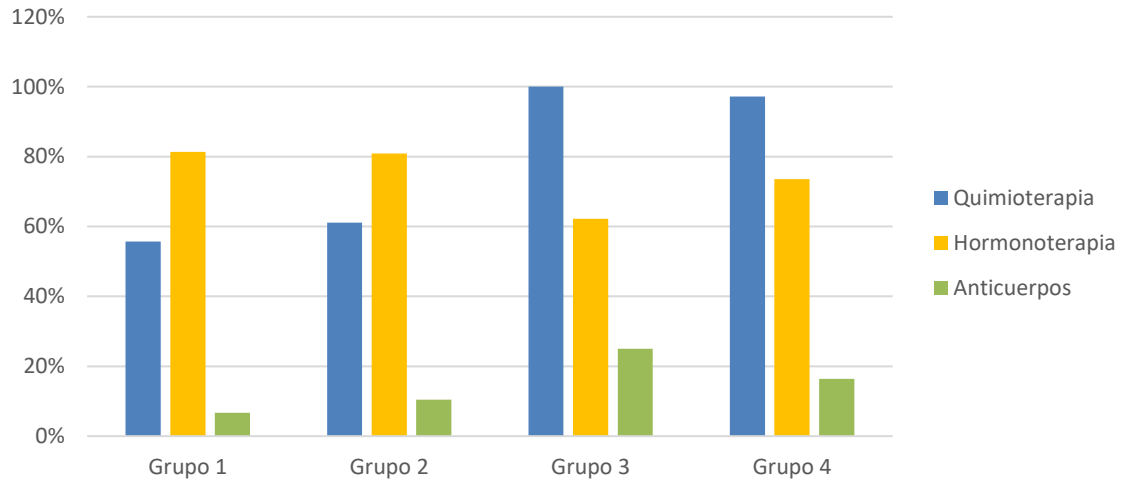


Tabla 34: Demoras entre tratamientos.

Demoras	TOTAL N=1134	Grupo 1 N = 616	Grupo 2 N=298	Grupo 3 N=148	Grupo 4 N=72	P
Diagnóstico - Inicio de tratamiento (días)	42,17±33,92	41,29±22,73	45,66±48,58	36,39±22,92	47,61±54,39	0,023
Fin de Quimioterapia - Cirugía (días)	43,07±39,28	-	-	40,69±32,99	49,11±51,86	-
Cirugía – Inicio de Quimioterapia (días)	41,46±27,99	40,64±28,24	43,01±27,53	-	-	-
Cirugía/quimioterapia - Inicio de Radioterapia (días)	64,06±83,87	66,82±110,51	50,62±48,28	63,64±26,42	74,59±59,17	0,305
Duración tratamiento (meses)	7,74±4,5	7,34±3,89	6,28±4,99	11,03±4,04	10,34±3,74	<0,001

B. Estudio de la Evolución de la Estadificación Ganglionar en la Cirugía Primaria y en la Cirugía tras Tratamiento Quimioterápico Primario.

El estudio de los procedimientos para la estadificación y tratamiento de la axila muestra una disminución progresiva del número de LA realizadas por año en todos los grupos a estudio, siendo más evidente en la cirugía primaria conservadora (grupo 1). La introducción de la BGC a mediados del año 2001 marcó el principal descenso en el porcentaje de LA realizadas por año, pasando del 100% en el año 1999 al 50% en 2002. En 2010 la introducción de los criterios ACOSOG Z0011 permitió la supresión de la LA en mujeres con metástasis en el GC, marcando otro punto de inflexión en el número de LA realizadas. Ambos hechos (BGC y Z0011) disminuyeron el número de LA fútiles (Figura 25). Así, por ejemplo, en el año 1999 el 60% de las LA realizadas fueron fútiles, descendiendo en el 2015 al 33,3% de las LA realizadas, que representa el 10% del total de enfermas (Tabla 35).

Analizando por periodos, observamos que las LA se redujeron del 90% en el periodo inicial al 51% en el segundo periodo y al 41% con la introducción de los criterios Z0011. Antes de la introducción de la BGC, el 42,97% de las LA realizadas eran fútiles, frente a un 25,4% y 16,4% en el segundo y tercer periodo a estudio, respectivamente. Esto representa una disminución anual de las La fútiles del 9,18% en el primer periodo y un descenso de 1,24% anual a partir del 2002 (Figura 26). Por el contrario, se evidenció un incremento anual del 3% en las LA omitidas con GC metastásico a partir del 2008 (Figura 27). Más del 60% de las pacientes con afectación ganglionar en todos los periodos presentaron afectación metastásica entre 1 a 3 ganglios (Tabla 35).

Se evidenció entre un 10% y un 14% de reintervenciones por año para completar el vaciamiento ganglionar. El diagnóstico de micrometástasis del GC incrementó significativamente a partir del año 2009, coincidiendo con la implementación del OSNA en la unidad de mama. No obstante, este hecho no condicionó un incremento de las reintervenciones, por el contrario, descendieron por debajo del 4% anual tras la introducción de los Criterios ACOSOG Z0011 (Figura 28). El porcentaje de ganglios no-centinelas metastásicos evidenciado en las LA tras un GC metastásico fue muy variable (34% - 65%) ascendiendo significativamente en 2015 a un 75%.

Periodo	Pre-BGC			BGC								Post-Z0011					
Año	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
TOTAL	15	52	54	66	57	66	82	91	44	35	54	108	71	86	86	86	81
Grupo1	10 (67%)	32 (61%)	26 (48%)	43 (65%)	37 (65%)	41 (62%)	54 (66%)	55 (60%)	20 (46%)	15 (43%)	28 (52%)	59 (55%)	31 (44%)	47 (55%)	37 (43%)	45 (52%)	36 (44%)
Grupo 2	5 (33%)	18 (35%)	25 (46%)	18 (27%)	17 (30%)	20 (30%)	17 (21%)	17 (19%)	5 (11%)	14 (40%)	7 (13%)	25 (23%)	21 (30%)	14 (16%)	35 (41%)	26 (30%)	14 (17%)
Grupo 3	-	-	-	2 (3%)	2 (3,5%)	4 (6%)	7 (9%)	15 (17%)	10 (23%)	4 (11%)	12 (22%)	17 (16%)	15 (21%)	19 (22%)	7 (8%)	10 (12%)	24 (30%)
Grupo 4	-	2 (4%)	3 (6%)	3 (5%)	1 (1,7%)	1 (2%)	4 (4%)	4 (4%)	9 (21%)	2 (6%)	7 (13%)	7 (6%)	4 (6%)	6 (7%)	7 (8%)	5 (6%)	7 (9%)
LA (Nº y %)	109 (90,08%)			253 (51,4%)								212 (41,16%)					
Total	15 (100%)	51 (98%)	43 (80%)	32 (49%)	34 (60%)	40 (61%)	30 (37%)	49 (54%)	29 (66%)	14 (40%)	25 (46%)	52 (48%)	33 (47%)	36 (42%)	35 (41%)	32 (37%)	24 (30%)
Grupo 1	10 (100%)	31 (80%)	18 (69%)	11 (26%)	15 (41%)	18 (41%)	11 (20%)	19 (35%)	7 (35%)	2 (13%)	8 (29%)	21 (36%)	3 (10%)	9 (19%)	3 (8%)	8 (18%)	3 (11%)
Grupo 2	5 (100%)	18 (100%)	22 (88%)	16 (90%)	16 (94%)	17 (85%)	9 (53%)	13 (77%)	3 (60%)	7 (50%)	3 (43%)	19 (76%)	15 (71%)	9 (64%)	18 (51%)	14 (54%)	9 (64%)
Grupo 3	-	-	-	2 (100%)	2 (100%)	4 (100%)	6 (86%)	14 (93%)	10 (100%)	4 (100%)	8 (67%)	10 (59%)	11 (73%)	12 (63%)	7 (100%)	6 (60%)	6 (25%)
Grupo 4	-	2 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	4 (100%)	3 (75%)	9 (100%)	1 (50%)	6 (86%)	4 (57%)	4 (100%)	6 (100%)	7 (100%)	4 (80%)	5 (71%)
LA fútil	52 (42,97%)			129 (25,4%)								82 (16,36%)					
Total	9 (60%)	23 (44,2%)	20 (37%)	14 (21,1%)	16 (28,1%)	24 (36,4%)	15 (18,3%)	27 (29,7%)	12 (27,3%)	9 (25,7%)	12 (22,2%)	25 (23,1%)	13 (18,3%)	11 (12,8%)	12 (14%)	13 (15,1%)	8 (9,9%)
Grupo1	5 (50%)	16 (50%)	10 (38,5%)	7 (16,3%)	8 (21,6%)	7 (17,1%)	6 (11,1%)	7 (12,7%)	4 (20%)	1 (6,7%)	4 (14,3%)	10 (16,9%)	2 (6,5%)	2 (4,3%)	2 (5,4%)	5 (11,1%)	1 (2,8%)
Grupo 2	4 (80%)	7 (38,9%)	10 (40%)	4 (22,2%)	7 (41,2%)	12 (60%)	5 (29,4%)	7 (41,18%)	1 (20%)	4 (28,57%)	2 (28,6%)	11 (44%)	4 (19,1%)	3 (21,4%)	4 (11,4%)	5 (19,2%)	3 (21,4%)
Grupo 3	-	-	-	1 (50%)	1 (50%)	4 (100%)	4 (57,1%)	10 (66,7%)	4 (40%)	3 (75%)	5 (41,7%)	3 (17,6%)	6 (40%)	3 (15,8%)	4 (57,1%)	2 (20%)	2 (8,3%)
Grupo 4	-	0 (0%)	0 (0%)	2 (66,7%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	3 (75%)	3 (33,3%)	1 (50%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (25%)	3 (50%)	2 (28,6%)	1 (20%)	2 (28,6%)
% LA fútil/LA	60%	45,1%	46,5%	43,8%	47,1%	60%	50%	55,1%	41,4%	64,3%	48,1%	48,1%	39,4%	30,6%	34,3%	40,6%	33,3%
Grupo 1	50%	51,6%	55,6%	63,6%	32%	38,9%	54,5%	36,8%	57,1%	50%	50%	47,6%	66,7%	22,2%	66,7%	62,5%	33,3%
Grupo 2	80%	38,89%	45,45%	25%	43,75%	70,58%	55,56%	53,85%	33,33%	57,14%	66,67%	57,89%	26,67%	33,33%	22,22%	35,71%	33,33%
Grupo 3	-	-	-	50%	50%	100%	66,67%	71,45%	40%	75%	62,5%	30%	54,55%	25%	57,1%	33,33%	20%
Grupo 4	-	0%	0%	66,67%	0%	100%	0%	100%	33,33%	100%	16,67%	25%	25%	50%	38,6%	25%	40%
No LA con GC+	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	1 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	6 (5,6%)	9 (12,7%)	13 (15%)	13 (15%)	18 (21%)	16 (20%)
Grupo1	0 (0%)	1 (3,8%)	1 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (8,5%)	5 (16,1%)	11 (23%)	11 (30%)	20 (44,4%)	12 (33,3%)
Grupo 2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14,3%)	1 (4%)	2 (9,52%)	0 (0%)	2 (5,7%)	3 (11,5%)	4 (28,57%)
Grupo 3	-	-	-	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13,3%)	2 (10,5%)	0 (0%)	2 (20%)	10 (41,7%)
Grupo 4	-	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Reintervención para LA	3 (2,48%)			48 (9,7%)								16 (3,08%)					
	0 (0%)	0 (0%)	3 (5,6%)	9 (13,6%)	8 (14%)	5 (7,6%)	4 (4,9%)	8 (8,8%)	5 (11,4%)	4 (11,4%)	5 (9,3%)	10 (9,3%)	1 (1,4%)	1 (1,2%)	0 (0%)	3 (3,5%)	1 (1,2%)
Micrometástasis	0 (0%)			14 (2,82%)								68 (13,13%)					
	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (6,1%)	1 (1,75%)	1 (1,51%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (2,3%)	2 (5,7%)	4 (7,4%)	7 (6,5%)	8 (11,3%)	10 (11,6%)	13 (15%)	17 (20%)	13 (16%)
Metástasis GNC	-			29 (5,85%)								54 (10,42%)					
	-	-	-	4 (36,4%)	3 (30%)	0 (0%)	5 (83,3%)	6 (60%)	2 (50%)	3 (37,5%)	6 (50%)	11 (34,4%)	7 (43,7%)	9 (64,3%)	7 (46,7%)	8 (47,1%)	12 (75%)
Afectación N																	
N1	38 (65,5%)			100 (60,98%)								198 (74,71%)					
N2	9 (15,5%)			41 (25%)								47 (15,77%)					
N3	11 (18,96%)			23 (14,02%)								20 (6,71%)					

Tabla 35. Número y porcentaje de pacientes con Linfadenectomía Axilar por año. LA: Linfadenectomía Axilar; GNC: gangliosno-centinelas.

Figura 25. Evolución anual de la linfadenectomía axilar, linfadenectomías axilares fútiles, ganglios centinelas metastásicos sin linfadenectomía axilar y reintervenciones por ganglio centinela metastásico.

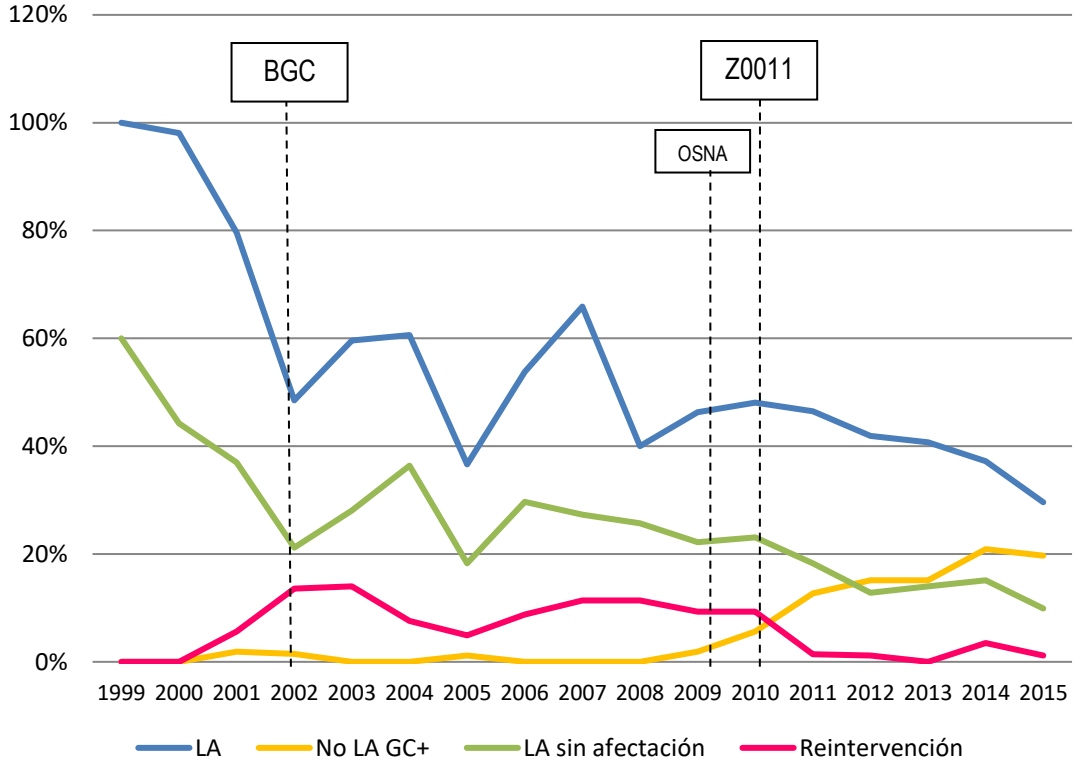


Figura 26. Regresión Joinpoint Porcentaje de linfadenectomías axilares fútiles por año.

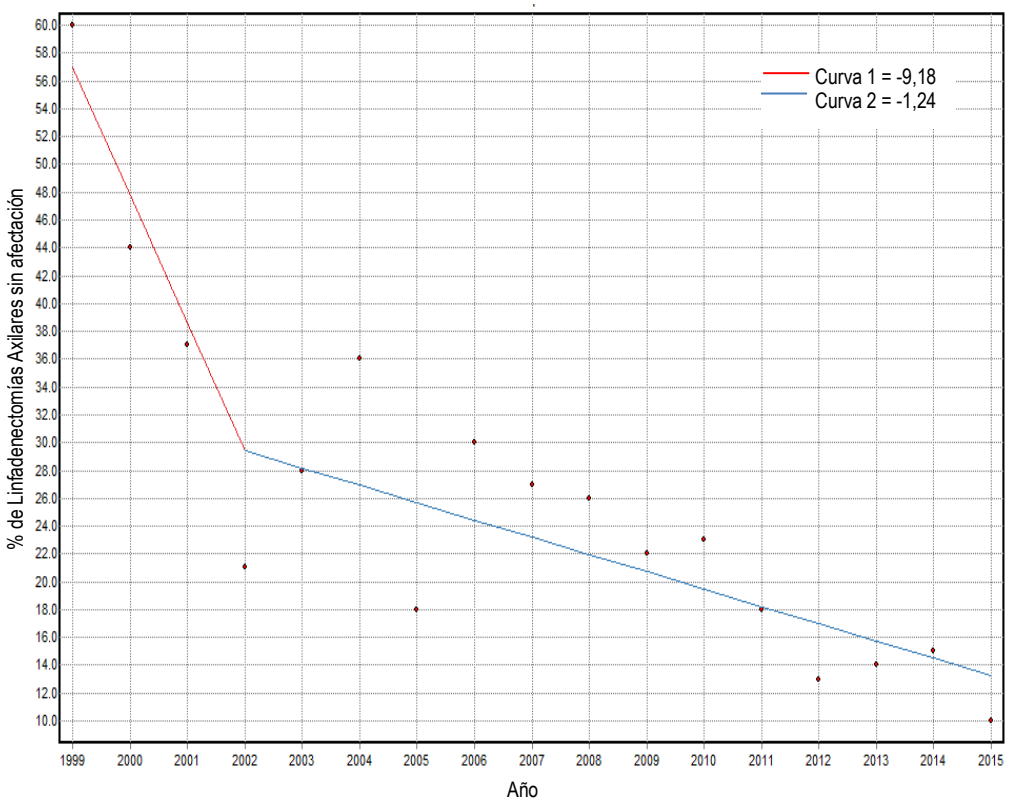


Figura 27. Regresión Joinpoint. Porcentaje de linfadenectomías axilares omitidas con ganglio centinela metastásico por año.

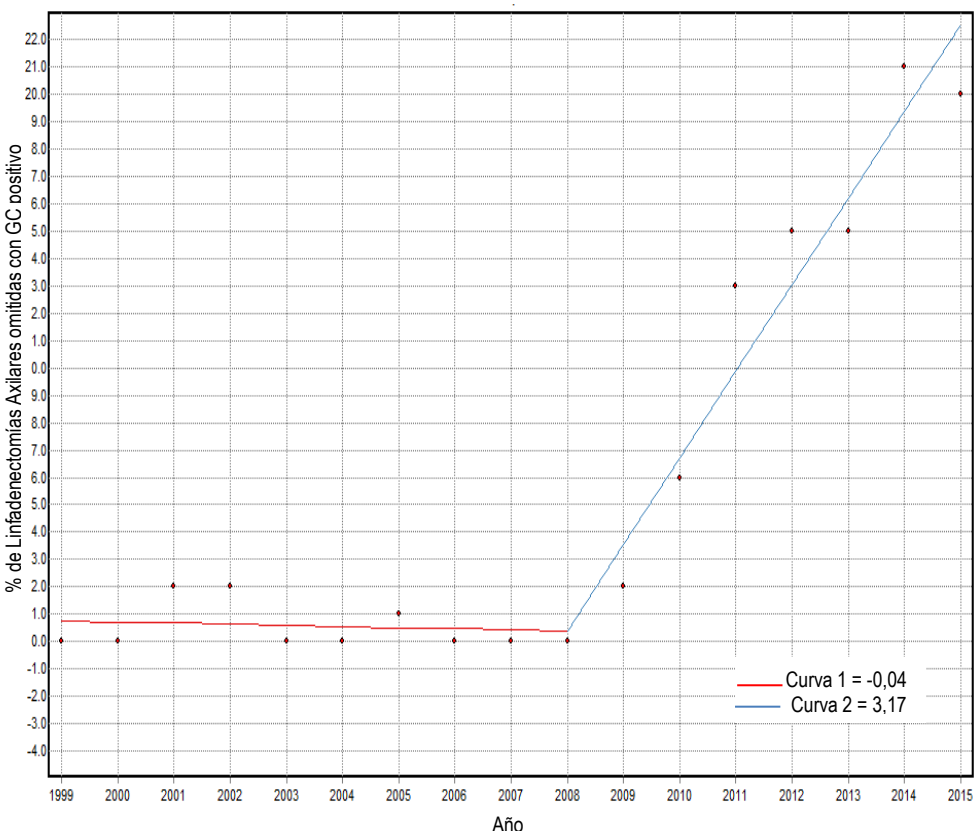
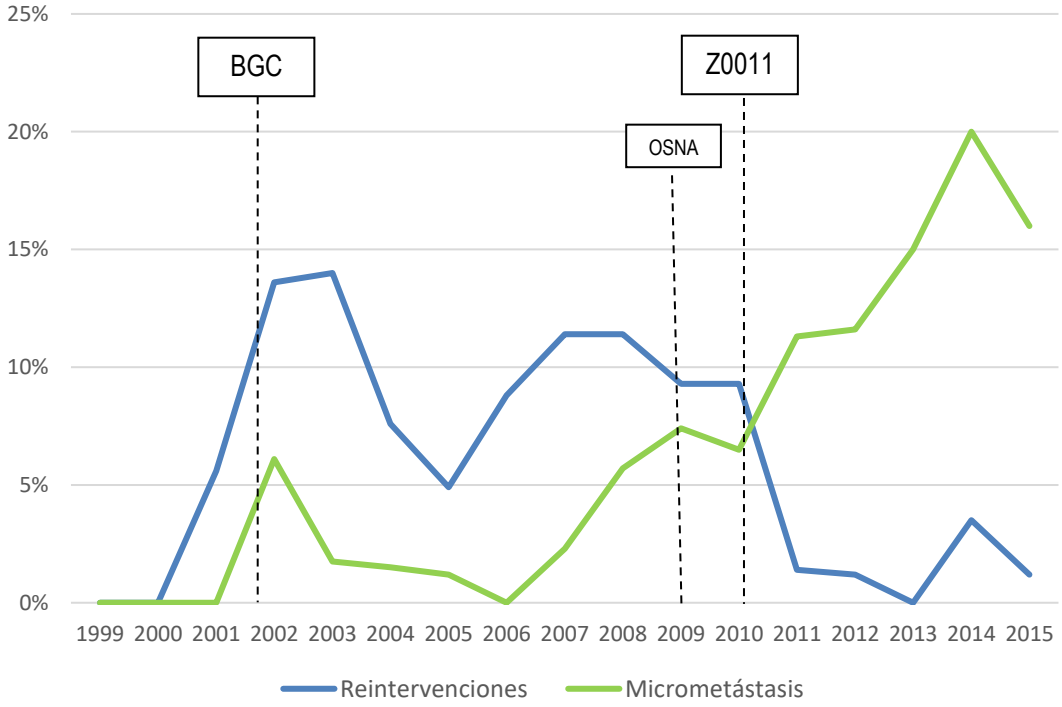


Figura 28. Evolución anual de las micrometástasis en el ganglio centinela y de la reintervención para linfadenectomía axilar.



Cirugía Primaria Conservadora.

En este grupo de pacientes se demostró un descenso de las LA anuales después de la introducción de la BGC (Figura 29). Así, al inicio de este estudio en el año 1999 la incidencia de la LA era del 100% mientras que en el 2002 descendió al 26%, permaneciendo a partir de entonces por debajo del 40%.

A partir del año 2010 se demostró otro descenso progresivo en la indicación de la LA como consecuencia de la supresión del vaciamiento ganglionar en las pacientes con GC metastásico (criterios Z0011). Este descenso de las LA incrementó el número de pacientes con GC metastatizado sin una LA, que pasó del 8% en 2010 a cifras superiores al 30% en los años 2014 y 2015 (Figura 30). En este grupo de pacientes las LA fútiles descendieron del 50% en el año 1999 al 16,3% en el año 2002 tras la validación de la BGC, lo que representa un descenso anual de 11,89% (Figura 31). A partir de 2002, el descenso fue menos evidente con una caída de 1,24% anual. Durante el último año del estudio (2015) sólo se registró una paciente con una LA fútil, lo que corresponde a un 2,8% de todas las mujeres con una cirugía conservadora.

Figura 29. *Cirugía Primaria Conservadora.* Evolución anual de la linfadenectomía axilar, linfadenectomías axilares fútiles y de ganglios centinelas metastásicos sin linfadenectomía axilar.

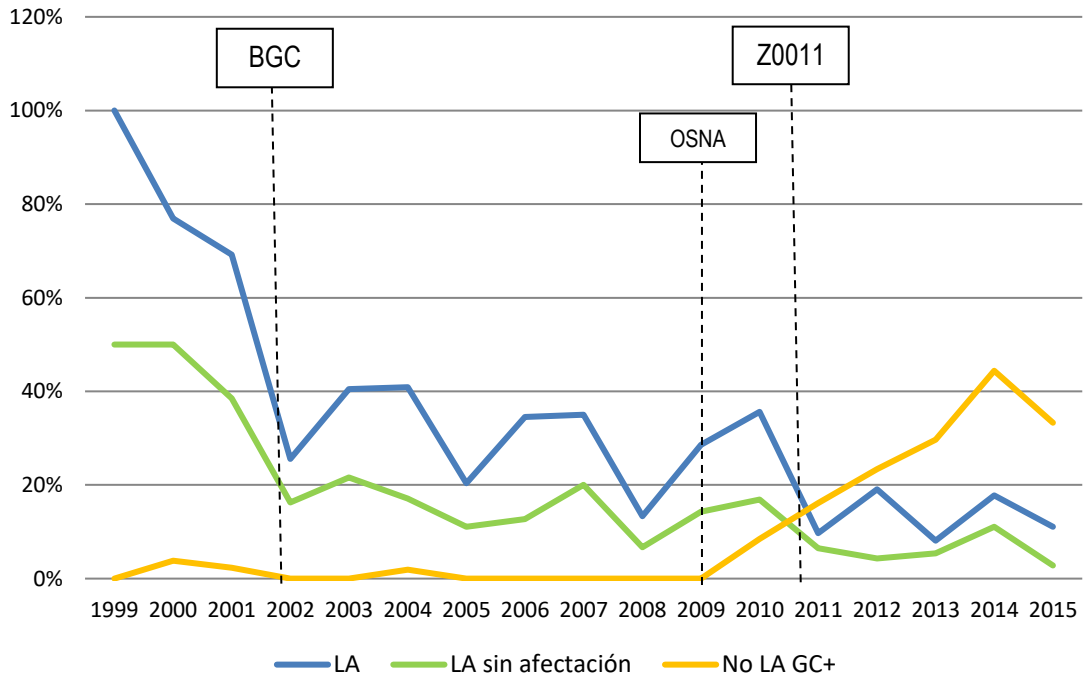


Figura 30. *Cirugía Primaria Conservadora.* Regresión Joinpoint del porcentaje de linfadenectomías axilares omitidas con ganglio centinela metastásico por año.

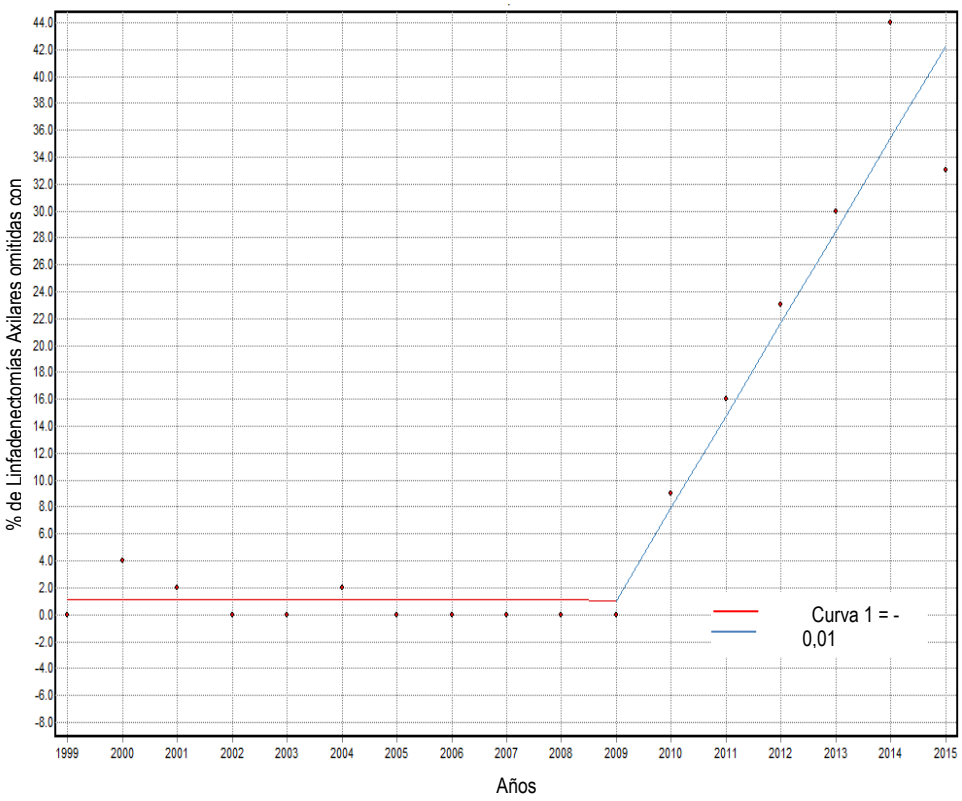
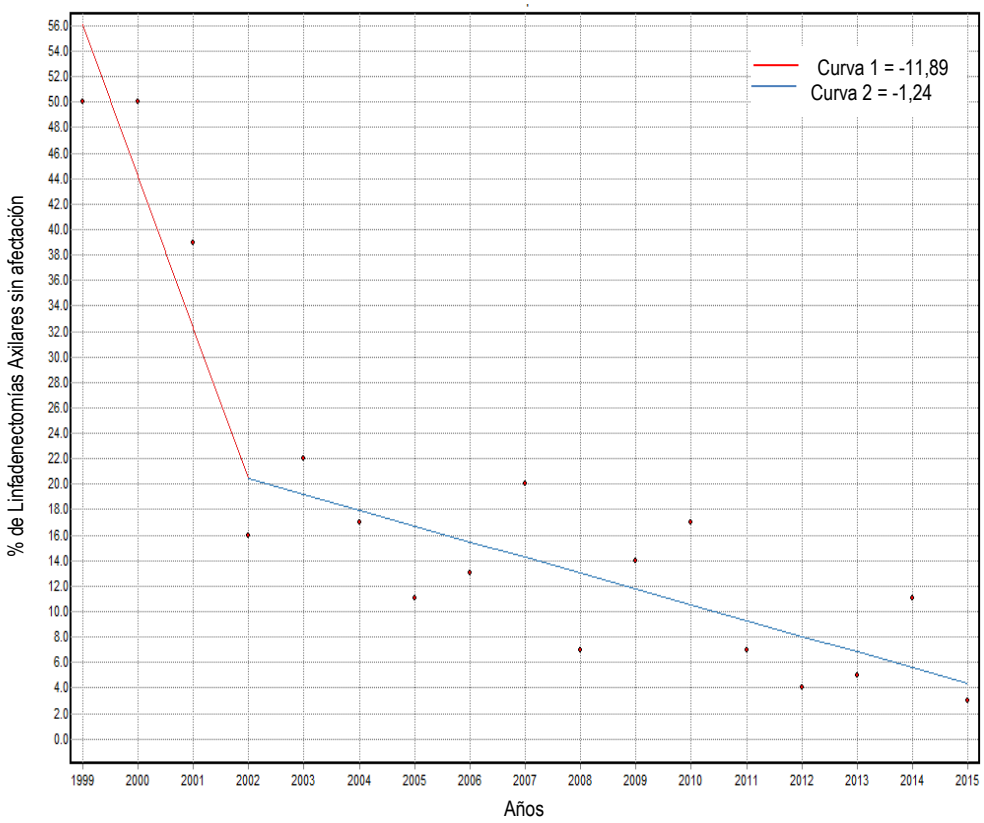


Figura 31. *Cirugía Primaria Conservadora.* Regresión Joinpoint del porcentaje de linfadenectomías axilares sin afectación por año.



Mastectomía Primaria.

En las pacientes con una mastectomía primaria el descenso de las LA realizadas fue menos evidente que en el grupo anterior. En el año 1999 se realizó una LA a todas las pacientes, descendiendo al 88% en 2001 y al 80% en 2005, probablemente por la ampliación de los criterios de indicación de una BGC (Figura 32).

En 2011 se implantaron los criterios del ensayo clínico IBSCG 23-01, que permitió la omisión de una LA en mujeres con afectación micrometastásica del GC. El porcentaje de enfermas que cumplieron estos criterios se incrementó un 10,69% anual, alcanzando en el año 2015 el 30% de las pacientes de este grupo (Figura 33). No obstante, el porcentaje de LA fútiles sólo disminuyó el 2,3% anual (Figura 34), debido probablemente al incremento en el diagnóstico de micrometástasis del GC desde la introducción del método OSNA en el año 2009.

El porcentaje de vaciamientos ganglionares (60%) continúa siendo mayor que el porcentaje de LA omitidas con GC metastásico (29%). A pesar de esto, en 2015 la curva de LA omitidas con metástasis ganglionar superó la curva de LA fútiles, representando éstas el 21% (Figura 32).

Figura 32. *Mastectomía Primaria.* Evolución anual de la linfadenectomía axilar, linfadenectomías axilares fútiles y de ganglios centinelas metastásicos sin Linfadenectomía axilar.

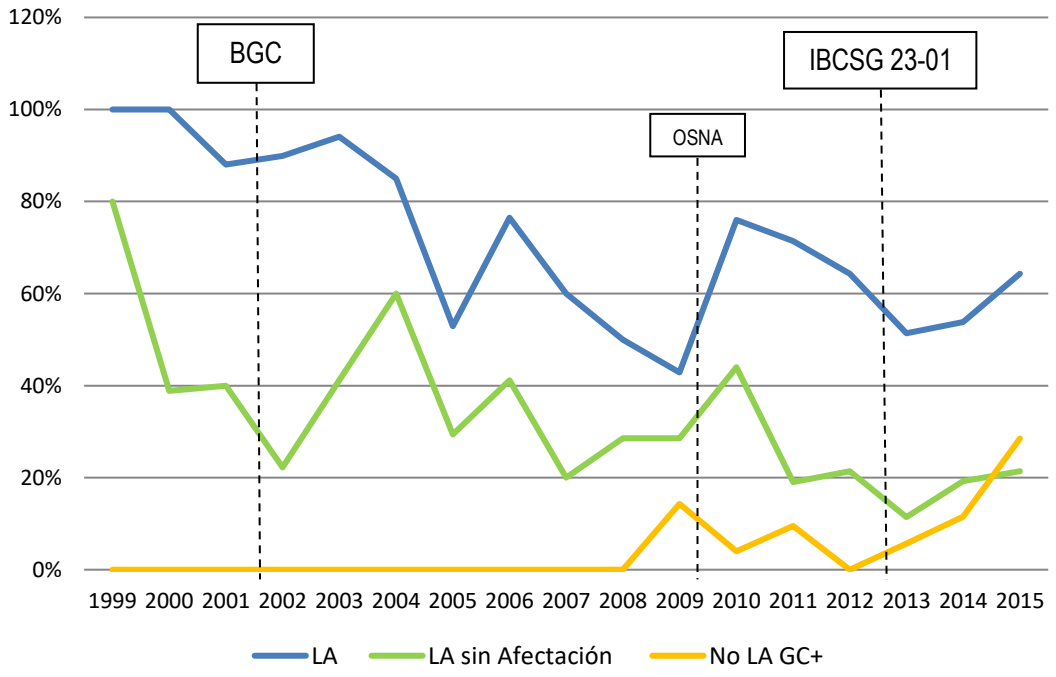


Figura 33. *Mastectomía Primaria.* Regresión Joinpoint del porcentaje de linfadenectomías axilares omitidas con ganglio centinela positivo por año.

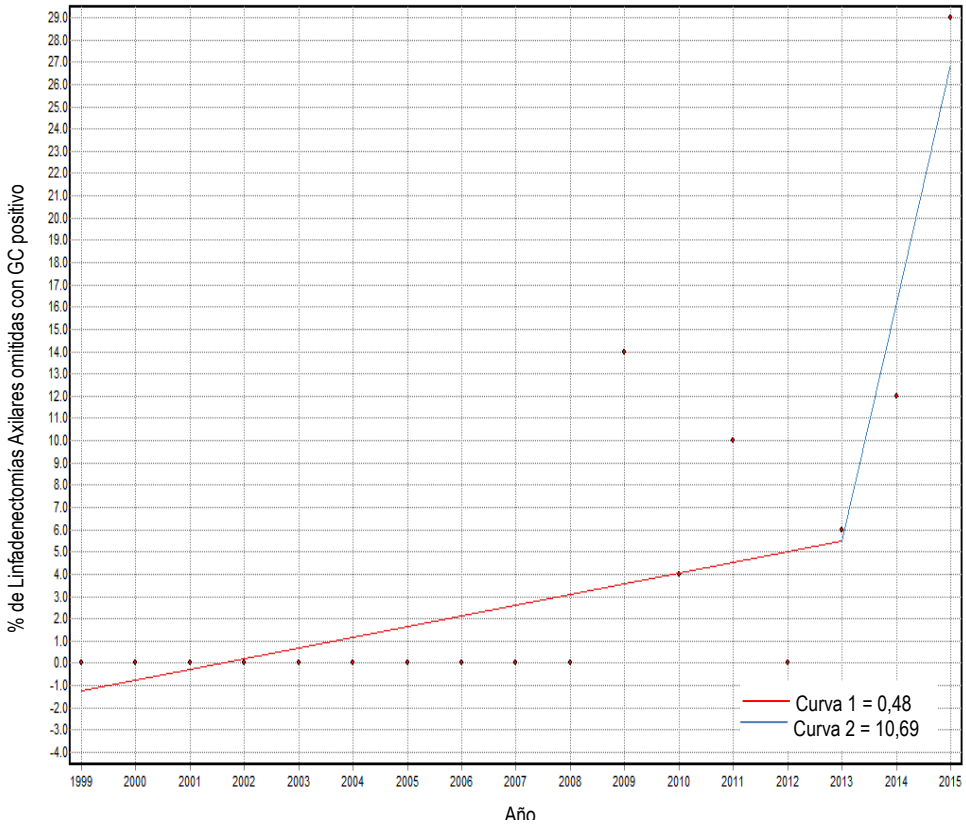
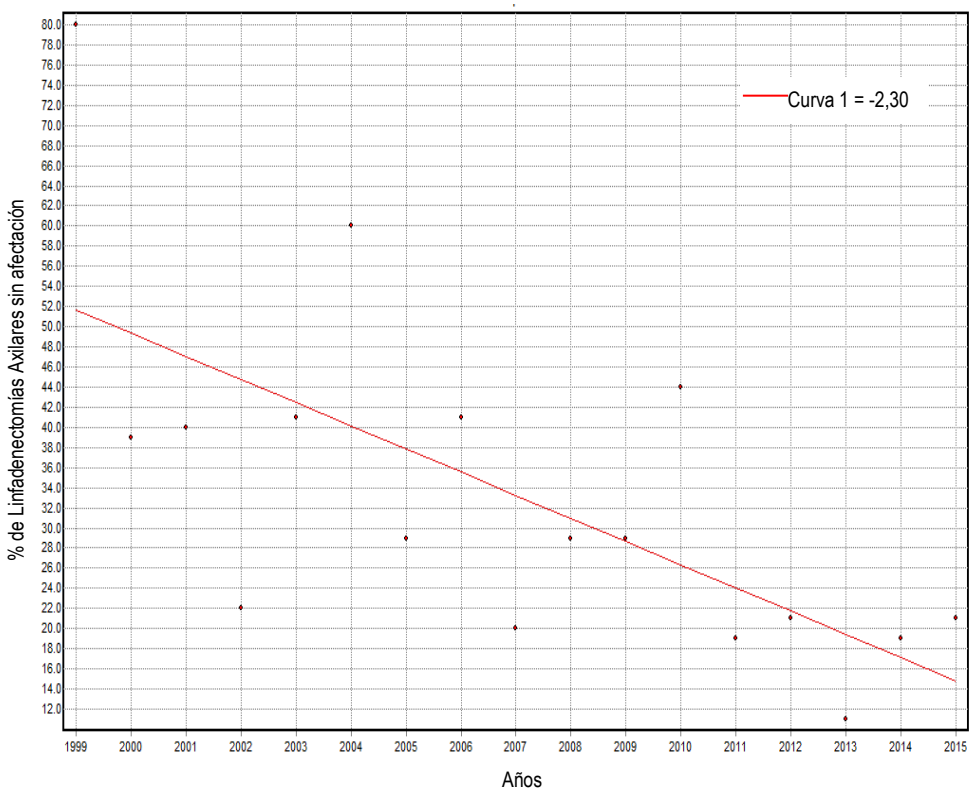


Figura 34. *Mastectomía Primaria.* Regresión de Joinpoint del porcentaje de linfadenectomías axilares fútiles por año**.**

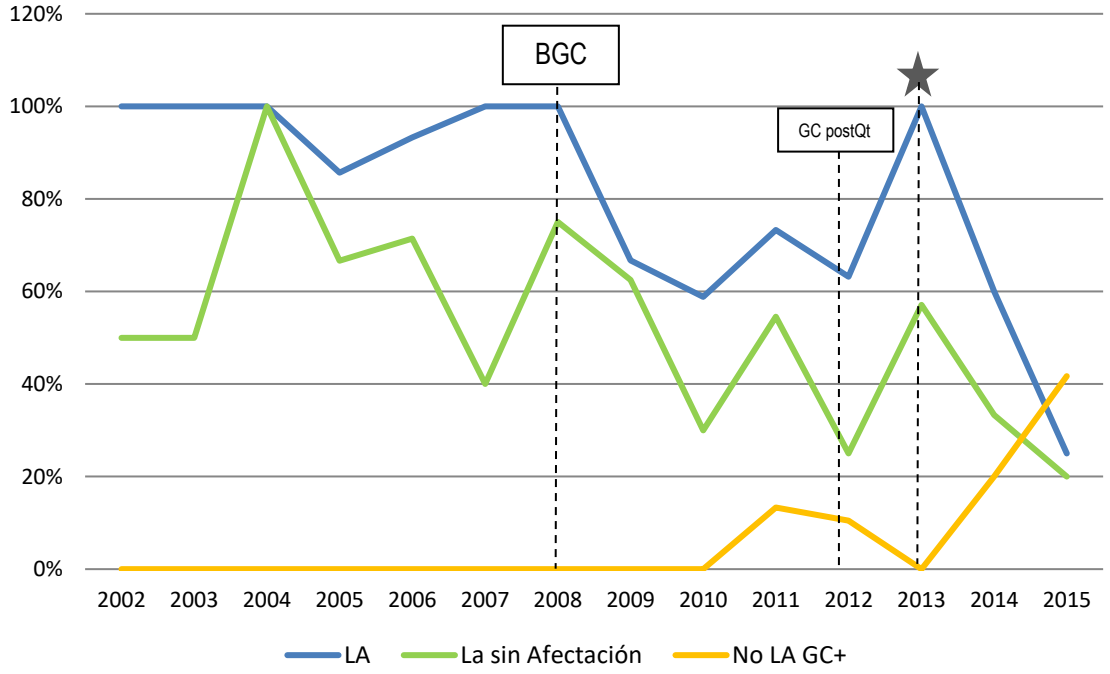


Cirugía Conservadora después de Quimioterapia Sistémica Primaria.

En este grupo de pacientes se introdujo la BGC como método de estadificación axilar en el año 2008, por lo que hasta entonces se realizó una LA al 93%-100% de las pacientes (Figura 35). Desde el 2013, algunas pacintes con afectación metastásica del GC tras quimioterapia neoadyuvante no recibieron una LA y fueron tratadas con RA por indicación del comité. El incremento progresivo de mujeres con GC metastásico sin una LA generó que en el año 2015 el porcentaje de vaciamientos ganglionares realizados (25%) fuera menor que el de las LA omitidas con afectación metastásica del GC (42%). En la figura 35 se evidencia el cruce de las curvas porcentuales de LA realizadas y LA omitidas en el 2015.

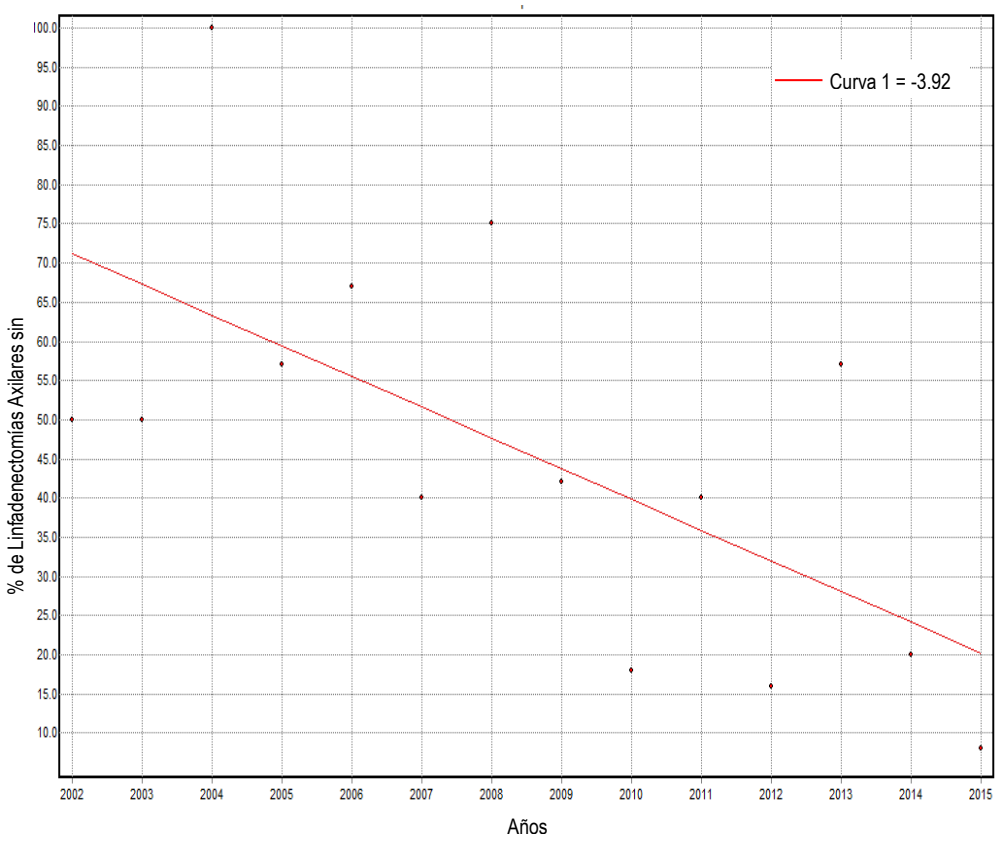
Inicialmente las cifras de LA fútiles fueron superiores al 40%, descendiendo un 3,92% anual hasta el 2015, en el que representan el 8,3% de las pacientes (Figura 36). Esta reducción de las LA fútiles no se vio reflejado en la regresión joinpoint por el poco tiempo de evolución.

Figura 35. *Cirugía Conservadora después de Quimioterapia Neoadyuvante*. Evolución anual de la linfadenectomía axilar, linfadenectomías axilares fútiles y de ganglios centinelas metastásicos sin linfadenectomía axilar.



*En 2013 se suprimió la LA en algunas pacientes con afectación metastásica del GC tras QSP.

Figura 36. *Cirugía Conservadora después de Quimioterapia Neoadyuvante.* Regresión Joinpoint del porcentaje de linfadenectomías axilares fútiles por año.

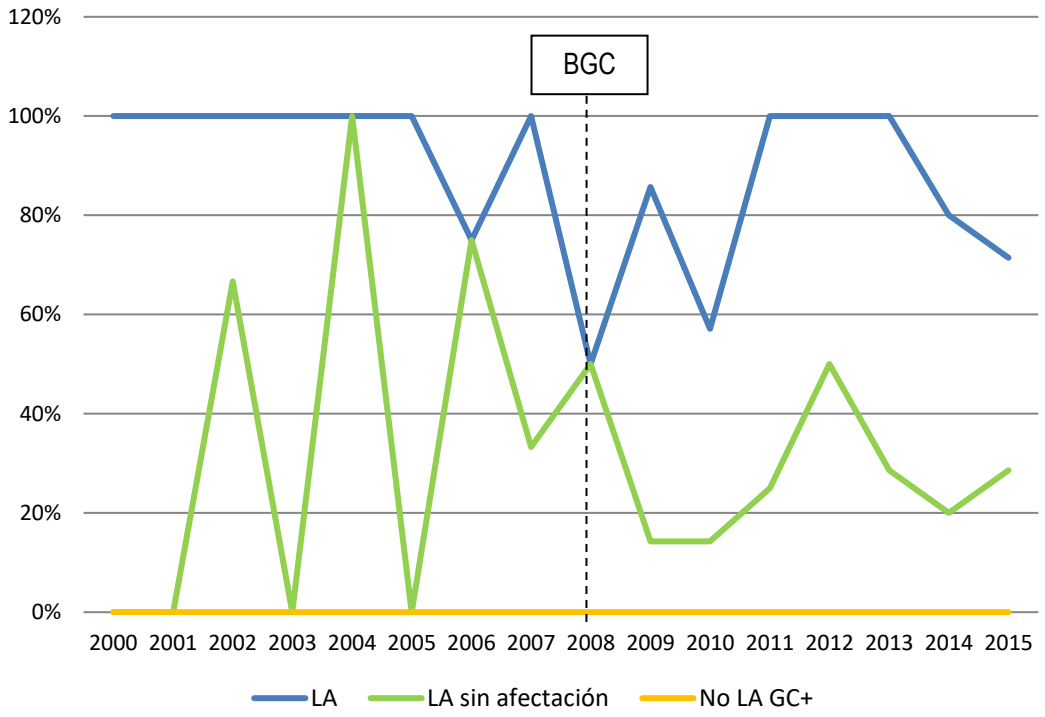


Mastectomía después de Quimioterapia Sistémica Primaria.

En el grupo 4, representado por las pacientes con una mastectomía posterior a QSP y la BGC se introdujo en el año 2008. En la actualidad, se realiza una LA a todas las mujeres con metástasis del GC.

No se evidenció ningún cambio significativo en las curvas de LA realizadas y LA fútiles por año. Así, por ejemplo, en el año 2005 se realizó una LA al 100% de las mujeres del grupo 4, todas ellas con afectación de la grasa axilar, mientras que en el 2015 se efectuaron un 70% de LA de las cuales 30% no presentan afectación de la grasa axilar (Figura 37). Probablemente la ausencia de una tendencia clara en este grupo es secundaria al pequeño tamaño de la muestra, así como a la heterogeneidad de las pacientes en este grupo.

Figura 37. *Mastetomía después de Quimioterapia Sistémica Primaria.* Evolución anual de la linfadenectomía axilar, linfadenectomías axilares fútiles y de ganglios centinelas metastásicos sin linfadenectomía axilar.



Ganglios Metastatizados.

En la tabla 36 y la figura 38 se reflejan las medias de ganglios axilares resecados y positivos por año. La introducción de la BGC en el año 2002 generó un descenso significativo de la media de ganglios resecados por año (mediad: 17,5±6,0 en 1999 y 10,6±9,8 en 2002; p<0,001) y en cada periodo (pre-BGC: 18,3±7,9 vs BGC=9,65±8,9; p<0,001).

Un descenso menos evidente, pero también significativo, ocurrió en el último periodo, en el que se resecaron una media de 7,2±7,2 ganglios. Este descenso fue progresivo en el tiempo, y en 2015 la media de ganglios resecados fue de 5,7±6,2. Este fenómeno fue particularmente evidente en los grupos con una cirugía conservadora (1 y 3) donde la media de ganglios resecado en el año 2015 fue de 3,9 y 4,9 respectivamente (Figuras 39 y 40). Menos patente fue el descenso en los grupos con una mastectomía (2 y 4) en donde la media de ganglios resecados es cercana a 10 (Figuras 41 y 42).

La variación de la media de ganglios positivos en cada periodo fue menos evidente, pero igualmente significativa. En el periodo pre-BGC se evidenció una media de 2,76±5,8 ganglios positivos frente a 1,56±4 en el periodo de la BGC y 1,79±4,1 en el último periodo (p=0,02). La media de ganglios positivos fue mayor en los grupos 3 y 4.

Figura 38. Evolución anual de la media de ganglios axilares resecados y metastatizados.

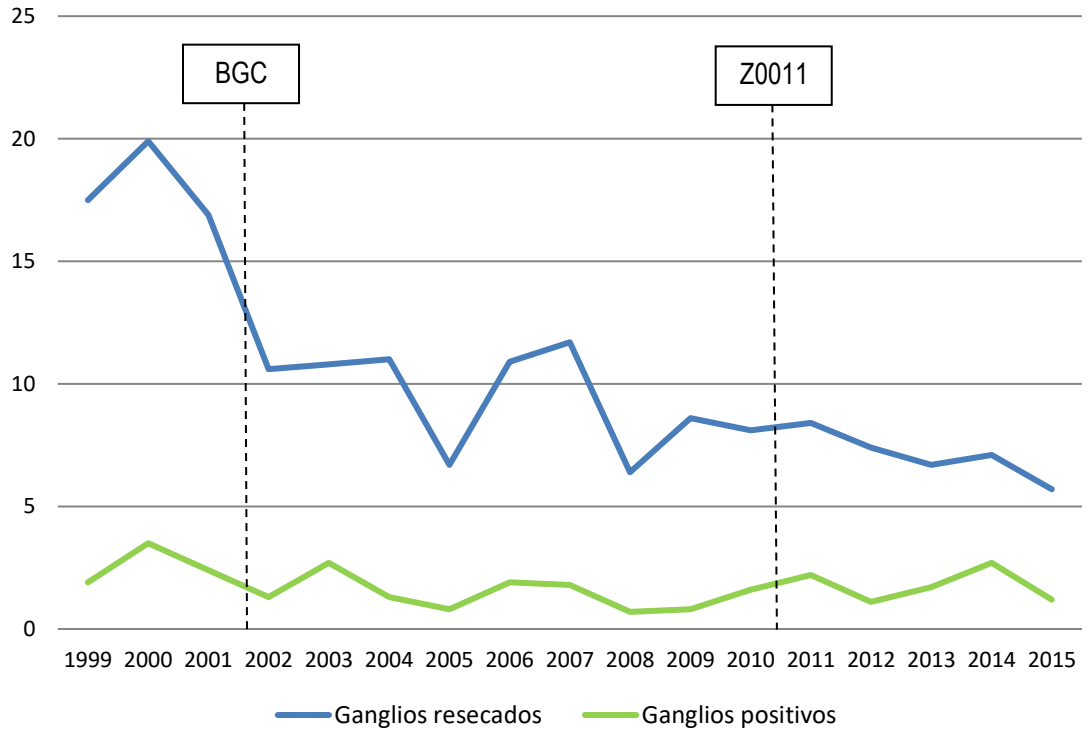


Tabla 36. Número de ganglios axilares resecados y ganglios metastásicos por año según grupo a estudio.

Periodo	Pre-BGC			BGC								Post-Z0011					
Años	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
G. resecados (p<0,001) *	18,3±7,9			9,65±8,9								7,2±7,2					
Total	17,5±6,0	19,9±5,8	16,9±9,7	10,6±9,8	10,8±8,6	11,1±9,3	6,7±8,1	10,9±9,5	11,7±9,1	6,4±6,4	8,6±7,8	8,1±7,4	8,4±7,7	7,4±7,3	6,7±6,6	7,1±8,4	5,7±6,2
Grupo1	17,6±6,9	19,1±5,1	15,3±10,5	6,4±8,0	7,9±8,4	8,7±9,1	3,9±6,1	8,7±9,7	9,1±10,6	2,8±4,4	6,6±7,6	6,1±7,0	3,1±3,1	4,7±6,3	2,8±2,6	3,8±4,9	3,9±5,9
Grupo 2	17,4±4,7	22,4±5,5	18,4±9,3	17,8±7,5	16,2±6,3	14,6±9,3	10,9±10	14,1±8,8	9,6±8,2	8,1±6,9	9,1±10,7	12,4±8,1	11,2±6,8	10,2±7,3	8,4±7,5	11,5±11,5	8,7±5,7
Grupo 3	-	-	-	29,5±7,8	18,5±2,1	14,5±3,7	13,9±7,2	15,5±6,7	15,9±6,9	13,8±2,2	10,3±6,5	8,7±5,8	12,9±9,3	10,5±7,7	14,3±6,1	8,0±5,7	4,9±5,3
Grupo 4	-	10,0±7,1	20,0±4,4	13,3±4,5	13,0	22,0	14,5±6,4	15,3±7,2	13,9±6,9	6±7,1	12,7±6,5	7,9±4,7	17,5±4,1	12,8±3,8	12,3±3,1	10,4±6,6	11,7±6,5
G. positivos (p=0,02) *	2,76±5,8			1,56±4,0								1,79±4,1					
Total	1,9±5,9	3,5±6,5	2,4±5,4	1,3±5,1	2,68±5,3	1,3±3,0	0,8±1,6	1,9±5,3	1,8±4,1	0,7±1,5	0,8±1,8	1,6±3,2	2,2±5,3	1,1±1,9	1,7±3,9	2,7±6,1	1,2±2,2
Grupo1	2,7±7,2	2,3±4,9	0,7±1,4	1,0±3,6	1,5±3,8	1,1±2,6	0,3±0,8	1,6±5,0	0,5±0,9	0,2±0,6	0,4±8,3	1,2±2,3	0,4±0,8	1,0±1,7	0,7±1,2	1,3±2,2	1,1±2,8
Grupo 2	0,2±0,4	5,7±8,5	3,4±6,9	4,4±6,5	5,3±7,5	2,1±3,9	1,4±2,8	3,0±7,6	4,8±8,7	1,4±2,1	0,7±1,1	2,8±5,2	3,2±5,1	2,3±3,1	2,5±5,5	4,8±9,9	1,9±1,9
Grupo 3	-	-	-	4,0±2,8	2,0±2,8	0,0±0,0	0,9±1,5	1,9±4,2	1,4±1,6	0,5±1,0	0,5±0,8	1,5±2,7	3,5±9,1	1,2±1,4	1,9±2,4	3,1±4,4	0,8±1,3
Grupo 4	-	3,5±2,1	7,3±9,3	6,7±9,9	3,0	0,0	5,8±8,8	0,0±0,0	3,6±5,7	0,0±0,0	2,9±4,0	1,1±1,3	5,5±5,2	0,8±1,2	3,1±3,6	4,4±4,2	1,3±1,6

*media y desviación típica; G: ganglios

Figura 39. *Cirugía Primaria Coservadora*. Evolución anual de la media de ganglios axilares resecados y metastatizados.

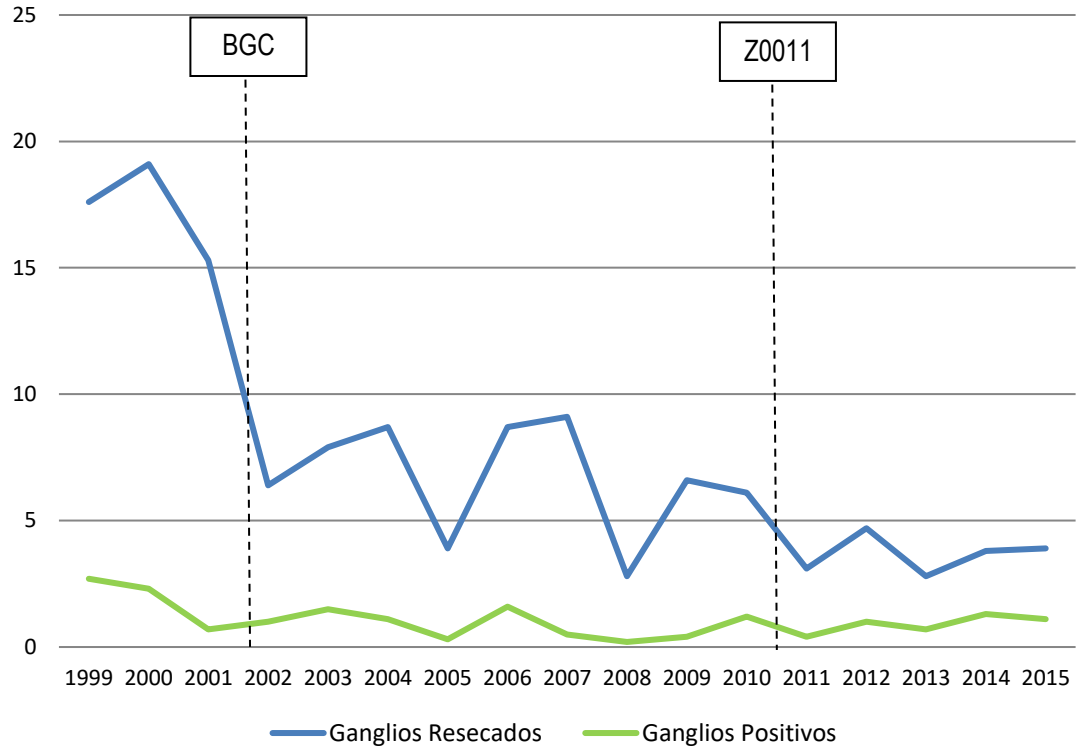


Figura 40. *Mastectomía Primaria.* Evolución anual de la media de ganglios axilares resecados y metastatizados.

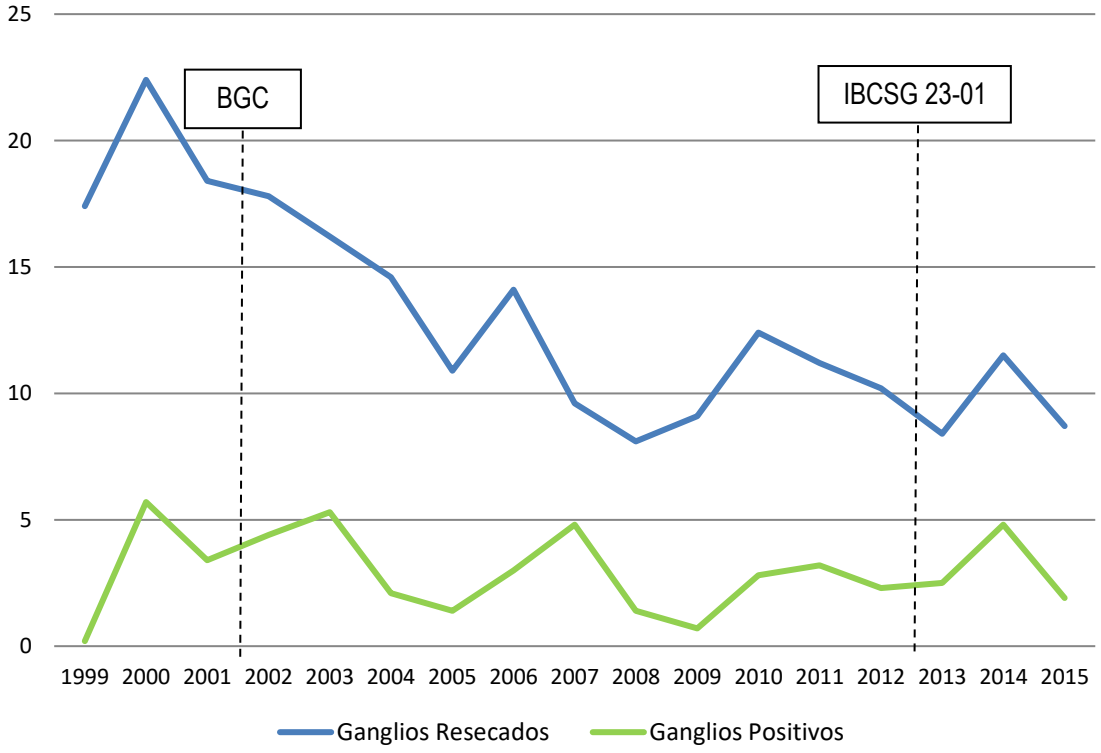
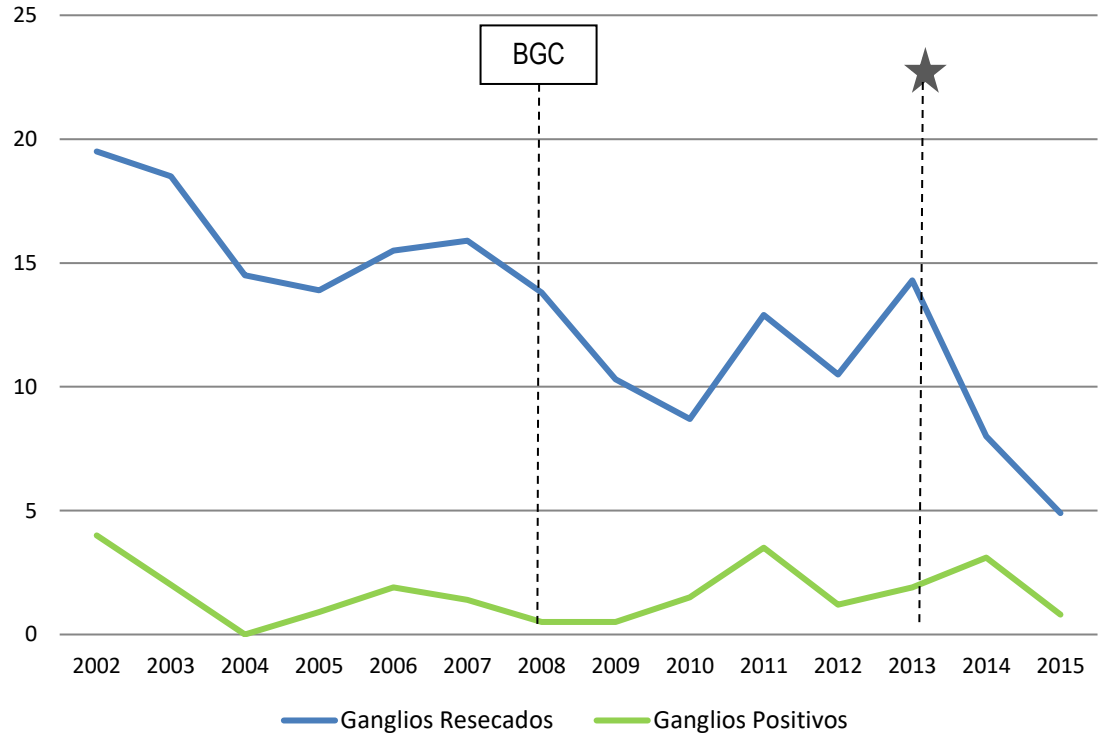
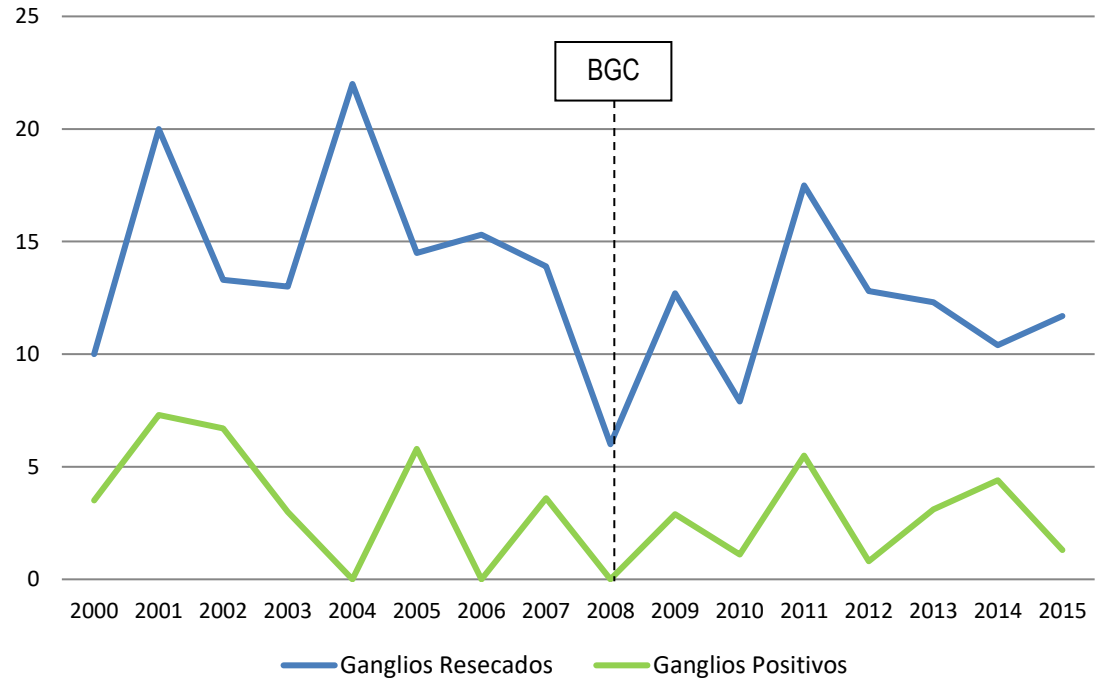


Figura 41. *Cirugía Conservadora después de Quimioterapia Neoadyuvante.* Evolución anual de la media de ganglios axilares resecados y metastatizados.



*En el 2013 se suprimió la LA en algunas pacientes con metástasis del GC tras QSP.

Figura 42. *Mastectomía después de Quimioterapia Neoadyuvante.* Evolución anual de la media de ganglios axilares resecados y metastásicos.



C. Estudio de Supervivencia y Factores de Riesgo.

Supervivencia Global

El seguimiento medio de las pacientes incluidas en el estudio fue de 7 años y 3 meses (IC95%: 6,97-7,49) y durante el mismo fallecieron 161 mujeres, 96 de ellas (8,5%) por enfermedad metastásica del cáncer de mama. La SG actuarial a los 5 y 10 años fue de 90,3% (IC95%: 89,3-91,3%) y 81,6% (IC95%: 80,1-83,1%), respectivamente; y esta se modificó por las siguientes variables patológicas:

- *Perfil tumoral.* Los tumores Luminal A presentaron una SG actuarial a los 5 años de 93,3% (IC95%: 91,8-94,5%), frente a un 82,9% (IC95%: 78,4-87,4%) para los tumores Her2+ y 85,4% (IC95:82-88,8%) de los tumores triples negativos (p=0,027) (Figura 43).
- *Afectación Ganglionar.* El estado ganglionar mostró una relación inversamente proporcional con la SG. Así, las mujeres con axila negativa presentaron una SG a los 5 años de 93,4% (IC95%: 92,4-94,4%), las mujeres con afectación N1 de 89,5% (IC95%: 87,6-91,8%), un 83% (IC95%: 78,6-87,4%) para aquellas con afectación axilar N2 y las mujeres con 10 o más ganglios afectados una SG a los 5 años de 64,1% (IC95%: 57,2-71%) (p<0,001) (Figura 44)
- *Tamaño Tumoral.* La SG actuarial a los 5 años de mujeres con tumores T1 fue de 93,9%; (IC95%:92,9-94,9%) frente a un 29,6% (IC95%: 13,2-39,6%) para los tumores T4.

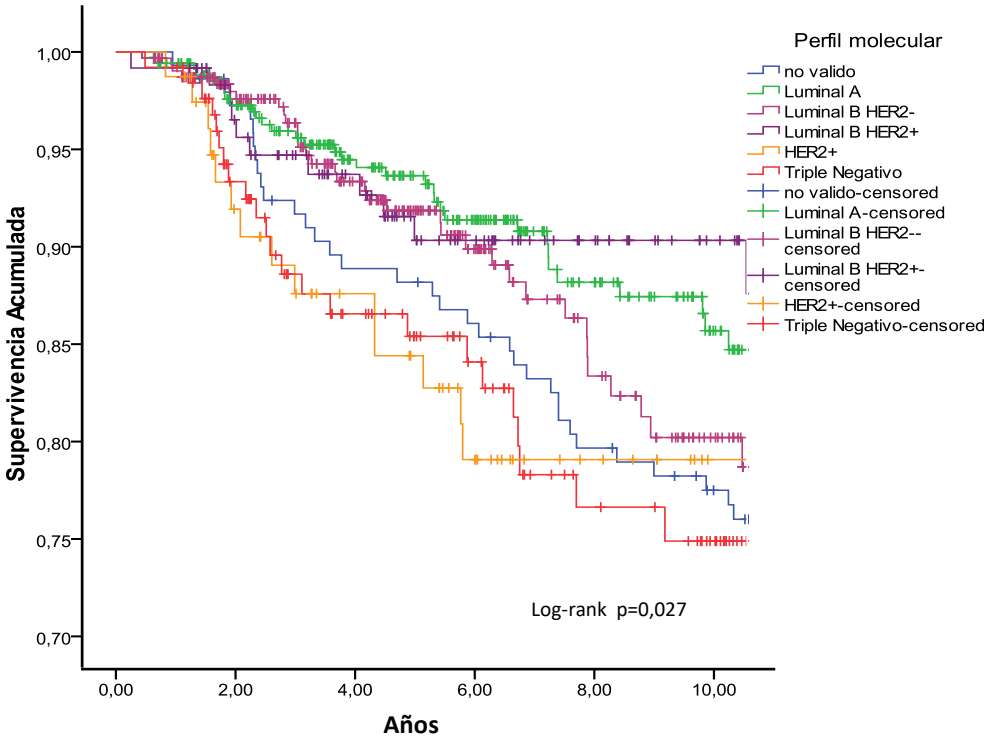
El análisis por periodo, desveló una peor SG a los 5 años de las pacientes del periodo pre-BGC y BGC que en el post-Z0011, y esta diferencia fue cercana a la significación estadística (p=0,056). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre la SG a los 5 años en cada periodo en las pacientes con afectación ganglionar N1, siendo del 83,3% (IC95%:77,2-89,4%) previo a la BGC; del 89% (IC95%:85,9-92,1%) en el periodo BGC y del 92,4% (IC95%:90,1-94,7%) en el periodo post-Z0011 (Figura 45).

La SG a los 5 y 10 años para las pacientes del programa de cribado fue de 94,6% (IC95%: 93,2-96%) y 87,9% (IC95%: 85,6-90,2%), respectivamente, siendo significativamente menor para las pacientes sintomáticas (SG a 5 años: 88,6%; IC95%: 87,4-89,8%; SG a 10 años: 79%; IC95%: 77,2-80,8%) (Figura 46). Se realizó un ajuste por tamaño tumoral, evidenciando diferencias según la forma de diagnóstico cercana a la significación estadística (p=0,051).

La tabla 37 muestra el análisis de regresión de Cox de los factores tumorales que modifican la SG. El estudio univariante evidenció un incremento del riesgo de fallecimiento en tumores de mayor tamaño y grado histológico, en aquellos con ausencia de receptores de estrógeno y progesterona, así como en los tumores con extensa afectación ganglionar y los triples negativos. Por el contrario, el estatus Her2 y el Ki67 no mostraron relación significativa con el riesgo de muerte. Para el estudio multivariante se excluyó el perfil tumoral por existir un número no despreciable de pacientes en las que se desconoce la expresión Her2. En el análisis multivariado se demostró que el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y el grado tumoral constituyen factores de riesgo individualizados para la SG. Así, los riesgos de muerte para cada una de estas variables fueron:

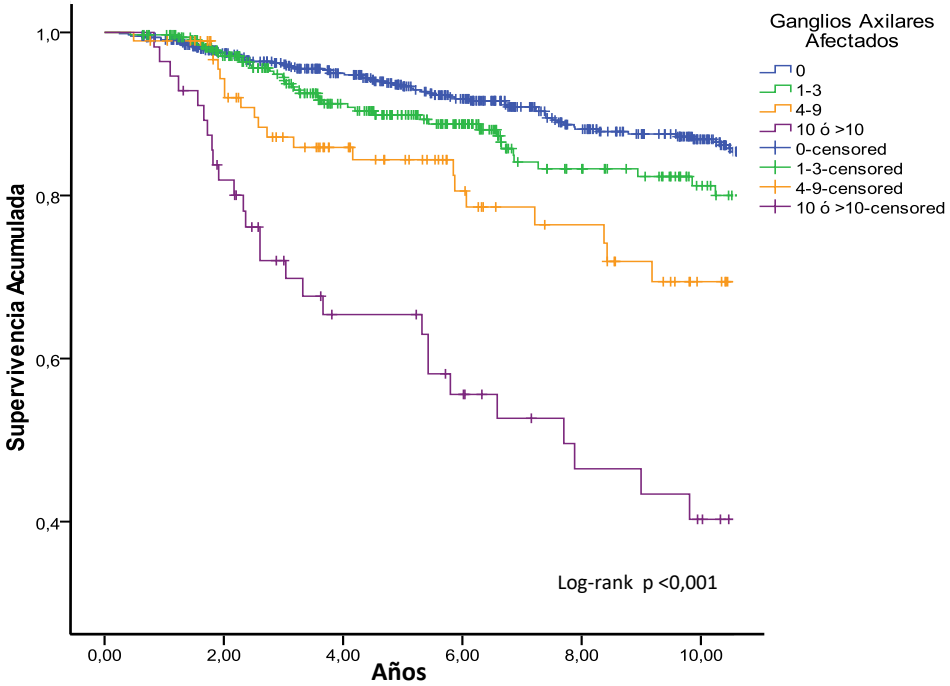
- *Tamaño tumoral.* Las pacientes con tumores T2 presentan 1,8 veces más riesgo de muerte (HR: 1,778; IC95%: 1,217-2,597) respecto a un T1; las mujeres con tumores T3 multiplican su riesgo por 3,5 (HR: 3,550; IC95%: 1,852-6,805) y las pacientes con un tumor T4 tienen 7,5 veces más riesgo de fallecer (HR: 7,481; IC95%: 2,846-19,664).
- *Afectación Ganglionar.* Las mujeres con afectación ganglionar N1 tienen 1,4 veces más riesgo de muerte que las mujeres sin afectación ganglionar (HR: 1,398; IC95%: 0,921-2,121; p=0,035) y las mujeres con 10 o más ganglios afectados presentan 3,5 veces más riesgo (HR: 3,551; IC95%: 2,113-5,976; p<0,001). La afectación ganglionar N2 incrementó el riesgo 1,5 veces, sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo.
- *Grado tumoral*. Las pacientes con tumores de alto grado presentaron 1,8 veces más riesgo de muerte que las mujeres con bajo grado tumoral (HR: 1,885; IC95%: 1,041-3,410; p=0,036). El incremento de riesgo de muerte de los tumores de grado intermedio no fue significativo.
- *Receptores Hormonales.* Los tumores que no expresan receptores de progesterona duplican el riesgo de muerte (HR: 1,974; IC95%: 1,335-2,920; p<0,001). La ausencia de receptores estrogénicos pasó a ser un factor protector, pero esto no fue estadísticamente significativo.

Figura 43. Supervivencia global según el perfil molecular.



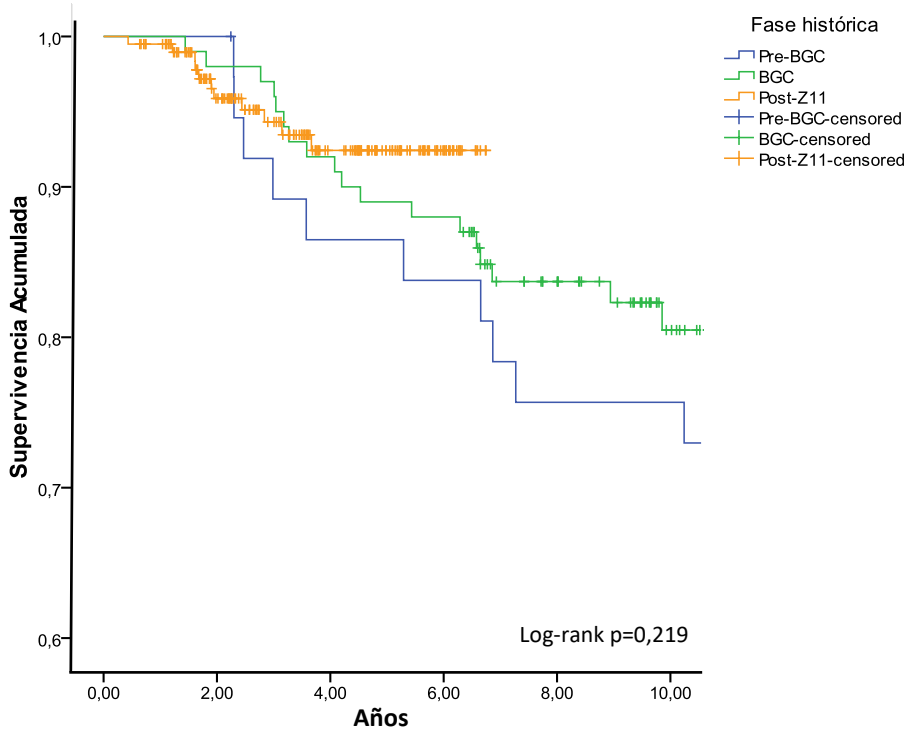
Luminal A	345	308	234	188	129	91
Luminal B Her2-	313	259	198	123	84	61
Luminal B Her2+	123	107	88	67	51	38
Her2+	79	65	55	43	32	24
Triple Negativo	127	104	80	63	46	37

Figura 44. Supervivencia global según el número de ganglios axilares metastásicos.



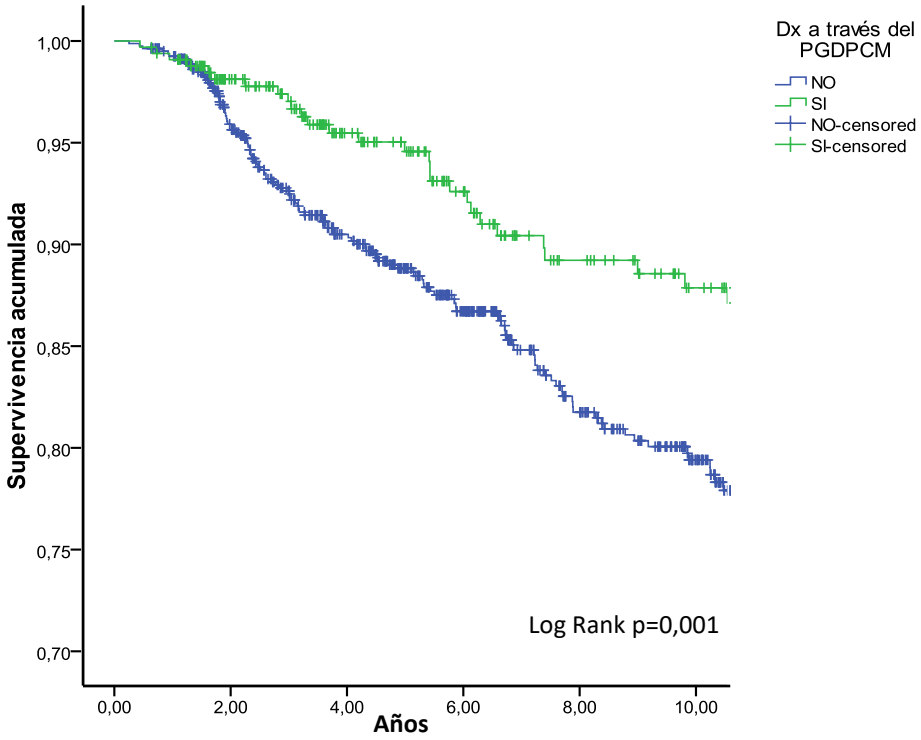
N0	645	577	490	401	310	250
N1	335	281	204	141	95	71
N2	96	81	60	42	34	22
N3	55	44	28	22	15	12

Figura 45. Supervivencia global en pacientes N1 según el período a estudio.



Pre-BGC	38	36	32	31	28	27
BGC	100	98	92	88	66	42
Post-Z0011	197	145	80	22	0	0

Figura 46. Supervivencia global según el método de diagnóstico.



PGDPCM	329	285	220	179	143	124
Dx Clínico	805	698	489	427	311	231

Tabla 37. Análisis de Regresión de Cox de supervivencia global.

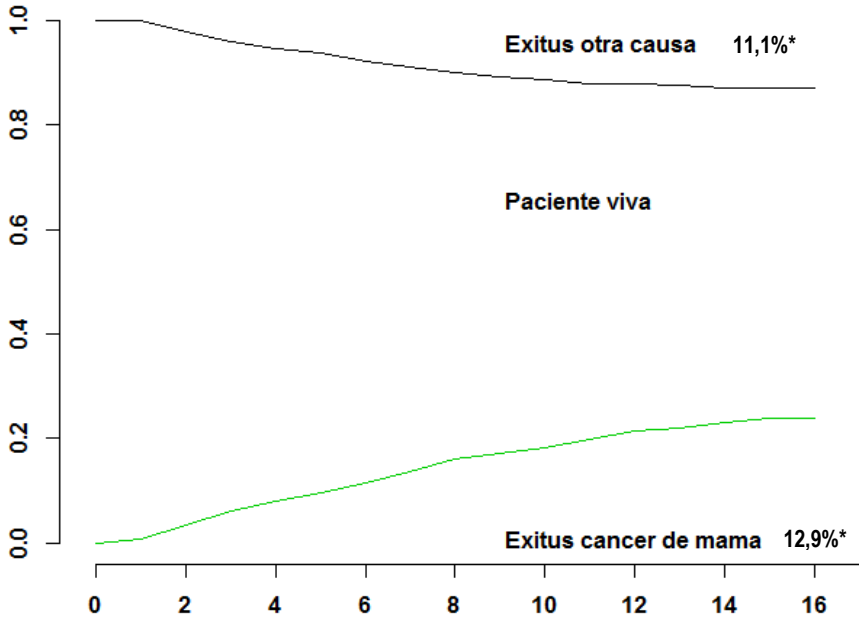
	Modelo Cox Univariante			Modelo Cox Multivariante		
Variables	**P**	**HR crudo**	**IC 95%**	**P**	**HR ajustado**	**IC 95%**
Tamaño tumoral						
T1	<0,001			<0,001		
T2	<0,001	2,285	1,622-3,220	0,003	1,778	1,217-2,597
T3	<0,001	6,304	3,650-10,886	<0,001	3,550	1,852-6,805
T4	<0,001	11,738	5,380-25,608	<0,001	7,481	2,846-19,664
Tx	0,748	1,147	0,497-2,646	0,268	0,327	0,045-2,365
Edad	<0,001	1.046	1.033-1.059			
Grado tumoral						
Bajo	0,002			0,111		
Medio	0,029	1,800	1,062-3,053	0,090	1,655	0,925-2,961
Alto	0,001	2,519	1,491-4,256	0,036	1,885	1,041-3,410
Perfil molecular						
Luminal A	0,047					
Luminal B HER2-	0,308	1,276	0,798-2,040			
Luminal B HER2+	0,606	0,836	0,424-1,648			
HER2+	0,089	1,713	0,922-3,186			
Triple negative	0,011	1,958	1,165-3,293			
Receptores estrógeno	0,016	1,515	1,081-2,124	0,411	0,833	0,540-1,287
Receptores progesterona	<0.001	1,976	1.431-2.729	<0,001	1,974	1,335-2,920
Ki67						
0-10	0,115					
11+25	0,280	1,246	0,836-1,856			
>=25	0,038	1,503	1,023-2,209			
Her2 +	0,473	0,855	0,558-1,311			
Recaída axillar	0.014	4.226	1.346-13.264			
Afectación axilar	<0.001	2.134	1.560-2.919			
Nº ganglios afectados (N)						
N0 (0)	<0,001			<0,001		
N1 (1-3)	0,050	1,466	1,000-2,150	0,035	1,398	0,921-2,121
N2 (4-9)	0,001	2,318	1,411-3,810	0,158	1,521	0,850-2,720
N3 (>=10)	<0,001	6,083	3,901-9,484	<0,001	3,553	2,113-5,976
GRUPO						
Grupo 1	<0,001	1				
Grupo 2	<0,001	2,290	1,615-3,249			
Grupo 3	0,782	0,913	0,481-1,735			
Grupo 4	<0,001	4,519	2,796-7,303			

Supervivencia Específica de Cáncer de Mama. Modelo de Riesgo Competitivo

Se realizó un modelo de riesgo competitivo en el que se determinó el porcentaje de fallecimientos por cáncer de mama y por otras causas. La mortalidad actuarial por cáncer de mama a los 5 y a los 10 años fue del 6,2% y 11,2%, respectivamente (Figura 47). La tabla 38 muestra el estudio de las variables que modifican la supervivencia específica por cáncer de mama. Las pacientes con tumores T1 presentan una mortalidad a los 5 años de 9,2% frente a un 44,4% en aquellas con tumores T4 (p<0,001). De igual forma, las pacientes con alto grado tumoral, perfil molecular Her2 positivo y Triple Negativo o con ausencia de receptores de estrógenos y progesterona presentaron una mayor mortalidad, diferencias todas estadísticamente significativas. El estudio también mostró un incremento de la mortalidad a mayor afectación ganglionar. Así la mortalidad a los 5 años con afectación de 10 o más ganglios (N3) fue de 29,6%, frente a un 2,9% en el grupo sin ganglios metastásicos (N0) (p<0,001).

La tabla 39 muestra los estudios univariados y multivariados de riesgo competitivo. En el estudio univariado el tamaño tumoral, la edad, el grado tumoral, la ausencia de RH, el Ki67 y la afectación y recaída axilar modifican la supervivencia por cáncer de mama. El estudio multivariante mostró como variables que incrementan el riesgo de muerte específica por cáncer de mama a la edad, la ausencia de receptores de progesterona y la afectación ganglionar, siendo la más importante esta última, que incrementa el riesgo de fallecer 4,7 veces (HR: 4,69; IC95%: 2,712-8,110).

Figura 47. Curva de riesgos competitivos.



*% Fallecidas a los 15 años

Tabla 38. Estudio de supervivencia específica en pacientes con cáncer de mama.

Exitus por cáncer de mama n= 96	**Incidencia acumulada**			**P**
	5años	**10años**	**15años**	
Tamaño tumoral				
Tx	9,2%	11,7%	-	
T1	3,8%	7,7%	9,2%	<0,001
T2	7,9%	13,8%	16,11%	
T3	19,0%	38,4%	38,4%	
T4	44,4%	59,3%	59,3%	
Grado tumoral				
Bajo	2,2%	5,3%	6,7%	0,006
Medio	4,7%	9,9%	9,9%	
Alto	9,1%	13,7%	15,3%	
Perfil molecular				
Luminal A	3,0%	8,6%	-	
Luminal B HER2-	5,4%	12,1%	17,0%	0,009
Luminal B HER2+	5,6%	5,6%	8,3%	
HER2+	12,7%	16,2%	-	
Triple Negativo	12,8%	17,0%	-	
HER2				
HER2-	5,6%	11,5%	13,2%	0,792
HER2+	8,4%	9,9%	11,4%	
Receptores de Estrógenos				
Negativo	11,3%	16,8%	16,8%	0,003
Positivo	4,8%	9,6%	11,9%	
Progesterona				
Negativo	10,3%	16,6%	18,1%	<0,001
Positivo	3,1%	7,7%	8,4%	
KI67				
0-10	3,4%	7,8%	10,7%	0,010
11.25	5,0%	10,5%	12,2%	
>25	10,5%	15,7%	15,7%	
Axila				
Negativa	2,9%	4,8%	6,3%	<0,001
Positiva	10,8%	21,7%	23,6%	
Estadio Ganglionar				
N0 (0 ganglios)	2,9%	4,8%	6,3%	
N1 (1-3 ganglios)	7,8%	13,9%	17,0%	<0,001
N2 (4-9 ganglios)	9,7%	22,2%	22,2%	
N3 (≥10 ganglios)	29,6%	55,2%	55,2%	
Grupo				
Grupo 1	2,8%	6,8%	7,6%	
Grupo 2	8,7%	15,3%	18,9%	<0,001
Grupo 3	48%	10,5%	-	
Grupo 4	26,7%	33,9%	33,9%	
Recaída axillar				
No	6,0%	10,9%	12,6%	<0,001
Si	33,3%	66,6%	-	

Tabla 39. Estudio de Riesgo Competitivo.

	Modelo Univariante			Modelo Multivariante		
Variables	**P**	**HR crudo**	**IC 95%**	**P**	**HR ajustado**	**IC 95%**
Tamaño tumoral (>2cm)	<0,001	2,29	1,52-3,44	0,180	1,387	0,858-2,243
Edad	0,020	1,002	1,001-1,040	0,004	1,025	1,008-1,042
Grado tumoral (Alto)	0,020	2,25	1,14-4,46	0,430	1,387	0,617-3,119
Receptores estrógeno	0,002	1,28	1,10-1,49	0,980	1,007	0,556-1,823
Receptores progesterona	<0,001	0,389	0,25-0,60	<0,001	0,378	0,214-0,668
Ki67 (>=25)	0,003	1,47	1,14-1,89	0,500	1,113	0,817-1,514
Her2 +	0,800	1,07	0,64-1,80			
Recaída axillar	<0,001	6,97	2,28-21,3	0,200	2,756	0,579-13,127
Afectación axilar	<0,001	4,30	2,75-6,71	<0,001	4,690	2,712-8,110

Supervivencia Libre de Enfermedad

Durante el seguimiento se evidenció una SLE actuarial a los 5 y 10 años de 89,4% (IC95%: 88,4-90,4%) y 80,2% (IC95%: 78,3-81,7%) respectivamente. En la tabla 40 se muestra el análisis de regresión de Cox sobre SLE. El estudio univariado mostró que el tamaño y el grado tumoral, el perfil molecular, la ausencia de RH, el estadio ganglionar y un Ki67 mayor de 25 fueron factores de riesgo para recaída de la enfermedad. Se realizaron diversos modelos multivariantes de regresión de Cox y todos ellos descartaron que la positividad para Her2 y el Ki67 como factores riesgo para la SLE. El tamaño tumoral, a pesar de ser un factor de riesgo en el estudio univariante, no fue significativo en el análisis multivariante. Por el contrario, todos los modelos mostraron como factores de riesgo para la recaída de enfermedad a las siguientes variables:

- *Grado tumoral.* Las pacientes con tumores de alto grado duplican el riesgo de recaída de la enfermedad frente a los tumores de bajo grado (HR: 1,894; IC95%: 1,037-3,459; p=0,038). Los tumores con grado intermedio no incrementan significativamente el riesgo de muerte.
- *Afectación ganglionar.* Las mujeres con afectación ganglionar N1 mostraron 2 veces más riesgo de presentar una recaída de la enfermedad (HR: 2,308; IC95%: 1,534-3,471) frente a las pacientes sin metástasis ganglionares (p<0,001). La afectación de 4 a 9 ganglios aumentó 3 veces el riesgo (HR: 2,981; IC95%: 1,684-5,276; p<0,001) y la afectación de 10 o más ganglios multiplicó el riesgo por 9 (HR: 9,103; IC95%: 5,303-15,627; p<0,001).

La tabla 41 muestra los eventos ocurridos durante el seguimiento. No hubo diferencias en las recaídas locorregionales entre los grupos a estudio, con un total de 37 recaídas en mama o pared torácica (3,3%) y 5 recaídas en axila (0,44%), una de ellas en la axila contralateral. De igual forma, 136 pacientes presentaron metástasis a distancia, siendo significativamente más frecuentes (33,3%) en el grupo de mastectomía tras neoadyuvancia. Igualmente, el porcentaje de fallecidas por cáncer de mama fue significativamente más alto en este grupo (27,8% frente a un 8,5% del total; p<0,001).

La baja incidencia de recaídas axilares no permitió realizar un análisis de Cox para el cálculo de sus factores de riesgo, por lo que se realizó un análisis detallado de los 5 casos con recaída en la axila. La tabla 42 muestra las características clínicas y terapéuticas de estas pacientes. En todas ellas se realizó una LA en la cirugía inicial, dos de ellas después de una BGC positiva (una con micrometástasis) y en ambos casos fueron LA fútiles. Estos dos casos con afectación de sólo

1 ganglio eran subtipos biológicos agresivos (un Her2+ y un triple negativo). Los otros 3 casos presentaron afectación de más de 10 ganglios axilares y por esto recibieron radioterapia de cadenas ganglionares (axila y supraclavicular). Todas las pacientes habían recibido quimioterapia, una de ellas previo a la cirugía. Cuatro de las pacientes presentaron metástasis, 1 de ellas antes de la recaída axilar y otras dos simultáneamente y 3 de ellas han fallecido por metástasis de su cáncer de mama.

Tabla 40. Análisis de Regresión de Cox de supervivencia libre de enfermedad.

	Modelos Cox Univariantes			**Modelo Cox Multivariante**		
Variables	**P**	**HR crudo**	**IC 95%**	**p**	**HR ajustado**	**IC 95%**
Tamaño tumoral						
T1	<0,001			0,481		
Tx	0,087	1,732	0,923-3,253	0,627	1,255	0,503-3,133
T2	0,017	1,520	1,079-2,141	0,356	0,831	0,562-1,231
T3	<0,001	3,846	2,142-6,908	0,824	1,091	0,507-2,345
T4	<0,001	6,927	2,805-17,102	0,198	2,229	0,658-7,552
Edad	0,694	0,998	0,986-1,009			
Grado tumoral						
Bajo	<0,001			0,092		
Medio	0,047	1,710	1,008-2,903	0,231	1,417	0,801-2,505
Alto	<0,001	2,809	1,670-4,722	0,038	1,894	1,037-3,459
Perfil molecular						
Luminal A	<0,001					
Luminal B HER2-	0,192	1,361	0,857-2,161			
Luminal B HER2+	0,395	1,293	0,716-2,336			
HER2+	0,032	1,940	1,060-3,553			
Triple negative	<0,001	2,672	1,647-4,333			
Receptores estrógeno	<0,001	1,861	1,349-2,567	0,395	1,216	0,775-1,909
Receptores progesterona	<0,001	1,882	1,376-2,573	0,009	1,712	1,141-2,570
Her2 +	0,647	1,096	0,741-1,619	0,708	0,913	0,568-1,468
Ki67						
0-10	0,004			0,853		
11-25	0,157	1,339	0,893-2,006	0,619	1,118	0,720-1,738
>=25	<0,001	1,896	1,302-2,762	0,966	1,010	0,627-1,628
Afectación axilar	<0,001	3,105	2,259-4,268			
Nº ganglios afectados (N)						
N0 (0)	<0,001			<0,001		
N1 (1-3)	<0,001	2,049	1,403-2994	<0,001	2,308	1,534-3,471
N2 (4-9)	<0,001	3,282	2,028-5,310	<0,001	2,981	1,684-5,276
N3 (>=10)	<0,001	10,727	7,029-16,372	<0,001	9,103	5,303-15,627

Tabla 41. Eventos ocurridos durante el seguimiento.

Evento	TOTAL N=1134	Grupo 1 N = 616	Grupo 2 N=298	Grupo 3 N=148	Grupo 4 N=72	P
Seguimiento						
Media + DT	7,24±4,47	7,87±4,54	7,00±4,76	6,03±3,42	5,33±3,48	<0,001
Rango	0,25-16-71	0,44-16,70	0,25-16,71	1,12-14,37	1,02-15,23	
Recaídas Mama/Pared Torácica	37 (3,3%)	18 (2,9%)	8 (2,7%)	6 (4,1%)	5 (6,9%)	0,269
Recaída Axila	5 (0,44%)	1 (0,16%)*	3 (1%)	1 (0,68%)	0 (0%)	0,268
Metacrónico Contralateral	29 (2,6%)	16 (2,6%)	8 (2,7%)	2 (1,4%)	3 (4,2%)	0,651
Metástasis a Distancia	136 (12%)	45 (7,3%)	49 (16,4%)	18 (12,2%)	24 (33,3%)	<0,001
Otros Tumores	56 (4,9%)	31 (5%)	18 (6%)	4 (2,7%)	3 (4,2%)	0,482
Fallecimientos:						
Cáncer de Mama	96 (8,5%)	31 (5%)	35 (11,7%)	10 (6,8%)	20 (27,8%)	<0,001
Causa Médica	48 (4,2%)	26 (4,2%)	7 (2,3%)	0 (0%)	1 (1,4%)	
Otros tumores	17 (1,5%)	7 (1,1%)	21 (7%)	1 (0,7%)	2 (2,8%)	

* Paciente con recaída axilar contralateral; DT: desviación típica

Tabla 42. Pacientes con recaída axilar.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5
Año de Dx	2010	2002	2010	2009	2006
Edad	35 años	45 años	39 años	51 años	69 años
Tipo Histológico	CDI	CDI	CDI	CDI	CDI
Subtipo Tumoral	Triple Negativo	Luminal B Her2-	Her2+	Triple Negativo	Luminal A
Grado Tumoral	Grado III	Grado III	Grado III	Grado III	Grado II
Neoadyuvancia	No	No	No	No	Si
Tipo Cirugía Mama	Mastectomía + Expansor	Mastectomía	Mastectomía + Expansor	Oncoplastia	Tumorectomía
Cirugía Axila	LA	LA	BGC + LA	BGC +LA	LA
Tamaño Tumoral	10,5cm	8 cm	3,5 cm	2,4 cm	1 cm
Ganglios Afectados	14	14	1	Micrometástasis	13
Quimioterapia PO	si	Si	Si	Si	No
Radioterapia Axilar	Si	Si	No	No	Si
Radioterapia Supraclavicular	Si	Si	no	no	Si
Tiempo hasta Recaída Axilar	9 meses	42 meses	30 meses	42 meses	92 meses
Tratamiento Recaída Axilar	Quimioterapia	Quimioterapia	Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia	LA contralateral + Radioterapia de axila	Quimioterapia
Recaída Sistémica	Si	Si	No	si	Si
Tiempo desde recaída axilar hasta Recaída Sistémica	1 mes	24 meses	-	Previa a recaída axilar contralateral	0 meses
Exitus	Si	Si	No	Si	No
Tiempo desde Recaída Axilar hasta Exitus	2 meses	52 meses	-	32 meses	-

Dx: diagnóstico; LA: Linfadenectomía Axila; BGC: Biopsia de Ganglio Centinela

D. Análisis de la Supervivencia en Pacientes con Afectación entre 1 a 3 Ganglios Axilares

Pacientes N1 tratadas con Cirugía Primaria

Se realizó un estudio de la SG en el subgrupo de pacientes con afectación ganglionar N1 y cirugía primaria. El tiempo de seguimiento de las pacientes sin una LA fue de 3,27±2,53 años. La SG a los 5 años fue similar para las mujeres con y sin una LA (LA: 90,9%; IC95%: 88,6-93,2%; No LA: 94,3%; IC95%: 91-97,6%; p=0,621). Tampoco se demostró diferencias en la SG a los 5 años entre las pacientes con y sin irradiación de la axila (no RA: 92,1%; IC95%: 89,9-94,3%; vs RA: 88,3%; IC95%: 83,3-93,3%; p=0,725).

El estudio univariado mostró como factores de riesgo de fallecimiento en este grupo de pacientes a la mastectomía, la ausencia de receptores de progesterona y la afectación de 3 ganglios (Tabla 43). El estudio multivariado confirmó que las siguientes variables afectan la SG de estas pacientes:

- *Cirugía de mama.* Las pacientes con una mastectomía presentan un riesgo de fallecer 2,4 veces mayor que las mujeres con una cirugía conservadora (HR: 2,375; IC95%: 1,098-5139; p=0,028).
- *Receptores Hormonales.* Las mujeres con tumores que no expresan receptores de progesterona tienen 2,3 veces más riesgo de muerte (HR: 2,28; IC95%: 1,042-4,988; p=0,039). Los receptores de estrógeno no mostraron influir en la SG.
- *Afectación Ganglionar.* Las pacientes con afectación metastásica de 2 ganglios axilares tienen un riesgo 1,5 veces mayor que aquellas con sólo un ganglio afectado, pero esto no fue significativo (p=0,416). La afectación de 3 ganglios multiplicó por 4,5 el riesgo de muerte (HR: 4,453; IC95%: 1,706-11,623) y esto sí fue estadísticamente significativo (p=0,002).

La irradiación de la axila, la LA, así como la asociación de estos tratamientos, no mostraron una relación estadísticamente significativa con la SG en este grupo de enfermas.

El análisis de la SLE no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes con una LA y sin ella. Dos pacientes (2,5%) con metástasis a distancia en el grupo de pacientes sin una LA y 19 mujeres (10,6%) en aquellas con una LA. En este último grupo también se evidenciaron 3 recaídas en mama (1,68%), 5 metacrónicos contralaterales (2,79%) y 2 recaídas

axilares (1,12%), una de ellas en la axila contralateral. No hubo recaídas locorregionales en las pacientes sin una LA (Tabla 44). Tampoco hubo diferencias significativas en las recaídas locorregionales y a distancia, ni en la SLE según el tratamiento axilar (RA y/o LA) (Tabla 45).

Cirugía Conservadora.

Con un seguimiento medio de 7 años (dt: ±4,69) se evidenció una SG a los 5 años de 93,6% (IC95%: 91,1-96,1%) en las pacientes con una LA y de 93,3% (IC95%: 89,5-96,8%) sin una LA (p=0,629) (Figura 48). Tampoco se evidenció diferencias en la SG según la irradiación axilar (Figura 49) ni con la asociación de estos tratamientos.

El análisis de univariado y multivariado de regresión de Cox evidenciaron que la ausencia de receptores de progesterona y la afectación de 3 ganglios axilares incrementan más de 4 veces el riesgo de muerte (HR: 4,505; IC95%: 1,379-14,723; p=0,013 para receptores de progesterona; HR: 4,911; IC95%: 1,236-19,520; p=0,024 para afectación de 3 ganglios) (Tabla 46).

La tabla 47 muestra las características clinicopatológicas de las pacientes con cirugía conservadora y afectación ganglionar N1 que según los criterios de nuestra Unidad de Mama recibieron o no radioterapia axilar, evidenciando únicamente diferencias significativas en el número de ganglios positivos (p=0,002). La mayoría de las mujeres sin radioterapia axilar (74,8%) presentan sólo 1 ganglio afectado y en aquellas con radioterapia axilar el tratamiento con quimioterapia y radioterapia supraclavicular fue más frecuente. No se evidenciaron diferencias significativas en la frecuencia de metacrónicos contralaterales, recaídas en mama o axila, ni en las metástasis a distancia (Tabla 48), así como tampoco hubo diferencias significativas en la SLE.

Mastectomía.

El estudio de la SG en las mujeres con una mastectomía y afectación ganglionar N1 incluyó 89 pacientes, de las cuales 13 no recibieron una LA ni radioterapia axilar. Esto impidió incluir el tratamiento axilar como variable a estudio en los modelos de regresión de Cox. En el análisis univariado sólo se encontró como factor de riesgo de fallecimiento la afectación de 3 ganglios axilares, confirmándose en el estudio multivariado que incrementa el riesgo de muerte 5 veces (HR: 4,938; IC95%: 1,089-22,388) (Tabla 49). Al igual que el grupo de cirugía conservadora, la única variable que demostró diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes con

y sin radioterapia axilar fue el número de ganglios afectados. Así, un 53% de las pacientes con irradiación de la axila tenían 3 ganglios afectados, frente a un 69% de enfermas con 1 ganglio positivo en el grupo sin radioterapia (Tabla 50). Las curvas de supervivencia global actuarial a 10 años no mostraron diferencias significativas entre las pacientes con o sin LA, así como tampoco con y sin RA (Figura 50 y 51).

En las pacientes con una mastectomía no hubo ninguna recaída local y sólo una recidiva axilar en el grupo con LA sin RA. No hubo diferencias significativas en la SLE, metástasis a distancia ni las muertes por cáncer de mama según el tratamiento axilar (LA y/o irradiación de la axilar) (Tabla 51).

Tabla 43. Análisis de Regresión de Cox para supervivencia global en pacientes con afectación ganglionar N1 y cirugía primaria.

	Modelos Cox Univariantes			**Modelo Cox Multivariante**		
Variables	**P**	**HR crudo**	**IC 95%**	**P**	**HR ajustado**	**IC 95%**
Tamaño tumoral (>2cm)	0,251	1,548	0,735-3,261			
Tipo de Cirugía (Mastectomía)	<0,021	2,408	1,143-5,072	0,028	2,375	1,098-5,139
Grado tumoral						
Bajo	0,196					
Medio	0,084	5,985	0,784-45,688			
Alto	0,072	6,555	0,844-50,905			
Perfil molecular						
Luminal A	0,742					
Luminal B HER2-	0,426	1,482	0,563-3,900			
Luminal B HER2+	0,515	0,497	0,061-4,070			
HER2+	0,982	0,0	0,0			
Triple negative	0,597	0,567	0,070-4,628			
Receptores estrógeno	0,347	0,601	0,208-1,737			
Receptores progesterone	0,031	2,321	1,081-4,980	0,039	2,280	1,042-4,988
Ki67						
0-10	0,202					
11+25	0,237	1,647	0,720-3,765			
>=25	0,451	0,640	0,201-2,043			
Her2 +	0,155	0,235	0,032-1,730			
Nº ganglios afectados						
1	0,010			0,009		
2	0,558	1,332	0,510-3,482	0,416	1,504	0,562-4,026
3	0,003	3,824	1,594-9,173	0,002	4,453	1,706-11,623
Radioterapia Axilar	0,805	1,121	0,454-2,771	0,646	0,797	0,301-2,105
Linfadenectomía Axilar	0,632	1,350	0,396-4,609	0,509	0,644	0,174-2,378
Tratamiento Axilar						
BGC	0,932					
RA	0,616	1,850	0,167-20,503			
LA	0,540	1,587	0,363-6,942			
LA + RA	0,555	1,645	0,315-8,602			

RA: Radioterapia Axilar; LA: Linfadenectomía Axilar; BGC: Biopsia de Ganglio Centinela

Tabla 44. Eventos ocurridos en pacientes N1 según linfadenectomía axilar.

	NO Linfadenectomía Axilar (n 80)	**Linfadenectomía Axilar (n 179)**	**P**
Recidiva Mama	0 (0%)	3 (1,68%)	-
Metacrónico Contralateral	0 (0%)	5 (2,79%)	-
Recidiva Axilar	0 (0%)	2 (1,11%)*	-
Metástasis a Distancia	2 (2,5%)	19 (10,61%)	0,027
Muertes Cáncer de mama Otras causas	 2 (2,5%) 1 (1,25%)	 16 (8,94%) 9 (5,03%)	0,050
Linfedema	2 (2,5%)	28 (15,64%)	0,002
Neuralgia	0 (0%)	7 (3,91%)	0,071

*Una en axila contralateral

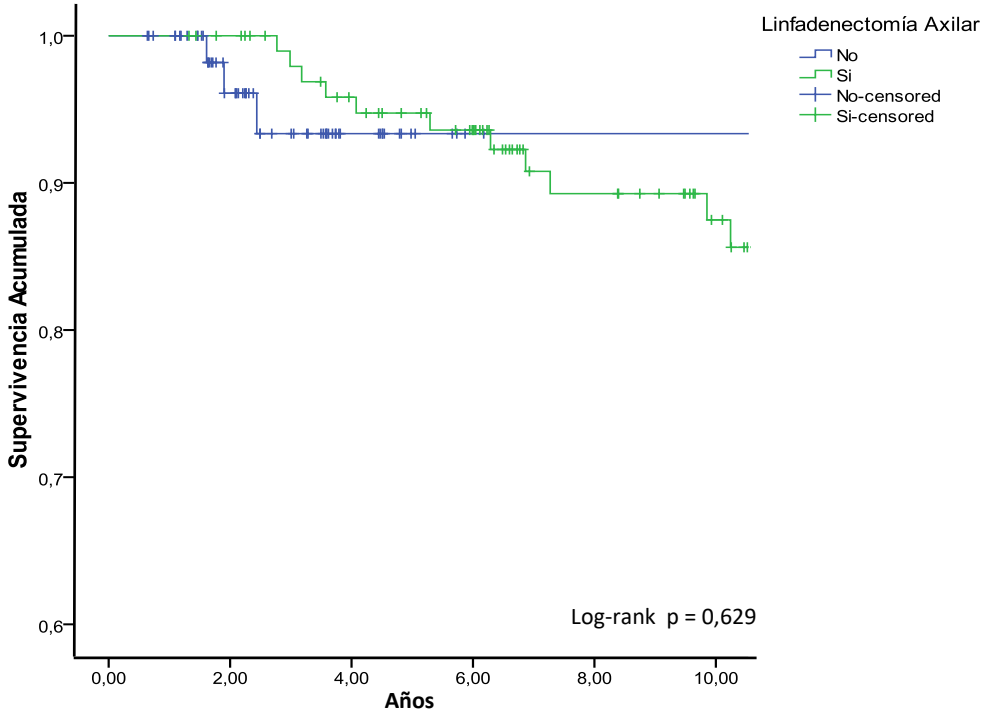
Tabla 45. Eventos ocurridos durante el seguimiento en pacientes N1 según tratamiento axilar.

	LA (n 137)	**RA (n 20)**	**RA + LA (n 42)**	**Ninguno (n 60)**	**P**
Recidiva Mama	3 (2,19%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Metacrónico Contralateral	5 (3,65%)	0 (0%)	1 (2,38%)	0 (0%)	-
Recidiva Axilar	2 (1,46%)*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Metástasis a Distancia	14 (10,22%)	1 (5%)	5 (11,9%)	1 (1,67%)	0,156
Muertes Cáncer de mama Otras causas	 12 (8,76%) 8 (5,84%)	 1 (5%) 0 (0%)	 4 (9,52%) 1 (2,38%)	 1 (1,67%) 1 (1,67%)	0,286
Linfedema	21 (15,33%)	0 (0%)	7 (16,67%)	2 (3,33%)	0,020
Neuralgia	6 (4,38%)	0 (0%)	1 (2,38%)	0 (0%)	-

*Una enaxila contralateral

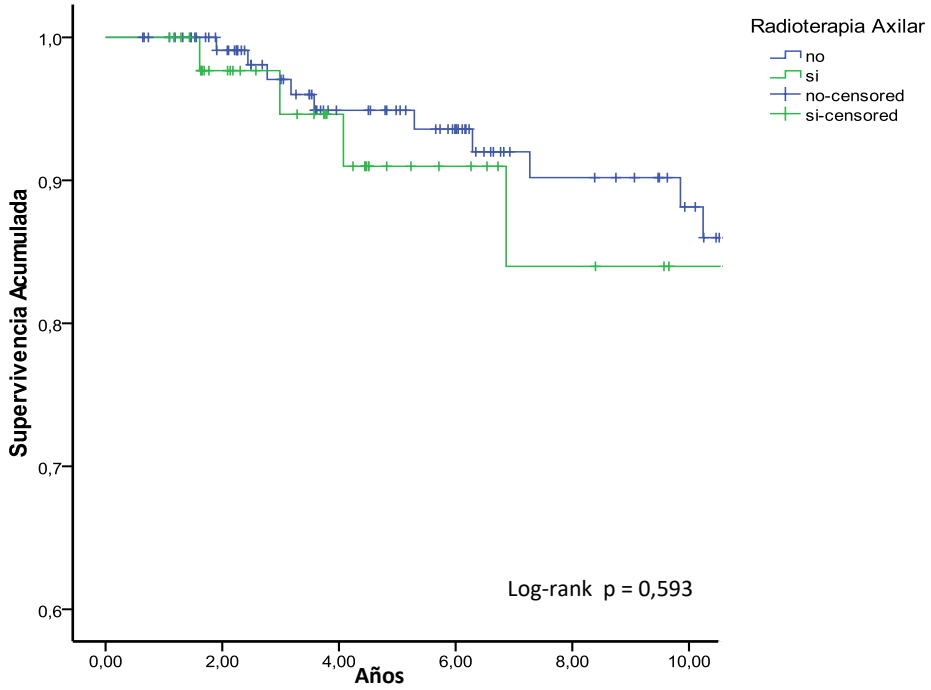
LA: Linfadenectomía Axilar; RA: Radioterapia Axilar

Figura 48. Curva de supervivencia global en pacientes con cirugía conservadora y afectación axilar N1 según linfadenectomía axilar.



LA	103	96	89	78	59	48
NO LA	67	45	16	4	4	3

Figura 49. Curva de supervivencia global en pacientes con cirugía conservadora y afectación axilar N1 según radioterapia axilar.



RA	47	37	26	16	12	9
NO RA	123	108	79	66	50	42

Tabla 46. Análisis de Regresión de Cox para supervivencia global en cirugía conservadora con afectación ganglionar N1.

	Modelos Cox Univariantes			Modelo Cox Multivariante		
Variables	**P**	**HR crudo**	**IC 95%**	**P**	**HR ajustado**	**IC 95%**
Tamaño tumoral (<2cm)	0,536	1,413	0,473-4,222			
Grado tumoral (Alto)	0,339	1,702	0,572-5,071			
Perfil molecular						
Luminal A	0,996					
Luminal B HER2-	0,761	1,282	0,258-6,365			
Luminal B HER2+	0,699	1,565	0,162-15,107			
HER2+	0,988	0,000	0,0			
Triple negative	0,836	1,271	0,132-12,266			
Receptores estrógeno	0,567	1,404	0,439-4,492			
Receptores progesterone	0,017	4,131	1,292-13,208	0,013	4,505	1,379-14,723
Ki67						
0-10	0,406					
11+25	0,309	1,892	0,553-6,466			
>=25	0,756	0,764	0,140-4,172			
Her2 +	0,984	1,022	0,125-8,335			
Nº ganglios afectados						
1	0,094			0,070		
2	0,259	2,077	0,584-7,390	0,157	2,604	0,692-9,799
3	0,031	4,014	1,132-14,231	0,024	4,911	1,236-19,520
Radioterapia Axilar	0,595	1,371	0,428-4,392	0,689	0,781	0,233-2,621
Linfadenectomía Axilar	0,630	0,718	0,187-2,763	0,17	0,371	0,107-1,944
Tratamiento Axilar						
BGC	0,909					
LA	0,727	0,752	0,152-3,729			
RA	0,721	1,551	0,139-17,319			
LA + RA	0,996	0,996	0,161-6,150			

RA: Radioterapia Axilar; LA: Linfadenectomía Axilar; BGC: Biopsia de Ganglio Centinela

Tabla 47. Características clinicopatológicas de las pacientes con cirugía conservadora y afectación entre 1 y 3 ganglios axilares (N1) según radioterapia axilar.

	Radioterapia Axilar (n=47)	**NO Radioterapia Axilar (n=123)**	**P**
Edad (años)	57,74±12,22	57,17±12,17	0,784
Tamaño Tumoral (cm)	1,94±0,87	1,77±0,89	0,288
Tamaño Tumoral			
T1	31 (66,0%)	88 (71,6%)	0,083
T2	14 (29,8%)	34 (27,6%)	
T3	0 (0%)	1 (0,8%)	
Tx	2 (4,3%)	0 (0%)	
Ganglios Axilares aislados	9,62±8,29	11,52±8,77	0,201
Ganglios positivos (media)	1,68±0,73	1,33±0,62	0,002
Ganglios Positivos			
1	22 (46,8%)	92 (74,8%)	0,002
2	18 (38,3%)	21 (17,1%)	
3	7 (14,9%)	10 (8,1%)	
Grado Tumoral			
Bajo	3 (7,1%)	24 (20,2%)	0,137
Medio	21 (50,0%)	55 (46,2%)	
Alto	18 (42,9%)	40 (33,6%)	
Perfil Molecular			
Luminal A	15 (31,9%)	49 (39,8%)	0,642
Luminal B Her2-	10 (40,4%)	34 (27,6%)	
Luminal B Her2+	3 (6,4%)	7 (5,7%)	
Her2 +	1 (2,1%)	3 (2,4%)	
Triple Negativo	2 (4,3%)	11 (8,9%)	
No válido	7 (14,9%)	19 (15,4%)	
Receptores			
Estrógeno +	41 (87,2%)	99 (81,11%)	0,347
Progesterona +	30 (63,8%)	88 (72,1%)	0,292
Tipo de cirugía			
Scarless	6 (13%)	14 (11,4%)	0,886
Tumorectomía	22 (47,8%)	56 (45,5%)	
Oncoplastia	18 (39,1%)	53 (43,1%)	
Cirugía Axilar			
BGC	20 (42,6%)	47 (38,2%)	0,289
BGC + LA	3 (6,4%)	19 (15,4%)	
LA	24 (51,1%)	57 (46,3%)	
Quimioterapia	42 (89,4%)	89 (72,4%)	0,018
Hormonoterapia	40 (85,1%)	100 (81,3%)	0,560
Anticuerpos	3 (6,4%)	5 (4,1%)	0,523
Radioterapia			
Boost en Mama	27 (57,4%)	52 (42,3%)	0,076
Supraclavicular	30 (63,8%)	2 (1,6%)	<0,001

LA: Linfadenectomía Axilar; BGC: Biopsia de Ganglio Centinela

Tabla 48. Eventos ocurridos durante el seguimiento en pacientes con cirugía conservadora y N1 según radioterapia axilar

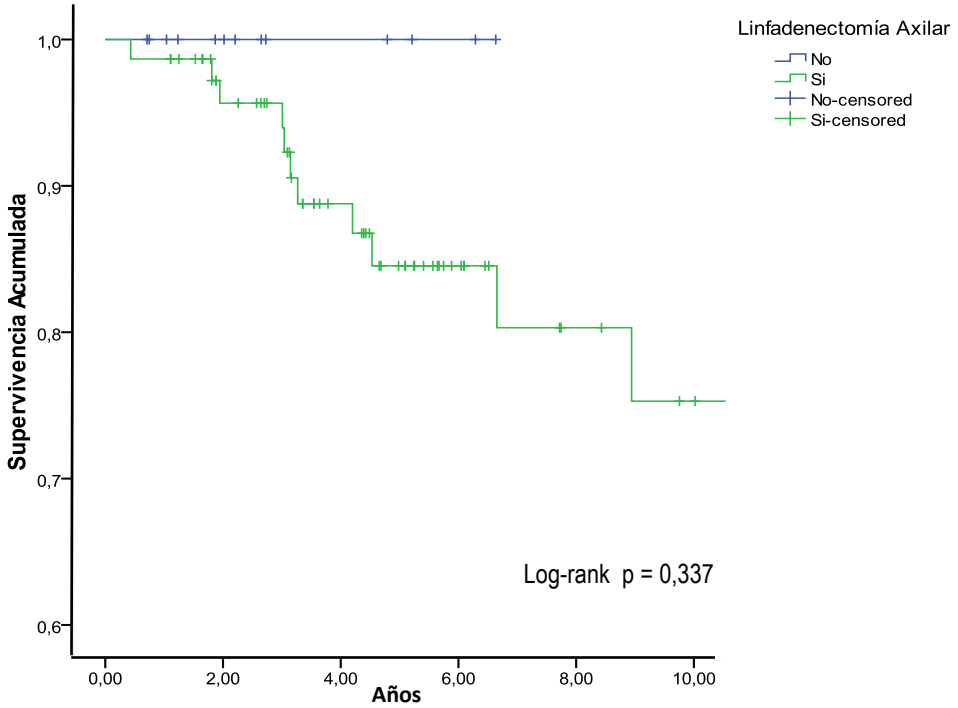
	Radioterapia Axilar (n 47)	No Radioterapia Axilar (n 123)	P
Recidiva Mama	0 (0%)	3 (2,4%)	0,661
Metacrónico Contralateral	1 (2,1%)	3 (2,4%)	0,905
Recidiva Axilar	0 (0%)	1 (0,8%)*	0,535
Metástasis a Distancia	3 (6,4%)	9 (7,3%)	0,832
Muertes Cáncer de mama Otras causas	 3 (6,4%) 1 (2,1%)	 8 (6,5%) 2 (1,6%)	0,975
Linfedema	3 (6,5%)	15 (12,4%)	0,274
Neuralgia	1 (2,1%)	4 (3,3%)	0,692

*axila contralateral

Tabla 49. Estudio de supervivencia global en mastectomía con afectación ganglionar N1.

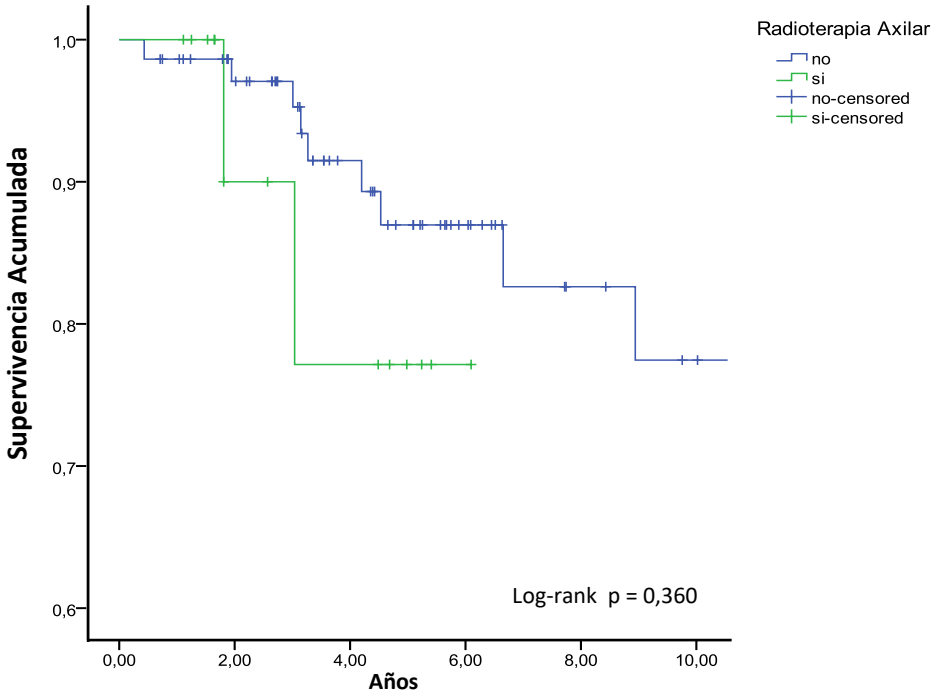
n = 89	**Modelos Cox Univariantes**			**Modelo Cox Multivariante**		
Variables	**P**	**HR crudo**	**IC 95%**	**p**	**HR ajustado**	**IC 95%**
Tamaño tumoral (<2cm)	0,585	1,344	0,464-3,892	0,449	1,534	0,506-4,650
Grado tumoral (Alto)	0,542	1,416	0,463-4,335	0,453	0,639	0,198-2,059
Receptores progesterona	0,711	1,226	0,417-3,599			
Ki67 0-10 11+25 >=25	 0,422 0,288 0,747	 1,883 0,765	 0,585-6,060 0,151-3,884			
Nº ganglios afectados 1 2 3	 0,058 0,566 0,037	 0,634 3,807	 0,134-3,003 1,082-13,390	 0,086 0,903 0,038	 0,906 4,938	 0,185-4,442 1,089-22,388
Radioterapia Axilar	0,370	2,054	0,425-9,926	0,705	0,695	0,106-4,576

Figura 50. Curva de supervivencia global en pacientes con mastectomía y afectación axilar N1 según linfadenectomía axilar.



LA	76	62	44	25	17	14
NO LA	13	8	4	2	0	0

Figura 51. Curva de supervivencia global en pacientes con mastectomía y afectación axilar N1 según radioterapia axilar.



RA	15	8	6	1	0	0
NO RA	74	62	42	26	17	14

Tabla 50. Características clinicopatológicas de pacientes con mastectomía y afectación N1 según radioterapia axilar.

	Radioterapia Axilar N = 15	**NO Radioterapia Axilar N = 74**	**p**
Edad (media)	60,53±11,99	56,24±16,23	0,335
Edad			0,541
<40 años	2 (13,33%)	13 (17,57%)	
>40 años	13 (86,66%)	61 (82,43%)	
Estado Menstrual*			0,054
Premenopáusica	3 (20%)	38 (51,35%)	
Postmenopáusica	12 (80%)	33 (44,59%)	
Tamaño Tumoral			0,618
T1	6 (40%)	40 (54,05%)	
T2	7 (46,67%)	29 (39,19%)	
T3	2 (13,33%)	4 (5,41%)	
T4	0 (0%)	1 (1,35%)	
Grado Histológico			0,561
Bajo	0 (0%)	11 (16,21%)	
Medio	8 (57,1%)	36 (52,9%)	
Alto	6 (42,9%)	21 (30,9%)	
Perfil Molecular			0,619
Luminal A	3 (20%)	20 (27,03%)	
Luminal B Her2-	10 (66,67%)	28 (37,84%)	
Luminal B Her2 +	0 (0%)	10 (13,51%)	
Her2 +	1 (6,66%)	5 (6,76%)	
Triple Negativo	1 (6,66%)	2 (2,70%)	
No válido	0 (0%)	9 (12,16%)	
Ganglios Afectados (media)	2,33±0,82	1,36±0,59	<0,001
Nº de Ganglios Afectados			<0,001
1	3 (20%)	51 (68,92%)	
2	4 (26,67%)	19 (25,67%)	
3	8 (53,33%)	4 (5,41%)	
Quimioterapia	14 (93,33%)	51 (68,92%)	0,145
Hormonoterapia	14 (93,33%)	64 (86,49%)	0,707
Linfadenectomía Axilar	15 (100%)	61 (82,43%)	0,214
No LA con GC+	0 (0%)	13 (17,57%)	0,449

*3 pacientes se desconoce el estado menstrual; GC: Ganglio Centinela; LA: Linfadenectomía Axilar

Tabla 51. Eventos ocurridos durante el seguimiento en pacientes con mastectomía y N1.

	Radioterapia Axilar (n 15)	**No Radioterapia Axilar (n 74)**	**P**
Recidiva Colgajo Mastectomía	0 (0%)	0 (0%)	-
Metacrónico Contralateral	0 (0%)	2 (2,7%)	0,520
Recidiva Axilar	0 (0%)	1 (1,4%)	0,651
Metástasis a Distancia	3 (20%)	7 (9,5%)	0,239
Muertes			0,548
Cáncer de mama	2 (13,3%)	5 (6,8%)	
Otra Neoplasia	0 (0%)	4 (5,4%)	
Otras causas	0 (0%)	3 (4,1%)	
Linfedema	4 (26,7%)	8 (11%)	0,106
Neuralgia	0 (0%)	2 (2,7%)	0,517

Pacientes N1 tratadas con Quimioterapia Primaria.

El análisis univariado de regresión de Cox para SG no mostró al tamaño y grado tumoral, el Ki67, el número de ganglios afectados ni el tipo de respuesta a la quimioterapia como factores de riesgo (Tabla 52). El estudio multivariado demostró que las mujeres con una mastectomía presentan 5,6 veces más riesgo de fallecer que aquellas con cirugía conservadora (HR: 5,560; IC95%: 1,688-18,312; p=0,005); y la ausencia de receptores de progesterona incrementó 4 veces el riesgo de muerte (HR: 4,079; IC95%: 0,966-17,224; p=0,056). En el análisis de Cox para SLE (Tabla 53) la única variable que mostró ser un factor de riesgo fue la ausencia de receptores de estrógeno (HR: 3,388; IC95%: 1,093-10,499). No fue posible realizar el estudio individualizado según tipo de cirugía por el pequeño tamaño de las muestras. No hubo ningún evento en el grupo sin una LA (Tabla 54) por lo que no fue posible valorar diferencias en la SG y SLE para cada grupo. No hubo ninguna recaída axilar en ninguno de los grupos de tratamiento.

Tabla 52. Análisis de Regresión de Cox para supervivencia global en pacientes N1 con quimioterapia neoadyuvante**.**

N = 78	**Modelos Cox Univariantes**			**Modelo Cox Multivariante**		
Variables	**P**	**HR crudo**	**IC 95%**	**P**	**HR ajustado**	**IC 95%**
Tamaño tumoral (<2cm)	0,270	1,818	0,628-5,258			
Tipo de Cirugía (Mastectomía)	0,009	4,669	1,459-14,938	0,005	5,560	1,688-18,312
Grado tumoral						
Bajo	0,818					
Medio	0,670	1,598	0,185-13,761			
Alto	0,539	1,965	0,227-16,983			
Receptores estrógeno +	0,080	2,554	0,895-7,295	0,417	1,666	0,486-5,711
Receptores progesterona +	0,025	4,323	1,205-15,511	0,056	4,079	0,966-17,224
Ki67						
0-10	0,748					
11+25	0,597	0,645	0,127-3,282			
>=25	0,914	1,077	0,279-4,160			
Nº ganglios afectados						
1	0,156			0,213		
2	0,876	0,892	0,213-3,745	0,224	0,379	0,079-1,809
3	0,101	2,710	0,823-8,920	0,647	1,342	0,381-4,732
Radioterapia Axilar	0,448	0,559	0,125-2,506			
Respuesta Tumoral						
Respuesta completa	0,474					
Respuesta parcial	0,332	0,544	0,159-1,860			
Progresión	0,832	1,204	0,217-6,687			

Tabla 53. Análisis de Regresión de Cox para supervivencia libre de enfermedad en pacientes con afectación ganglionar N1 después de quimioterapia neoadyuvante.

N = 78	**Modelos Cox Univariantes**			**Modelo Cox Multivariante**		
Variables	**P**	**HR crudo**	**IC 95%**	**P**	**HR ajustado**	**IC 95%**
Tamaño tumoral (>2cm)	0,748	1,170	0,450-3,043			
Tipo de Cirugía (Mastectomía)	0,362	1,561	0,600-4,066			
Grado tumoral						
Bajo	0,519					
Medio	0,808	0,816	0,157-4,228			
Alto	0,573	1,578	0,323-7,703			
Receptores estrógeno (-)	0,020	3,118	1,201-8,098	0,035	3,388	1,093-10,499
Receptores progesterona (-)	0,299	1,669	0,634-4,391	0,863	1,101	0,369-3,286
Ki67						
0-10	0,265					
11+25	0,106	0,305	0,072-1,290			
>=25	0,319	0,572	0,191-1,715			
Nº ganglios afectados						
1	0,082			0,105		
2	0,229	0,386	0,082-1,821	0,092	0,252	0,051-1,254
3	0,153	2,098	0,760-5,791	0,545	1,396	0,474-4,112
Radioterapia Axilar (Si)	0,096	5,550	0,736-41,857			
Respuesta Tumoral						
Respuesta completa	0,289					
Respuesta parcial	0,531	0,686	0,211-2,232			
Progresión	0,383	1,954	0,434-8,802			

Tabla 54. Eventos ocurridos durante el seguimiento en pacientes N1 con neoadyuvancia.

	LA (n 13)	**RA (n 3)**	**RA + LA (n 56)**	**Ninguno (n 5)**	**P**
Recidiva Mama	0 (0%)	0 (0%)	3 (5,36%)	0 (0%)	NS
Metacrónico Contralateral	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,57%)	0 (0%)	
Recidiva Axilar	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Metástasis a Distancia	2 (15,38%)	1 (33,33%)	15 (26,78%)	0 (0%)	
Muerte por Ca de mama	2 (15,38%)	0 (0%)	11 (19,64%)	0 (0%)	
Linfedema	4 (30,77%)	0 (0%)	8 (14,29%)	0 (0%)	
Neuralgia	1 (7,69%)	0 (0%)	1 (1,79%)	0 (0%)	

E. **Estudio de Factores de Riesgo de Afectación de Ganglios Axilares**

El estudio univariante mostró a la edad, el tamaño y el grado tumoral, el perfil molecular, el Ki67, los receptores de estrógenos y la presencia del Her2 como factores para presentar ganglios axilares metastásicos (Tabla 55). Se realizaron diversos modelos multivariantes (Tabla 56) que evidenció a las siguientes variables como factores de riesgo:

- *Tamaño Tumoral.* Las pacientes con tumores T2 tienen 2,5 veces más riesgo de presentar afectación axilar que las mujeres con un tumor T1 (OR: 2,556; IC95%: 1,888-3,461; <0,001). El riesgo se multiplicó 16 veces en aquellas mujeres con tumores T3 (OR: 16,441; IC95%: 4,837-55,887; p<0,001).
- *Grado Tumoral.* El riesgo aumentó 1,5 veces para las pacientes con tumores de grado tumoral intermedio (OR: 1,506; IC95%: 1,011-2,245; p=0,044) y 1,7 veces para los tumores de alto grado (OR: 1,737; IC95%: 1,106-2,728; p=0,017)
- *Proliferación tumoral (Ki67).* Las mujeres con tumores con un Ki67 mayor de 11 presentan 1,8 veces más riesgo de afectación axilar.
- *Receptores de Progesterona.* Las pacientes con tumores que no expresan receptores de progesterona tienen 1,5 veces más riesgo de afectación ganglionar (OR: 1,527; IC95%: 1,132-2,059; p=0,006).

Ganglios No Centinelas.

Para este estudio se incluyeron 246 pacientes con LA después de haber realizado una BGC. En el análisis univariante se evidenció que la mayoría de las pacientes con afectación metastásica de ganglios no centinelas presentaban un grado tumoral medio (50,9%) o alto (35,8%), y esto fue estadísticamente significativo (p=0,002). Igualmente, el subtipo tumoral Luminal B Her2 negativo fue el más frecuente en el grupo con afectación de ganglios no centinelas (37,39%) y esto fue cercano a la significancia (Tabla 57).

Se realizaron diversos análisis multivariantes sobre la afectación de ganglios no centinelas que demostraron que la edad y el tamaño tumoral no son factores de riesgo para afectación metastásica de ganglios no centinelas. Por el contrario, el grado tumoral intermedio aumentó 4 veces el riesgo de afectación metastásica (OR: 4,1; IC95%: 1,848-9,318; p=0,001) y se multiplicó por 3 el riesgo en los tumores de alto grado (OR: 2,761; IC95%: 1,110-6,870; p=0,029). La

positividad para Her2 se mostró como un factor protector (OR: 0,329; IC95%: 0,129-0,837) y en ningún modelo la ausencia de receptores de progesterona fue ni factor de riesgo ni protector (Tabla 58).

Con la intención de detectar un subgrupo de pacientes con bajo riesgo de afectación de ganglios no-centinelas que no cumplen los criterios Z0011 se realizó un análisis las 26 pacientes con cirugía conservadora que no cumplirían los criterios del ensayo clínico ACOSOG Z0011 y se evidenció que el 52% no presentaron afectación de ganglios no centinelas. Se realizó un estudio univariado sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas en edad, subtipo tumoral, RH, Ki67 o grado tumoral (Tabla 59). Se realizó un análisis de las causas de LA en este grupo de pacientes, siendo la afectación de la grasa periganglionar (42,31%) la causa más frecuente de LA y la mitad de ellas no presentó afectación de ganglios no centinelas (Tabla 60). Por el contrario, el 80% de las pacientes con tumores mayores de 2cm presentó afectación de ganglios no-centinelas.

En el grupo de pacientes con una mastectomía primaria, 141 no cumplieron los criterios del ensayo clínico IBCSG 23-01 por lo que se les realizó una LA, evidenciando afectación de la grasa en el 83% de los casos. Se realizó un estudio univariado (Tabla 61) para determinar los factores de riesgo de afectación de ganglios no centinelas, pero no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las características patológicas.

Tabla 55. Estudio Univariante de afectación axilar.

	Afectación Axilar (n = 489)	**NO Afectación Axilar (n= 645)**	**P**
Edad (media)	55,65±14,08	57,49±12,93	0,023
Tamaño Tumoral			<0,001
Tx	24 (4,91%)	42 (6,5%)	
T1	246 (50,31%)	464 (71,94%)	
T2	176 (35,99%)	133 (20,62%)	
T3	36 (7,36%)	3 (0,47%)	
T4	7 (1,43%)	3 (0,47%)	
Tipo Histológico			0,004
CDI	426 (87,12%)	545 (84,50%)	
CLI	52 (10,63%)	59 (9,15%)	
Otros	8 (2,20%)	41 (6,37%)	
Grado Tumoral*			<0,001
Baj3o	56 (12,9%)	139 (23,32%)	
Medio	198 (45,62%)	264 (48,98%)	
Alto	180 (41,48%)	193 (35,81%)	
Perfil Molecular			<0,001
Luminal A	131 (26,79%)	214 (33,18%)	
Luminal B Her2-	178 (36,40%)	135 (20,93%)	
Luminal B Her2+	45 (9,20%)	78 (12.09%)	
Her2 +	25 (5,11%)	54 (8,37%)	
Triple Negativo	50 (10,23%)	77 (11,94%)	
No válido	60 (12,27%)	87 (13,49%)	
R. de Estrógeno	388 (80%)	485 (76,3%)	0,135
R. de Progesterona	302 (62,3%)	357 (56%)	0,036
Her2 +	70 (14,3%)	132 (20,5%)	0,007
Ki67**			<0,001
0-10	138 (29,9%)	275 (45,4%)	
11-25	145 (31,4%)	158 (26,1%)	
>25	179 (38,7%)	173 (28,5%)	
Localización Tumoral			<0,001
CSI	63 (12,88%)	112 (17,36%)	
CSE	255 (52,15%)	331 (51,32%)	
CII	41 (8,38%)	74 (11,47%)	
CIE	50 (10,22%)	72 (11,16%)	
Retroareolar	40 (8,18%)	46 (7,13%)	
4 Cuadrantes	34 (6,95%)	9 (1,40%)	

*104 Pacientes se desconoce el Grado Tumoral

**66 pacientes se desconoce el Ki 67

R: receptores

Tabla 56. Estudio Multivariante de afectación axilar.

Variable	P	OR	IC 95%
Edad	0,008	0,986	0,976-0,996
Tamaño Tumoral			
T1	<0,001		
Tx	0,393	0,718	0,336-1,536
T2	<0,001	2,556	1,888-3,461
T3	<0,001	16,441	4,837-55,887
T4	0,251	2,458	0,530-11,396
Grado Tumoral			
Bajo	0,051		
Medio	0,044	1,506	1,011-2,245
Alto	0,017	1,737	1,106-2,728
Her2 +	<0,001	0,440	0,296-0,655
Ki67			
0-10	0,001		
11-25	0,001	1,805	1,280-2,544
>25	0,003	1,801	1,224-2,650
Receptores de Progesterona	0,006	1,527	1,132-2,059

Tabla 57. Estudio Univariante afectación de ganglios no-centinelas.

	Afectación Ganglios no-centinelas n = 115	**NO Afectación de Ganglios no-centinelas n = 131**	**P**
Edad (media)	53,44±13,34	54,04±12,25	0,716
Edad			
<40 años	23 (20,00%)	17 (12,98%)	0,136
>40 años	92 (80,00%)	114 (87,02%)	
Tamaño Tumoral			
Tx	1 (0,87%)	3 (2,29%)	
T1	63 (54,78%)	82 (62,59%)	0,214
T2	45 (39,13%)	44 (33,59%)	
T3	6 (5,22%)	2 (1,53%)	
Tamaño Tumoral			
0-2cm	63 (54,78%)	86 (65,65%)	0,099
2,1-5cm	45 (39,13%)	42 (32,06%)	
>5cm	6 (5,22%)	2 (1,53%)	
Grado Tumoral*			
Bajo	14 (13,2%)	38 (31,1%)	0,002
Medio	54 (50,9%)	40 (32,8%)	
Alto	38 (35,8%)	44 (36,1%)	
Perfil Molecular			
Luminal A	27 (23,48%)	29 (22,14%)	
Luminal B Her2-	43 (37,39%)	29 (22,14%)	
Luminal B Her2+	8 (6,96%)	13 (9,92%)	0,065
Her2 +	2 (1,74%)	8 (6,11%)	
Triple Negativo	9 (7,83%)	10 (7,63%)	
No válido	26 (22,61%)	42 (32,06%)	
Ki67**			
0-10	37 (33,6%)	45 (37,2%)	0,657
11-25	36 (32,7%)	33 (27,3%)	
>25	37 (33,6%)	43 (35,5%)	
Tipo Histológico			
CDI	99 (86,09%)	112 (85,49%)	
CLI	14 (12,17%)	14 (10,69%)	
Papilar	0 (0%)	1 (0,76%)	0,582
Tubular	0 (0%)	1 (0,76%)	
Mucinoso	1 (0,87%)	3 (2,29%)	
Apocrino	1 (0,87%)	0 (0%)	
GC Afectados (media)	1,47±0,94	1,36±0,59	0,363
Nº GC Afectados			
0	4 (3,48%)	43 (32,82%)	
1	79 (68,70%)	61 (46,56%)	0,263
2	20 (17,39%)	22 (16,79%)	
3 ó más	12 (10,43%)	5 (3,82%)	

*18 pacientes se desconoce el Grado tumoral

**15 pacientes se desconoce el Ki 67

GC: Ganglio Centinela

Tabla 58. Estudio Multivariante de afectación de ganglios no-centinelas.

Variable	P	OR	IC 95%
Edad	0,698	0,995	0,973-1,019
Tamaño Tumoral (>2cm)	0,362	1,335	0,717-2,484
Grado Tumoral			
Bajo	0,003		
Medio	0,001	4,149	1,848-9,318
Alto	0,029	2,761	1,110-6,870
Her2 +	0,020	0,329	0,129-0,837
Ki67			
0-10	0,725		
11-25	0,518	1,273	0,612-2,645
>25	0,957	0,979	0,445-2,153
Receptores de Progesterona	0,612	1,166	0,644-2,113

Tabla 59. Estudio Univariante de la afectación de la grasa axilar en pacientes que no cumplen Criterios ACOSOG Z0011.

	Afectación grasa N=13	NO Afectación grasa N=13	P
Edad			
<40 años	0 (0%)	1 (7,69%)	0,326
>40 años	13 (100%)	12 (92,31%)	
Receptores de Estrógenos +	10 (76,92%)	11 (84,61%)	0,557
Receptores de Progesterona +	7 (53,8%)	11 (84,61%)	0,173
Ki67			
0-10	7 (53,85%)	2 (15,39%)	0,216
11-25	3 (23,08%)	5 (38,46%)	
>25	3 (23,08%)	6 (46,15%)	
Perfil Molecular			
No valido	1 (7,69%)	2 (15,39%)	
Luminal A	3 (23,08%)	2 (15,39%)	
Luminal B Her2-	6 (46,15%)	6 (46,15%)	0,915
Luminal B Her2+	1 (7,69%)	2 (15,39%)	
Her2+	0 (0%)	0 (0%)	
Triple Negativo	2 (15,39%)	1 (7,69%)	
Grado Tumoral			
Bajo	1 (7,69%)	0 (0%)	0,825
Medio	6 (46,15%)	7 (53,84%)	
Alto	6 (46,15%)	6 (46,15%)	

Tabla 60. Causas de linfadenectomía axilar en los pacientes que no cumplen los criterios ACOSOG Z0011 en el último periodo.

Causa de Linfadenectomía Axilar	Afectación de Grasa Axilar (n 13)	NO Afectación Grasa Axilar (n 13)
Invasión Extracapsular del GC	5 (45,45%)	6 (54,54%)
>2 GC positivos	3 (37,5%)	5 (62,5%)
Tumor > 2cm	4 (80%)	1 (20%)
Triple Negativo	1 (50%)	1 (50%)

GC: Ganglio Centinela

Tabla 61. Estudio Univariante de la afectación de la arasa axilar en pacientes con mastectomía que no cumplen Criterios IBCSG 23-01.

	Afectación grasa N=117	**NO Afectación grasa N=24**	**P**
Receptores de Estrógenos +	91 (77,78%)	21 (87,5%)	0,382
Receptores de Progesterona +	62 (52,99%)	17 (70,83%)	0,139
Perfil Molecular			
No valido	23 (19,66%)	0 (0%)	
Luminal A	24 (20,51%)	9 (37,5%)	
Luminal B Her2-	46 (39,32%)	8 (33,33%)	0,109
Luminal B Her2+	7 (5,98%)	3 (12,5%)	
Her2+	10 (8,5%)	3 (12,5%)	
Triple Negativo	7 (5,98%)	1 (4,17%)	
Grado Tumoral			
Bajo	8 (6,84%)	3 (12,5%)	0,469
Medio	58 (49,57%)	11 (45,83%)	
Alto	51 (43,59%)	10 (41,67&)	
Ki67			
0-10	35 (29,91%)	9 (37,5%)	0,272
11-25	41 (35,04%)	4 (16,67%)	
>25	41 (35,04%)	11 (45,83%)	
Edad			
<40 años	19 (16,24%)	3 (12,5%)	0,646
>40 años	98 (83,76%)	21 (87,5%)	

F. **Estudio de Linfedema.**

Durante el seguimiento 98 mujeres (8,6%) desarrollaron un linfedema, de las cuales 37,4% fueron en pacientes con una LA fútil (Tabla 62). El tiempo medio para la aparición de este evento fue de 77,27±54,19 meses, no obstante, el 71,58% de los linfedemas se diagnosticaron durante los primeros 24 meses tras la cirugía (Figura 52). La incidencia actuarial de linfedemas a los 24 meses en las mujeres sin una LA fue de 0,4% (IC95%: 0,1-0,7%) frente a un 12,1% (IC95%: 10,7-13,5%) en las pacientes con una LA (p<0,001) (Figura 53). De igual forma, se identificó una mayor incidencia acumulada de linfedemas en las pacientes con irradiación de la axila (11,1%; IC95%: 9,2-13% vs 4,6%; IC95%: 3,9-5,3%; p<0,001) (Figura 54). Sin embargo, en la curva de incidencia actuarial que incluye ambos tratamientos (Figura 55) las curvas de LA y LA con RA se superponen al igual que las curvas de pacientes con y sin irradiación de la axila sin una LA, sugiriendo que el factor determinante es la LA.

Se realizó un estudio de los factores de riesgo para desarrollar un linfedema mediante un análisis univariante y multivariante de regresión de Cox que incluyó las principales variables tumorales y terapéuticas (Tabla 62). En el estudio univariante el tamaño tumoral apareció como un factor de riesgo para desarrollar un linfedema, con 2 veces riesgo las mujeres con tumores entre 2 y 5 cm (HR: 1,985; IC95%: 1,301-3,029) y más de 3 veces las pacientes con tumores de más de 5 cm (HR: 3,247; IC95%: 1,592-6,624). Igualmente, la mastectomía duplicó el riesgo de linfedema frente a un tratamiento conservador en la mama (HR: 2,371; IC95%: 1,595-3,525). La afectación ganglionar se mostró como factor de riesgo; multiplicando por 6 el riesgo las mujeres con afectación de 10 ganglios o más frente a las pacientes sin metástasis axilares (HR: 6,176; IC95%: 1,236-12,161). No obstante, estas tres variables no demostraron riesgo para linfedema en el estudio multivariante.

En el estudio univariado la LA y la RA se presentaron como factores de riesgo para linfedema (HR: 23,593; IC95%: 8,672-64,187 y HR: 2,421; IC95%: 1,623-3,613; respectivamente). Para el estudio multivariante se creó una variable con la asociación de los tratamientos, sin embargo, en el grupo con irradiación de la axila únicamente, sólo hay 33 casos, por lo que no hubo convergencia en el modelo estadístico. Por esto, se estableció la variable LA o RA y la asociación de ambos tratamientos, evidenciando un riesgo de 16 veces con alguno de los tratamientos axilares frente a la BGC (HR: 15,762; IC95%: 5,498-45,185) y un riesgo 15 veces mayor en la asociación de LA y radioterapia (HR: 14,940; IC95%: 4,869-45,842).

Tabla 62. Relación linfedemas y Linfadenectomías Axilares fútiles.

		Linfedema		P
		Si n = 91	No n = 485	
LA Fútil	Si	34 (37,4%)	229 (47,2%)	0,076
	No	57 (62,6%)	256 (52,8%)	

Figura 52. Incidencia Actuarial de Linfedemas.

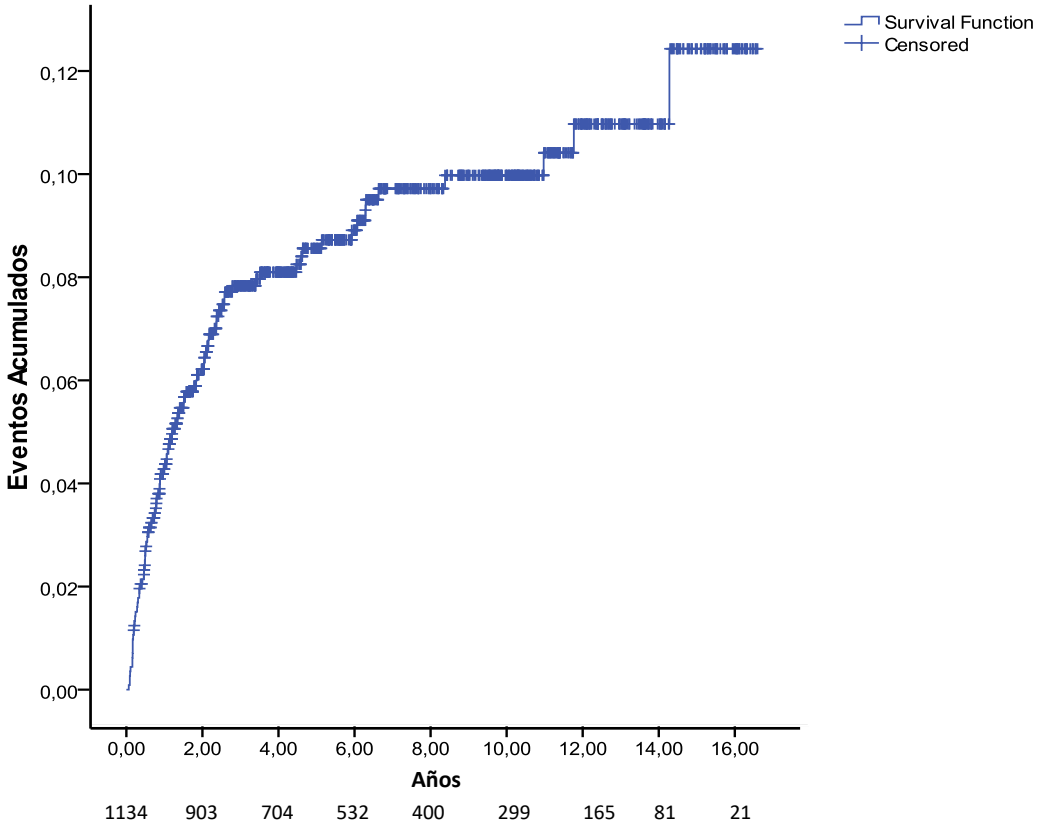
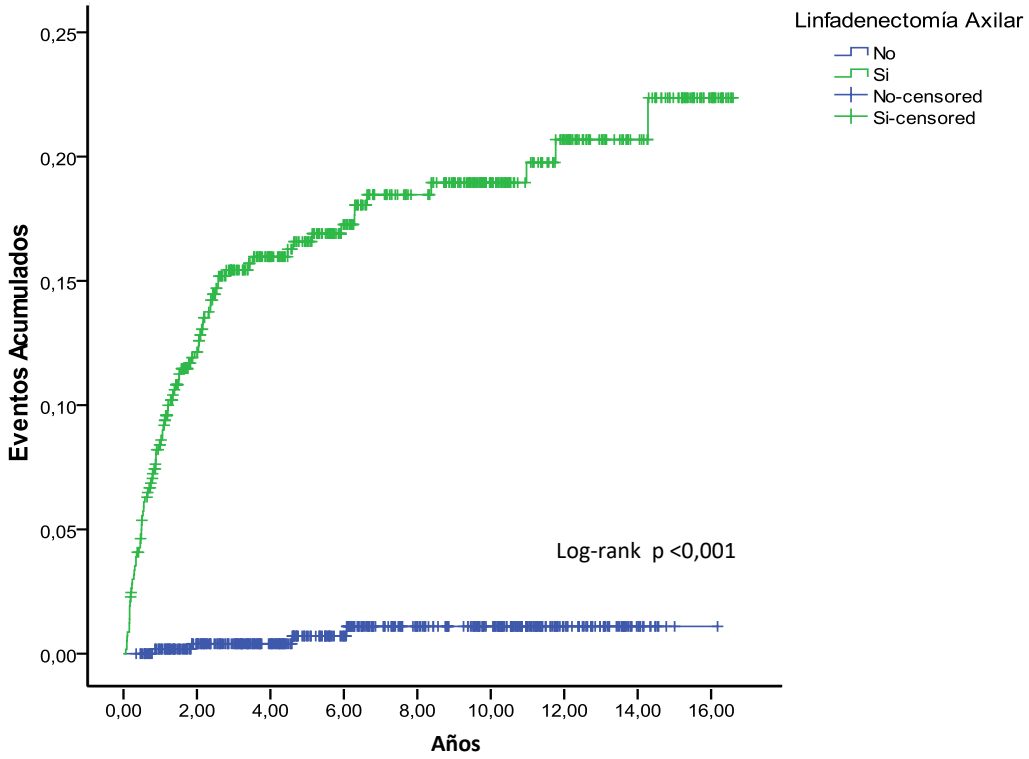
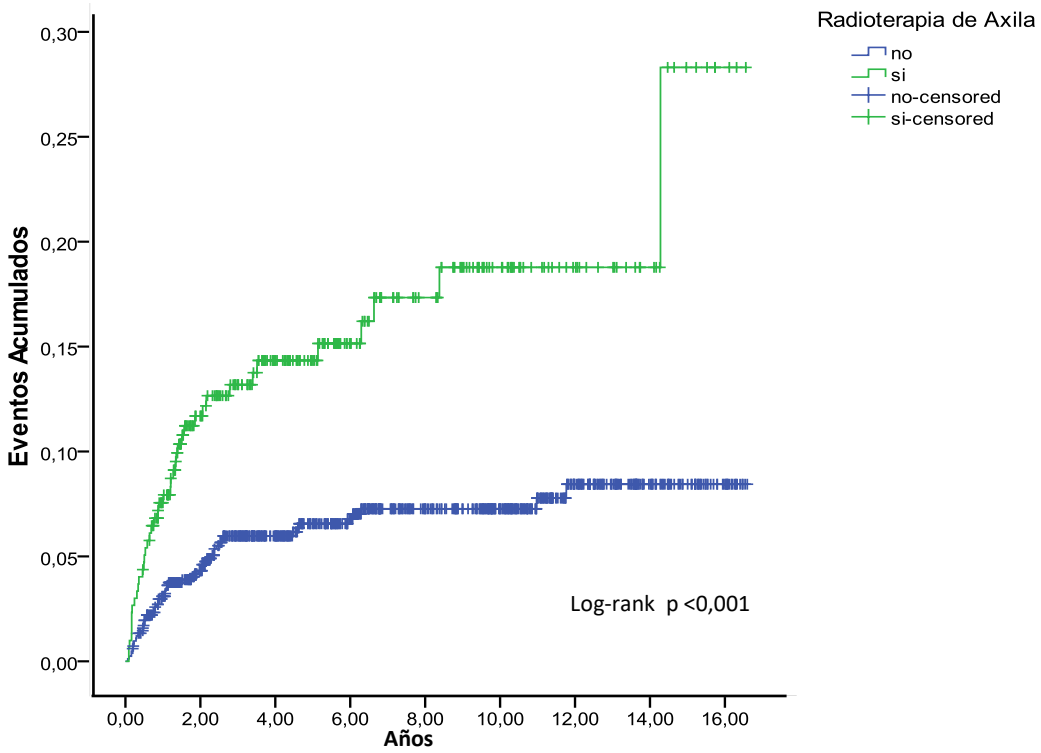


Figura 53. Incidencia actuarial de linfedema según linfadenectomía axilar.



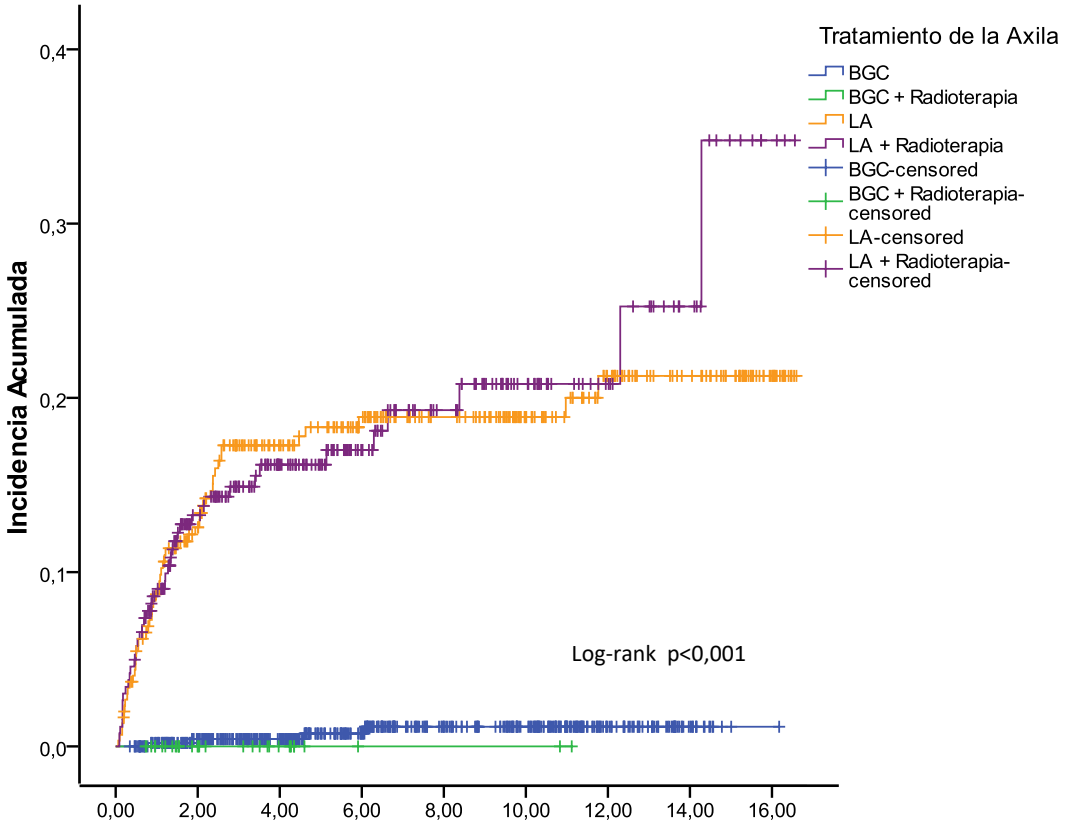
LA	576	441	346	270	210	150	101	64	19
NO LA	538	462	359	262	190	148	63	15	1

Figura 54. Incidencia actuarial de linfedemas según radioterapia de axilar.



RA	304	211	152	100	74	47	26	14	3
NO RA	830	693	553	432	327	253	139	67	18

Figura 55. Incidencia acumulada de linfedema según tratamiento de la axila.



BGC	524	443	349	260	189	147	63	16	1
BGC + RA	33	14	5	3	2	2	0	0	0
LA	303	246	200	171	139	105	75	51	17
LA + RA	268	191	141	96	70	45	26	14	3

Tabla 63. Análisis de Regresión de Cox para Linfedema.

	Modelos Cox Univariantes			Modelo Cox Multivariante		
Variables	**P**	**HR crudo**	**IC 95%**	**P**	**HR ajustado**	**IC 95%**
Tamaño tumoral						
<2cm	<0,001			0,977		
2-5cm	0,001	1,985	1,301-3,029	0,839	1,049	0,662-1,662
>5cm	0,001	3,247	1,592-6,624	0,882	1,063	0,474-2,383
Tipo de Cirugía (Mastectomía)	<0,001	2,371	1,595-3,525	0,140	1,399	0,896-2,184
Afectación Ganglionar						
N0	<0,001			0,459		
N1	<0,001	3,301	2,044-5,331	0,377	1,255	0,758-2,079
N2	<0,001	4,341	2,347-8,028	0,398	1,380	0,654-2,912
N3	<0,001	6,176	3,136-12,161	0,110	1,926	0,861-4,307
Radioterapia Axilar	<0,001	2,421	1,623-3,613			
Linfadenectomía Axilar	<0,001	23,593	8,672-64,187			
Tratamiento Axilar						
BGC	<0,001			<0,001		
RA ó LA	<0,001	20,223	7,305-55,986	<0,001	15,762	5,498-45,185
LA + RA	<0,001	23,123	8,299-64,427	<0,001	14,940	4,869-45,842

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

El tratamiento de las mujeres con cáncer de mama ha evolucionado durante la última década. En la era Halstediana, el tratamiento de un carcinoma mamario se fundamentaba en la cirugía radical de la mama y regiones ganglionares para intentar el control locorregional del proceso en una enfermedad localmente avanzada. Pero durante los últimos años dos hechos han condicionado un cambio en el tratamiento de la mujer con cáncer de mama. En primer lugar, el paradigma de enfermedad sistémica propuesto por Fisher, que marcó el fin de la era mecanicista de Halsted [61, 62]. En segundo lugar, la introducción de la mamografía como método diagnóstico [484] y el desarrollo de los programas de detección precoz, que incrementó el número de pacientes con enfermedad temprana en la mama [341, 485]. El diagnóstico temprano y la necesidad de control sistémico hicieron innecesaria en muchas pacientes la cirugía radical de la mama y de la axila, desarrollándose así la cirugía conservadora de mama y la BGC como alternativa quirúrgica a este nuevo contexto de la enfermedad.

En este estudio analizamos la evolución de la estadificación y tratamiento axilar y su repercusión en términos de supervivencia, control regional de la enfermedad, LA fútiles y linfedemas.

Supervivencia y Factores Pronósticos en el cáncer de mama.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer y la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Su incidencia es variable alrededor del mundo, con un aumento progresivo en los países desarrollados, en donde el riesgo de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida es del 12% (1 de cada 8 mujeres) [486]. Sin embargo, la mortalidad en estos países ha disminuido en las tres últimas décadas [43, 487]. Los programas de detección precoz han permitido el diagnóstico en mujeres asintomáticas, lo cual disminuye el riesgo de muerte hasta en un 40% y aumenta la SG y los periodos libres de enfermedad [487].

En nuestra Comunidad Autónoma, el PGDPCM se puso en marcha en el año 1992, por lo que en todos los periodos incluidos en este estudio encontramos pacientes de este programa. Con un seguimiento medio de 7 años evidenciamos una SG a los 5 y 10 años de 90,3% y 81,6%, respectivamente. El tamaño y el subtipo tumoral, así como el grado de afectación ganglionar modificaron la SG. Así, la SG a los 5 años para pacientes con un tumor T1 fue del 93,9% frente a un 29,6% para las mujeres con tumores T4. Igualmente, las pacientes sin afectación ganglionar

(pN0) presentaron una SG a los 5 años del 93,4% frente a un 64,1% en las pacientes con afectación de más de 10 ganglios (pN3).

Estos datos son similares a las de otros países desarrollados en los que también existen programas de detección precoz. Así, por ejemplo, en Estados Unidos la SG a 5 años es de 89,7% para la serie global y del 98,8% para el estadio I; y en el Reino Unido de 86,6% y del 99%, respectivamente [488, 489]. Igualmente, Hennigs y col [490] determinó una SG a los 5 años de 90,5% en Alemania. En nuestro estudio llama la atención, que el 61% de las pacientes incluidas en nuestro estudio se diagnosticaron por presentar una masa palpable a pesar del PGDPCM. No obstante, el 60% de las pacientes intervenidas presentaron tumores menores de 2 cm (pT1) y un 57% de las pacientes no presentó extensión ganglionar de la enfermedad (pN0). Numerosos estudios han analizado el beneficio de un programa de cribado. Salvadó y col [491] no encuentran beneficio de los programas de detección precoz en la supervivencia. Igualmente, Autier y col [492] en una revisión concluyen que el beneficio del programa de detección precoz ha sido sobreestimado. Por el contrario, la Sociedad Americana [493], la Sociedad Europea del Cáncer [494] y Nelson y col [495] determinan una mejor SG y SLE en el grupo de mujeres diagnosticadas en programas de pesquisa, particularmente en las pacientes entre los 50 y los 69 años. Por lo tanto, recomiendan una mamografía cada dos años en las mujeres en esas edades. De igual forma, Shen y col [495] realizan un ajuste por tamaño tumoral y estadio de la enfermedad y evidencian un beneficio en la supervivencia en aquellas mujeres diagnosticadas a través del programa de detección precoz. Datos similares se evidenciaron en este estudio, con una mayor SG a los 5 y 10 años en las pacientes diagnosticadas a través del PGDPCM, incluso cuando se realizó el ajuste según el tamaño tumoral

En los países en vías de desarrollo se describen cifras inferiores de SG. Sathwara y col [497] en una revisión de los estudios publicados en la India evidenció una SG a los 5 años del 42-48%. Flores-Luna y col [498] en México determinaron una SG a los 5 años del 59,9%, ascendiendo al 82% en las mujeres con estadio I. Estas cifras reflejan el retraso en el diagnóstico en estos países, que conlleva a presentaciones de la enfermedad en estadios avanzados, así como la mayor dificultad para acceder al tratamiento adecuado [497].

En nuestro estudio determinamos los factores de riesgo para recaída de la enfermedad y aquellos que afectan la SG. Los tumores en estadios avanzados, con afectación de más de 10 ganglios (pN3) o extensión a piel o pared torácica (T4), presentan mal pronóstico e incrementan el riesgo de muerte 3,5 y 7,5 veces, respectivamente. En el modelo univariante los tumores triples negativo y HER2+ duplicaban el riesgo de muerte (HR: 1,9 y 1,7 respectivamente) y en el

estudio multivariado la ausencia de receptores de progesterona se mostró como un factor de mal pronóstico (HR: 1,97). El factor pronóstico de mortalidad específica por cáncer de mama más importante fue la afectación ganglionar (HR: 4,7).

Estos resultados concuerdan con los descritos en la literatura. Abdoli y col [499] describen como factores de riesgo de muerte el tamaño tumoral y la afectación ganglionar, así como un nivel educativo bajo, ser inmigrante y la enfermedad metastásica al diagnóstico. Otros autores [490, 493, 500, 501] encuentran un Ki67 elevado y los subtipos no-luminales como factores de mal pronóstico. Bustreo y col [502] evidenció que el tamaño tumoral, el grado de afectación ganglionar y el Ki67 elevado (>20%) son factores de mal pronóstico. Por el contrario, Ferguson y col [503] no encontró diferencias en la supervivencia de los distintos subtipos tumorales, siendo el estadio TNM y la edad los únicos factores de mal pronóstico. Moller y col [504] determinó que las pacientes con tumores que no expresan receptores duplican el riesgo de muerte.

El análisis de los subtipos tumorales de nuestro estudio mostró que más de la mitad de las pacientes presentan tumores luminales: el 30% Luminal A y un 28% Luminal B HER2 negativo. Otros autores describen una mayor incidencia de subitipo Luminal A. DeSantis y col [486] determinan un 74% de luminales A y Hennigs y col [490] un 44,7%. Por el contrario, Serrano-Gómez y col [505] y Ferguson y col [503] evidencian una mayor incidencia de tumores Luminal B. Es probable, que esta heterogeneidad en los subtipos luminales sea secundaria a la variabilidad interobservador del Ki67, así como el punto de corte del mismo para determinar el subtipo luminal. Inicialmente, en la reunión de St Gallen [120] se estableció que un Ki67 mayor de 14% correspondía a los Luminales B. Sin embargo, esta cifra fue modificada al 20% en el último consenso [133]. En consonancia con esta reunión de consenso, Bustreo y col [502] determinaron que un Ki67 mayor de 20% eran un factor de mal pronóstico y, por el contrario, un Ki67 intermedio (14-20%) no. En nuestro centro se han modificado los criterios según las recomendaciones de St Gallen de cada año. No obstante, incluso en estas guías se admite la no reproductibilidad interobservador del método [120, 130, 133, 490].

La SLE a los 5 y 10 años de nuestras pacientes fue de 89,4% y 80,2%, respectivamente. El factor de riesgo más importante para la recaída de la enfermedad fue la afectación ganglionar N2 y N3, que multiplican el riesgo por 3 y por 9, respectivamente; mientras que el grado tumoral alto y la afectación ganglionar N1 duplican dicho riesgo. De igual forma, Moreno y col [506] evidenció que el grado histológico y el estadio ganglionar, así como la edad y el tamaño tumoral son factores de riesgo para SLE. Navarro-Rodríguez y col [507] describen la ILV, el tamaño tumoral T2, la necrosis tumoral y la invasión linfoplasmocitaria severa como factores pronósticos de

recaída de la enfermedad en pacientes sin afectación ganglionar (N0). Oyan y col [508] determinan que el número de ganglios linfáticos metastásicos es el factor pronóstico independiente más importante de recaída de la enfermedad. Igualmente, Aalders y col [509] describen que el tamaño y grado tumoral, así como la ausencia de RH y la afectación ganglionar incrementan el riesgo de recaída locorregional. Por el contrario, Kim y col [510] describen la afectación ganglionar y el subtipo tumoral como factores de riesgo, pero el subtipo tumoral es el factor determinante.

Las recaídas axilares detectadas en nuestro estudio representan el 0,44%, muy inferior a la tasa de FN de la BGC durante la fase validación (2,7%) [194]. Los ensayos clínicos que incluyen pacientes con afectación ganglionar extensa (N2 y N3), describen tasas elevadas de recaída locorregional (22-26%). Sin embargo, en pacientes sin afectación ganglionar o con afectación limitada en la axila (N1mi y N1) la recaída axilar es un evento poco frecuente, con incidencias inferiores al 3% [213-245]. Este porcentaje de recaída axilar es inferior a la tasa de FN evidenciada en la mayoría de los estudios de validación de la BGC, por lo que se puede concluir que la enfermedad residual de la axila no evoluciona necesariamente a recaída axilar. Así, por ejemplo, el ensayo de Milán [201], el NSABP 32 [202] y el GIVOM [197] muestran tasas de FN del 4,6%; 9,8% y 7,3%, respectivamente, y una incidencia de recaída axilar inferior al 1%.

Por otro lado, es necesario revisar el significado y las implicaciones de una recaída axilar. La baja incidencia de recaídas axilares en este estudio (5 pacientes) impidió determinar los factores de riesgo de este evento. No obstante, existen diversos aspectos destacables. En primer lugar, una de las pacientes presentó una recaída en la axila contralateral. En segundo lugar, la mayoría de las pacientes presentaban características clinicopatológicas de mal pronóstico. Así, 4 de las 5 pacientes tenían un tumor de alto grado, tres pacientes mostraron un perfil de alto riesgo (2 triple negativo y un HER2 positivo) y tres de las cinco presentaban afectación ganglionar extensa (N3). Por último, todas las pacientes con una recaída axilar habían recibido tratamiento axilar; todas tenían una LA y 3 de ellas recibieron radioterapia ganglionar adicional. En tres de las pacientes la recaída axilar fue sincrónica a la enfermedad metástasica a distancia. Estos hechos sugieren que la recaída axilar está directamente relacionada con las características biológicas del tumor más que con el tratamiento axilar, y que en algunas pacientes este fenómeno forma parte de una progresión sistémica que se asocia a un peor pronóstico. Algunos autores apoyan estos hallazgos. Así, por ejemplo, un estudio prospectivo holandés [511] detectó tres recaídas axilares durante el seguimiento, todas ellas en pacientes con GC negativo y con diagnóstico sincrónico de metástasis a distancia. Houvenaeghel y col [512] describen mayor riesgo de recaída axilar en las pacientes con tumores triple negativos y HER2 positivos y comentan el impacto

negativo de la recaída axilar en la SG, especialmente si aparece de forma precoz. Lowerly y col [513] en un metanálisis que incluyó más de 9 mil pacientes, describen la menor tasa de recaídas locorregionales en los subtipos luminales y el mayor riesgo para los triples negativos y Her2 positivos.

Evolución en la indicación de la Linfadenectomía Axilar.

La exploración clínica es un procedimiento poco sensible e inespecífico para la estadificación ganglionar con tasas de FN por encima del 40% [342, 343]. Por ello, la LA constituía el procedimiento de estadificación axilar más adecuado y a su vez proporciona un adecuado control regional de la enfermedad. No obstante, el diagnóstico precoz del cáncer de mama ha condicionado un incremento de LA sin afectación metastásica y de las secuelas de la LA, lo que cuestiona la necesidad del vaciamiento ganglionar en todas las pacientes.

Dos hechos han modificado las indicaciones de la LA en nuestra unidad durante los últimos 15 años: la introducción de la BGC en 2001 como método de estadificación ganglionar y la introducción de los criterios Z0011 en 2010. En nuestro estudio, estos hechos permiten diferenciar tres periodos: la era pre-BGC (1999-2001), el periodo de la BGC (2002-2009) y un periodo post-Z0011 (2011-2015).

Durante el primer periodo de nuestro estudio se realizó una LA a más del 90% de las pacientes, resecando una media de 18 ganglios, de los cuales, con una media de 3 ganglios metastásicos. Esto generó un 43% de LA fútiles y un 66% de las pacientes con afectación ganglionar sólo presentó metástasis de 1 a 3 ganglios (pN1). Estos datos son inferiores a los evidenciados en la literatura, en donde más del 60% de las LA no presentan afectación metastásica. Así, Fisher y col [349] describen un 38% de pacientes con afectación ganglionar, de las cuales 66% presentan metástasis entre 1-3 ganglios. Louis-Sylvestre y col [351] describen un 21% de ganglios axilares metastásicos, de los cuales 91% presentan afectación ganglionar N1. Martelli y col [352] y Rudenstam y col [353] determinan afectación metastásica ganglionar en el 23% y 28% de las pacientes, de los cuales con 72% presentaban afectación ganglionar N1. Estos datos muestran un sobretratamiento de la axila en más de la mitad de las pacientes intervenidas.

La segunda fase de este estudio (2002-2010) se inicia con la introducción de la BGC en la unidad Inicialmente, se realizó un estudio de validación en el que se determinó una tasa de identificación del GC del 95,6% y un 2,7% de FN, que disminuyó al 0% con la introducción del

marcaje combinado [194]. El uso de la BGC disminuyó la indicación de la LA a un 51% de las enfermas intervenidas por cáncer de mama, descendiendo significativamente la media de ganglios resecados. Esta selección de pacientes disminuyó las LA fútiles al 25% de las pacientes intervenidas, que se traduce en una reducción anual del 9%. Este fenómeno fue particularmente evidente en las pacientes con una cirugía conservadora primaria en donde la reducción anual de las LA fútiles fue del 12%. Este hecho se debe a que la BGC se indicó inicialmente en pacientes con tumores unifocales de pequeño tamaño (T1-T2), sin evidencia clínica de extensión axilar, que en su mayoría eran subsidiarios de una cirugía conservadora primaria. Nuestros hallazgos son similares a lo que se evidencian en la literatura, donde se describen entre un 30% a 60% de pacientes con LA sin afectación de ganglios no-centinelas [57, 515]. Aalders y col [509] describen resultados similares, evidenciando una disminución significativa del porcentaje de LA realizadas por año y una baja incidencia de recaídas locorregionales, que atribuyen a la mejor indicación de tratamientos sistémicos, entre ellos el trastuzumab. El impacto positivo de los tratamientos sistémicos sobre el control locorregional ha sido documentado en el ensayo NSABP B13 [516] y en los ensayos clínicos de pacientes con afectación axilar al diagnóstico y QSP [241] en los que se demuestra regresión de la enfermedad axilar en más de un 50% de las pacientes. De igual forma, la adición de trastuzumab también ha dado lugar a una reducción en las recaídas regionales (4% vs 6%, con y sin trastuzumab) [516].

No obstante, a pesar de los beneficios obtenidos con la BGC, este procedimiento generó dos problemáticas: la posibilidad de un FN y las reintervenciones para completar una LA en las pacientes con afectación metastásica del GC durante el estudio anatomopatológico definitivo. El método OSNA intentó solventar esta problemática mediante un estudio más exhaustivo del GC en un período de tiempo reducido que permite su aplicación intraoperatoria. No obstante, el estudio detallado del GC por OSNA no es comparable con los estudios realizados de las piezas de LA, ya que al ser más exhaustivo incrementa el diagnóstico de micrometástasis y células tumorales aisladas, que en la mayoría de las LA del período pre-BGC pasarían desapercibidas. Este hecho aumentó, inicialmente, la indicación de una LA en pacientes con mínima enfermedad ganglionar, que en su mayoría no presentarán enfermedad residual en los ganglios no-centinelas [517].

En este estudio, el diagnóstico de micrometástasis osciló entre el 0% y el 6% en el primer y segundo periodo. A partir del 2009, con la introducción del método OSNA en nuestro centro, se incrementó el diagnóstico de micrometástasis y células tumorales aisladas del GC, alcanzando en el 2014 un 20% de las metástasis ganglionares detectadas. No obstante, este hecho no

condicionó un aumento en el número de LA realizadas, probablemente por la introducción simultánea de los criterios ACOSOG Z0011 [6] en nuestro centro durante el 2010.

En la actualidad existen algunas dudas sobre las ventajas del método OSNA para el estudio intraoperatorio del GC. En primer lugar, la implantación de los criterios ACOSOG Z0011 hace menos relevante el estudio intraoperatorio del GC, especialmente en mujeres con cirugía primeria conservadora, ya que la mayoría no recibirán una LA. En segundo lugar, el estudio del GC después de tratamiento sistémico se enfoca en evaluar el grado de respuesta tumoral mediante el estudio histológico, por lo que no puede ser realizado mediante el método OSNA. Por otro lado, el método OSNA tiene uso limitado en el CDIS debido a dos circunstancias. Primero la presencia de falsos positivos por émbolos de células glandulares durante la biopsia estereotáxica y, la segunda, por la necesidad de realizar estudio IHQ en el GC cuando este se encuentra metastatizado y no se encuentra el foco de infiltración en el CDIS [237]. Por último, el OSNA incrementa el diagnóstico de micrometástasis lo que puede condicionar un incremento del sobretratamiento axilar.

La reintervención para completar un vaciamiento ganglionar genera mayor ansiedad en las pacientes, retrasa el inicio de los tratamientos adyuvantes, incrementa el gasto sanitario y aumenta la necesidad de quirófanos. Durante el primer periodo de este estudio no hubo reintervenciones ya que a todas las pacientes se les realizaba una LA como método de estadificación ganglionar. Posteriormente, con la BGC, las reintervenciones oscilaron entre un 5-14% anual, disminuyendo en el último periodo a un 0-3,5% anual por la introducción de los criterios Z0011.

Actualmente, la investigación se centra en la necesidad de tratamiento axilar en las pacientes con afectación metastásica del GC. Por este motivo es preciso diferenciar entre la enfermedad micrometastásica y macrometastásica ganglionar. Diversos estudios [515-517] determinaron la baja incidencia de ganglios no-centinelas metastásicos en pacientes con afectación micrometastásica del GC y determinaron que la mayor parte de esta enfermedad residual no modificaría el estadio ganglionar [351-356, 521]. Así, en pacientes con células tumorales aisladas en el GC se describe una incidencia de enfermedad axilar residual de un 11% y menos de un 16% en GC con micrometástasis [521-525]. Chu y col [525] en un estudio prospectivo evidenciaron un 7% de ganglios no-centinelas metastásicos en pacientes con micrometástasis. Equivalentes resultados evidenciaron Solá [526] y Boler [527], con un 13% y 11,5% de ganglios no-centinelas metastásicos, respectivamente. De igual forma, Cserni y col [528] en un metanálisis identifican entre un 10% y un 15% de ganglios no-centinelas afectados en pacientes con

enfermedad micrometastásica del GC. Adicionalmente, la mayoría de los autores describen entre un 1,5% y un 6% de pacientes con más de 3 ganglios metastásicos si el GC presentaba micrometástasis [517, 529, 530]. La traducción de estos datos implica que de cada 7 mujeres a las que se realiza una LA por GC metastásico, una paciente presentará afectación de la grasa axilar y con un 95% de probabilidad habrá menos de 3 ganglios no-centinelas con metástasis. Por lo que, no sólo existe una probabilidad menor del 15% de enfermedad residual axilar, sino que, solamente un 5% de las pacientes con enfermedad de ganglios no-centinelas modificará su estadio ganglionar y quizás la indicación de sus tratamientos adyuvantes (radioterapia ganglionar). Este hecho cuestionó la necesidad de un vaciamiento ganglionar en las pacientes con enfermedad micrometastásica axilar.

La tercera fase de nuestro estudio (2010-2015) se centra en esta problemática y busca solventar algunos conflictos como: el aumento en el diagnóstico de las micrometástasis detectadas por el OSNA, la indicación de LA en mujeres N1 de bajo riesgo de recaída locorregional o en pacientes con cirugía conservadora tras la práctica del Z0011 y las reintervenciones en pacientes con GC positivo. En este estudio, a 21 pacientes con micrometástasis del GC se les realizó una LA. Sólo en una de ellas (4,76%) se evidenció afectación metastásica de la grasa axilar, identificando sólo un ganglio no-centinela afectado. Esta cifra es inferior a la mencionada en la literatura, sin embargo, puede estar enmascarada por la omisión de la LA en el último período, que corresponde a los años con mayor número de pacientes diagnosticadas de micrometástasis ganglionares.

Se han propuesto diversas estrategias para determinar el grupo de pacientes con metástasis del GC y bajo riesgo de enfermedad axilar residual, en quienes se podría prescindir del tratamiento axilar. Numerosos estudios [531-535] han descrito factores de riesgo de afectación de ganglios no-centinelas en estas pacientes, entre ellos: el tamaño y grado tumoral, la ILV, la afectación de 2 GC, el tamaño de la metástasis ganglionar y la extensión extracapsular. A partir de estas variables clinicopatológicas se establecieron los nomogramas, que han servido de herramienta para valorar el riesgo de enfermedad residual en la axila. El nomograma más utilizado ha sido el del Memorial Sloan Kettering Cancer Center [397], que incluye como factores de riesgo el tamaño tumoral, el grado y tipo histológico, el número de ganglios positivos y negativos, así como la expresión de receptores de estrógenos, la multifocalidad y la ILV. En nuestro estudio el Ki67 elevado, el tamaño tumoral y la ausencia de receptores de progesterona fueron los factores de riesgo para la afectación axilar; y el alto grado tumoral fue la única variable asociada con afectación de ganglios no-centinelas. El pequeño tamaño de la muestra impidió

determinar los factores de riesgo asociados a la afectación de ganglios no-centinelas en las mujeres que cumplirían los criterios Z0011. Sin embargo, en la mayor parte de las pacientes que no presentaron afectación de la grasa axilar se había indicado una LA por invasión extracapsular de la metástasis ganglionar o por la presencia de más de 2 GC infiltrados.

La publicación de diferentes ensayos clínicos [6-8] demostró que el tratamiento axilar no influye en la supervivencia de la mujer con enfermedad micrometastásica del GC, ocasionando la decadencia de estos nomogramas. Otros autores [12,13, 398-400, 536] defienden la utilización de la carga tumoral determinada por OSNA como herramienta para indicar una LA. No obstante, el tamaño de carga tumoral para cada grupo es variable, demostrando la escasa objetividad de este método para proponer o no una LA.

Finalmente, la baja incidencia de recaídas axilares y el bajo impacto de la enfermedad micrometastásica de la axila y la LA en la SG permite un manejo más conservador de la axila. La publicación del ensayo clínico ACOSOG Z0011 [6] ha modificado el algoritmo de decisión terapéutica a nivel mundial [135, 175]. Los criterios de este ensayo definen el inicio del último periodo de este estudio, en el que se redujo las LA a un 41% y la media de ganglios resecados a 7. Este hecho condicionó un descenso de las LA fútiles a menos de un 10% de las pacientes intervenidas en el 2015, que representa un descenso anual de 1,2%. El mayor beneficio lo obtuvieron las pacientes con cirugía primaria conservadora, en quienes sólo a una mujer (2,8%) en el 2015 se le realizó una LA fútil. Este resultado fue secundario a un incremento del 7% anual de las LA omitidas con GC metastásico.

Estos resultados son semejantes a los publicados por otros grupos. Caretta-Weyer y col [537] en un estudio retrospectivo calcularon una posible reducción del 38% de las LA en la población mayor que cumple los criterios Z0011. Caudle y col [538] analizan el impacto de los criterios del Z0011 un año después de la implementación de los mismo, y evidencian una disminución de las LA con GC metastásico del 85% al 24%. Joyce y col [539] realizaron un estudio similar y determinar una reducción del 27% de las LA. De igual forma, en una publicación previa de nuestro centro [540] se rescataron de la LA al 58% de las pacientes con cirugía conservadora y GC metastásico.

En las pacientes con una cirugía conservadora tras quimioterapia neoadyuvante también se redujo el porcentaje de LA fútiles desde un 40% antes del 2009 al 8,6% en el año 2015. Este cambio fue secundario a dos hechos. En primer lugar, la realización de la BGC postquimioterapia a partir del 2012, que permitió rescatar a las pacientes con respuesta ganglionar a la quimioterapia sistémica. En segundo lugar, y en menor medida, a la omisión de la LA en

pacientes con micrometástasis del GC en los dos últimos años. Desde la implementación de esta estrategia a finales de 2011, se omitió el vaciamiento ganglionar en 16 pacientes, de las cuales cinco recibieron RA y una de ellas desarrolló metástasis a distancia durante el seguimiento. Sin embargo, la seguridad de la observación sin una LA en este grupo de pacientes no pudo valorase por ser una muestra pequeña de pacientes con escaso seguimiento. En la literatura aún no existe evidencia que apoye nuestra estrategia terapéutica. No obstante, están en marcha dos ensayos clínicos [459-461] que valorarán la posibilidad de omitir el vaciamiento ganglionar en este grupo de pacientes, asociando RA.

En el año 2013, con la publicación del ensayo de Galimberti [7], en nuestro centro empezaron a omitirse las LA de las mujeres con micrometástasis del GC y una mastectomía. No obstante, esto no modificó significativamente el porcentaje de LA fútiles en este grupo de pacientes, persistiendo cifras cercanas al 20%. Probablemente, la omisión de la LA en micrometástasis del GC sólo logra compensar el diagnóstico creciente de micrometástasis en el GC secundarias al método OSNA y no es capaz de reducir el número absoluto de LA indicadas. Se realizó un estudio univariante para detectar grupos de bajo riesgo en quien se pudiese omitir la LA, pero no detectamos diferencias estadísticas para establecer recomendaciones. Actualmente están en marcha 3 estudios que analizarán el beneficio de la LA en pacientes con macrometástasis del GC y una mastectomía [467-469].

En las mujeres con una mastectomía tras neoadyuvancia, no evidenciamos cambios en el porcentaje de LA y las LA fútiles realizadas. Este grupo de pacientes es pequeño y heterogéneo, ya que en el encontramos mujeres con tumores iniciales en mama pequeña y pacientes con carcinomas en estadios avanzados, por lo que es difícil realizar estudios estadísticos válidos.

El tratamiento Axilar en las pacientes N1.

El estadio ganglionar continúa siendo el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama. No obstante, desde la descripción de Perou y col [117] de los diferentes subtipos tumorales la elección de la terapia sistémica depende principalmente de estas características biológicas del tumor, más que del estado ganglionar [364, 541, 542]. De hecho, según diversos estudios la proporción de pacientes que modifican la indicación de tratamiento adyuvante por la información obtenida en la LA oscila entre el 2% y el 10% [381, 389, 390].

Distintos ensayos clínicos [6, 7, 8, 381, 385, 386] han analizado el impacto del tratamiento axilar (LA o RA) sobre el control de la enfermedad y la supervivencia en pacientes con afectación ganglionar N1. Tres ensayos clínicos [6-8] estudian la repercusión de la omisión de la LA en pacientes con metástasis del GC. El primero de ellos el ACOSOG Z0011 [6] incluye pacientes con hasta 2 GC metastásicos y los ensayo de Galimberti y col [7] y de Solá y col [8] incluyen pacientes con micrometástasis del GC. En todos ellos se describen recaídas locorregionales similares, SG y SLE a los 5 años entre los grupos con y sin una LA. Recientemente, Giuliano y col [369] publicaron el seguimiento a 10 años de las pacientes del Z0011 sin que se evidencie diferencia en la supervivencia y recaídas. Estos tres ensayos clínicos [6-8] y diversos metanálisis [355, 370-374] defienden la omisión de la LA en pacientes con micrometástasis del GC.

Por otro lado, los ensayos clínicos AMAROS [382] y OTOASOR [383, 384] han demostrado la no inferioridad de la radioterapia ganglionar frente a la LA en pacientes con afectación metastásica del GC. Estos estudios confirman que la RA permite igual control local y sistémico similar que la LA. Por otro lado, el estudio MA.20 [386] y el de Poortmans y col [387] evidenciaron menor riesgo de recaída locorregional y metástasis a distancia en el grupo con irradiación extendida a ganglios linfáticos, sin ningún impacto en la SG a 10 años. Por lo que el beneficio de la RA en las pacientes con afectación limitada de la axila (N1) es cuestionable y debe contrastarse con los efectos adversos ocasionados por la radioterapia, como el riesgo de cáncer de pulmón o los eventos isquémicos cardíacos [543, 544].

En concordancia con ello, en este estudio los distintos tratamientos axilares (RA y/o LA) no modificaron la SG ni la SLE en las mujeres con afectación ganglionar N1. Por el contrario, se encontraron como factores de mal pronóstico en este grupo de enfermas la ausencia de receptores de progesterona y la afectación de tres ganglios. La baja incidencia de recaídas axilares no permitió determinar los factores de riesgo para recaída regional. No obstante, con un seguimiento medio de 3,6 años, no se evidenciaron recaídas locorregionales en este grupo de pacientes y la SG y SLE a los 5 años de estas pacientes fue similar a aquellas con una LA. Desde la aplicación de los criterios Z0011 evidenciamos dos recaídas axilares una de ellas en la axila contralateral. Ambas pacientes presentaron subtipos tumorales de alto riesgo de recaída (un triple negativo y un Her2) y tenían tratamiento axilar con una LA sin RA. Esto apoya la teoría de que la recaída locorregional y sistémica de la enfermedad depende de la biología tumoral más que de la cirugía axilar, y que probablemente la RA desempeñe un papel fundamental en perfiles tumorales agresivos.

El protocolo de nuestra unidad indica RA en aquellas mujeres sin una LA con factores de riesgo para la recaída locorregional (principalmente la afectación de 3 ganglios axilares) consiguiendo así, similar SG entre las pacientes sin una LA con y sin RA. Estos hallazgos son similares a los descritos por el ensayo clínico MA.20 [386] que determina un impacto en la SG en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de recaídas locorregionales (RH negativos), apoyando la teoría de seleccionar las pacientes de alto riesgo, que deben recibir RA. No obstante, esta teoría está por confirmar. Es probable que las indicaciones de la RA y los beneficios de esta frente al seguimiento se clarifiquen con el estudio POSNOC [471], que aleatorizará a mujeres con un carcinoma mamario y GC micrometastásico a seguimiento, una LA o RA.

En resumen, la evidencia actual ha demostrado que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica en donde la supervivencia está condicionada por el control sistémico de la enfermedad más que por el control locorregional. Este hecho determinó cambios en las estrategias de estadificación y tratamiento axilar que disminuyó el porcentaje de LA fútiles y sus secuelas, principalmente la introducción de la BGC. Particularmente en el grupo de pacientes con afectación micrometastásica ganglionar, el vaciamiento axilar no disminuye las recaídas locorregionales ni modifica la SG y por ello las guías clínicas americanas y europeas [134, 135, 175] han aceptado la omisión de la LA en este grupo de pacientes. En estos casos, la RA parece tener un papel fundamental en el control locorregional de algunos grupos de pacientes con riesgo de recaída regional. No obstante, tampoco se ha demostrado que la radioterapia de cadenas ganglionares mejore la SG en las mujeres con afectación micrometastásica de la axila.

Finalmente, la RA, tal como mostró nuestro estudio y el AMAROS [382], genera menor riesgo de linfedema que la LA. Por tanto, parece lógico irradiar la axila de las mujeres con alto riesgo de recaída locorregional sin una LA, con la finalidad de disminuir la probabilidad de desarrollar un linfedema, con la misma seguridad oncológica. No obstante, habrá que confirmar la necesidad de tratar la axila de las pacientes de riesgo y resolver el enigma de qué campos de radioterapia debemos utilizar: campos tangenciales habituales, campos tangenciales altos o radioterapia de todas las cadenas ganglionares incluida la cadena mamaria interna y la región supraclavicular.

En la actualidad, existen diferentes ensayos clínicos en marcha que aclararán alguno de estos puntos de controversias. Entre ellos, se han desarrollado estudios [462, 465] que analizarán la necesidad de una BGC en pacientes con estadio inicial de la enfermedad sin afectación ecográfica de la axila. Otros estudios responderán a la posibilidad de omitir una LA en pacientes con macrometástasis del GC y una mastectomía [467-469]. Finalmente, otros ensayos clínicos [459-

[461)] aportarán información sobre el tratamiento axilar (RA o LA) de las pacientes con QSP con y sin respuesta axilar.

Linfedema y Factores de Riesgo.

El linfedema es una de las secuelas de la LA que genera mayor morbilidad y gasto sanitario. Su incidencia es muy variable (6,7-62,5%) según el tiempo de seguimiento y el criterio y método de diagnóstico utilizados. Diversos estudios [(305, 309)] describen una mayor incidencia en los primeros 48 meses e identifican a la RA y la LA como factores de riesgo, alcanzando una incidencia cercana al 40% cuando se asocian ambos tratamientos, posiblemente por la fibrosis generada por la radioterapia sobre el tejido cicatricial ocasionado por la LA [(316)]. Jung y col [(514)] adicionalmente describen que la QSP y el tratamiento con taxanos incrementan el riesgo de un linfedema persistente.

En nuestro estudio se determinó una incidencia del 8,6%, inferior a la observada en otros estudios, probablemente por el carácter retrospectivo de nuestro estudio. El 70% de ellos se diagnosticaron los primeros 24 meses tras la cirugía, siendo la incidencia actuarial en ese momento 30 veces superior en las pacientes con una LA que sin ella. El tamaño tumoral, el número de ganglios afectados, el tipo de cirugía mamaria y la RA aparecieron como factores de riesgo de linfedema en el estudio univariado. Sin embargo, el único factor determinante en el estudio multivariante fue la LA. Esto puede explicarse por la asociación entre tumores de gran tamaño y afectación ganglionar con la indicación de LA y RA. La asociación de ambos tratamientos tampoco demostró ser un factor de riesgo para el desarrollo de un linfedema, siendo la LA el factor determinante. Resultados similares se han descrito en el ensayo clínico AMAROS [(382)], que evidencia una tasa menor de linfedemas en las pacientes con RA frente a la LA. Por ello el objetivo central en el manejo de las pacientes con cáncer de mama es evitar el tratamiento axilar sin comprometer la supervivencia. En aquellas pacientes que precisen tratamiento de la axila la RA puede ser una alternativa a la LA, ya que ofrece control similar con menor riesgo de linfedema.

Los análisis realizados en esta tesis presentan varias limitaciones:

- El carácter observacional del estudio, que impide realizar comparaciones auténticas entre grupos de tratamiento.
- La baja incidencia de recaídas axilares observadas durante el seguimiento no permite

establecer factores de riesgo de recaída locorregional, e impide analizar el impacto de las recaídas en la SG. Lo infrecuente de este evento, hace que el tamaño de la muestra no sea suficiente para detectar el riesgo relativo de recaída axilar que presenta cada grupo de tratamiento.

- El seguimiento medio de las pacientes con GC metastásico sin una LA es limitado, especialmente en el grupo de pacientes con neoadyuvancia.
- El carácter retrospectivo del estudio presenta varias limitaciones conlleva una infraestimación en la incidencia de linfedemas en nuestra serie, que es inferior a la evidenciada en los estudios prospectivos, lo que puede enmascarar otros factores asociados a su aparición y disminuye la significación de la comparación entre grupos.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

1. Durante el periodo a estudio la indicación de la LA descendió del 100% durante el año 1999 a un 30% en el año 2015, lo que condicionó una disminución significativa de las LA fútiles del 60% al 9,9%.

- La introducción de la BGC como método de estadificación ganglionar en 2002 disminuyó la indicación de la LA (del 100% al 51,4%) y la incidencia de LA fútiles (del 60% al 36%).
- La introducción de los Criterios ACOSOG Z0011 en 2010 permitió la supresión de la LA en pacientes con GC metastásico, disminuyendo la indicación de la LA (del 51,4% al 30%), las LA fútiles (del 21,4% al 16,4%) y reintervenciones (del 14% al 4%). El mayor beneficio se evidenció en las pacientes con cirugía primaria conservadora (2,8% con una LA fútil).
- La introducción de los criterios IBCSG 23-01 y AATRM en 2013 disminuyó la indicación de la LA en pacientes con una mastectomía y afectación micrometastásica del GC.

2. Durante el periodo a estudio se ha observado una disminución del número de ganglios resecados y una disminución de la afectación ganglionar. El factor de riesgo para afectación de ganglios no centinelas fue el grado tumoral.

3. La SG a los 5 y 10 años de la serie estudiada fue de 90,3% y 81,6%; respectivamente.

- La progresión de la enfermedad es la causa de la mitad de los fallecimientos detectados durante el seguimiento.
- El tamaño y grado tumoral, la afectación ganglionar y la ausencia de receptores de progesterona son los factores pronósticos para la SG.
- La afectación ganglionar es el factor pronóstico más importante para la mortalidad específica por cáncer de mama, incrementando 4,7 veces el riesgo de muerte.

4. La SLE a los 5 y 10 añosde la serie estudiada fue de 89,4% y 80,2%; respectivamente.

- La afectación ganglionar y el grado tumoral son los factores pronósticos para la SLE.
- La afectación ganglionar es el factor pronóstico más importante para la SLE, especialmente en pacientes con afectación N2 y N3 en quienes el riesgo de recaída se multipla por 3 y por 9, respectivamente.
- La recaída local en mama/pared torácica fue el evento regional más frecuente (3,3%), mientras que la recaída axilar fue un evento poco frecuente (0,44%).

5. La administración de RA en mujeres con afectación ganglionar N1 y con factores de riesgo permite una SG y SLE similar a aquellas pacientes N1 sin factores de riesgo.

6. La LA es el principal factor de riesgo para desarrollar un linfedema en miembro superior.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giuliano AE, Kirgan D, Guenther JM and Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Annals of Surgery. 1994; 220 (3): 391-401.
2. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg S, Feldman S et al. The sentinel node in breast cancer: A multicenter validation study. N Eng J Med. 1998; 339(14):942-6.
3. Harlow P and Krag D. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Breast Disease. 2001;12: 45-55
4. Rubio IT, Korourian S, Cowan C, Krag DN, Colvert M and Klimberg VS. Sentinel lymph node biopsy for staging breast cancer. Am J Surg. 1998; 176(6): 532-7.
5. Julian TB, Krag DN, Brown A, Anderson S, Harlow S et al. Preliminary technical results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients. 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Breast Cancer Res Treat. 2004; 88: s11-s12.
6. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Laitch AM et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. Ann Surg. 2010; 252(3): 426-33.
7. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P et al; International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomized controlled trial. Lancet Oncol. 2013;14(4):297-305. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4.
8. Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. Ann Surg Oncol. 2013;20(1):120-7. doi: 10.1245/s10434-012-2569-y.
9. Navarro J, Dueñas B, Luque C, Ramírez MJ, Matínez J, Ruíz-Mateas A et al. Intraoperative sentinel node biopsy by one-step nucleic acid amplification (OSNA) avoids axillary lymphadenectomy in women with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Eu J Surg Oncol. 2013; 39: 873-9.
10. Iwase H, Yamamoto Y, Kawase T and Ibusuki M. Advantage of sentinel lymph node biopsy before neoadyuvant chemotherapy in breast cancer treatment. Surg Today. 2009; 39:374-378.
11. Fontein d, Van de Water W, Mieog J, Liefers GJ and Van de Velde CJ. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy: Recommendations for clinical guidance. Eu J Surg Oncol. 2013; 39:417-24.
12. Gabriel A and Maxwell P. Breast Embriology. Medscape. Update: mayo 2015. Consultado por última vez: noviembre de 2016.
13. Macéa JR y Tavares JH. Anatomy of the thoracic Wall, axilla and breast. Int J Morphol. 2006; 24(4): 691-704.
14. Harris JR, Lippman ME, Morrow M and Osborne CK. Cuarta edición. 2010. Diseases of the Breast. Philadelphia. Lippincot Williams and Wilkins.
15. Yago MD, Lázaro A, Vidal JS and Torres J. El músculo esternal: un hallazgo mamográfico. Radiología 1999; 41(6): 455-6.
16. Bland KI and Copeland EM. Tercera Edición. 2004. The breast: Comprehensive management of bening and malignant disorders. Philadelphia. Editorial Saunders. Volumen 2.
17. Adimulam G, Challa VR, Dhar A, Chumber S, Seenu V, Srivastava A. Assessment of cosmetic outcome of oncoplastic breast conservation surgery in women with early breast cancer: A prospective cohort study. Indian Journal of Cancer. 2014; 21(1): 58-62

18. Acea B. Los segmentos mamarios. Un modelo para la prevención de deformidades en la cirugía conservadora del cáncer de mama. Cir Esp. 2011; 89 (9): 574-80
19. Foissac R, Ihrai T, Cegarra-Escolano M, Chignon-Sicard B and Flipo B. "V" axillary incision for the management of tumors of upper outer quadrant and axillary tail of the breast: Retrospective study and technical description. Ann Chir Plast Esthét. 2014. DOI: 10.1016/j.anplas.2014.02.004
20. Clough KB, Kaufman GJ, Nos Claude, Buccimazza I and Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 1375–91
21. Margenthaler J. Technique of axillary lymph node dissection. UpToDate. 2014
22. Ortiz JI, Ramírez F, Petrosino P, Milano M, Arenas A y Castillo V. Arco Axilar de Langer (Músculo Axilopectoral): Variante Supernumeraria Inusual del Músculo Latísimo del Dorso. Reporte de Tres Casos. Int J Morphol. 2009; 27(4): 1209-12
23. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés-Olmos RA and Kroon BR. Anatomy and Physiology of Lymphatic Drainage of the Breast from the Perspective of Sentinel Node Biopsy. J Am Coll Surg, 2001; 192(3): 399-409.
24. Suami H, Pan WR and Taylor I. Historical Review of Breast Lymphatic Studies. Clinical anatomy. 2009; 22: 1-6.
25. Suami H, Pan WR, Mann GB, Taylor GI. The Lymphatic Anatomy of the Breast and its Implications for Sentinel Lymph Node Biopsy: A Human Cadaver Study. Ann Surg Oncol. 2008; 15(3): 863-71.
26. Tavares JH y Macéa JR. Lymphatic Drainage of the Breast: from Theory to Surgical Practice. Int J Morphol. 2009; 27(3): 873-8.
27. Hernández Muñoz, Gerardo A. 2005. Ganglio Centinela en Mastología. Buenos Aires. Editorial Panamericana.
28. Sierra García A, Piñero Madrona A, Illana Moreno J. 2006. Madrid. Cirugía de la mama. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Arán Ediciones
29. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ and van Diest PJ. Functional Lymphatic Anatomy for Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Echoes from the Past and the Periareolar Blue Method. Ann Surg. 2000; 232(1): 81–9.
30. Linehan DC, Hill AD, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Tran KN et al. Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue day injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. Ann Surg Oncol. 1999; 6(5): 450-4.
31. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M and Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. Ann Surg. 1999; 229(6): 460-5.
32. Kern KA and Rosenberg RJ. Preoperative lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: improved sentinel node imaging using subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid. J Am Coll Surg. 2000; 191(5): 479-89.
33. Nathanson SD, Wachna DL, Gilman D, Karvelis K, Havstad S and Ferrara J. Pathways of Lymphatic drainage from breast. Ann Surg Oncol. 2001; 8(10): 837-43.
34. Lin KM, Patel TH, Ray A, Ota M, Jacobs L, Kuvshinoff B et al. Intradermal radioisotope is superior to peritumoral blue dye or radioisotope identifying breast cancer sentinel nodes. J Am Coll Surg. 2004; 199(4): 561-6
35. Paganelli G, Galimberti V, Trifiró G, Travaini L, De Cicco C, Mazzarol G et al. Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer. Q J Nucl Med. 2002; 46(2): 138-44
36. Fowler JC, Solanki CK, Ballinger JR, Ravichandran D, Douglas-Jones A, Lawrence D et al. Axillary Lymph node drainage pathways from intradermal and intraparenchymal breast planes. J Surg Res. 2010; 161(1): 69-75. doi: 10.1016/j.jss.2009.01.003.
37. Noushi F, Spillane AJ, Uren RF, Cooper R, Allwright S, Snook KL et al. High discordance rates between sub-areolar and peri-tumoural breast lymphoscintigraphy. EJSO. 2013; 39:1053-60. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2013.06.006

38. Abdullgaffar B, Gopal P, Abdulrahm M, Ghazi E, Mohamed E. The significance of intramammary lymph nodes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Surg Pathol. 2012;20(6):555-63. doi: 10.1177/1066896912448425.
39. Nassar A, Cohen C, Cotsonis G, Carlson G. Significance of intramammary lymph nodes in the staging of breast cancer: correlation with tumor characteristics and outcome. Breast J. 2008; 14(2): 147-52. doi: 10.1111/j.1524-4741.2007.00545.x.
40. Diaz R, Degnim AC, Boughey JC, Nassar A, Jakub JW. A positive intramammary lymph node does not mandate a complete axillary node dissection. Am J Surg. 2012; 203(2): 151-5. doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.01.030.
41. Pugliese MS, Stempel MM, Cody HS 3rd, Morrow M, Gemignani ML. Surgical management of the axilla: do intramammary nodes matter? Am J Surg. 2009; 198(4): 532-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.06.007.
42. Latorre J, Ciucci JL, Rosendo A. Anatomía del sistema linfático del miembro superior. Anales de Cirugía Cardíaca y Vascular. 2004; 10(3): 184-98.
43. WHO: Internacional Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Default.aspx
44. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S and Coebergh JW. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013; 49(6):1374–403.
45. Amaro J, Severo M, Vilela S, Fonseca S, Fontes F, La Vecchia C et al. Patterns of breast cancer mortality trends in Europe. Breast. 2013; 22: 244-53
46. http://eco.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=46&Gender=2#block-table-f. Útimo acceso: Julio de 2015
47. Colditz GA. Breast Cancer epidemiology and Risk Factors. Medscape 6/2016
48. Shah R, Rosso K and Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. World J Clin Oncol. 2014; 5(3): 283-98
49. Nelson HD, Fu R, Goddard K, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Pappas M et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence Syntheses, No. 101. Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2013; Report No.: 12-05164-EF-1.
50. Las cifras del Cáncer en España 2014. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). http://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf. Último acceso: noviembre de 2016.
51. López-Abente G, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, García-Pérez J et al. Time trends in municipal distribution patterns of cancer mortality in Spain. BMC Cancer. 2014; 14(1): 535. doi: 10.1186/1471-2407-14-535
52. Xunta de Galicia, Consellería de Sanidad. Programa Gallego de Detección Precoz de Cáncer de Mama (PGDPCM). Resultados 1992-2014.
53. Boletín epidemiológico de Galicia. Abril 2013. Volumen XXV; Nº2
54. Hanahan D and Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011;144(5):646–74
55. González I and García JM. Historia natural del cáncer de mama. Toko-Gin Pract. 2002;61(5):264-9
56. Meyer JS, Prey MU, Babcock DS. Breast carcinoma cell kinetics, morphology, stage and host characteristics. Lab Invest. 1986; 54: 41-51.
57. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005; 365(9472):1687-717.
58. Banys M, Krawczyk N and Fehm T. The Role and Clinical Relevance of Disseminated Tumor Cells in Breast Cancer. Cancers. 2014; 6:143-52; doi:10.3390/cancers6010143

59. DeVita VT Jr, Lawrence TS and Rosenberg SA. Cancer: Principles and practice of oncology. 9na edición. 2011. Philadelphia.
60. Cianfrocca M and Goldstein LJ. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast. Oncologist. 2004; 9:606-16. doi: 10.1634/theoncologist.9-6-606
61. Nathanson SD, Kwon D, Kapke A, Alford SH and Chitale D. The Role of Lymph Node Metastasis in the Systemic Dissemination of Breast Cancer. Indian J Surg Oncol. 2010; 1(4): 313– 22
62. Kawada K and Taketo MM. Significance and Mechanism of Lymph Node Metastasis in Cancer progression. Cancer Res. 2011; 71: 1214-8.
63. Fidler IJ. The Pathogenesis of cancer metastasis: the "seed and soil" hypothesis revisited. Nat Rev Cancer. 2003; 3(6): 453-8.
64. Schmidt-Kittler O, Ragg T, Daskalakis A, Granzow M, Ahr A, Blankensteins TJF et al. From latent disseminated cells to overt metastasis: Genetic analysis of systemic breast cancer progression. PNAS. 2003; 100(13): 7737-42
65. Solá M, Margelí M, Castellá E, Julian JF, Rull M, Gubern JM et al. Prognostic value of hematogenous dissemination and biological profile of the tumor in early breast cancer patients: A prospective observational study. BMC Cancer. 2011; 11: 252. doi: 10.1186/1471-2407-11-252
66. Hartkopf AD, Wallwiener M, Gruber I, Neubauer H, Hahn M, Wallwiener D et al. The persistence of disseminated tumor cells after systemic therapy and their influence on prognosis in early breast cancer patients. J. Clin. Oncol. 2013;31. doi:10.1007/s10549-013-2470-9.
67. WHO, 2014. Cancer: Fact sheet N°297. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/. Consultado por última vez: noviembre 2016.
68. Aragón F, Perdigón G and Moreno de LeBlanc A. Modification in the diet can induce beneficial effects against breast cancer. World J Clin Oncol. 2014; 5(3): 455–64. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.455
69. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casa AM, Baena-Cañada JM et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case–control EpiGEICAM study. Br J Cancer. 2014; 111(7): 1454-62. doi: 10.1038/bjc.2014.434
70. Grosso G, Buscemi S, Galvano F, Mistreta A, Marventano S, La Vela V et al. Mediterranean diet and cancer: epidemiological evidence and mechanism of selected aspects. BMC Surg. 2013; 13(2): S14. doi: 10.1186/1471-24dbcg -13-S2-S14
71. Gong Z, Ambrosone CB, McCann SE, Zirpoli G, Chandran U, Hong CC et al. Associations of dietary folate, Vitamins B6 and B12 and methionine intake with risk of breast cancer among African American and European American women. Int J Cancer. 2014; 134: 1422–35
72. Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, Muti P, Panico S, Crosignani P et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010; 20(1): 41-8. doi: 10.1016/j.numecd.2009.02.006.
73. Klatsky A, Udaltsoya N, Li Y, Baer D, Tran HN and Friedman CD. Moderate alcohol intake and cancer: the role of underreporting. Cancer Causes Control. 2014; 25: 693–9. doi: 10.1007/s10552-014-0372-8
74. Land SR, Liu Q, Wickerham DL, Costantino JP and Hanz P. Cigarette smoking, physical activity, and alcohol consumption as predictors of cancer incidence among women at high risk of breast cancer in the NSABP P-1 Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014; 23: 823-32.
75. Lu Y, Ni F, Xu M, Yang J, Chen J, Chen Z et al. Alcohol promotes mammary tumor growth through activation of VEGF-dependent tumor angiogenesis. Oncol Lett. 2014;8(2):673–8. doi: 10.3892/ol.2014.2146
76. WHO: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group 2010. Volume 96.

77. Dossus L, Boutron-Ruaukt MC, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Fervers B et al. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: Results from the EPIC cohort. Int J Cancer. 2014; 134(8): 1871-88. doi: 10.1002/ijc.28508.
78. Steenland K, Whelan E, Deddens J, Stayner L and Ward E. Ethylene oxide and breast cancer incidence in a cohort study of 7576 women (United States.) Cancer Causes Control. 2003; 14(6): 531-9
79. Konduracka E, Krzemieniecki K and Gajos G. Relationship between everyday use cosmetics and female breast cancer: Review article. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrnej. 2014; 124(5): 264-9
80. Darbre P and Charles A. Environmental Oestrogens and Breast Cancer: Evidence for Combined Involvement of Dietary, Household and Cosmetic Xenoestrogens. Anticancer Research. 2010; 30(3): 815-28
81. Chen FP and Chien MH. Lower concentration of phthalates induce proliferation in human breast cancer cells. Climateric. 2014; 17:377–84. doi: 10.3109/13697137.2013.865720
82. Kim IY, Han SY and Moon A. Phthalates inhibit tamoxifen-induces apoptosis in MCF-7 Human breast cancer cells. J Toxicol Environ Health A. 2004; 67(23-24):2025-35. doi: 10.1080/15287390490514750
83. Li X, Xie W, Xie C, Huang C, Zhu J, Liang Z et al. Curcumin Modulates miR-19/PTEN/AKT/p53 Axis to Suppress Bisphenol A-induced MCF-7 Breast Cancer Cell Proliferation. Phytother Res. 2014; 28(10):1553-60. doi: 10.1002/ptr.5167.
84. Darbare P, Bakir A and Iskakova E. Effect of aluminium on migratory and invasive properties of MCF-7 human breast cancer cells in culture. J Inorg Biochemistry. 2013; 128: 245–9. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2013.07.004
85. Inskip PD, Robison LL, Stovall M, Smith SA, Hammond S, Mertens AC et al. Radiation dose and breast cancer risk in the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol. 2009; 27(24):3901-7. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7738
86. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Novetsky Friedman D et al. Breast Cancer After Chest Radiation Therapy for Childhood Cancer. J Clin Oncol. 2014; 32(21):2217-23. doi: 10.1200/JCO.2013.54.4601.
87. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol. 2012; 13(11): 1141–51. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70425-4
88. Ursin G, Berstein L, Lord SJ, Karim R, Deapen D, Press MF et al. Reproductive factors and subtypes of breast cancer defined by hormone receptor and histology. Br J Cancer. 2005; 93(3): 364–71. doi: 10.1038/sj.bjc.6602712
89. Kobayashi S, Sugiura H, Ando Y, Shiraki N, Yanagi T, Yamashita H et al. Reproductive history and breast cancer risk. Breast Cancer. 2012; 19(4): 302–8. doi: 10.1007/s12282-012-0384-8
90. Beaber EF, Malone KE, Tang M, Barlow WE, Porter PL, Daling JR et al. Oral Contraceptives and Breast Cancer Risk Overall and by Molecular Subtype Among Young Women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014; 23:755-64. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0944
91. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis S, Spiegelman D, Chen W et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010; 19:2496–502.
92. Beaber EF, Buist D, Barlow WE, Malone KE, Reed SD and Li CL. Recent Oral Contraceptive Use by Formulation and Breast Cancer Risk among Women 20 to 49 Years of Age. Cancer Res. 2014; 74: 4078-89.
93. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, Cauley JA, Aragaki AK, Stefanick ML et al. Estrogen Plus Progestin and Breast Cancer Incidence and Mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. J Natl Cancer Inst. 2013; 105(8):513-4. doi:10.1093/jnci/djt058

94. Jenkins EO, Deal AM, Anders CK, Prat A, Perou CM, Carey LA et al. Age-Specific Changes in Intrinsic Breast Cancer Subtypes: A Focus on Older Women. Oncologist. 2014; 19:1–8
95. National Center for Health Statistics. SEER Cancer Statistics Review. 1973-1995. Bethesda: National Cancer Institute.1998
96. Stanford JL, Herrinton LJ, Scwartz SM, Weiss NS. Breast Cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. Epidemiology. 1995 6(2):181-3
97. Worsham MA, Raju U, Lu M, Kapke A, Bottrell A, Cheng J et al. Risk Factors for breast cancer from benign breast disease in a diverse population. Breast Cancer Res Treat. 2009; 118(1): 1–7. doi: 10.1007/s10549-008-0198-8.
98. Kabat GC, Jones JG, Olson N, Negassa A, Duggan C, Ginsberg M et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. Cancer Causes Control. 2010; 21(6): 821–8. doi: 10.1007/s10552-010-9508-7
99. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. Cancer. 1985; 55:2698-708
100. Castells X, Domingo L, Corominas JM, Torá-Rocamora I, Quintana MJ, Baré M et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. Breast Cancer Res Treat. 2015; 149: 237. doi:10.1007/s10549-014-3208-z
101. Degnim AC, Dupont WD, Radisky DC, Vierkant RA, Frank RD, Frost MH et al. Extent of atypical hyperplasia stratifies breast cancer risk in 2 independent cohorts of women. Cancer. 2016;122(19):2971-8. doi: 10.1002/cncr.30153
102. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2015;149(3):569-75. doi: 10.1007/s10549-014-3254-6.
103. Londero AP, Bernardi S, Bertozzi S, Angione V, Gentile G, Dri C et al. Synchronous and metachronous breast malignancies: a cross-sectional retrospective study and review of the literature. Biomed Res Int. 2014. doi: 10.1155/2014/250727.
104. Buist DS, Abraham LA, Barlow WE, Krishnaraj A, Holdridge RC, Sickles EA et al. Diagnosis of second breast cancer events after initial diagnosis of early stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010; 124(3): 863–73. doi:10.1007/s10549-010-1106-6.
105. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE and Rosner B. Family history and risk of breast cancer: Nurses' Health Study. Breast Cancer Res Treat. 2012; 133(3): 1097–04. doi:10.1007/s10549-012-1985-9.
106. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. Lancet. 2001; 358(9291):1389-99
107. Valachis A, Nearchou AD and Lind P. Surgical management of breast in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2014; 144:443-55
108. Fu R, Harris EL, Helfand M and Nelson HD. Estimating risk of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: a meta-analytic approach. Stat Med. 2007; 15;26(8):1775-87.
109. Burgess M and Puhalla S. BRCA 1/2-mutation related and sporadic ovarian cancers: more alike than different. Frontiers in Oncology. 2014;4(19):1-15.
110. Yong-Gang LV, Fang Y, Qing Y, Jiang-Hao C and Wang L. The role of survivina in diagnosis, prognosis and treatment of breast cancer. J Thorac Dis. 2010; 2(2): 100–10.
111. Li Y, Ma X, Wu X, Liu X and Liu L. Prognostic Significance of Surivina in Breast Cancer: Metanalysis. Breast J. 2014;20(5):514-24. doi: 10.1111/tbj.12303.
112. Ghanbari P, Mohseni M, Tabasinezhad M, Yousefi B, Saej AA et al. Inhibition of Survivin restores the sensitivity of breast cancer cells to Docetaxel and Vinblastine. Appl Biochem Biotechnol. 2014; 174(2): 667-81. Doi: 10.1007/s12010-014-1125-6

113. Ahem TP, Tamimi RM, Rosner BA and Hankinson SE. Digoxin use and risk of invasive breast cancer: evidence from the Nurses' Health Study and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2014; 144:427–35. DOI 10.1007/s10549-014-2886-x
114. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E et al. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. N Engl J Med. 2007; 356:227-236. DOI: 10.1056/NEJMoa062790
115. Freer PE. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. Radiographics. 2015; 35(2): 302-15. doi: 10.1148/rg.352140106
116. Yersal O and Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. World J Clin Oncol. 2014; 5: 412-24. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.412
117. Perou CM, Sùrlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffreyk SS, Rees CA et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000; 46(6797): 747-52
118. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. PNAS. 2001; 98(9):10869–74
119. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients with Luminal B Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 2009; 101(10): 736–50.
120. Goldhirsch A, Wood WC, Coates As, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ et al Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol. 2011; 22(8): 1736–47
121. Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumors reveals novel subgroups Nature. 2012; 486(7403): 346–52. doi: 10.1038/nature10983
122. Ciriello G, Sinha R, Hoadley KA, Jacobsen AS, Reva B, Perou CM et al. The molecular diversity of Luminal A breast tumors. Breast Cancer Res Treat. 2013; 141(3): 409–20. doi: 10.1007/s10549-013-2699-3
123. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, Mikaelian I, Usary J, Hu Z et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. Genome Biol. 2007; 8(5): R76
124. Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. Breast Cancer Res. 2010;12(5): R68.
125. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, de Gouveia P, Diaz-Padilla I, Bedard PL, Al-Mubarak M et al. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2014; 106(1): djt319. doi: 10.1093/jnci/djt319
126. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D et al. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. Oncogene. 2005;24(29):4660–71
127. Guedj M, Marisa L, de Reynies A, Orsetti B, Schiappa R, Bibeau F et al. A refined molecular taxonomy of breast cancer. Oncogene. 2012; 31(9): 1196–206
128. Dvorkin-Gheva A, Hassell JA. Identification of a novel luminal molecular subtype of breast cancer. PLoS One. 2014; 9(7): e103514
129. Harbeck N, Thomssen C anda Gnant M. St. Gallen 2013: Brief Preliminary Summary of the Consensus Discussion. Breast Care. 2013; 8: 102–9
130. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013;24: 2206–23, doi: 10.1093/annonc/mdt303
131. Tang P and Tse GM. Immunohistochemical Surrogates for Molecular Classification of Breast Carcinoma: A 2015 Update. Arch Pathol Lab Med. 2016; 140(8):806-14
132. Gnant M, Thomssen Ca dn Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. Breast Care 2015; 10: 124–30

133. Esposito A, Criscitiello C and Curigliano G. Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. Ecancermedicalscience. 2015; 9: 518. doi: 10.3332/ecancer.2015.518
134. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2013; 24(6): 7-23
135. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutger E et al. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2015; 26(5): 8-30
136. Steinthal CD. Zur Dauerheilung des Brrustkrebses. Beitr Z Klim Chir. 1905; 47: 226
137. Bloom HJG and Richardason WW. Histological grading and prognosis in breast cancer: A study of 1409 cases of which 359 have been followed 15 years. Br J Cancer. 1957; 11(3): 359–77.
138. Elston CW and Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991; 19(5): 403-10.
139. Slodkowska EA and Ross JS. MammaPrint™ 70-gene Signature: Another Milestone in Personalized Medical Care for Breast Cancer Patients. Expert Rev Mol Diagn. 2009; 9(5):417-22.
140. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Prospective Validation of 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. New Engl J Med. 2015; 373(21):2005-14. doi: 10.1056/NEJMoa1510764
141. Ramsey SD, Barlow WE, González-Angulo AM, Tunis S, Baker L, Crowley J et al. Integrating comparative effectiveness design elements and endpoints into a phase III, randomized clinical trial (SWOG S1007) evaluating oncotypeDX-guided management for women with breast cancer involving lymph nodes. Contemp Clin Trials. 2013; 34(1): 1-9. doi: 10.1016/j.cct.2012.09.003.
142. Informes de evaluación de Tegnología Sanitarias. Junta de Andalucía. Plataformas genómicas de segunda generación para el pronóstico del cáncer de mama: Prosigna y EndoPredict. http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2015_4_Plataformas_genomicas_def.pdf (consultado en octubre 2016)
143. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375(8):717-29. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.
144. Van`t Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature. 2002; 415(6871): 530-6.
145. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retél VP, van Harten WH, van Tinteren H, Wesseling J et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. Int J Cancer. 2013; 133(4): 929-36. doi: 10.1002/ijc.28082.
146. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med. 2004; 351(27): 2817-26.
147. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors Clin Cancer Res. 2011; 17(18): 6012-20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0926.
148. Nielsen T, Wallden B, Schaper C, Ferre S, Liu S, Gao D et al. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. BMC Cancer. 2014; 14: 177. doi: 10.1186/1471-2407-14-177.
149. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, Blamey RW, Ellis IO. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. J Clin Oncol. 2008; 26(19): 3153–8.

150. Pérez VM, Vela TA y Mora A. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. Cancerología. 2008; 3: 7-17
151. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Research. 2010; 12(207): 1-12
152. Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual. 7th edition. Springer-Verlag. New York. 2010: 47-377
153. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, et al. Prognostic Factors in Breast Cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2000; 124(7): 966-78
154. Cserni G. Sentinel lymph-node biopsy-based prediction of further breast cancer metastases in the axilla. Eur J Surg Oncol. 2001; 27: 532-8
155. Stitzenberg KB, Meyer AA, Stern SL, Cance WG, Calvo BF, Klauber-DeMore N et al. Extracapsular Extension of the Sentinel Lymph Node Metastasis: A Predictor of Nonsentinel Node Tumor Burden. Ann Surg. 2003; 237(5): 607–13. doi: 10.1097/01.SLA.0000064361.12265.9A
156. Nottegar A, Veronese N, Senthil M, Roumen RM, Stubbs B, Choi AH et al. Extra-nodal extension of sentinel lymph node metastasis is a marker of poor prognosis in breast cancer patients: a systematic review and an exploratory meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2016; 42(7): 919-25. doi: 10.1016/j.ejso.2016.02.259.
157. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW and Hellman S. A long term follow up study of survival in stage I (T1N0M0) anda Stage II (T1N1M0) breast carcinoma. J Clin Oncol. 1989; 7: 355-66
158. Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, Anderson WF. Recent trends in breast cancer among younger women in the United States. J Natl Cancer Inst. 2008; 100(22): 1643-8.
159. Knight WA, Livingston RB, Gregory EJ, McGuire WL. Estrogen Receptor as an Independent Prognostic Factor for Early Recurrence in Breast Cancer. Cancer Res. 1977; 37: 4669-71.
160. Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node-negative breast cancer patients. Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. J Clin Oncol. 1988; 6: 1076-87.
161. Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP et al. The Prognostic Significance of Lymphovascular Invasion in Invasive Breast Carcinoma. Cancer. 2012; 118(15): 3670–80. doi: 10.1002/cncr.26711
162. Rossen PP, Groshen S, Kinne DW and Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. J Clin Oncol. 1993; 11(11): 2090-100.
163. Kallioniemi OP, Blanco G, Alavaikko M, Hietanen T, Mattila J, Lauslahti K et al. Tumour DNA ploidy as an independent prognostic factor in breast cancer. Br J Cancer. 1987; 56(5): 637-42.
164. Xu J, Huang L and Li j. DNA aneuploidy and breast cancer: a meta-analysis of 141,163 cases. Oncotarget. 2016; 7(37): 60218-29. doi: 10.18632/oncotarget.11130.
165. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC et al. A prognostic index in primary breast cancer. Br. J. Cancer. 1982; 45: 361-6
166. Galea MH, Blamey RW, Elston CE and Ellis IO. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1992; 22(3): 207-19.
167. Rakha EA, Soria D, Green AR, Lemetre C, Powe DG, et al. Nottingham Prognostic Index Plus (NPI+): a modern clinical decision making tool in breast cancer. British Journal of Cancer. 2014; 110: 1688–97. doi: 10.1038/bjc.2014.120
168. Sakorafas GH and Safioleas M. Breast Cancer surgery: an historical narrative. Part II. 18th and 19th centuries. Eur J Cancer Care. 2010; 19: 6-29.

169. Sakorafas GH y Safioleas M. Breast Cancer Surgery: an historical narrative. Part III. From the sunset of the 19th to the dawn of the 21st century. Eur J Cancer Care. 2010; 19: 145-66.
170. Shah-Khan M and Boughey JC. Evolution of Axillary Nodal Staging in Breast Cancer: Clinical Implications of the ACOSOG Z0011 Trial. Cancer Control. 2012; 19 (4): 267-76.
171. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. N Engl J Med. 1981; 305: 6-11
172. Harlow SP and Weaver DL. Management of the regional lymph nodes in breast cancer. UpToDate. 2014
173. Crane-Okada R, Washer RA, Elashoff D and Giuliano AE. Long-term morbidity of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer. Ann Surg Oncol. 2008;15(7): 1996-2005.
174. 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. Journal of Clinical Oncology. 2005; 23(30): 7703-20.
175. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2014. National Comprehensive Cancer Network. Consultado por última vez: noviembre 2016.
176. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2014; 32(13): 1365-88
177. Javid SH, He H, Korde LA, Flum DR and Anderson BO. Predictors and outcomes of completion axillary node dissection among older breast cancer patients. Ann Surg Oncol. 2014; 21(7): 2172-80
178. Acea B, Domenech E, Díaz C, García A. Brachial plexus lesions in breast surgery. Recommendations for prevention. Cir Esp. 2016; 94(4): 251-3. doi: 10.1016/j.ciresp.2015.10.008.
179. The American Society of Breast Surgeon. Performance and Practice Guidelines for Axillary Lymph Node Dissection in Breast Cancer Patients. 2012. https://www.breastsurgeons.org/new_layout/about/statements/PDF_Statements/PerformancePracticeGuidelines_ALND.pdf. Consultado por última vez: enero 2017.
180. Harlow SP and Weaver DL. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Techniques. UptoDate.2014
181. Acea Nebril B. Biopsia del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. Estudio de la evaluación técnica desde los criterios de la medicina basada en la evidencia. 2003. A Coruña, España
182. Kett K, Lukács L and Varga G. Diagnostic value of lymphography of the arm in the preoperative diagnosis of early metastasis in breast cancer. Am J Surg. 1972; 123(6): 712-4.
183. Morton D, Wen D and Cochran A. Management of early-stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy: an alternative to routine elective lymphadenectomy or watch and wait. Surg Oncol Clin North Am. 1992; 1: 247-59.
184. Krag DN, Weaver DL, Alex JC and Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using gamma probe. Surg Oncol. 1993; 2(6): 335-9
185. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA. 1996; 276(22): 1818-22.
186. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. Lancet. 1997; 349: 1864-7
187. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010; 11(10): 927-33. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.

188. Lacour J, Le M, Caceres E, Koszarowski T, Veronesi U and Hill C. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Ten years results of an international cooperative trial in breast cancer. Cancer. 1983; 51: 1941-3
189. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P and Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of randomized trial. Eur J Cancer. 1999; 35: 1320-5
190. Caudle AS, Yi M, Hoffman KE, Mittendorf EA, Babiera GV, Hwang RF et al. Impact of identification of internal mammary sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. Ann Surg Oncol. 2014; 21(1): 60-5. doi: 10.1245/s10434-013-3276-z.
191. Harlow SP and Weaver DL. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Indications and outcomes. UptoDate. 2014
192. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg S, Schriver C et al. The Sentinel Node in Breast Cancer: A multicenter validation study. N Engl J Med. 1998; 339:941-946. doi: 10.1056/NEJM199810013391401
193. Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB and Brunicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. J Surg Res1999;84(2):138-42
194. Acea B, Pais-Silva P, Uriarte-Uriarte I, Pradas C, Guitián-Barreiro D, Candia Bouso B et al. Biopsia del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. Resultados de la fase de validación y efecto de la técnica de marcaje combinado en la identificación ganglionar y la concordancia histológica. Cir Esp 2002;72(1):23-7
195. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM et al. Randomized Multicenter Trial of sentinel node biopsy versus atandard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst. 2006; 98(9): 599-609.
196. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. Lancet Oncol. 2007; 8(10): 881-8.
197. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: Results of the Sentinella/GIVOM trial. Ann Surg. 2008; 247(2): 207-13.
198. Kim T, Giuliano AE and Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. Cancer. 2006; 106(1):4-16.
199. Pesek S, Ashikaga T, Krag LE and Krag D. The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis. World J Surg. 2012; 36(9): 2239-51
200. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med. 2003; 349(6): 546-53.
201. Fant JS, Grant MD, Knox SM, Livingston SA, Ridl K, Jones RC et al. Preliminary outcome analysis in patients with breast cancer and a positive sentinel lymph node who declined axillary dissection. Ann Surg Oncol. 2003; 10(2): 126-30
202. van der Vegt B, Doting MH, Jager PL, Wesseling J and de Vries J. Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy. Eur J Surg Oncol. 2004; 30(7): 715-20.
203. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. Ann Surg. 2004; 240(3):462-71.
204. Torrenga H, Fabry H, van der Sijp JRM, van Diest PJ, Pijpers R, Meijer S. Omiting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cáncer patients is safe: a long-term follow-up analysis. J Surg Oncol. 2004; 88(1): 4-7

205. Sanjuàn A, Vidal-Sicart S, Zanón G, Pahisa J, Velasco M, Fernández PL et al. Clinical axillary recurrence after sentinel node biopsy in breast cancer: a follow-up study of 220 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005; 32(8): 932-6
206. Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM, Bruggink ED and Strobbe LJ. Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. Ann Surg Oncol. 2005; 12(1): 29-33.
207. Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF, Brinkmann EM, Bilimoria MM, Barrera E et al. Axillary recurrence after Sentinel node biopsy. Ann Surg Oncol. 2005; 12(1): 34-40
208. Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. Ann Surg. 2005; 241(1): 152-8
209. Zavagno G, Carcoforo P, Franchini Z, Renier M, Barutta L, De Salvo GL et al. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. EJSO. 2005; 31(7): 715-20
210. Carcoforo P, Sortini D, Soliani G, Basaglia E, Feggi L and Liboni A. Accuracy and reliability of sentinel node biopsy in patients with breast cancer. Single centre study with long term follow-up. Breast Cancer Res Treat. 2006; 95(2): 111-6
211. Fortunato L, Drago S, Vitelli CE, Santoni M, Gucciardo G, Cabassi A et al. Rome Breast Cancer Study Group. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Experience of the Rome Breast Cancer Study Group. Chir Ital. 2006; 58(6): 689-96.
212. Hwang RF, González-Angulo AM, Yi M, Buchholz TA, Meric-Bernstam F, Kuerer HM et al. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. Cancer. 2007; 110(4): 723-30
213. Takei H, Suemasu K, Kurosumi M, Horii Y, Yoshida T, Ninomiya J et al. Recurrence after sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in patients with breast cancer. Breast Cancer. 2007; 14(1): 16-24
214. Poletti P, Fenaroli P, Milesi A, Paludetti A, Mangiarotti S, Virotta G et al. Axillary recurrence in sentinel lymph node-negative breast cancer patients. Ann Oncol. 2008; 19(11): 1842-6.
215. van Wely BJ, Smidt ML, de Kievit IM, Wauters CA and Strobbe LJ. False-negative sentinel lymph node biopsy. Br J Surg. 2008; 95(11): 1352-5.
216. van der Ploeg IM, Kroon BB, Antonini N, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ and Nieweg OE. Axillary and extra-axillary lymph node recurrences after a tumor-negative sentinel node biopsy for breast cancer using intralesional tracer administration. Ann Surg Oncol. 2008; 15(4): 1025-31.
217. van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdés Olmos RA and Kroon BB. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. Eur J Surg Oncol. 2008; 34(12): 1277-84.
218. Bergvist L, de Boniface J, Jônsson P, Ingvar C, Liljegren G, Frisell J et al. Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer: three-year follow-up of the Swedish multicenter cohort study. Ann Surg. 2008; 247(1): 150-6
219. Kim HJ, Son BH, Park EW, Lim WS, Seo JY, Jang MA et al. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy. Breast Cancer Res Treat. 2009; 114(2): 301-5.
220. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Villa G et al. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. Ann Oncol. 2009; 20(6): 1001-7.
221. Sampol C, Giménez M, Torrecabota J, Serra C, Canet R, Daumal J et al. Axillary recurrences after sentinel lymph node biopsy in initial breast cancer. Rev Esp Med Nucl. 2010; 29(5): 241-5.
222. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrida 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(4): 595-600.

223. Dauphine C, Nemtsev D, Rosing D and Vargas HI. Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. Am Surg. 2010; 76(10): 1127-9.
224. Pernas S, Gil M, Benítez A, Bajen MT, Climent F, Pla MJ et al. Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastases of breast cancer: a prospective analysis of axillary or distant recurrence. Ann Surg Oncol. 2010; 17(3): 772-7
225. Kiluk JV, Ly QP, Meade T, Ramos D, Reintgen DS, Dessureault S et al. Axillary recurrence rate following negative sentinel node biopsy for invasive breast cancer: long-term follow-up. Ann Surg Oncol 2011; 18(3): 339-42.
226. Taffurelli M, Montroni I, Santini D, Fiacchi M, Zanotti S, Ugolini G et al. Effectiveness of sentinel lymph node intraoperative examination in 753 women with breast cancer: are we overtreating patients? Ann Surg. 2012; 255(5): 976-80.
227. Ruano Pérez R, Ramos Boyero M, García-Talavera Fernández JR, Ramos Grande T, González-Orús JM, Gómez-Caminero López F et al. Incidence of axillary recurrence after a negative sentinel lymph node result in early stages of breast cancer: a 5-year follow-up. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012; 31(4): 173-7.
228. Fancellu A, Cottu P, Feo CF, Bertulu D, Giuliani G, Mulas S et al. Sentinel node biopsy in early breast cancer: lessons learned from more than 1000 cases at a single institution. Tumori. 2012; 98(4): 413-20.
229. AlSaif A. Breast cancer recurrence after sentinel lymph node biopsy. Pak J Med Sci. 2015; 31(6): 1426-31.
230. Matsen C, Villegas K, Eaton A, Stempel M, Manning A, Cody HS et al. Late Axillary Recurrence After Negative Sentinel Lymph Node Biopsy is Uncommon. Ann Surg Oncol. 2016; 23(8): 2456-61. doi: 10.1245/s10434-016-5151-1.
231. Canavese G, Bruzzi P, CatturichAffiliated withAdvanced Surgical Senology Unit, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro A, Tomei D, CarliF, Garrone E et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Axillary Dissection in Node-Negative Early-Stage Breast Cancer: 15-Year Follow-Up Update of a Randomized Clinical Trial. Annals of Surg Oncol. 2016; 23(8): 2494-500
232. García Novoa A, Acea Nebril B, Díaz I, Builes Ramírez S, Varela C, Cereijo C, Mosquera Oses J, López Calviño B and Seoane Pillado MT. Radioterapia axilar en la cirugía conservadora del cáncer de mama en estadio temprano (Estadio I y II). Cir Esp. 2016; 94: 331-8
233. Bruening W, Fontarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Jaunders J, Schoelles K et al. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. Ann Intern Med. 2010; 152(4): 238-46. doi:10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00190
234. Son BK, Bong JG, Park SH and Jeong YJ. Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node biopsy. J Breast Cancer. 2011; 14(4): 301-7. doi: 10.4048/jbc.2011.14.4.301.
235. Miyake T, Shimazu K, Ohashi H, Taguchi T, Ueda S, Nakayama T, Kim SJ et al. Indication for sentinel lymph node biopsy for breast cancer when core biopsy shows ductal carcinoma in situ. Am J Surg. 2011; 202(1): 59-65. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.09.032.
236. Chehade HEH , Headon H, Wazir U, Abtar H, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy routinely indicated in patients with a diagnosis of ductal carcinoma in situ? A systematic literature review and meta-analysis. Am J Surg. 2017; 213(1): 171-80. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.04.019.
237. Acea-Nebril B, García-Novoa A, Santiago-Freijanes P and Mosquera-Oses J. Micrometastasis in the sentinel node in women with in situ ductal carcinoma. False positives of the OSNA (One-step nucleic acid amplification) method? Cir Esp. 2016; 94(2): 119 –22
238. Knauer M, Konstantinjuk P, Haid A, Wenzl E, Riegler-Keil M, Pöstlberger S et al. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy--a multi-institutional validation study. J Clin Oncol. 2006; 24(21): 3374-80.

239. Wen-Bin Zhou, Xiao-An Liu, Jun-Cheng Dai and Shui Wang. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy at the time of prophylactic mastectomy of the breast. Can J Surg. 2011; 54(5): 300-6
240. Boughey JC, Bedrosian I, Meric-Bernstam F, Ross MI, Kuerer HM, Akins JS et al. Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. J Am Coll Surg. 2006; 203(4): 475-80.
241. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol. 2013; 14(7): 609-18.
242. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L et al. Sentinel Node Biopsy After neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node positive Breast Cancer: The SN FNAC Study. J Clin Oncol. 2015; 33(3): 258-64. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7827
243. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer. The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. JAMA. 2013; 310(14): 1455-61
244. Maaskant-Braat AJ, Roumen RM, Voogd AC, Pijpers R, Luiten EJ, Rutgers EJ et al. Sentinel Node and Recurrent Breast Cancer (SNARB): results of a nationwide registration study. Ann Surg Oncol. 2013; 20(2): 620-6.
245. Tokmak H, Kaban K, Muslumanoglu M, Demirel M and Aktan S. Management of sentinel node re-mapping in patients who have second or recurrent breast cancer and had previous axillary procedures. World J Surg Oncol. 2014, 12: 205.
246. Douek M, Klaase J, Monypenny I, Kothari A, Zechmeister K, Brown D et al; SentiMAG Trialists Group. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial. Ann Surg Oncol. 2014;21(4): 1237-45
247. Piñero-Madrona A, Torró-Richart JA, de León-Carrillo JM, de Castro-Parga G, Navarro-Cecilia J, Domínguez-Cunchillos F et al; Grupo de Estudios Senológicos de la SESPM. Superparamagnetic iron oxide as a tracer for sentinel node biopsy in breast cancer: A comparative non-inferiority study. Eur J Surg Oncol. 2015; 41(8): 991-7
248. Teshome M, Wei C, Hunt KK, Thompson A, Rodríguez K and Mittendorf EA. Use of a Magnetic Tracer for Sentinel Lymph Node Detection in Early-Stage Breast Cancer Patients: A Meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2016; 23(5): 1508-14
249. Bassi K K, Seenu V, Srivastava A, Al Sharara N. Role of axillary sampling in the era of sentinel lymph node biopsy: A critical review. Indian J Cancer. 2012; 49: 66-73.
250. Parmar V, Hawaldar R, Nair NS, Shet T, Vanmali V, Desai S et al Sentinel node biopsy versus low axillary sampling in women with clinically node negative operable breast cancer. Breast. 2013; 22(6): 1081-6. doi: 10.1016/j.breast.2013.06.006.
251. Bing AU, Kerr GR, Jack W, Chetty U, Williams LJ, Rodger A et al. Pooled long-term outcomes from two randomized trials of axillary node sampling with axillary radiotherapy versus axillary node clearance in patients with operable node-positive breast cancer. Br J Surg. 2016; 103(1): 81-7. doi: 10.1002/bjs.9952.
252. Tanaka K, Yamamoto D, Kanematsu S, Okugawa H and Kamiyama Y. A fournode axillary sampling trial on breast cancer patients. Breast. 2006; 15(2): 203-9.
253. Cserni G. The reliability of sampling three to six nodes for staging breast cancer. J Clin Pathol. 1999; 52: 681–3
254. Macmillan RD, Barbera D, Hadjiminas DJ, Rampaul RS, Lee AH, Pinder SE, et al. Sentinel node biopsy for breast cancer may have little to offer four-node-samplers. results of a prospective comparison study. Eur J Cancer. 2001; 37: 1076-80.
255. Parmar V, Hawaldar R, Nadkarni MS and Badwe RA. Low axillary sampling in clinically node-negative operable breast cancer. Natl Med J India. 2009; 22(5): 234-6.

256. Nos C, Kaufmann G, Clough KB, Collignon MA, Zerbib E et al. Combined axillary reverse mapping (ARM) technique for breast cancer patients requiring axillary dissection. Ann Surg Oncol. 2008; 15(9): 2550-5. doi: 10.1245/s10434-008-0030-z.
257. Boneti C, Badgwell B, Robertson Y, Korourian S, Adkins L and Klimberg V. Axillary reverse mapping (ARM): Initial results of phase II trial in preventing lymphedema after lymphadenectomy. Minerva Ginecol. 2012; 64: 421–30.
258. Yue T, Zhuang D, Zhou P, Zheng L, Fan Z, Zhu J et al. A prospective study to assess the feasibility of axillary reverse mapping and evaluate its effect on preventing lymphedema in breast cancer patients. Clin Breast Cancer. 2015; 15: 301-6.
259. Thompson M, Korourian S, Henry-Tillman R, Adkins L, Mumford S, Westbrook KC et al. Axillary reverse mapping (ARM): a new concept to identify and enhance lymphatic preservation. Ann Surg Oncol. 2007; 14(6): 1890-5.
260. Boneti C, Korourian S, Diaz Z, Santiago C, Mumford S, Adkins L et al. Scientific Impact Award: Axillary reverse mapping (ARM) to identify and protect lymphatics draining the arm during axillary lymphadenectomy. Am J Surg. 2009; 198(4): 482-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.06.008.
261. Tummel E, Ochoa D, Korourian S, Betzold R, Adkins L, McCarthy M et al. Does Axillary Reverse Mapping Prevent Lymphedema After Lymphadenectomy? Ann Surg. 2016. DOI:10.1097/SLA.0000000000001778
262. Ahmed M, Rubio IT, Kovacs T, Klimberg VS, Douek M. Systematic review of axillary reverse mapping in breast cancer. Br J Surg. 2016; 103(3): 170-8. doi: 10.1002/bjs.10041.
263. Acea Nebril Benigno. Cirugía Oncológica de la Mama: Técnicas Oncoplásticas y Reconstructivas. 3ºEdición. Elsevier. Barcelona; 2013
264. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F et al. One-step Nucleic Acid Amplification for Intraoperative Detection of Lymph NodeMetastasis in Breast Cancer Patients. Clin Cancer Res. 2007; 13: 4807-16
265. Cserni G. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification. J Clin Pathol. 2012; 65: 193-9. doi:10.1136/jclinpath-2011-200301
266. Bernet L, Cano R, Bustamante M y Cordero JM. Evaluación intraoperatoria del ganglio centinela en carcinoma infiltrante de mama. Rev Esp Patol. 2002; 35(3): 325-3.
267. Alvarado Cabrero I. Estudio histopatológico del ganglio centinela en cáncer de mama. Patología 2007; 45(3): 113-8.
268. Feldman S, Krishnamurthy S, Gillanders W, Gittleman M, Beitsch PD, Young PR et al. A Novel Automated Assay for the Rapid Identification of Metastatic Breast Carcinoma in Sentinel Lymph Nodes. Cancer. 2011; 117(12): 2599-607.
269. Bernet L, Cano R, Bustamante M, Cordero JM. Evaluación intraoperatoria del ganglio centinela en carcinoma infiltrante de mama. Rev Esp Patol. 2002; 35(3): 325-30.
270. Tew K, Irwig L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. Br J Surg. 2005; 92(9): 1068-80.
271. Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Lucci A, Hwang RF, Kuerer HM, Babiera G et al. A prospective study comparing touch imprint cytology, frozen section analysis, and rapid cytokeratin immunostain for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. Cancer. 2009; 115(7): 1555-62. doi: 10.1002/cncr.24182.
272. Liu LC, Lang JE, Lu Y, Roe D, Hwang SE, Ewing CA et al. Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. Cancer 2011; 117:250-8
273. Osako T, Iwase T, Kimura K, Yamashita K, Horii R, Yanagisawa A et al. Intraoperative Molecular Assay for Sentinel Lymph Node Metastases in Early Stage Breast Cancer: A Comparative Analysis Between One-Step Nucleic Acid Amplification Whole Node Assay and Routine Frozen Section Histology. Cancer. 2011; 117(19): 4365-74. doi: 10.1002/cncr.26060.

274. Francissen C, Dings P, van Dalen T, Strobbe L, van Laarhoven H and de Wilt J. Axillary Recurrence After a Tumor-Positive Sentinel Lymph Node Biopsy Without Axillary Treatment: A Review of the Literature. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 4140–9. DOI 10.1245/s10434-012-2490-4
275. Weaver DL. Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale. Modern Pathology. 2010; 23: 26–32.
276. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M y col. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Rev Esp Patol. 2014. http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2013.11.001
277. Liu YH, Xu FP, Liao N, Li L, Zhang GC, Zhuang HG et al. Efficacy of intraoperative GeneSearch Breast Lymph Node (BLN) Assay for breast cancer metastasis detection in sentinel lymph node in Chinese patients. Cancer Sci. 2010; 101(8):1920–4
278. Julian TB, Blumencranz P, Deck K, Whitworth P, Berry DA, Berry SM et al. Novel Intraoperative Molecular Test for Sentinel Lymph Node Metastases in Patients With Early-Stage Breast Cancer. J Clin Oncol. 2008; 26(20): 3338-45. doi: 10.1200/JCO.2007.14.0665.
279. Klingler S, Marchal F, Rauch P, Kenouchi O, Chrétien AS, Genin P et al. Using one-step nucleic acid amplification (OSNA) for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients avoids second surgery and accelerates initiation of adjuvant therapy. Ann Oncol. 2013; 24: 2305–09. doi:10.1093/annonc/mdt160
280. Visser M, Jiwa M, Horstman A, Brink A, Pol RP, van Diest P et al. Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. Int J Cancer. 2008; 122: 2562–7
281. Terada M, Niikura N, Tsuda B, Masuda S, Kumaki N, Tang X et al. Comparative Study of the One-step Nucleic Acid Amplification Assay and Conventional Histological Examination for the Detection of Breast Cancer Sentinel Lymph Node Metastases. Tokai J Exp Clin Med. 2014; 39(3): 122-7
282. Guillén-Paredes MP, Carrasco-González L, Cháves-Benito A, Campillo-Soto A, Carrilo A y Aguayo-Albasini L. El análisis molecular intraoperatorio (one-step nucleic acid amplification) del ganglio centinela como alternativa al estudio histopatológico diferido en el cáncer de mama: análisis coste-beneficio. Cir Esp. 2011; 89(7):456 – 62
283. Tiernan JP, Verghese ET, Nair A, Pathak S, Kim B, White J et al. Systematic review and meta-analysis of cytokeratin 19-based one-step nucleic acid amplification versus histopathology for sentinel lymph node assessment in breast cancer. Br J Surg. 2014; 101(4): 298-306. doi: 10.1002/bjs.9386.
284. Huxley N, Jones-Hughes T, Coelho H, Snowsill T, Cooper Chris, Meng Y et al. A systematic review and economic evaluation of intraoperative tests [RD-100i one-step nucleic acid amplification (OSNA) system and Metasin test] for detecting sentinel lymph node metastases in breast cancer. Health Technol Assess. 2015;19(2). doi: 10.3310/hta19020.
285. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW et al; American College of Surgeons Oncology Group. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. J Clin Oncol. 2007; 25(24): 3657-63.
286. Tran DD, Andersen CA. Axillary sheath hematomas causing neurologic complications following arterial access. Ann Vasc Surg. 2011; 25(5): 697.e5-8. doi: 10.1016/j.avsg.2010.12.024.
287. Blunt C, Schmiedel A. Some cases of severe post-mastectomy pain syndrome may be caused by an axillary haematoma. Pain. 2004; 108(3): 294-6.
288. Roses DF, Brooks AD, Harris MN, Shapiro RL and Mitnick J. Complications of Level I and II Axillary Dissection in Breast Cancer Treatment. Ann Surg. 1999; 230(2): 194-201.
289. Cortadellas T, Córdoba O, Espinosa-Bravo M, Mendoza-Santin C, Rodríguez-Fernández J, Esgueva A et al. Electrothermal bipolar vessel sealing system in axillary dissection: a prospective randomized clinical study. Int J Surg. 2011; 9(8): 636-40. doi: 10.1016/j.ijsu.2011.08.002.

290. Troost MS, Kempees CJ, de Roos MA. Breast cancer surgery without drains: no influence on seroma formation. Int J Surg. 2015; 13: 170-4. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.11.050.
291. Moskovitz AH, Anderson BO, Yeung RS, Byrd DR, Lawton TJ and Moe RE. Axillary web syndrome after axillary dissection. Am J Surg. 2001; 181(5): 434-9.
292. Hull MM. Lymphedema in women treated for breast cancer. Semin Oncol Nurs 2000;16:226–37
293. Yélamos C, Montesinos F, Eguino A, Fernández B, González A, García M y col. Impacto del linfedema en la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama. Psicooncología 2007; 4(1): 143-63
294. Petrek JA, Senie RT, Peters M and Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. Cancer 2001; 92(6): 1368-77
295. Ancukiewicz M, Russell TA, Otoole J, Specht M, Singer M, Kelada A, Skolny M. Standardized method for quantification of developing lymphedema in patients treated for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 79(5): 1436-43.
296. Cau N, Galli M, Cimolin V, Aranci M, Caraceni A, Balzarini A. Comparative study between circumferential method and laser scanner 3D method for the evaluation of arm volume in healthy subjects. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2016; 4(1): 64-72.
297. Shah C, Arthur DW, Wazer D, Khan A, Ridner S, Vicini F. The impact of early detection and intervention of breast cancer-related lymphedema: a systematic review. Cancer Med. 2016; 5(6): 1154-62.
298. Francis WP, Abghari P, Du W, Rymal C, Suna M and Kosir MAl. Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. Am J Surg. 2006; 192(5): 636-9
299. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams and Kahn KL. Arm edema in breast cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2001; 93: 96–111.
300. Cheville AL, McGarvey CL, Petrek JA, Russo SA, Thiadens SR and Taylor ME. The grading of lymphedema in oncology clinical trials. Semin Radiat Oncol. 2003;13(3): 214-25
301. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2005; 23(19): 4312-21.
302. Soran A, D'Angelo G, Begovic M, Ardic F, Harlak A, Samuel Wieand H et al. Breast cancer-related lymphedema--what are the significant predictors and how they affect the severity of lymphedema?. Breast J. 2006; 12: 536-43
303. Purushotham AD, Bennett Britton TM, Klevesath MB, Chou P, Agbaje OF and Duffy SW. Lymph node status and breast cancer-realted lymphedema. Ann Surg 2007; 246(1): 42–45. doi: 10.1097/01.sla.0000259390.51203.7b
304. Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P, Scalco G, Barutta L, Carraro P et al. Morbidity comparision of the sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cáncer patients: results of the sentinella – GIVOM italian randomised clinical trial. EJSO. 2008; 34: 508-13
305. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GKD and Scott-Conner C. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a Meta-analysis of treatment factors. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 1959-72
306. Gill G and the SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre. Sentinel-Lymph-Node-Based Management or Routine Axillary Clearance? One-Year Outcomes of Sentinel Node Biopsy Versus Axillary Clearance (SNAC): A Randomized Controlled Surgical Trial. Ann Surg Oncol 2009; 16(2):266-75
307. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM et al National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Morbidity Results from the NSABP B-32 Trial Comparing Sentinel Lymph Node Dissection versus Axillary Dissection. J Surg Oncol. 2010; 102(2): 111–8.

308. Goldberg JI, Riedel ER, Morrow M and VanZee KJ. Morbidity of Sentinel Node Biopsy: Relationship Between number of excised Lymph nodes and patient perceptions of Lymphedema. Ann Surg Oncol 2011; 18: 2866-72.
309. DiSipio T, Rye S, Newman B and Sandi H. Incidence of unilateral arm lymphedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2013; 14: 500-15.
310. Rebegea L, Firescu D, Dumitru M and Anghel R. The incidence and risk factors for occurrence of arm lymphedema after treatment of breast cancer. Chirugia. 2015; 110(1): 33-7.
311. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, Whitworth PW, Reintgen DS, Leitch AM et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. Ann Surg Oncol. 2006; 13(4): 491-500.
312. Armer J, Fu MR, Wainstock JM, Zagar E and Jacobs LK. Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node biopsy. Lymphology. 2004; 37(2): 73-91.
313. Siegel BM, Kathleen A and Love SM. Level I, II axillary dissection in the treatment of early stage breast cancer. Arch Surg. 1978; 125: 1144-7.
314. Schunemann H and Willich N. Lymphedema of the arm after primary treatment of breast cancer. Anti Cancer Res. 1998; 18: 2235-6.
315. Mortimer PS, Bates DO, Brassington HD, Stanton AWB, Strachan DP and Levick JR. The prevalence of arm oedema following treatment for breast cancer. QJ Med. 1996; 89: 377-80.
316. Kissin MW, Querrci DR, Easton D and Westbury G. Risk of lymphedema following the treatment of breast cancer. Br J Surg. 1986; 73: 580-4.
317. Helyer LK, Varnic M, Le LW, Leong W and McCready D. Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients. Breast J. 2010; 16(1): 48-54.
318. Torres M. Eficacia de la aplicación precoz de fisioterapia en la prevención de linfedema tras cirugía mamaria con linfadenectomía. 2009. Universidad de Alcalá.
319. Koshima I, Inagawa K, Urushibara K and Moriguchi T. Supermicrosurgical lymphaticovenular anastomosis for the treatment of lymphedema in the upper extremities. J Reconstr Microsurg. 2000; 16(6): 437-42.
320. Koshima I, Nanba Y, Tsutsui T, Takahashi Y, Itoh S and Fujitsu M. Minimal invasive lymphaticovenular anastomosis under local anesthesia for leg lymphedema: is it effective for stage III and IV. Ann Plast Surg. 2004; 53(3): 261-6.
321. Becker C, Assouad J, Riquet M, Hidden G. Postmastectomy lymphedema: long-term results following microsurgical lymph node transplantation. Ann Surg. 2006; 243(3): 313-5.
322. Damstra RJ1, Voesten HG, van Schelven WD, van der Lei B Lymphatic venous anastomosis (LVA) for treatment of secondary arm lymphedema. A prospective study of 11 LVA procedures in 10 patients with breast cancer related lymphedema and a critical review of the literature. Breast Cancer Res Treat. 2009; 113(2): 199-206. doi: 10.1007/s10549-008-9932-5.
323. Masia J1, Pons G1, Nardulli ML Combined Surgical Treatment in Breast Cancer-Related Lymphedema. J Reconstr Microsurg. 2016; 32(1): 16-27. doi: 10.1055/s-0035-1544182.
324. Belfer I, Schreiber KL, Shaffer JR. Persistent postmastectomy pain in breast cancer survivors: Analysis of clinical, demographic, and psychosocial factors. J Pain 2013; 14: 1185-095.
325. Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. JAMA 2009; 302: 1985-92.
326. Fontes F, Pereira S, Castro-Lopes JM anda Lunet N. A prospective study on the neurological complications of breast cancer and its treatment: Updated analysis three years after cancer diagnosis. Breast. 2016; 29: 31-8. doi: 10.1016/j.breast.2016.06.013.
327. Husted H, Lauridsen MC, Tørsleff K, Erichsen C: Late symptoms among patients surgically treated for breast cancer. A questionnaire in the county of Southern Jutland. Ugeskrift for Laeger 1995; 157: 6868–72.

328. Krøner K, Krebs B, Skov J, Jørgensen HS. Immediate and long-term phantom breast syndrome after mastectomy: Incidence, clinical characteristics and relationship to pre-mastectomy breast pain. Pain. 1989; 36: 327–34.
329. Tasmuth T, Estlanderb AM, Kalso E. Effect of present pain and mood on the memory of past postoperative pain in women treated surgically for breast cancer. Pain. 1996; 68: 343–7.
330. Tasmuth T, von Smitten K and Kalso E. Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. Br J Cancer 1996; 74(12):2024–31.
331. Tasmuth T, von Smitten K, Hietanen P, Kataja M, Kalso E. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. Ann Oncol. 1995; 6: 453–9.
332. Wallace MS, Wallace AM, Lee J, Dobke MK. Pain after breast surgery: A survey of 282 women. Pain 1996; 66: 195–205.
333. Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. Can J Surg. 1993; 36: 315–20.
334. Keramopoulos A, Tsionou C, Minaretzis D, Michalas S, Aravantinos D. Arm morbidity following treatment of breast cancer with total axillary dissection: A multivariated approach. Oncology. 1993; 50: 445–9.
335. Abdullah TI, Iddon J, Barr L, Baildam AD, Bundred NJ. Prospective randomized controlled trial of preservation of the intercostalbrachial nerve during axillary node clearance for breast cancer. Br J Surg. 1998; 85: 1443–5.
336. Warrier S, Hwang S, Koh CE, Shepherd H, Mak C, Carmalt H et al. Preservation or division of the intercostobrachial nerve in axillary dissection for breast cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. Breast. 2014; 23(4):310-6. doi: 10.1016/j.breast.2014.01.014
337. Tasmuth T, Kataja M, Blomqvist C, von Smitten K, Kalso E. Treatment related factors predisposing to chronic pain in patients with breast cancer—a multivariate approach. Acta Oncol. 1997; 36: 625–30
338. Staps T, Hoogenhout J, Wobbes T. Phantom breast sensations following mastectomy. Cancer. 1985; 56: 2898–901.
339. Belmonte R, Monleon S, Bofill N, Alvarado ML, Espadaler J and Royo I. Long thoracic nerve injury in breast cancer patients treated with axillary lymph node dissection. Support Care Cancer. 2015; 23(1): 169-75. doi: 10.1007/s00520-014-2338-5.
340. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. AJR Am J Roentgenol. 2008; 191(3): 646-52. doi: 10.2214/AJR.07.2460.
341. Bray F, McCarron P and Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. Breast Can Res. 2004; 6: 229-239. Doi: 10.1186/bcr932
342. Sacre RA. Clinical evaluation of axillar lymph nodes compared to surgical and pathological findings. Eur J Surg Oncol. 1986; 12: 169-73.
343. Ptaszynski A, Van den Bogaert W, Van Glabbeke M, Pierat M, Bartelink H, Horiot JC et al. Patient population analysis in EORTC Trial 22881/10882 on the role of a booster dose in breast conserving therapy. Eur J Cancer. 1969; 129:705-16.
344. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham Dl et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Engl J Med. 1985; 312: 674-81
345. Lythgoe JP, Palmer MK. Manchester regional breast study – 5 and 10 year results. Br J Surg 1982; 69: 693-6.
346. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. The Christie Hospital breast conservations trial: an update at 8 years from inception. Clin Oncol. 1993; 5: 278-83.
347. Gage I, Recht A, Gelman R, Nixon AJ, Silver B, Bornstein BA et al. Long-term outcome following breast conserving surgery and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 33(2): 245-51

348. Fisher B, Montague E, Redmond C, Barton B, Borland D, Fisher ER et al. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer: A first report of results from a prospective randomized clinical trial. Cancer. 1977; 39: 2827–39.
349. Fisher B, Wolmark N, Redmond C, Deutsch M and Fisher ER. Findings from NSABP Protocol No. B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers. Cancer. 1981 Oct 15;48(8):1863-72
350. Johansen H, Kaae S and Schiodt T. Simple mastectomy with postoperative irradiation versus extended radical mastectomy in breast cancer. A twenty-five-year follow-up of a randomized trial. Acta Oncol. 1990; 29(6): 709-15.
351. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. J Clin Oncol. 2004; 22(1): 97-101.
352. Martelli G, Boracchi P, De Palo M, Pilotti S, Oriana S, Zucali R et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. Ann Surg. 2005; 242(1): 1-9.
353. International Breast Cancer Study Group. Rudenstam CM, Zahrjeh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. J Clin Oncol. 2006; 24(3): 337-44.
354. Sanghani M, Balk EM, Cady B. Impact of axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients: a systematic review and meta-analysis. Cancer. 2009; 115(8):1613-20. doi: 10.1002/cncr.24174.
355. Rao R, Euhus D, Mayo HG and Balch C. Axillary Node Interventions in Breast Cancer A Systematic Review. JAMA. 2013; 310(13): 1385-94. doi:10.1001/jama.2013.277804
356. Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, Durand JC, Fourquet A, Gautier C et al. Value of axillary dissection in addiction to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. Lancet.1992; 339:1245–8
357. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival—a Bayesian meta-analysis. Ann Surg Oncol. 1999; 6: 17–18.
358. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2009; 27(18): 2946-53. doi: 10.1200/JCO.2008.19.5750.
359. Yi M, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Mittendorf EA, Kuerer HM, Hwang RF et al. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. Ann Surg Oncol. 2010; 17(3): 343-51. doi: 10.1245/s10434-010-1253-3.
360. Houvenaeghel G, Classe JM, Garbay JR, Giard S, Cohen M, Faure C et al. Prognostic value of isolated tumor cells and micrometastases of lymph nodes in early-stage breast cancer: a French sentinel node multicenter cohort study. Breast. 2014; 23(5): 561-6. doi: 10.1016/j.breast.2014.04.004.
361. Maaskant-Braat AJ, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, Coebergh JW, Roumen RM, Nolthenius-Puylaert MC, Nieuwenhuijzen GA. Sentinel node micrometastases in breast cancer do not affect prognosis: a population-based study. Breast Cancer Res Treat. 2011; 127: 195–203.
362. Hansen NM, Grube B, Ye X, Turner RR, Brenner RJ, Sim MS, Giuliano AE. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. J Clin Oncol. 2009; 27: 4679–84.
363. Minttendorf EA, Ballman KV, McCall LM, Yi M, Sahin AA, Bedrosian I et al. Evaluation of the stage IB designation of the American Joint Committee on Cancer staging system in breast cancer. J Clin Oncol. 2015; 33(10): 1119-27. doi: 10.1200/JCO.2014.57.2958.
364. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, Whitworth PW, Blumencranz PW, Reintgen DS, Morrow M, Leitch AM, Hunt KK, McCall LM, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone

marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. JAMA. 2011; 306: 385–93.
365. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Marjng B, Kutner SE, Fulton RS et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. Breast Cancer Res. 2009; 11(3): R31. doi: 10.1186/bcr2261.
366. Jenkins EO, Deal AM, Anders CK, Prat A, Perou CM, Carey LA et al. Age-specific changes in intrinsic breast cancer subtypes: a focus on older women. Oncologist. 2014; 19(10): 1076-83. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0184.
367. Sweeney C, Bernard PS, Factor RE, Kwan ML, Habel LA, Quesenberry CP Jr et al. Intrinsic subtypes from PAM50 gene expression assay in a population-based breast cancer cohort: differences by age, race, and tumor characteristics. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014; 23(5): 714-24. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1023.
368. Jagsi R, Chadha M, Moni J, Ballman K, Laurie F, Buchholz TA et al. Radiation Field Design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. J Clin Oncol 2014; 32(32): 3600-6.
369. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. Ann Surg. 2016; 264(3): 413-20. doi: 10.1097/SLA.0000000000001863.
370. Glechner A, Wöckel A, Gartlehner G, Thaler K, Strobelberger M, Griebler U et al. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2013; 49(4): 812-25. doi: 10.1016/j.ejca.2012.09.010.
371. Li CZ, Zhang P, Li RW, Wu CT, Zhang XP and Zhu HC. Axillary lymph node dissection versus sentinel lymph node biopsy alone for early breast cancer with sentinel node metastasis: A meta-analysis. EJSO. 2015; 41: 958-66.
372. Ram R, Singh J and McCaig E. Sentinel Node Biopsy Alone versus Completion Axillary Node Dissection in Node Positive Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Breast Cancer. 2014; 2014: 513780. Doi: http://dx.doi.org/10.1155/2014/513780.
373. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Hasler E and Reed MW. Axillary surgery in women with sentinel node-positive operable breast cancer: a systematic review with meta-analyses. Springer Plus. 2016; 5: 85. DOI: 10.1186/s40064-016-1712-9.
374. Huang TW, Kuo KN, Chen KH, Chen C, Hou WH, Lee WH et al. Recommendation for axillary lymph node dissection in women with early breast cancer and sentinel node metastasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using the GRADE system. Int J Surg. 2016; 34: 73-80. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.08.022.
375. Joyce DP, Manning A, Carter M, Hill AD, Kell MR ad Barry M. Meta-analysis to determine the clinical impact of axillary lymph node dissection in the treatment of invasive breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2015; 153(2): 235-40. doi: 10.1007/s10549-015-3549-2.
376. Bonneau C, Hequet D, Estevez JP, Pouget N and Rouzier R. Impact of axillary dissection in women with invasive breast cancer who do not fit the Z0011 ACOSOG trial because of three or more metastatic sentinel lymph nodes. EJSO. 2015; 41: 998-1004.
377. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, Rose C, Anderson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. The Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med. 1997; 337: 949-55.
378. Ragaz J, Jackson S, Le N, Plenderleith I, Spinelli J, Basco V, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-postive premenopausal woman with breast cancer. N Engl J Med. 1997; 337: 956-62.

379. McGale P, Taylor C, Correa C, et al; EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet. 2014; 383(9935): 2127-35.
380. Zurrida S, Orecchia R, Galimberti V, Luini A, Giannetti I, Ballardini B et al. Axillary radiotherapy instead of axillary dissection: a randomized trial. Italian Oncological Senology Group.Ann Surg Oncol. 2002; 9(2): 156-60.
381. Shi Z, Peddi P, Burton G, Mills G and Shi R. Effect of Postmastectomy Radiation on Survival of AJCC pN2/N3 Breast Cancer Patients. Anticancer Research. 2016; 36: 261-70.
382. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2014; 15: 1303-10.
383. Sávolt A, Musonda P, Mátrai Z, Polgár C, Rényi-Vámos F, Rubovszky G et al. Optimal treatment of the axilla after positive sentinel lymph node biopsy in early invasive breast cancer. Early results of the OTOASOR trial Orv Hetil. 2013; 154(49): 1934-42. doi: 10.1556/OH.2013.29765.
384. Sávolt A, Mátrai Z, Polgár C, Udvarhelyi N, Kovács E, GyÓrffy B et al. Optimal treatment of the axilla after positive sentinel lymph node biopsy in primary invasive breast cancer: OTOASOR Trial, a randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. EJSO. 2016; 42(9): 100.
385. Zhang J and Wang C. Axillary radiotherapy: an alternative treatment option for adjuvant axillary management of breast cancer. Sci Rep. 2016; 6: 26304. doi: 10.1038/srep26304.
386. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A et al (Ma.20). Regional Nodal Irradiation in Early- Stage Breast Cancer. N Engl J Med. 2015; 373: 307-16.
387. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Linbergen E, Budach V, Struikmans H et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. N Engl J Med. 2015; 373: 317-27.
388. Budach W, Bolke E, Kammers K, Arne Gerber P, Nestle-Krämling C and Matuschek C. Adjuvant radiation therapy of regional lymph node in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials - an update. Rad Oncol. 2015; 10: 258.
389. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois JB, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013; 86: 860–6.
390. Headon H, Kasem A, Almukbel R, Mokbel K. Improvement of survival with postmastectomy radiotherapy in patients with 1-3 positive axillary lymph nodes: A systematic review and meta-analysis of the current literature. Mol Clin Oncol. 2016 ;5(4): 429-36.
391. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(2): 116-26.
392. Aigner J, Smetanay K, Hof H, Sinn HP, Sohn C, Schneeweiss A et al. Omission of Axillary dissection according to ACOSOG Z0011: Impact on adjuvant treatment recommendations. Ann Sur Oncol. 2013; 20: 1238-44.
393. Montemurro F, Maggiorotto F, Valabrega G et al. Omission of axillary dissection after a positive sentinelnode dissection may influence adjuvant chemotherapy indications in operable breast cancer patients. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 3755-61.
394. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, González-Angulo AM et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines. J Clin Oncol. 2016; 34(10): 1134-50.

395. van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. Ann Surg Oncol. 2003; 10(10): 1140-51.
396. Specht MC, Kattan MW, Gonen M, Fey J and van Z11 KJ. Predicting nonsentinel node status afer positive sentinel lymph biopsy for breast cancer: clinicians versus nomogram. Ann Surg Oncol. 2005; 12(8): 654-9.
397. http://nomograms.mskcc.org/breast/BreastAdditionalNonSLNMetastasesPage.aspx. Consultado por última vez: noviembre 2016.
398. Espinosa-Bravo M, Sansano I, Pérez-Hoyos S, Ramos M, Sancho M, Xercavins J et al. Prediction of non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer by assessing total tumoral load in the sentinel lymph node by molecular assay. Eur J Surg Oncol. 2013; 39(7): 766-73. doi: 10.1016/j.ejso.2013.03.011.
399. Rubio IT, Espinosa-Bravo M, Rodrigo M, Amparo VDM, Hardisson D, Sagasta A et al. Nomogram including the total tumoral load in the sentinel nodes assessed by one-step nucleic acid amplification as a new factor for predicting nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2014; 147(2): 371-80. doi: 10.1007/s10549-014-3108-2.
400. Piñero-Madrona A, Ruiz-Merino G, Bernet L, Miguel-Martínez B, Vicente-García F, Viguri-Díaz Ma et al. Tumoral load quantification of positive sentinel lymph nodes in breast cancer to predict more than two involved nodes.Breast. 2014; 23(6): 859-64. doi: 10.1016/j.breast.2014.09.005.
401. 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(12): 2694-702.
402. Jones JL, Zabicki K, Christian RL, Gadd MA, Hughes KS, Lesnikoski BA et al. A comparison of sentinel node biopsy before and after neoadjuvant chemotherapy: timing is important. Am J Surg. 2005; 190(4): 517-20.
403. 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. 2006; 15(4): 927-31.
404. Kinoshita T, Takasugi M, Iwamoto E, Akashi-Tanaka S, Fukutomi T and 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(2): 225-9.
405. 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. Bull Cancer. 2006; 93(4): 415-9.
406. 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. Magy Onkol. 2006; 50(1): 19-23.
407. Lee S, Kim EY, Kang SH, Kim SW, Kim SK, 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(3): 283-8.
408. 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(7): 1255-63.
409. 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(10): 2946-52.
410. 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(5): 1316-21.

411. 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(6): 403-6.
412. Hino M, Sano M, Sato N and Homma K. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in a patient with operable breast cancer. Surg Today. 2008; 38(7): 585-91.
413. Tausch C, Konstantiniuk P, Kugler F, Reitsamer R, Roka S, Pöstlberger S et al. Sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy for breast cancer: findings from the Austrian Sentinel Node Study Group. Ann Surg Oncol. 2008; 15(12): 3378-83.
414. Medina-Franco H, Salgado-Nesme N and 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(5): 390-4.
415. Menard JP, Extra JM, 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(9): 916-20.
416. Classe JM, 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 Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. J Clin Oncol 2009;27(5):726-32.
417. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, 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 Oct; 250(4): 558-66.
418. 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(1): 23-9.
419. Reitsamer R, Menzel C, Glueck S, Rettenbacher L, Weismann C and Hutarew G. Sentinel lymph node biopsy is precise after primary systemic therapy in stage II-III breast cancer patients. Ann Surg Oncol. 2010; 17(3): 286-90.
420. Pecha V, Kolarik D, Kozevnikova R, Hovorkova K, Hrabetova P, Halaska M et al.Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Cancer. 2011; 117(20): 4606-16.
421. Kang E, Chung IY, Han SA, Kim SM, Jang M, Lyou CY et al. Feasibility of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with initial axillary lymph node metastasis after primary systemic therapy. J Breast Cancer. 2011; 14(2): 147-52.
422. Canavese G, Dozin B, Vecchio C, Tomei D, Villa G, Carli F et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. Eur J Surg Oncol. 2011; 37(8): 688-94.
423. Thomas S, Prakash A, Goyal V, Popli MB, Agarwal S and Choudhury M. Evaluation of sentinel node biopsy in locally advanced breast cancer patients who become clinically node-negative after neoadjuvant chemotherapy: a preliminary study. Int J Breast Cancer. 2011; 2011: 870263.
424. Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Menjón-Beltrán S, García-García J, Pastor-Pons E, Chamorro-Santos CE et al. Biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama operable tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012; 31(3): 117–23.
425. Takahashi M, Jinno H, Hayashida T, Sakata M, Asakura K and Kitagawa Y. Correlation between clinical nodal status and sentinel lymph node biopsy false negative rate after neoadjuvant chemotherapy. World J Surg. 2012; 36(12): 2847-52.
426. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, Gilcrease M, Mittendorf EA, Bedrosian I et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. Ann Surg Oncol. 2012; 19(10): 3177-84.
427. Gatek J, Vrana D, Hnatek L, Bakala J, Dudesek B, Duben J et al. Sentinel node biopsy and neoadjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer. J BUON. 2012; 17(2): 265-70.

428. Takei H, Yoshida T, Kurosumi M, Inoue K, Matsumoto H, Hayashi Y et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy predicts pathological axillary lymph node status in breast cancer patients with clinically positive axillary lymph nodes at presentation. Int J Clin Oncol. 2013; 18(3): 547-53.
429. Aguiar PH, Pinheiro LG, Mota RM, Margotti NH and Rocha JI. Sentinel lymph node biopsy in patients with locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Acta Cir Bras. 2012; 27(12): 912-6.
430. Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Sánchez-Sánchez R, Pastor-Pons E, García-García J, Chamorro-Santos CE et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer and positive axillary nodes at initial diagnosis. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2013; 32(4): 240-5.
431. Park S, Park JM, Cho JH, Park HS, Kim SI and Park BW. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with cytologically proven node-positive breast cancer at diagnosis. Ann Surg Oncol. 2013; 20(9): 2858-65.
432. Yagata H, Yamauchi H, Tsugawa K, Hayashi N, Yoshida A, Kajiura Y et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in cytologically proven node-positive breast cancer. Clin Breast Cancer. 2013; 13(6): 471-7.
433. Han A, Moon HG, Kim J, Ahn SK, Park IA, Han W et al. Reliability of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. J Breast Cancer. 2013; 16(4): 378-85.
434. Koslow SB, Eisenberg RE, Qiu Q, Chen Z, Swistel A and Shin SJ. Sentinel lymph node biopsy is a reliable method for lymph node evaluation in neoadjuvant chemotherapy-treated patients with breast cancer. Am Surg. 2014; 80(2): 171-7.
435. Ruano R, Ramos M, García-Talavera JR, Ramos T, Rosero AS, González-Orus JM et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Its relation with molecular subtypes. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2014; 33(6): 340-5.
436. Piñero-Madrona A, Escudero-Barea MJ, Fernández-Robayna F, Alberro-Adúriz JA, García-Fernández A, Vicente-García F et al. Selective sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results of the GEICAM 2005-07 study. Cir Esp. 2015; 93(1): 23-9.
437. Kim JY, Kim MK, Lee JE, Jung Y, Bae SY, Lee SK et al. Sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial cytology-proven axillary node metastasis. J Breast Cancer. 2015; 18(1): 22-8.
438. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. Eur J Surg Oncol. 2016; 42(3): 361-8. doi: 10.1016/j.ejso.2015.11.019.
439. Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, Tomei D, Carli F, Garrone E et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Axillary Dissection in Node-Negative Early-Stage Breast Cancer: 15-Year Follow-Up Update of a Randomized Clinical Trial. Ann Surg Oncol. 2016; 23(8): 2494-500. doi: 10.1245/s10434-016-5177-4.
440. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK and Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. Br J Surg. 2006; 93(5): 539-46.
441. van Deurzen CH, Vriens BE, Tjan-Heijnen VC, van der Wall E, Albregts M, van Hilligersberg R et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. Eur J Cancer. 2009; 45(18): 3124-30.
442. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P and Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. Acad Radiol. 2009; 16(5): 551-63.

443. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, Khin LW, Wong WK and Yong WS. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer—A systematic review and meta-analysis. J Surg Oncol. 2011; 104: 97-103.
444. Fu JF, Chen HL, Yang J, Yi CH and Zheng S. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. PLoS One. 2014; 9(9): e105316.
445. van Nijnatten TJ, Schipper RJ, Lobbes MB, Nelemans PJ, Beets-Tan RG, Smidt ML.The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2015; 41(10): 1278-87. doi: 10.1016/j.ejso.2015.07.020.
446. Mocellin S, Goldin E, Marchet A and Nitti D. Sentinel node biopsy performance after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2016; 138(2): 472-80. doi: 10.1002/ijc.29644.
447. Geng C, Chen X, Pan X and Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016; 11(9): e0162605. doi: 10.1371/journal.pone.0162605.
448. Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A and Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. Am J Surg. 2016; 212(5): 969-81. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.07.018.
449. Sabel S, Schott AF, Kleer CG, et al. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. Am J Surg. 2003; 186: 102-5.
450. 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: 371-5.
451. Takahashi M, Jinno H, Hayashida T, Sakata M, Asakura K and Kitagawa Y. Correlation between clinical nodal status and sentinel lymph node biopsy false negative rate after neoadjuvant chemotherapy. World J Surg. 2012; 36(12): 2847-52.
452. Mamounas EP. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Locorregional Surgical Treatment of Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2015; 22: 1425-33.
453. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. Clin Oncol. 2016; 34: 1072–8.
454. Kuerer HM and Hunt KK. Limiting Axillary Surgery for Patients with Initial Biopsy-Proven Axillary Metastases After Preoperative Chemotherapy: To Clip or Not to Clip? Ann Surg Oncol. 2016; 23: 3432–4. DOI 10.1245/s10434-016-5465-z.
455. Diego EJ, McAuliffe PF, Soran A, McGuire KP, Johnson RR, Bonaventura M et al. Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Pilot Study Combining Sentinel Lymph Node Biopsy with Radioactive Seed Localization of Pre-treatment Positive Axillary Lymph Nodes. Ann Surg Oncol. 2016; 23(5): 1549-53. doi: 10.1245/s10434-015-5052-8.
456. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. J Clin Oncol. 2004; 22(23): 4691-9.
457. McGuire, S.E., Gonzalez-Angulo, A.M., Huang, E.H., Tucker, S.L., Kau, S.W., Yu, T.K. et al, Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 68: 1004–9.

458. Fowble BL, Ejnck JP, Kimm DN, McCloskey S, Mayadev J, Yashar C et al. Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 83(2): 494-503. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.068.
459. https://www.boogstudycenter.nl/studie/223/rapchem.html. ó https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01279304?term=rapchem&rank=. Consultado por última vez: noviembre de 2016.
460. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094. Consultado por última vez: noviembre de 2016.
461. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01872975?term=nsabp+51&rank=1. Consultado por última vez: noviembre de 2016.
462. Gentilini O and Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSouND). Breast. 2012; 21(5): 678–81. Doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2012.06.013
463. Cyr A, Tucker N, Ademuyiwa F, Margenthaler JA, Aft RL, Eberlein TJ et al. Successful Completion of the Pilot Phase of a Randomized Controlled Trial Comparing Sentinel Lymph Node Biopsy to No Further Axillary Staging in Patients with Clinical T1-T2 N0 Breast Cancer and Normal Axillary Ultrasound. J Am Col Surg. 2016; 223(2): 399–407. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01821768.
464. https://www.boogstudycenter.nl/studie/273/2013-08-lumpectomie.html. Consultado por última vez: noviembre de 2016.
465. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02466737?term=breast+cancer+lymph+node&rank=56. Consultado por última vez: noviembre de 2016.
466. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02049632?term=breast+cancer+lymph+node&rank=162. Consultado por última vez: noviembre de 2016.
467. Van Roozendaal LM, de Wilt JHW, van Dalen T, van der Hage JA, Strobbe LJA, Boersma LJ et al. The value of completion axillary treatment in sentinel node positive breast cancer patients undergoing a mastectomy: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-07). BMC Cancer 2015; 15: 610.
468. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01717131?term=breast+cancer+lymph+node&rank=11. Consultado por última vez: noviembre de 2016.
469. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02240472?term=breast+cancer+lymph+node&rank=73. Consultado por última vez: noviembre de 2016.
470. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02335957?term=breast+cancer+lymph+node&rank=125. Consultado por última vez: noviembre de 2016.
471. Goyal A and Dodwell D. POSNOC: A Randomised Trial Looking at Axillary Treatment in Women with One or Two Sentinel Nodes with Macrometastases. Clin Oncol 2015; 27: 692-5.
472. Jacobson AF, Asad J, Boolbol SK, Osborne MP, Boachie-Adjei K, Feldman SM. Do additional shaved margins at the time of lumpectomy eliminate the need for re-excision? Am J Surg. 2008; 196: 556–8.
473. Audretsch W, Rezai M, Kolotas C, Zamboglou N, Schnabel T, Bojar H. Tumor-specific inmediate reconstruction in breast cancer patients. Perspect Plast Surg. 1998; 11: 71-106.
474. Acea B, Calvo L, Antolín S, Albaina L, Juaneda M, Santiago P et al. Propuesta de una nueva estrategia terapéutica multidisciplinar en la mujer con cáncer de mama y afectación del ganglio centinela. Cir Esp. 2012; 90(10): 626-33.
475. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB and Morris EA. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. American College of Radiology. 2013.
476. Diéguez P, Fajardo M, López S, Alfaro P, Pensado AP. Abordaje guiado por ultrasonidos de los nervios intercostales en la línea media axilar para cirugía de mama no reconstructiva y de la axila. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2013; 60(7): 365-70

477. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, Tan P, van de Vijver M. 4º Edición. Lyon: IARC Press; 2012. WHO Classification of tumors of the breast.
478. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thûrlimann B and Senn HJ. Meeting Highlights: Updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 3357-65.
479. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. Ann Oncol. 2015; 26: 1533-46.
480. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J et al. SSO-ASTRO Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole Breast Irradiation in Stage I and II Invasive Breast Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014; 88(3):553–64. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.012.
481. Kalbfleisch J and Prentice R. The Statistical Analysis of Failure Time Data. John Wiley and Sons, New York, USA; 1980.
482. Gray RJ. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. The Annals of Statistics. 1988; 16(3): 1141-54.
483. Fine JP, Gray R.J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. JASA. 1999; 94: 496-509
484. Gershon-Cohen J and Forman M. Mammography of cancer. Bull N Y Acad Med. 1964; 40(9): 674-89
485. Reynolds H. The big Squeeze: a social and political history of the controversial mammogram. New York: Cornell University Press; 2012.
486. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding A, Kramer JL, Smith RA and Jemal A. Breast Cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. CA Cancer J Clin. 2016; 66: 31-42
487. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F et al. Breast-Cancer Screening – Viewpoint of the IARC Working Gorup. N Engl J Med. 2015; 372: 2353-8
488. SEER Cancer Statistics Factsheets. Female Breast Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html. Consultado en diciembre 2016.
489. http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/breast-cancer/treatment/statistics-and-outlook-for-breastcancer#stage. Consultado el 28 de abril del 2016.
490. Hennigs A, Riedel F, Gondos A, Sinn P, Schirmacher P, Marmé F et al. Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: a large prospective cohort study. BMC Cancer. 2016; 16: 734.
491. Salvadó MT, Bosh R, Navas N, Pons L, Lejeune M, López C et al. Estudio comparativo de la supervivencia del cáncer de mama según diagnóstico asistencial versus programa de detección precoz. Revista de Senología y Patología Mamaria. 2016; 26(1): 13-8.
492. Autier P, Boniol M, Sullivan R and Boyle P. Observed and Predictive risk of breast cancer death in randomized trials on breast cancer screening. PLOS ONE. 2016; 11(4)
493. http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-survival-by-stage. Consultado el 28 de abril del 2016.
494. Association of European Cancer Leagues. European Union Council Reommendation of Cancer Screening. http://www.europeancancerleagues.org/Consultado por última vez: noviembre de 2016.
495. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L et al. Effectiveness of breast cancer screening: Systematic review and meta-analysis to update the 2009 US preventive Services Task Forse Recommendation. Ann Intern Med. 2016; 164(4): 244-55.
496. Shen Y, Yang Y, Inoue LYT, Munsell MF, Miller AB and Berry DA. Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(16): 1195-203.
497. Sathwara J, Bobdey S and Ganesh B. Breast cancer survival studies in India: a review. Int J Res Med Sci. 2016; 4(8): 3102-8.

498. Flores-Luna L, Salazar-Martínez E, Duarte-Torres RM, Torres-Mejía G, Alonso-Ruíz P y Lazcano-Ponce E. Factores Pronósticos relacionados con la Supervivencia del cáncer de mama. Salud Pública Méx. 2008; 50(2): 119-25.
499. Abdoli G, Bottai M, Sandelin K and Moradi T. Breast cancer diagnosis and mortality by tumor stage and migration background in a nationwide cohort study in Sweden. Breast. 2017; 31: 57-65.
500. García A, Giménez N, Fraile M, González S, Chabrera C, Torras M et al. Survival and clinicopathological characteristics of breast cancer patient according to different tumour sbtypes as determined by hormone receptor and Her2 immunohistichemestry. A single institution survey spanning 1998-2010. 2012; 21(3): 366-73.
501. Puig-Vives M, Sánchez MJ, Sánchez-Cantalejo J, Torrealla-Ramos A, Martos C, Ardanaz E et al. Distribution and prognosis of molecular breast cáncer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study. Gynecol Oncol. 2013; 130(3): 609-14.
502. Bustreo S, Osella-Abate S, Cassoni P, Donadio M, Airoldi M, Pedano F et al. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. Breast Cancer Res Treat. 2016; 157: 363–71.
503. Ferguson NL, Bell J, Heidel R, Lee S, VanMeter S, Duncan L et al. Prognostic Value of Breast Cancer subtype, Ki67 proliferation index, Age and pathologic tumor characteristics on breast cancer survival in Caucasian women. Breast J. 2013; 19(1): 22-30.
504. Møller H, Henson K, Lüchtenborg M, Broggio J, Charman J, Coupland VH et al. Short-term breast cancer survival in relation to ethnicity, stage, grade and receptor status: national cohort study in England. Br J Cancer. *2016;* 115: 1408-15. doi:10.1038/bjc.2016.335
505. Serrano-Gómez SJ, Sanabria-Salas MC, Hernández –Suárez G, García O, Silva C, Romero A et al. High prevalence of Luminal B breast cancer intrinsic subtype in Colombian women. Carcinogenesis. 2016; 37(7): 669-76. doi: 10.1093/carcin/bgw043.
506. Moreno A, López-Menéndez M, de Llano JA, Siesto P and Sánchez T. Análisis de la Supervivencia Libre de Enfermedad en mujeres menores de 45 años con cáncer de mama. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia. 2016; 44(1). DOI: 10.1016/j.gine.2016.06.004.
507. Navarro-Rodríguez E, Díaz-Jiménez N, Ruiz-Rabelo J, Gómez-Luque I, Bascuñana-Estudillo G, Rioja-Torres P et al. Factors Associated With Disease Recurrence in Breast Cancer Patients With Negative Sentinel Lymph Node Biopsy. Clin Breast Cancer. 2016; 16(6): e181-e186. doi: 10.1016/j.clbc.2016.06.013.
508. Oyan B, Güler N, Kars A, Türker A, Altundag MK, Ozisik Y et al. The prognostic factors for local disease free survival and distant disease free survival in stage I-III breast cancer patients treated with adjuvant cyclophosphamide-adriamycin-5-fluorouracil (CAF) chemotherapy. Turkish Journal of Cancer. 2002; 32(3): 92-104.
509. Aalders KC, van Bommel ACM, van alen T, Sonke GS, van Diest PJ, Boersma LJ et al. Contemporary risks of local and regional recurrence and contralateral breast cancer in patients treated for primary breast cancer. EJC. 2016; 63: 118-26.
510. Kim H, Cho J, Kwon SY, Kang SH. Biologic subtype is a more important prognostic factor than nodal involvement in patients with stages I and II breast carcinoma. Ann Surg Treat Res. 2016; 90(1):1-9. doi: 10.4174/astr.2016.90.1.1.
511. Bulte CSE, van der Heiden- van der Loo M and Hennipman A. Axillary recurrence rate after tumour negative and micrometastatic positive sentinel node procedures in breast cancer patients, a population based multicenter study. EJSO. 2009; 35: 25-31.
512. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Rouanet P, Lorca FP, Jacquemier J, Bardou VJ. 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: 1814–22.

513. Lowerly AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. Breast Cancer Res Treat. 2012; 133: 831-41.
514. Jung SY, Shin KH, Kim M, Chung SH, Lee S, Kang HS et al. Tratment factors affecting breast cancer-related lymphedema after systemic chemotherapy and radiotherapy in stage II/III breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2014; 148(1): 91-8. doi: 10.1007/s10549-014-3137-x.
515. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, Zurrida S, Maisonneuve P, Paganelli G, Mazzarol G. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. Ann Surg. 2005; 241: 319–25.
516. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Martino S, Rastogi P, Gralow J, Swain SM. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 3744-52.
517. Langer I, Zuber M, Marti WR, Oertli D, Torhorst J, Harder F. Upstaging of breast cancer patients with PT1 tumours by detection of micrometastasis in sentinel lymph node biopsy (SLND). European Journal of Cancer. 2001; 37: 180
518. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Rouanet P, Lorca FP, Jacquemier J, Bardou VJ. 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: 1814–22.
519. Meretoja TJ, Leidenius MH, Heikkilä PS, Boross G, Sejben I, Regitnig P et al. International multicenter tool to predict the risk of nonsentinel node metastases in breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2012; 104: 1888–96.
520. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, Zurrida S, Maisonneuve P, Paganelli G, Mazzarol G. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. Ann Surg. 2005; 241: 319–25.
521. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP, Julian TB, Mamounas EP, Wolmark N. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. N Engl J Med. 2011; 364: 412–21.
522. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrida S et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. J Natl Cancer Inst. 1999; 91(4): 368-73.
523. Tallet A, Lambaudie E, Cohen M, Minsat M, Bannier M, Resbeut M et al. Locoregional treatment of early breast cancer with isolated tumor cells or micrometastases on sentinel lymph node biopsy. World J Clin Oncol. 2016; 7(2): 243–52. doi: 10.5306/wjco.v7.i2.243
524. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, de Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. J Clin Oncol. 2010; 28: 2868–73.
525. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A and Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection?Ann Surg. 1999; 229(4): 536–41.
526. Solá M. Micrometástasis en el ganglio centinela axilar por cáncer de mama ¿Es necesaria la linfadenectomía axilar completa? Tesis Doctoral. 2013.
527. Boler DE1, Uras C, Ince U and Cabioglu N. Factors predicting the non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases. Breast. 2012; 21(4): 518-23. doi:10.1016/j.breast.2012.02.012.
528. Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. Br J Surg. 2004; 91(10): 1245-52.

529. Van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OE, Oldenburg HS, Rutgers EJ, Kroon BB: Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. Cancer. 2006; 107(3): 467-71.
530. Rivers AK, Griffith KA, Hunt KK, Degnim AC, Sabel MS, Diehl KM et al. Clinicopathologic features associated with having four or more metastatic axillary nodes in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. Ann Surg Oncol. 2006; 13(1): 36-44.
531. Friedman D, Gipponi M, Murelli F, Meszaros P, Solari N, Massa M et al. Predictive factors of non-sentinel lymph node involvement in patients with invasive breast cancer and sentinel node micrometastases. Anticancer Res. 2013; 33(10): 4509-14.
532. Boler DE1, Uras C, Ince U and Cabioglu N. Factors predicting the non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases. Breast. 2012; 21(4): 518-23. doi: 10.1016/j.breast.2012.02.012.
533. van la Parra RF, Peer PG, Ernst MF and Bosscha K. Meta-analysis of predictive factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN. Eur J Surg Oncol. 2011; 37(4): 290-9. doi: 10.1016/j.ejso.2011.01.006.
534. Bolster MJ, Peer PG, Bult P, Thunnissen FB, Schapers RF, Meijer JW, Strobbe LJ et al. Risk factors for non-sentinel lymph node metastases in patients with breast cancer. The outcome of a multi-institutional study. Ann Surg Oncol. 2007; 14(1): 181-9.
535. Ozmen V, Karanlik H, Cabioglu N, Igci A, Kecer M, Asoglu O et al. Factors predicting the sentinel and non-sentinel lymph node metastases in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2006; 95(1): 1-6.
536. Peg V, Sansano I, Vieites B, Bernet L, Cano R, Córdoba A et al. Role of total tumor load of sentinel lymph node on survival in early breast cancer patients. Breast. 2017; 33: 8-13.
537. Caretta-Weyer H, Greenberg CG, Wilke LG, Wiss J, LoConte NK, Decker M et al. Impact of the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 trial on clinical management of the axilla in older breast cancer patients: a SEER-medicare analysis. Ann Surg Oncol. 2013; 20(13): 4145-52. doi: 10.1245/s10434-013-3193-1.
538. Caudle AS, Hunt KK, Tucker SL, Hoffman K, Gainer SM, Lucci A et al. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011: Impact on Surgeon Practice Patterns. Ann Surg Oncol. 2012; 19(10): 3144–51.
539. Joyce DP, Lowery AJ, McGrath-Soo LB, Downey E, Kelly L, O'Donoghue GT et al. Management of the axilla: has Z0011 had an impact? Ir J Med Sci. 2016;185(1):145-9. doi: 10.1007/s11845-015-1246-0.
540. Acea B, García A, Cereijo C, Rey R, Santiago P Calvo L et al. Repercusión de los criterios ACOSOG Z0011 sobre la indicación de la linfadenectomía axilar y el control locorregional en mujeres con ganglio centinela metastásico. Resultados preliminares tras cuatro años de aplicación clínica. Rev Senol Patol Mamar. 2015; 28: 105-12. DOI: 10.1016/j.senol.2015.04.002.
541. Mazouni C, Reitsamer R, Rimareix F, Stranzl H, Uzan C, Garbay JR, Delaloge S, Peintinger F. The positive non-sentinel status is not the main decisional factor for chemotherapy assignment in breast cancer with micrometastatic disease in the sentinel lymph node. J Surg Oncol. 2012; 106: 703-7.
542. Agresti R, Martelli G, Sandri M, Tagliabue E, Carcanglu ML, Maugeri I et al. Axillary Lymph node dissection versus no dissection in patients with T1N0 breast cancer. A randomized Clinical trial (INT09/98). Cancer. 2014; 120: 885-93.
543. Deutsch M, Land SR, Begovic M, Wieand HS, Wolmark N, Fisher B. The incidence of lung carcinoma after surgery for breast carcinoma with and without postoperative radiotherapy. Results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) clinical trials B-04 and B-06. *Cancer*. 2003; 98: 1362-8
544. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 2013; 368(11): 987-98. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.

ANEXOS

Anexo I. Consentimiento Informado - Castellano

HOJA DE INFORMACIÓN A LA PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: "EVALUACIÓN DE LA ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA DE LA AXILA EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA DURANTE EL PERIODO 1999-2015. ANÁLISIS DE SU IMPACTO EN LA MORBILIDAD, CONTROL LOCORREGIONAL y SUPERVIVENCIA "

INVESTIGADOR: Dra. María Alejandra García Novoa
Unidad de Mama
Servicio de Cirugía General y del Aparto Digestivo
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio se está realizando en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del equipo investigador, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que sean necesarias para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomarse el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Vd. puede decidir no participar, o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que Vd. tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El objetivo de esta investigación es analizar y comparar los diferentes procedimientos quirúrgicos que se han realizado desde el año 2000 hasta el 2014 para el estudio de extensión del cáncer de mama a la axila.

La idea principal es determinar la repercusión en la calidad de vida y las posibilidades de recaída de enfermedad local de las diferentes técnicas.

Intentamos incluir el mayor número de pacientes, para tener una representación lo más próxima a la realidad de la probabilidad de recaída local del cáncer de mama.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

La selección de las personas invitadas a participar depende de unos criterios que están descritos en el protocolo de la investigación. Estos criterios sirven para seleccionar a la población en la que se responderá el interrogante de la investigación. Vd. está invitado a participar porque cumple esos criterios. Se espera que participen 1300 pacientes en este estudio.

¿En qué consiste mi participación?

Su participación en este estudio no cambiará la indicación en la técnica quirúrgica y los tratamientos indicados para su enfermedad. Tampoco supondrá la realización de pruebas adicionales, ni visitas extraordinarias. Haremos seguimiento de su enfermedad en las consultas habituales o a través de la revisión de historia clínica electrónica, durante un período aproximado de 10 años.

Por tanto, recalcamos que no cambiaremos la práctica clínica habitual por ser participante de este estudio.

El promotor o el investigador pueden decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o interrumpir su participación por aparición de nueva información relevante, por motivos de seguridad, o por incumplimiento de los procedimientos de estudio.

¿Qué riesgos o inconvenientes tiene?

Por participar en este estudio no estará sometido a ningún riesgo añadido, ya que no realizaremos intervenciones quirúrgicas diferentes o adicionales, ni será necesaria la realización de pruebas extraordinarias.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que Vd. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre las recaídas locoregionales en el cáncer de mama. En el futuro, es posible que estos

descubrimientos sean de utilidad para conocer mejor las enfermedades y quizás puedan beneficiar a personas como Vd., pero no se prevén aplicaciones inmediatas de ellos.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si Vd. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio. Estos resultados pueden no tener aplicación clínica ni una interpretación clara, por lo que, si quiere disponer de ellos, deberían ser comentados con el médico del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los pacientes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento, Vd. podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos.

Sólo el equipo investigador, los representantes del promotor y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros la información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Ni usted ni el investigador recibirán retribución específica por el estudio.

¿Quién me puede dar más información?

Puede contactar con: Dra. García Novoa en el teléfono 981130404.

Muchas gracias por su colaboración.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: EVALUACIÓN DE LA ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA DE LA AXILA EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA DURANTE EL PERIODO 1999-2015. ANÁLISIS DE SU IMPACTO EN LA MORBILIDAD, CONTROL LOCORREGIONAL Y SUPERVIVENCIA

Yo, _____

- He leído la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, he podido hablar con la Dra. García Novoa o un investigador del equipo y hacerle todas las preguntas sobre el estudio necesarias para comprender sus condiciones y considero que he recibido suficiente información sobre el estudio. ☐
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos. ☐
- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante. ☐
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio. ☐

La participante, El/la investigador/a,

Fdo.: **Fdo.:**

Fecha: **Fecha:**

Anexo II. Consentimiento Informado - Gallego

FOLLA DE INFORMACIÓN Á PARTICIPANTE NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: "AVALIACIÓN DA ESTADIFICACIÓN CIRÚRXICA DA AXILA EN MULLERES CON CANCRO DE MAMA DURANTE O PERÍODO 1999-2015. ANÁLISE DO SEU IMPACTO NA MORBILIDADE, CONTROL LOCORREXIONAL E SUPERVIVENCIA "

INVESTIGADORA: Dra. María Alejandra García Novoa
Unidade de Mama
Servizo de Cirurxía Xeral e do Aparato Dixestivo
Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña

Este documento ten por obxecto ofrecerlle información sobre un **estudo de investigación** no que se lle invita a participar. Este estudo estase realizando no Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) e foi aprobado polo Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Se decide participar no mesmo, debe recibir información personalizada do equipo investigador, **ler antes este documento** e facer todas as preguntas que sexan necesarias para comprender os detalles sobre o mesmo. Se así o desexa, pode levar o documento, consultalo con outras persoas, e tomarse o tempo necesario para decidir se participar ou non.

A participación neste estudo é completamente **voluntaria**. Vostede pode decidir non participar, ou, se acepta facelo, cambiar de parecer retirando o consentimento en calquera momento sen obrigación de dar explicacións. Asegurámoslle que esta decisión non afectará á relación co seu médico nin á asistencia sanitaria á que Vostede ten dereito.

Cal é o propósito do estudio?

O obxectivo desta investigación é analizar e comparar os diferentes procedementos cirúrxicos que se veñen realizando desde o ano 2000 ata o 2014 para o estudo de extensión do cancro de mama á axila.

A idea principal é determinar a repercusión na calidade de vida e as posibilidades de recaída de doenza local das diferentes técnicas.

Intentamos incluír o maior número de doentes, para ter unha representación o máis próxima á realidade da probabilidade de recaída local do cancro de mama.

Por que me ofrecen participar a min?

A selección das persoas invitadas a participar depende duns criterios que están descritos no protocolo da investigación. Estes criterios serven para seleccionar á poboación na que se responderá o interrogante da investigación. Vostede está invitado a participar porque cumpre eses criterios. Espérase que participen 1300 pacientes neste estudo.

En que consiste a miña participación?

A súa participación neste estudo non cambiará a indicación na técnica cirúrxica e os tratamentos indicados para a súa doenza. Tampouco suporá a realización de probas adicionais, nin visitas extraordinarias. Faremos seguimento da súa doenza nas consultas habituais ou a través da revisión de historia clínica electrónica, durante un período aproximado de 10 anos.

Polo tanto subliñamos que non cambiaremos a práctica clínica habitual por ser participante deste estudo.

O promotor ou o investigador poden decidir finalizar o estudo antes do previsto ou interromper a súa participación por aparición de nova información relevante, por motivos de seguridade, ou por incumprimento dos procedementos de estudo.

Que riscos ou inconvenientes ten?

Por participar neste estudo non estará sometido a ningún risco engadido, xa que non realizaremos intervencións cirúrxicas diferentes ou adicionais, nin será necesaria a realización de probas extraordinarias.

Obterei algún beneficio por participar?

Non se espera que Vostede obteña beneficio directo por participar no estudo. A investigación pretende descubrir aspectos descoñecidos ou pouco claros sobre as recaídas locorrexionais no cancro de mama. No futuro, é posible que estes

descubrimentos sexan de utilidade para coñecer mellor as enfermidades e quizá poidan beneficiar a persoas coma Vostede, pero non se prevén aplicacións inmediatas deles.

Recibirei a información que se obteña do estudo?

Se Vostede o desexa, facilitaráselle un resumo dos resultados do estudo.

Estes resultados poden non ter aplicación clínica nin unha interpretación clara, polo que, se quere dispor deles, deberían ser comentados co médico do estudo.

Publicaranse os resultados deste estudo?

Os resultados deste estudo serán remitidos a publicacións científicas para a súa difusión, pero non se transmitirá ningún dato que poida levar á identificación dos pacientes.

Como se protexerá a confidencialidade dos meus datos?

O tratamento, comunicación e cesión dos seus datos farase conforme ao disposto pola Lei Orgánica 15/1999, de 13 de decembro, de protección de datos de carácter persoal. En todo momento, Vostede poderá acceder aos seus datos, corrixilos ou cancelalos.

Só o equipo investigador, os representantes do promotor e as autoridades sanitarias, que teñen o deber de gardar a confidencialidade, terán acceso a todos os datos recollidos polo estudo. Poderase transmitir a terceiros a información que non poida ser identificada. No caso de que algunha información sexa transmitida a outros países, realizarase cun nivel de protección dos datos equivalente, como mínimo, ao esixido pola normativa do noso país.

Existen intereses económicos neste estudo?

Vostede y o investigador non recibirán retribución pola dedicación ao estudo.

Quen me pode dar máis información?

Pode contactar con: Dra. García Novoa no teléfono 981130404.

Moitas grazas pola súa colaboración.

DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: EVALUACIÓN DA ESTADIFICACIÓN CIRÚRXICA DA AXILA EN MULLERES CON CANCRO DE MAMA DURANTE EL PERÍODO 1999-2015. ANÁLISE DO SEU IMPACTO NA MORBILIDADE, CONTROL LOCORREXIONAL E SUPERVIVENCIA

Eu, _____

- Lin a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden falar coa Dra. García Novoa ou un investigador do equipo e facerlle todas as preguntas sobre o estudo necesarias para comprender as súas condicións e considero que recibín suficiente información sobre o estudo. ☐
- Comprendo que a miña participación é voluntaria, e que podo retirarme do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos meus coidados médicos. ☐
- Accedo a que se utilicen os meus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante. ☐
- Presto libremente a miña conformidade para participar no estudo. ☐

A participante, O/a investigador/a,

Asdo.: **Asdo.:**

Data: **Data:**

Anexo III. Documento del Comité de Ética

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral

Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia
Edificio Administrativo de San Lázaro
15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tlf: 881 546425 Fax: 881 541804
ceic@sergas.es

galicia

DICTAMEN DEL COMITÉ AUTONÓMICO DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 24/04/2014 el estudio:

Título: Evaluación de la estadificación quirúrgica de la axila en mujeres com cáncer de mama durante el periodo 2000-2014. Análisis de su impacto en la morbilidad, control locorregional, supervivencia y utilización de los recursos sanitarios
Promotor: Mª Alejandra García Novoa
Código del Promotor: SENTINA 00-14
Código de Registro CAEI de Galicia: 2014/140

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, y la Circular nº 07 / 2004, investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
C.H.Universitario de A Coruña	Mª Alejandra García Novoa

En Santiago de Compostela, a 29 de abril de 2014
La Secretaria

Paula M. López Vázquez

Anexo IV. Difusión de los Conocimientos.

Publicaciones en Revista

- Acea-Nebril B, Cereijo-Garea C, García-Novoa A, Varela-Lamas C, Builes-Ramírez S, Bouzón-Alejandro A et al. The role of oncoplastic breast reduction in the conservative management of breast cancer: Complications, survival, and quality of life. J Surg Oncol. 2017. doi: 10.1002/jso.24550. *Factor de impacto: 3.2; Q1*
- García Novoa A, Acea Nebril B, Díaz I, Builes Ramírez S, Varela C, Cereijo C, Mosquera Oses J, López Calviño B and Seoane Pillado MT. Radioterapia axilar en la cirugía conservadora del cáncer de mama en estadio temprano (Estadio I y II). Cir Esp. 2016; 94:331-8. *Factor de Impacto: 1; Q3*
- García Novoa A and Acea Nebril B. Controversies in Axillary Treatment of Breast Cancer Patients and Metastatic Sentinel Lymph Node. J Cancer Sci Ther 2016; 8: 066-068. doi: http://dx.doi.org/10.4172/1948-5956.1000392. *Factor de Impacto: 0.45; Q3*
- Acea-Nebril B, García-Novoa A, Santiago-Freijanes P y Mosquera Oses J. Micrometástasis del ganglio centinela en mujeres con carcinoma ductal in situ. Falsos positivos del método OSNA (One-step nucleic acid amplification)?. Cir Esp. 2016; 94(2):121-122. *Factor de Impacto: 1; Q3*
- Acea Nebril B, García Novoa A, Cereijo Garea C, Rey Villar R, Santiago Freijanes P, Calvo Martínez L et al. Repercusión de los criterios ACOSOGZ0011 sobre la indicación de la linfadenectomía axilar y el control locorregional en mujeres con ganglio centinela metastásico. Resultados preliminares tras cuatro años de aplicación clínica. Rev Senol Patol Mamar. 2015;28: 105-12. *Factor de impacto: 0.1; Q4*

Comunicaciones en Congresos

AECIMA 2016. Las Palmas de Gran Canarias, mayo 2016

- García Novoa A, Acea Nebril B, Díaz I, Builes S, Varela C, Cereijo C y Mosquera J. Criterios selectivos para la radioterapia axilar en la cirugía conservadora del cáncer de mama en mujeres con un carcinoma de mama y afectación ganglionar N1. Comunicación Oral.
- García Novoa A, Acea Nebril B, Builes Ramírez S, Cereijo C, Varela Lamas C y Mosquera J. Supresión de la Linfadenectomía Axilar en mujeres con un carcinoma infiltrante de mama y afectación metastásica del ganglio centinela. Nuestra experiencia durante el periodo 2010-2016. Comunicación Oral.

1º Congreso Español de la Mama. Madrid, España. Octubre 2013

- García Novoa A, Acea Nebril B, Santiago P, Calvo L, Antolin S y Albaina L. Repercusiones de los Criterios de ACOSOG Z0011 sobre la Indicación de la Linfadenectomía Axilar y el Control Locorregional en Mujeres con Ganglio Centinela Metastásico. Resultados Preliminares de Tres años de Aplicación Clínica. Comunicación Oral. PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL

INDICE DE TABLAS

Páginas

Tabla 1. Sindromes Genéticos asociados a Cáncer de Mama 42
Tabla 2. Clasificación de los subtipos tumorales 48
Tabla 3. Clasificación clínica del Tamaño Tumoral de la 7º edición del AJCC 51
Tabla 4. Clasificación clínica del estado ganglionar según la 7º edición del AJCC 52
Tabla 5. Clasificación patológica de la afectación ganglionar según la 7º edición de la AJCC .. 53
Tabla 6. Clasificación de la afectación metástasica según la 7º edición de la AJCC 54
Tabla 7. Estadificación TNM del Cáncer de Mama según la 7º Edición de la AJCC y Supervivencia Global a los 5 años 54
Tabla 8. Plataformas genéticas utilizadas en cáncer de mama 56
Tabla 9. Estudios de validación de la biopsia de ganglio centinela 72
Tabla 10. Estudios publicados sobre recaída axilar 73
Tabla 11. Factores de Riesgo para el desarrollo de un Linfedema en pacientes tratadas por un carcinoma de mama 95
Tabla 12. Ensayos Clínicos que analizan el impacto de la linfadenectomía axilar sobre la supervivencia global 107
Tabla 13. Metanálisis sobre el tratamiento de la axila en pacientes con afectación metastásica del ganglio centinela 109
Tabla 14. Ensayos clínicos que analizan el impacto de la radioterapia axilar sobre la supervivencia global y libre de enfermedad 113
Tabla 15. Tratamiento axilar indicado según afectación ganglionar 114
Tabla 16. Estudios de validación de la biopsia de ganglio centinela en pacientes con quimioterapia neoadyuvante 120
Tabla 17. Metanálisis sobre la biopsia de ganglio centinela en pacientes con quimioterapia neoadyuvante 122
Tabla 18. Ensayos clínicos en marcha sobre la omisión de la biopsia de ganglio centinela en pacientes con axila clínicamente negativa 125
Tabla 19. Ensayos clínicos en marcha sobre la omisión de la linfadenectomía axilar en pacientes con una mastectomía y afectación ganglionar 125
Tabla 20. Ensayos clínicos en marcha sobre la radioterapia axilar en pacientes con afectación ganglionar sin una linfadenectomía axilar 126
Tabla 21. Ensayos clínicos pendiente de publicación sobre tratamiento de la axila en pacientes con quimioterapia neoadyuvante 127
Tabla 22. Criterios de inclusión y exclusión de las pacientes a estudio 138
Tabla 23. Indicaciones de las principales técnicas oncoplásticas conservadoras 145

Tabla 24. Clasificación sonográfica de los ganglios linfáticos de Bedi 150
Tabla 25. Técnicas anestésicas regionales según procedimiento quirúrgico 151
Tabla 26. Clasificación Nottingham para el grado histológico 152
Tabla 27. Subtipos tumorales según St Gallen 2013 153
Tabla 28. Indicaciones de Radioterapia 155
Tabla 29. Características clínicas de las pacientes según grupo a estudio 167
Tabla 30. Características quirúrgicas según grupo a estudio 169
Tabla 31. Causas de linfadenecotmía axilar 169
Tabla 32. Características patológicas según grupo a estudio 170
Tabla 33. Tratamientos adyuvantes por grupo a estudio 171
Tabla 34. Demoras entre tratamientos 172
Tabla 35. Número y porcentaje de pacientes con linfadenectomía axilar por año 174
Tabla 36. Número de ganglios axilares resecados y ganglios metastásicos por año según grupo a estudio 185
Tabla 37. Análisis de Regresión de Cox de Supervivencia Global 192
Tabla 38. Estudio de Supervivencia Específica de Cáncer de Mama 194
Tabla 39. Estudio de Riesgo Competitivo 195
Tabla 40. Análisis de Regresión de Cox de Supervivencia Libre de Enfermedad 197
Tabla 41. Eventos Ocurridos durante el Seguimiento 198
Tabla 42. Pacientes con Recaída Axilar 198
Tabla 43. Análisis de Regresión de Cox para Supervivencia Global en pacientes con afectación ganglionar N1 y cirugía primaria 201
Tabla 44. Eventos ocurridos durante el seguimiento en pacientes N1 según linfadenectomía axilar 202
Tabla 45. Eventos ocurridos durante el seguimiento en pacientes N1 según tratamiento axilar 202
Tabla 46. Análisis de Regresión de Cox para Supervivencia Global en cirugía conservadora con afectación ganglionar N1 204
Tabla 47. Características clinicopatológicas de las pacientes con cirugía conservadora y afectación ganglionar N1 según radioterapia axilar 205
Tabla 48. Eventos ocurridos durante el seguimiento en pacientes con cirugía conservadora y N1 según radioterapia axilar 206
Tabla 49. Estudio Univariante Supervivencia Global en mastectomía con afectación ganglionar N1 206
Tabla 50. Características Clinicopatológicas de pacientes con mastectomía y afectación N1 según radioterapia axilar 208
Tabla 51. Eventos ocurridos durante el seguimiento en pacientes con mastectomía y N1 208

Tabla 52. Análisis de Regresión de Cox para Supervivencia Global en pacientes N1 con quimioterapia neoadyuvante …… 209
Tabla 53. Análisis de Regresión de Cox para Supervivencia Libre de Enfermedad en pacientes con afectación ganglionar N1 después de quimioterapia neoadyuvante …… 210
Tabla 54. Eventos ocurridos durante el seguimiento en pacientes N1 con Neoadyuvancia …. 210
Tabla 55. Estudio Univariante de afectación axilar …… 213
Tabla 56. Estudio Multivariante de afectación axilar …… 214
Tabla 57. Estudio Univariante afectación de ganglios no-centinelas …… 215
Tabla 58. Estudio Multivariante de afectación de ganglios no-centinelas …… 216
Tabla 59. Estudio Univariante de la afectación de la grasa axilar en pacientes que no cumplen Criterios ACOSOG Z0011 …… 216
Tabla 60. Causas de linfdenectomía axilar en los pacientes que no cumplen los Criterios ACOSOG Z0011 …… 216
Tabla 61. Estudio Univariante de la Afectación de la Grasa Axilar en Pacientes con Mastectomía que no cumplen Criterios IBCSG 23-01 …… 217
Tabla 62. Relación linfedemas y Linfadenectomías Axilares fútiles …… 219
Tabla 63. Análisis de Regresión de Cox para Linfedema …… 224

INDICE DE FIGURAS

Páginas

Figura 1. Musculatura del espacio intercostal 7
Figura 2. Vascularización de la mama 8
Figura 3. Inervación de la mama 9
Figura 4. Anatomía de la glándula mamaria 10
Figura 5. Segmentos Mamarios 13
Figura 6. Región axilar con sus límites y contenido 15
Figura 7. Arteria Axilar y sus ramas 16
Figura 8. Comunicación de los plexos linfáticos en la glándula mamaria 20
Figura 9. Drenjae linfático de la mama 21
Figura 10. Clasificación TNM para el tumor primario (T) 51
Figura 11. Algoritmo para la estadificación axilar. Traducción y modificación del algoritmo de recomendaciones de la guía clínica de NCCN 2016 68
Figura 12. Algoritmo de la estrategia terapéutica de la axila en mujeres con cirugía primaria conservadora 102
Figura 13. Algoritmo de tratamiento axilar en pacientes con una mastectomía primaria 103
Figura 14. Algoritmo de decisión de tratamiento axilar en Neoadyuvancia 104
Figura 15. Algoritmo del circuito asistencial de las pacientes con cirugía primaria 136
Figura 16. Algoritmo del circuito asistencial de las pacientes con quimioterapia neoadyuvante 137
Figura 17. Selección de pacientes y grupos a estudio 140
Figura 18. Algoritmo de decisión quirúrgica 141
Figura 19. Procedimiento de estadificación axilar en pacientes con cirugía primaria en cada período 147
Figura 20. Distribución de pacientes por localización del tumor en la mama 168
Figura 21. Distribución de pacientes según tipo de cirugía de mama 168
Figura 22. Porcentaje de tratamientos adyuvantes 171
Figura 23. Porcentaje de tratamientos radioterápico según grupo a estudio 172
Figura 24. Porcentaje de tratamiento sistémico según grupo a estudio 172
Figura 25. Evolución anual de la linfadnectomía axilar, linfadenectomías axilares fútiles, ganglios centinelas metastásicos sin linfadenectomía axilar y reintervenciones por ganglio centinela metastásico 175
Figura 26. Curva Joinpoint del porcentaje de linfadenectomías axilares fútiles anuales 175
Figura 27. Curva Joinpoint del porcentaje de linfadenectomías axilares omitidas con ganglio centinela metastatizado por año 176

Figura 28. Porcentaje de micrometástasis del ganglio centinela y de reintervención para linfadenectomía axilar por biopsia de ganglio centinela metastásico ……. 176
Figura 29. Cirugía Primaria Conservadora. Evolución anual de la linfadnectomía axilar, linfadenectomías fútiles y de ganglios Centinelas positivos sin linfadenectomía axilar …… 177
Figura 30. Cirugía Primaria Conservadora. Curva Joinpoint del porcentaje de linfadenectomías axilares sin afectación por año …… 178
Figura 31. Cirugía Primaria Conservadora. Curva Joinpoint del porcentaje de linfadenectomías axilares omitidas con ganglio centinela metastásico por año …… 178
Figura 32. Mastectomía Primaria. Evolución anual de la linfadnectomía axilar, linfadenectomías fútiles y de ganglios centinelas metastatizados sin linfadenectomía axilar 179
Figura 33. Mastectomía Primaria. Curva Joinpoint del porcentaje de linfadenectomías axilares omitidas con ganglio centinela metastássico por año ……. 180
Figura 34. Mastectomía Primaria. Curva Joinpoint del porcentaje de linfadenectomías axilares fútiles por año …… 180
Figura 35. Cirugía Conservadora después de Quimioterapia Neoadyuvante. Evolución anual de la linfadnectomía axilar, linfadenectomías fútiles y de ganglios centinelas positivos sin linfadenectomía axilar ……. 181
Figura 36. Cirugía Conservadora después de Quimioterapia Neoadyuvante. Curva Joinpoint del porcentaje de linfadenectomías axilares fútiles por año …… 182
Figura 37. Mastectomía después de quimioterapia Neoadyuvante. Evolución anual de la linfadnectomía axilar, linfadenectomías fútiles y de ganglios centinelas positivos sin linfadenectomía axilar ……. 183
Figura 38. Evolución anual de la media de ganglios axilares resecados y metastásicos …….. 184
Figura 39. Cirugía Primaria Conservadora. Evolución anual de la media de ganglios axilares resecados y metastásicos ……. 186
Figura 40. Mastectomía Primaria. Evolución anual de la media de ganglios axilares resecados y metastásicos ……. 186
Figura 41. Cirugía Conservadora después de Quimioterapia Neoadyuvante. Evolución anual de la media de ganglios axilares resecados y metastásicos ……. 187
Figura 42. Mastectomía después de Quimioterapia Neoadyuvante. Evolución anual de la media de ganglios axilares resecados y metastásicos ……. 187
Figura 43. Supervivencia Global según el perfil molecular …… 190
Figura 44. Supervivencia Global según el número de ganglios axilares metastásicos …… 190
Figura 45. Supervivencia Global en N1 según el período a estudio …… 191
Figura 46. Supervivencia Global según el método diagnóstico …… 191
Figura 47. Curva de Riesgos Competitivos …… 193

Figura 48. Curva de Supervivencia Global en pacientes con cirugía conservadora y

afectación axilar N1 según linfadenectomía axilar ……. 203
Figura 49. Curva de Supervivencia Global en pacientes con cirugía conservadora y afectación axilar N1 según radioterapia axilar …….. 203
Figura 50. Curva de Supervivencia Global en pacientes con mastectomía y afectación axilar N1 según linfadenectomía axilar …… 207
Figura 51. Curva de Supervivencia Global en pacientes con mastectomía y afectación axilar N1 según radioterapia axilar …….. 207
Figura 52. Curva de Incidencia Actuarial de Linfedemas …… 219
Figura 53. Curva actuarial de Linfedemas según linfadenectomía axilar …… 220
Figura 54. Curva actuarial de Linfedemas según radioterapia axilar …… 220
Figura 55. Curva dactuarial de Linfedemas según tratamiento de la axila …….. 221

View publication stats